

血清炎症因子水平与进展性脑卒中的相关性分析

周涛^a,侯宇峰^b

摘要 目的:探讨血清脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)、血管生成素-1(Ang-1)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平与进展性脑卒中(PS)的相关性。**方法:**回顾性分析缺血性卒中患者326例,分为PS组(n=124)和非PS组(n=202)。检测所有患者入院时血清Lp-PLA2、Ang-1、hs-CRP水平。采用Pearson法分析Lp-PLA2、Ang-1与hs-CRP,用多因素Logistic回归分析Lp-PLA2、Ang-1、hs-CRP与PS的关系。**结果:**PS组Lp-PLA2和hs-CRP水平分别为(82.36±8.97)μg/mL和(12.35±1.01)mg/L,均高于非PS组[(46.35±7.01)μg/mL和(6.25±0.97)mg/L,*P*<0.05],Ang-1水平低于非PS组[(2.01±0.36)μg/mL v.s.(3.85±0.64)mg/L,*P*<0.05]。Lp-PLA2与hs-CRP呈正相关(*r*=6.354,*P*=0.002),Ang-1与hs-CRP呈负相关(*r*=-4.002,*P*=0.038)。多因素Logistic回归分析结果显示,Lp-PLA2(*OR*=3.101)、Ang-1(*OR*=1.101)和hs-CRP(*OR*=2.674)是影响PS的独立影响因素(*P*<0.05)。**结论:**Lp-PLA2、Ang-1、hs-CRP与PS有关,或可作为预测PS的独立因素。

关键词 脂蛋白相关磷脂酶A2;血管生成素-1;超敏C-反应蛋白;进展性脑卒中

中图分类号 R741;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20190613

本文引用格式:周涛,侯宇峰.血清炎症因子水平与进展性脑卒中的相关性分析[J].神经损伤与功能重建,2020,15(5):293-295.

作者单位
阆中市人民医院 a. 输血科 b.神经内科
四川 阆中 637400
收稿日期
2019-05-15
通讯作者
周涛
hrouaner@163.com

进展性脑卒中(progressive stroke, PS)指发病1周内经过治疗后症状和体征仍逐渐加重的脑卒中,影响脑卒中患者预后^[1]。PS常导致患者严重而持久的神经功能缺损,可作为预测卒中死亡的独立危险因素^[1]。影响PS的因素包括感染、血压下降、发热和糖尿病等^[2]。近年来,越来越多的研究证实,PS与免疫炎症密切相关^[3-5]。有研究检测202例缺血性卒中患者入院24 h、发病48 h和72 h的血清超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平,发现hs-CRP持续增长和PS的发生有关^[6]。脂蛋白相关磷脂酶A2(Lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是血小板活化因子乙酰水解酶,由血管内膜中的T细胞、肥大细胞和巨噬细胞分泌。Lp-PLA2可刺激血管生成,导致斑块内出血和斑块不稳定^[7]。Yang等^[7]发现血清Lp-PLA2与CRP呈正相关,可预测前循环脑梗死颈动脉斑块的形成及其易损性。血管生成素-1(angiotensin-1, Ang-1)是血管生长素家族成员之一,可激活酪氨酸激酶Tie抑制内皮细胞凋亡,并促进内皮细胞出芽、稳定血管^[8]。Ang-1在内皮细胞的炎症反应中发挥重要作用^[9]。Lp-PLA2和Ang-1在PS中发挥何种作用,既往报道较少。本研究分析Lp-PLA2、Ang-1和hs-CRP的关系,并分析PS与Lp-PLA2、Ang-1、hs-CRP的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年4月至2018年12月本院收治的首次发作并于3 d内住院的缺血性卒中患者326例,均经头颅CT或MRI扫描证实,符合中华医学会神经病学分会制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》脑梗死诊断标准^[10]。男215例,女111例;年龄38~82岁,平均(67.25±6.39)岁。分别

于入院时及发病第7天进行美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分,NIHSS评分增加≥3分诊断为PS^[11]。根据诊断标准将326例缺血性卒中患者分为PS组(n=124)和非PS组(n=202)。排除标准:出血性卒中;瘤卒中;急慢性感染性疾病;免疫系统疾病;严重的心肝肾等重要脏器功能障碍。本研究经医院伦理委员会审批通过,所有受试者知情同意。

