

• 论 著 •

ACA、TIMP-1、25(OH)D 水平与急性脑梗死患者病情严重程度及预后的关系研究

刘美玲,许志伟[△]

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院急诊科,福建漳州 363000)

摘 要:目的 探究抗心磷脂抗体(ACA)、金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMP-1)、25 羟基维生素 D[25(OH)D]水平与急性脑梗死(ACI)患者病情严重程度及预后的关系。方法 选择 2015 年 3 月至 2018 年 3 月的 334 例 ACI 患者作为 ACI 组,选择同期体检健康者 60 例作为对照组。使用美国国立卫生研究院卒中量表评分按照患者病情严重程度将 ACI 患者分为轻度、中度和重度 3 组。根据神经功能恢复程度分析预后,并分析 ACA、TIMP-1、25(OH)D 水平与 ACI 患者病情严重程度及预后的关系。结果 ACI 组入院时血清中 ACA 和 TIMP-1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ACI 组血清 25(OH)D 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。中度和重度患者血清 ACA、TIMP-1 水平明显高于轻度患者,重度患者血清 ACA、TIMP-1 明显高于中度患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。中度和重度患者血清 25(OH)D 水平明显低于轻度患者,重度患者血清 25(OH)D 水平明显低于中度患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同预后的患者血清 ACA、TIMP-1、25(OH)D 水平差异均有统计学意义($P<0.05$),ACA 和 TIMP-1 水平升高与较差的预后有关($P<0.05$),而较低水平的 25(OH)D 与较差的预后有关($P<0.05$)。结论 ACI 患者血清中 ACA、TIMP-1 水平升高,25(OH)D 水平降低,并且高水平的 ACA、TIMP-1 和低水平的 25(OH)D 与更严重的病情和更差的预后有关。

关键词:急性脑梗死; 抗心磷脂抗体; 金属蛋白酶组织抑制因子 1; 25 羟基维生素 D

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.24.016

中图法分类号:R743

文章编号:1673-4130(2020)24-3007-04

文献标识码:A

Study on the relationship between the expression of ACA, TIMP-1, 25(OH)D and the severity and prognosis of patients with ACI

LIU Meiling, XU Zhiwei[△]

(Department of Emergency, the 909 Hospital of the Joint Service Support Force of the People's Liberation Army, Zhangzhou, Fujian 363000, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between the expression of anticardiolipin antibody (ACA), tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D] and the severity and prognosis of patients with acute cerebral infarct (ACI). **Methods** A total of 334 patients with ACI from March 2015 to March 2018 were selected as the research subjects, 60 healthy subjects were selected as control group. The NIH Stroke Scale score was used to classify ACI patients as mild, moderate, and severe according to their severity. The prognosis was analyzed according to the degree of neural function recovery. The relationship between the levels of ACA, TIMP-1, 25(OH)D and the severity and prognosis of ACI patients were analyzed. **Results** The serum levels of ACA and TIMP-1 in the ACI group at admission were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum 25(OH)D level in the ACI group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum ACA and TIMP-1 in moderate and severe patients were significantly higher than those in mild patients, and the level of serum ACA and TIMP-1 in severe patients were significantly higher than those in moderate patients, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum 25(OH)D level in moderate and severe patients were significantly lower than that in the mild patients and the serum 25(OH)D level in the severe patients was significantly higher than that in the moderate patients, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were significant

作者简介:刘美玲,女,住院医师,主要从事急诊内科学、急诊外科学和重症医学方向的研究。 [△] **通信作者:**E-mail:410378577@qq.com。

本文引用格式:刘美玲,许志伟. ACA、TIMP-1、25(OH)D 水平与急性脑梗死患者病情严重程度及预后的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(24): 3007-3010.

differences in serum ACA, TIMP-1, 25(OH)D levels in patients with different prognosis ($P<0.05$), the increase of ACA and TIMP-1 was associated with poor prognosis ($P<0.05$), lower levels of 25(OH)D was associated with poor prognosis ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of ACA and TIMP-1 increase and 25(OH)D level decrease in ACI patients, and high levels of ACA, TIMP-1 and low level of 25(OH)D are associated with more severe disease and worse prognosis.