1.2 方法

记录所有患者的临床资料,包括入院时血压、血糖、血脂、基础疾病。入院时进行NIHSS评分^[12]。采用Vivid7全数字彩色多普勒超声诊断仪(美国GE公司)检测颈动脉狭窄情况。患者发病后72 h内采用瑞士进口罗氏cobas8000全自动生化分析仪检测血清中hs-CRP水平,采用美国伯腾仪器有限公司生产的ELX800酶标仪检测血清Lp-PLA2和Ang-1。相关试剂盒均购于上海生物工程有限公司。根据四分位数水平将PS患者分为低水平组、中水平组和高水平组。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析数据。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,*t*检验;计数资料以例或百分比表示, χ^2 检验或Fisher确切概率法;相关性检验用Pearson分析,单因素分析有统计学意义的则纳入多因素分析,多因素分析采用Logistic回归模型。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组一般资料比较

PS组合并高血压例数、颈动脉狭窄例数、入院时收缩压、入院时血糖和入院时NIHSS评分均高于非PS组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表1。

2.2 2组入院时 Lp-PLA2、Ang-1、hs-CRP 水平比较

PS 组入院时 Lp-PLA2 和 hs-CRP 水平均高于非 PS 组 ($P<0.05$), Ang-1 水平低于非 PS 组 ($P<0.05$), 见表 1。对 326 例患者 Lp-PLA2、Ang-1 和 hs-CRP 水平进行相关性分析, 结果表明 Lp-PLA2 与 hs-CRP 呈正相关 ($r=6.354, P=0.002$), Ang-1 与 hs-CRP 呈负相关 ($r=-4.002, P=0.038$)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析结果

多因素 Logistic 回归分析结果显示, 高血压、颈动脉狭窄、入院时收缩压、血糖、NIHSS 评分、Lp-PLA2、Ang-1 和 hs-CRP 水平是影响 PS 的独立影响因素 ($P<0.05$), 见表 2。

3 讨论

PS 目前并无统一定义, 本研究分别于入院时及发病第 7 天进行 NIHSS 评分, NIHSS 评分增加 ≥ 3 分诊断为 PS, 这是国内外较为公认的 PS 定义^[13-15]。既往研究发现, PS 的发病可能与合并基础疾病、梗死部位、梗死体积、出血性转换、血糖水平和兴奋性中毒等有关^[16]。既往研究已证实, 炎症与 PS 发生有关^[17]。hs-CRP 是由肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物, 是心血管事件危险最强的预测因子之一。李进军等^[18]发现 hs-CRP 与缺血性脑卒中患者早期神经功能恶化有关, 并且 hs-CRP 与 NIHSS 评分及纤维蛋白原有关。本研究将 326 例缺血性卒中患者分为 PS 组和非 PS 组, 发现 hs-CRP 是预测 PS 的独立影响因素, 提示炎症是影响 PS 的重要因素。

Lp-PLA2 是缺血性脑卒中发病的危险因素, 可成为缺血性脑

卒中的预测指标和评估病情严重程度的指标^[19,20]。Lp-PLA2 水平的变化与炎症反应和氧化应激反应密切相关^[21], 其作为血管炎症关键启动子的作用与 hs-CRP 相互协同^[21]。抑制 Lp-PLA2 的药物可以降低动脉粥样硬化斑块形成及心脑血管疾病风险^[7]。Lp-PLA2 水平与 PS 关系的研究较少, 本研究发现, Lp-PLA2 水平与 Hs-CRP 水平呈正相关。进一步 Logistic 分析发现, Lp-PLA2 是影响 PS 的独立预测因素。李善敬等^[22]采用醒脑静注射液治疗 PS 后, Lp-PLA2 水平明显下降, 一定程度上反映 Lp-PLA2 与 PS 有关。