Key words: acute cerebral infarct; anticardiolipin antibody; tissue inhibitor of metalloproteinases 1; 25 hydroxyvitamin D

急性脑梗死(ACI)的发生会引起炎症反应并影响神经功能,研究认为抗心磷脂抗体(ACA)与中枢神经系统的损伤和炎症反应相关,并且参与了痴呆的发病过程^[1]。并且有研究发现,经过治疗,ACI 患者认知功能的提高与 ACA 水平降低有关^[2],但是 ACA 与 ACI 病情和预后的关系尚不清楚。ACI 诱发的炎症级联反应激活会通过影响金属蛋白酶破坏基底膜和细胞外基质,金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMP-1)会通过金属蛋白酶参与 ACI 的病理进展^[3-4]。有研究报道,维生素 D 的缺乏可能是引起 ACI 的危险因素,且 25 羟基维生素 D[25(OH)D]与 ACI 患者的梗死体积有关^[5]。本文主要分析 ACA、TIMP-1、25(OH)D 水平与 ACI 患者病情严重程度及预后的关系,为临床更好地治疗 ACI 提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 3 月至 2018 年 3 月来本院诊治的 334 例 ACI 患者作为 ACI 组,其中男 194 例,女 140 例;年龄 42~70 岁,平均(61.18±3.27)岁。选择同期体检健康者 60 例作为对照组,其中男 33 例,女 27 例;年龄 40~69 岁,平均(60.42±3.18)岁。两组研究对象的年龄、性别比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,本次研究已经通过本院伦理委员会批准。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)年龄 40~70 岁;(2)符合 ACI 的诊断标准;(3)从发病到治疗的时间小于 24 h;(4)首次发病;(5)患者或其直系亲属知情同意。排除标准:(1)合并其他颅内疾病或精神疾病;(2)合并身体其他部位感染;(3)合并血液学疾病;(4)患有恶性肿瘤;(5)哺乳或妊娠期。

1.3 检测指标和方法 分别在患者入院时采集外周静脉血 10 mL,静置后在 4℃下离心 10 min(2 000 r/min),吸取上层血清在-80℃下统一保存和检测。采用酶联免疫吸附试验法(试剂盒来自中国碧云天公司),按照试剂盒说明书加入试剂,通过酶标仪(赛默飞公司)检测 ACA、TIMP-1、25(OH)D 的水平。

1.4 ACI 患者病情严重程度判断标准 根据参考文献[6]使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,按照患者病情严重程度将 ACI 患者分为轻度、中度和重度 3 组。轻度为 NIHSS<4 分,中度为 NIHSS 4~15 分,重度为 NIHSS>15 分。

1.5 ACI 患者预后判断标准 根据参考文献[6],以

及神经功能恢复程度分析预后,NIHSS 降低>90%且病残分级为 0 级为基本治愈;NIHSS 评分降低<45%~90%合并 1~3 级病残为显效;NIHSS 下降百分比<18%~45%且合并生活不能完全自理为好转;NIHSS 下降百分比≤18%或者出现死亡为无效。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行数据处理及统计分析,计数资料以频数或率表示,组间采用 χ^2 检验比较,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步的组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 ACA、TIMP-1、25(OH)D 水平比较 ACI 组入院时血清中 ACA 和 TIMP-1 的水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),血清 25(OH)D 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 ACA、TIMP-1 和 25(OH)D 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ACA(mg/L)	TIMP-1(ng/mL)	25(OH)D(nmol/L)
对照组	60	0.43±0.11	49.86±3.68	81.65±4.05
ACI 组	334	1.36±0.28	126.45±11.37	56.87±4.67
<i>t</i>		21.942	14.368	7.924
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同 ACI 病情患者血清 ACA、TIMP-1、25(OH)D 水平比较 本次研究的 334 例 ACI 患者中,轻度组、中度组和重度组分别为 100 例、142 例和 92 例。中度和重度组血清 ACA、TIMP-1 水平明显高于轻度组,重度组血清 ACA、TIMP-1 明显高于中度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。中度和重度组血清 25(OH)D 明显低于轻度组,重度组血清 25(OH)D 明显低于中度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不同预后 ACI 患者血清 ACA、TIMP-1、25(OH)D 水平比较 在本次研究的 334 例 ACI 患者中,基本治愈、显效、好转和无效患者分别为 76 例、126 例、74 例和 58 例。不同预后 ACI 患者血清 ACA、TIMP-1、25(OH)D 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),较高水平的 ACA 和 TIMP-1 与较差的预后有关($P<0.05$),而较低水平的 25(OH)D 与

较差的预后有关($P<0.05$)。见表 3。

表 2 不同 ACI 病情患者血清 ACA、TIMP-1、 25(OH)D 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	ACA(mg/L)	TIMP-1(ng/mL)	25(OH)D(nmol/L)
轻度组	100	0.81±0.13	71.56±8.21	70.39±3.78
中度组	142	1.29±0.26 ^a	119.64±11.39 ^a	56.71±4.67 ^a
重度组	92	2.07±0.35 ^{ab}	196.62±15.40 ^{ab}	42.42±5.24 ^{ab}
<i>F</i>		36.318	29.874	16.357
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度比较,^a $P<0.05$;与中度比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 不同预后 ACI 患者血清 ACA、TIMP-1、 25(OH)D 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	ACA(mg/L)	TIMP-1(ng/mL)	25(OH)D(nmol/L)
基本治愈	76	0.78±0.12	70.65±8.09	68.06±3.59
显效	126	1.18±0.24 ^a	115.25±11.07 ^a	58.36±4.68 ^a
好转	74	1.58±0.29 ^{ab}	154.38±13.54 ^{ab}	52.39±5.06 ^{ab}
无效	58	2.23±0.40 ^{abc}	188.26±17.85 ^{abc}	44.69±5.98 ^{abc}
<i>F</i>		39.358	25.625	15.131
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与基本治愈比较,^a $P<0.05$;与显效比较,^b $P<0.05$;与好转比较,^c $P<0.05$ 。

3 讨 论

急性脑血管病是我国常见病之一,也是致残和致死的主要原因,其中 ACI 占急性脑血管病的 60%~80%。大多数 ACI 是由颅内动脉的栓塞或血栓栓塞引起的,血压异常、血栓形成、胰岛素抵抗、血小板功能异常氧化和全身性炎症均可能增加 ACI 的发生风险^[7]。动脉血运重建以恢复顺行灌注至缺血区域仍然是 ACI 的主要治疗方法,然而,预防和早期干预对于改善临床预后至关重要,在这种情况下,寻找新的预测 ACI 严重程度和临床预后的生物标志物受到了广泛关注。

ACA 是一种自身抗体,可与磷脂、磷脂蛋白复合物和磷脂结合蛋白发生反应,通常在患有自身免疫性疾病或感染性疾病的患者中过表达^[8]。研究认为,ACA 可能参与了脑梗死的过程,多灶性脑梗死患者的 ACA 水平明显高于单灶性脑梗死患者,ACA 高水平的 ACI 患者发生第二次脑梗死的风险明显增加^[9]。研究显示,ACA 会影响血管内皮细胞合成前列环素,干扰血栓调节蛋白如纤维蛋白溶解酶、凝血酶Ⅲ等的活性,ACA 还可促进血小板功能的激活和微血管疾病,从而参与体内血栓形成。此外,ACA 与 β 2GPI 和磷脂复合物的结合会减少体内三酰甘油的代谢分解,引起体内产生大量的氧化自由基和氧化产物,导致炎症反应,而这些均是 ACI 发病的主要机制。在本研究中,ACI 患者入院时血清 ACA 水平明显高于健康者,并且不同病情和预后的 ACI 患者入院时 ACA

水平有明显差异,高水平的 ACA 与更严重的病情和更差的预后有关。近年来研究结果发现,ACA 可能通过促进炎症反应参与 ACI 的进展^[10]。王梓等^[11]研究结果显示,烟雾病患者 ACA 水平升高。庾建英等^[12]发现高水平的 ACA 与 ACI 复发密切相关。这提示高水平 ACA 可能通过促进血栓形成和炎症反应参与 ACI 的进程,可作为 ACI 的预测因子。