Ang-1 是血管生长素家族成员之一, 在内皮细胞的炎症反应中发挥重要作用^[9]。方丽萍等^[23]发现预后良好的急性缺血性脑卒中患者血清 Ang-1 表达水平高于预后不良患者, 提示 Ang-1 与急性缺血性脑卒中良好预后有关。本研究发现 Ang-1 表达水平与 hs-CRP 呈正相关, 并且与 PS 密切相关。Ang-1 水平与颈动脉粥样硬化性质及狭窄程度密切相关, 随着动脉粥样硬化斑块严重性增加, Ang-1 水平逐渐降低^[24]。因此笔者推测, Ang-1 水平降低可能作为一个间接因素, 通过促进动脉硬化发展以促进高血压和糖尿病的发展, 增加 PS 风险。

综上所述, 炎症是 PS 发病的重要因素。本研究发现, Lp-PLA2、Ang-1、hs-CRP 与 PS 有关, Lp-PLA2、Ang-1、hs-CRP 是 PS 的独立危险因素, 三者联合检测可能会提高预测价值, 未来需要进一步开展前瞻性研究以证实本研究结论。

参考文献

[1] 房文菊, 龚亮, 谢春明. 进展性卒中的临床诊疗进展[J]. 临床神经病

表 1 2 组一般资料比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别/[例(%)]		BMI/ ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x}\pm s$)	高血压/ [例(%)]	糖尿病/ [例(%)]	颈动脉狭窄/ [例(%)]	入院时收缩压/ ($\text{mmHg}, \bar{x}\pm s$)
			男	女					
非 PS 组	202	68.30 $\pm$ 6.95	137(67.82)	65(32.18)	23.05 $\pm$ 4.80	99(49.01)	59(29.21)	41(20.29)	144.39 $\pm$ 14.87
PS 组	124	67.25 $\pm$ 7.11	78(62.90)	46(37.10)	22.36 $\pm$ 3.64	81(65.32)	47(37.90)	82(66.13)	158.26 $\pm$ 16.01
t/χ^2 值		1.306	0.828		1.468	8.268	2.647	68.695	7.800
P 值		0.193	0.363		0.143	0.004	0.104	<0.001	<0.001

组别	入院时舒张压/ ($\text{mmHg}, \bar{x}\pm s$)	入院时 LDL-C/ ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	入院时血糖/ ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	入院时 NIHSS 评分/ (分, $\bar{x}\pm s$)	Lp-PLA2/ ($\mu\text{g}/\text{mL}, \bar{x}\pm s$)	Ang-1/ ($\text{ng}/\text{mL}, \bar{x}\pm s$)	hs-CRP/ ($\text{mg}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)
非 PS 组	74.00 $\pm$ 12.64	3.60 $\pm$ 0.37	8.34 $\pm$ 1.94	6.64 $\pm$ 1.89	46.35 $\pm$ 7.01	3.85 $\pm$ 0.64	6.25 $\pm$ 0.97
PS 组	75.36 $\pm$ 8.32	3.70 $\pm$ 0.86	12.02 $\pm$ 2.51	9.25 $\pm$ 1.67	82.36 $\pm$ 8.97	2.01 $\pm$ 0.36	12.35 $\pm$ 1.01
t/χ^2 值	1.171	1.227	13.965	13.022	38.373	33.193	53.739
P 值	0.243	0.222	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 多因素 Logistic 回归分析血清 Lp-PLA2、Ang-1、hs-CRP 水平与 PS 关系

因素	B 值	SE	$Wald$	P	OR	95% CI
高血压	0.464	0.397	3.082	0.017	0.961	1.578~3.012
颈动脉狭窄	0.525	0.476	3.711	0.002	1.01	0.947~1.341
入院时收缩压	0.703	0.248	4.021	0.010	2.348	2.020~4.337
入院时血糖	0.487	0.302	4.068	0.034	1.101	1.444~3.607
入院时 NIHSS 评分	0.808	0.401	4.212	0.020	2.365	2.542~4.368
入院时 Lp-PLA2	0.487	0.302	5.098	0.001	3.101	3.444~7.647
入院时 Ang-1	0.587	0.202	3.028	0.044	1.101	1.464~3.647
入院时 hs-CRP	0.604	0.476	6.524	0.006	2.674	2.874~6.914

学杂志, 2017, 30: 72-74.