炎症反应会引起金属蛋白酶等蛋白的上调,其可通过水解细胞外基质参与血管重塑和血管生成,并参与动脉粥样硬化或 ACI。金属蛋白酶活性受到 TIMP-1 的调节^[13]。研究已经发现金属蛋白酶与 ACI 患者预后有关^[14]。本研究分析了 TIMP-1 与 ACI 患者病情和预后的关系,结果显示 ACI 患者入院时血清中 TIMP-1 水平明显高于健康者,并且不同病情和预后的患者入院时 TIMP-1 水平有明显差异,高水平的 TIMP-1 与更严重的病情和更差的预后有关。GUO 等^[15]研究认为,TIMP-2 变异与中国汉族动脉粥样硬化有关,可能提高 ACI 的发生风险。刘莉等^[16]研究发现,在 ACI 发病 7 d 内 TIMP-1 水平持续升高,并且发现高水平的 TIMP-1 可能与高病死率有关。也有研究结果显示,ACI 患者经过治疗后,具有较好临床预后患者的 TIMP-1 水平更低^[17]。这提示 TIMP-1 可作为预测 ACI 患者病情严重和预后不良的血清标志物。

维生素 D 是人体必需的维生素,具有多效作用,在多种器官功能中起着重要的作用。越来越多的证据表明,低水平的 25(OH)D 可能与肥胖、葡萄糖耐受不良、代谢综合征和心血管疾病有关,并且是 ACI 的危险因素^[18]。此外,研究也发现,维生素 D 对于脑缺血再灌注损伤具有保护作用,并保护脑神经和改善预后^[19]。本研究分析了血清 25(OH)D 与 ACI 病情和预后的关系,结果显示 ACI 患者入院时血清 25(OH)D 水平明显低于健康者,并且不同病情和预后的患者入院时 25(OH)D 水平有明显差异,低水平的 25(OH)D 与更严重的病情和更差的预后有关。25(OH)D 的体内活性代谢产物具有调节免疫炎症反应的作用,体内研究证实了补充维生素 D 可发挥急性消炎作用,从而保护缺血再灌注损伤的脑组织^[20]。此外,也有研究发现,维生素 D 通过激活 Shh 信号通路促进大鼠脑梗死后的脑血管生成,这可能是高水平 25(OH)D 的患者具有更好预后的原因。有研究发现,维生素 D 缺乏可能会通过调节 TIMP-1 水平参与炎症反应进程^[21]。而给纤维化大鼠补充维生素 D3 时发现维生素 D3 具有调节 TIMP-1 水平的作用^[22]。也有研究结果显示,维生素 D 缺乏会引起 ACA 水平异常,从而引起免疫炎症反应^[23]。这提示低水平的 25(OH)D 可能引起 ACA 和 TIMP-1 水平的升高,参与免疫炎症反应进程,参与 ACI 进展和病理损伤过程,并与 ACI 病情和预后有关。

4 结 论

综上所述,ACI 患者血清中 ACA、TIMP-1 水平升高而 25(OH)D 水平降低,并且高水平的 ACA、TIMP-1 和低水平的 25(OH)D 与更严重的病情和更差的预后有关。关于 ACA、TIMP-1 和 25(OH)D 在 ACI 中的诊断和预测价值值得进一步研究,并且其与 ACI 病理过程的关系需要进一步探讨。

参考文献

- [1] ASIFUL I M, FAHMIDA A, AMJAD K M, et al. Presence of anticardiolipin antibodies in patients with dementia; a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9(2): 250-255.
- [2] 邵培宁, 秦荣荣, 尹彩霞, 等. 奥拉西坦治疗急性脑梗死认知功能的疗效[J]. *江苏医药*, 2016, 42(19): 2174-2175.
- [3] CHELLUBOINA B, NALAMOLU K, MENDEZ G, et al. Mesenchymal stem cell treatment prevents post-stroke dysregulation of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(4): 1360-1369.
- [4] 王斌, 翁卿吉, 纪仁浩, 等. CT 联合血清指标评价脑梗死患者颈动脉粥样硬化的临床价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(6): 580-584.
- [5] 冯彩霞, 王增帅, 乌兰, 等. 25 羟基维生素 D 与脑梗死体积的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(8): 717-721.
- [6] ZHAO X J, LI Q X, LIU T J, et al. Predictive values of CSS and NIHSS in the prognosis of patients with acute cerebral infarction [J]. *Medicine*, 2018, 97(39): 12419-12421.
- [7] JIN L, ZHOU J, SHI W, et al. Effects of six types of aspirin combination medications for treatment of acute cerebral infarction in China: a network meta-analysis [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(1): 91-101.
- [8] SU X, WANG A, ZHU H, et al. Acute myocardial infarction and transient elevated anticardiolipin antibody in a young adult with possible familial hypercholesterolemia: a case report: anticardiolipin antibody and myocardial infarction[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 124-1247.
- [9] ARVANITAKIS Z, BREY R L, RAND J H, et al. Relation of antiphospholipid antibodies to postmortem brain infarcts in older people[J]. *Circulation*, 2015, 131(2): 182-189.
- [10] YADALAM P K. Evaluation of anticardiolipin antibodies in tobacco users and non-tobacco users with severe chronic periodontal disease [J]. *J Int Soc Prev Community Dent*, 2016, 6(3): 256-260.
- [11] 王梓, 张磊, 陈吉相, 等. 与抗心磷脂抗体综合征相关的烟雾病 1 例报道[J]. *卒中与神经疾病*, 2016, 23(2): 136.
- [12] 庾建英, 张恩伟, 孙雪芹, 等. 复发性脑梗死患者抗心磷脂抗体与超敏 C 反应蛋白的变化及相关性分析[J]. *安徽医药*, 2015, 19(9): 1767-1769.
- [13] LIU J, KHALIL R A. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigational and therapeutic tools in unrestrained tissue remodeling and pathological disorders[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 148(1): 355-420.
- [14] GORI A M, GIUSTI B, PICCARDI B, et al. Inflammatory and metalloproteinases profiles predict three-month poor outcomes in ischemic stroke treated with thrombolysis [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(9): 3253-3261.
- [15] GUO T, HAO H, ZHOU L, et al. Association of SNPs in the TIMP-2 gene and large artery atherosclerotic stroke in southern Chinese Han population [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(4): 4698-4706.
- [16] 刘莉, 张军. 急性脑梗死患者血清 hs-CRP、TNF- α 和 TIMP-1 水平检测在疾病预后评估中的应用价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(5): 93-96.
- [17] 刘东坡. 化痰通络汤对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块、血脂及不稳定标志物 MMP-9、TIMP-1 水平的影响[J]. *中医学报*, 2017, 32(12): 2472-2476.
- [18] CARLUCCIO M A, DI D, PESCHINI F, et al. Vitamin D levels in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(7): 1333-1336.
- [19] 李永荣, 李红. 外源性维生素 D 对小鼠脑缺血/再灌注神经损伤的保护作用[J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35(4): 300-303.
- [20] EVANS M A, KIM H A, LING Y H, et al. Vitamin D3 supplementation reduces subsequent brain injury and inflammation associated with ischemic stroke [J]. *Neuro Molecular Med*, 2018, 20(1): 147-159.
- [21] LIU N Q, LARNER D P, YAO Q, et al. Vitamin D-deficiency and sex-specific dysregulation of placental inflammation[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 177(1): 223-230.
- [22] 许梦婷, 刘乃国, 刘营, 等. 基质金属蛋白酶 1、3, 基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 和 miR-29 在大鼠肺纤维化中及活性维生素 D3 处理后的表达与作用[J]. *解剖学杂志*, 2017, 40(3): 266-270.
- [23] MIRJANA B, MARIJA S, LJUDMILA S, et al. Anti-annexin A5 antibodies and 25-hydroxy-cholecalciferol in female patients with primary antiphospholipid syndrome [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(12): 3359-3364.

(收稿日期: 2020-03-16 修回日期: 2020-08-03)