- [2] Salter K, Musovic A, F Taylor N. In the first 3 months after stroke is progressive resistance training safe and does it improve activity? A systematic review[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2016, 23: 366-375.
- [3] Del Bene A, Palumbo V, Lamassa M, et al. Progressive lacunar stroke: review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments[J]. *Int J Stroke*, 2012, 7: 321-329.
- [4] Duris K, Lipkova J, Jurajda M. Cholinergic anti-inflammatory pathway and stroke[J]. *Curr Drug Deliv*, 2017, 14: 449-457.
- [5] Eltoft A, Arntzen KA, Wilsgaard T, et al. Joint effect of carotid plaque and c-reactive protein on first-ever ischemic stroke and myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7: 1-7.
- [6] 张文卿, 张文涛. 缺血性卒中急性期hs-CRP水平与进展性卒中的相关性[J]. *中国卫生工程学*, 2018, 27: 625-627.
- [7] Yang Y, Xue T, Zhu J, et al. Serum lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts the formation of carotid artery plaque and its vulnerability in anterior circulation cerebral infarction[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 160: 40-45.
- [8] Gillen J, Richardson D, Moore K. Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 Inhibitors: Clinical Development[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21: 22-29.
- [9] Parikh SM. Angiopoietins and Tie2 in vascular inflammation[J]. *Curr Opin Hematol*, 2017, 24: 432-438.
- [10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51: 666-678.
- [11] 李惠允. 老年进展性缺血性脑卒中相关因素的 Logistic 回归分析[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37: 4276-4277.
- [12] Jeong HG, Kim BJ, Choi JC, et al. Posttreatment national institutes of health stroke scale is superior to the initial score or thrombolysis in cerebral ischemia for 3-month outcome[J]. *Stroke*, 2018, 49: 938-944.
- [13] James B, Chang AD, McTaggart RA, et al. Predictors of symptomatic intracranial haemorrhage in patients with an ischaemic stroke with

neurological deterioration after intravenous thrombolysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89: 866-869.

- [14] Slavin SJ, Sucharew H, Alwell K, et al. Prehospital neurological deterioration in stroke[J]. *Emerg Med J*, 2018, 35: 507-510.
- [15] 郑峰, 陈兴泳, 程琼, 等. 丁苯酞注射液治疗进展性脑卒中的疗效及安全性研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19: 322-326.
- [16] 郭书英, 杨凡, 李震中. 缺血性进展性脑卒中的预测因素[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2010, 18: 467-469.
- [17] Vila N, Castillo J, Dávalos A, et al. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2015, 31: 2325-2329.
- [18] 李进军, 陈伟良, 查曹兵, 等. 缺血性脑卒中早期神经功能恶化患者超敏C反应蛋白变化及相关因素分析[J]. *心脑血管病防治*, 2016, 16: 190-193.
- [19] Yang L, Liu Y, Wang S, et al. Association between Lp-PLA2 and coronary heart disease in Chinese patients[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45: 159-169.
- [20] Zhou F, Liu Y, Shi H, et al. Relation between lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and incident ischemic stroke severity[J]. 2018, 39: 1591-1596.
- [21] Iribarren C. Lipoprotein-associated phospholipase a 2 and c-reactive protein for measurement of inflammatory risk: independent or complementary?[J]. *Current Cardiovascular Risk Reports*, 2010, 4: 57-67.
- [22] 李善敬, 苏成标, 许锦荣, 等. 进展性缺血性脑卒中患者经醒脑静注射液治疗的疗效及对NIHSS评分、Lp-PLA2水平的影响[J]. *中国医学创新*, 2018, 24: 33-36.
- [23] 方丽萍, 傅阳俊, 彭俊, 等. 血管生成素-1与急性缺血性脑卒中患者预后的关系[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17: 1041-1045.
- [24] Post S, Peeters W, Busser E, et al. Balance between angiopoietin-1 and angiopoietin-2 is in favor of angiopoietin-2 in atherosclerotic plaques with high microvessel density[J]. *J Vasc Res*, 2008, 45: 244-250.

(本文编辑:王晶)

(上接第270页)

- [5] Huang WS, Tsai CH, Lin CL, et al. Nonapnea sleep disorders are associated with subsequent ischemic stroke risk: a nationwide, population-based, retrospective cohort study[J]. *Sleep Med*, 2013, 14: 1341-1347.
- [6] 孙一鸣, 解丽丽, 刁剑霞, 等. 艾司唑仑片联合右佐匹克隆片治疗56例原发性失眠的短期疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13: 71-73.
- [7] 陈婉琨, 冯婉霞, 潘红珊. 针刺联合重复经颅磁刺激治疗脑卒中后睡眠障碍临床观察[J]. *光明中医*, 2018, 33: 400-402.
- [8] 程小秧. 脑卒中后睡眠障碍的病因及危险因素研究[J]. *中国现代医生*, 2012, 50: 159-160.
- [9] Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2009, 73: 1313-1322.
- [10] 陈东, 王文安. 急性脑卒中患者睡眠障碍的异质性研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2014, 21: 286-288, 293.
- [11] 陈小芳, 毕宏焯, 张美云, 等. 急性脑梗死患者的睡眠障碍研究[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2015, 22: 412-417.
- [12] Karin GJ, Douglas CJ. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2010, 6: 131-137.
- [13] Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2009, 73: 1313-1322.
- [14] 陈娟. 急性脑卒中合并睡眠障碍患者的临床特点及其影响因素研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24: 40-42, 50.
- [15] 戴萍, 周志明. 脑卒中后睡眠障碍及治疗[J]. *医学综述*, 2007, 13: 1315-1317.
- [16] 王昆, 刘诗翔. 睡眠障碍与常见内科疾病关系的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12: 1772-1775.
- [17] Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 3787-3794.
- [18] 杨光, 金民, 郭军红, 等. 脑梗死患者血清褪黑素节律改变与卒中后

日间过度倦睡[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2004, 21: 538-540.

- [19] Cho HJ, Eisenberger NI, Olmstead R, et al. Preexisting mild sleep disturbance as a vulnerability factor for inflammation-induced depressed mood: a human experimental study[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6: e750.
- [20] Barlinn K, Alexandrov AV. Sleep-disordered breathing and arterial blood flow steal represent linked therapeutic targets in cerebral ischemia[J]. *Int J Stroke*, 2011, 6: 40-41.
- [21] 黎玉环, 曾芳. 右佐匹克隆治疗脑卒中后失眠症的临床价值研究[J]. *中国处方药*, 2018, 16: 108-109.
- [22] 余银亮, 阮召锐, 陈明, 等. 右佐匹克隆治疗失眠症疗效分析与评价[J]. *临床合理用药杂志*, 2011, 33: 37.
- [23] 余正和, 杨永芬, 王晟东. 低频重复经颅磁刺激联合唑吡坦治疗原发性失眠的疗效评价[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50: 31-34.
- [24] 郭宇新. 甜梦口服液联合重复经颅磁刺激治疗老年失眠的临床观察[J]. *中西医结合中国民间疗法*, 2018, 26: 51-53.
- [25] 唐雷, 马朝阳, 游菲, 等. 低频电穴位刺激对脑卒中后失眠患者血浆5-HT及NE的影响[J]. *中国针灸*, 2015, 35: 763-767.
- [26] Morgan Peter T, Pace-schott Edward F, Mason Graeme F, et al. Cortical GABA levels in primary insomnia[J]. *Sleep*, 2012, 35: 807-814.
- [27] 刘臻, 赵娜, 谢晨, 等. 电针对失眠大鼠睡眠-觉醒昼夜节律及褪黑素节律的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31: 3695-3699.
- [28] 袁珊. 重复经颅磁刺激治疗失眠研究进展[J]. *西部医学*, 2017, 29: 881-883.
- [29] Jiang CG, Zhang T, Yue FG, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67: 169-173.
- [30] 任艳萍, 周东丰, 蔡焯基, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗精神分裂症顽固性幻听的随机双盲对照研究[J]. *中国心理卫生杂志*, 2010, 24: 195-197.
- [31] 王伟. rTMS技术在精神和神经科临床应用[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2007, 7: 233-236.

(本文编辑:王晶)