

血清PTX3、Cav-1、hs-CRP 与急性脑梗死患者病情及预后的关系研究

刘浩,吴瑞杰,丁玉雪,朱军

摘要 **目的:**探讨血清正五聚蛋白3(PTX3)、陷窝蛋白1(Cav-1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)与急性脑梗死患者病情严重程度及预后的关系。**方法:**选取急性脑梗死患者98例,采集外周静脉血后测定血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平。根据美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分和改良Rankin量表(mRS)评分对脑梗死患者的病情、预后进行评估,分析血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平与NIHSS评分和mRS评分的关系。**结果:**脑梗死患者的血清PTX3、Cav-1、hs-CRP均与NIHSS评分呈正相关($r=0.863、0.747、0.689, P<0.05$)。治疗3月随访显示死亡5例,生存93例;生存者中预后良好74例,预后不良19例。死亡亚组的血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平高于生存亚组,预后不良亚组的血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平高于预后良好亚组($P<0.05$)。PTX3预测脑梗死预后不良的曲线下面积(AUC)值为0.813,最佳截断值为17.24 ng/mL,预测敏感性、特异性分别为75.01%、77.62%;Cav-1的AUC值为0.898,预测脑梗死预后不良的最佳截断值为18.58 ng/mL,预测敏感性、特异性分别为87.53%、77.64%;hs-CRP的AUC值为0.747,预测脑梗死预后不良的最佳截断值为12.95 mg/L,预测敏感性、特异性分别为70.85%、77.66%。**结论:**急性脑梗死患者的血清PTX3、Cav-1、hs-CRP表达明显升高,并且血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平与病情严重程度、预后情况密切相关。

关键词 急性脑梗死;正五聚蛋白3;陷窝蛋白1;超敏C反应蛋白;预后

中图分类号 R741;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201287

本文引用格式:刘浩,吴瑞杰,丁玉雪,朱军.血清PTX3、Cav-1、hs-CRP与急性脑梗死患者病情及预后的关系研究[J].神经损伤与功能重建,2021,16(11):653-655.

作者单位

徐州市中心医院急
诊科

江苏 徐州 221009

收稿日期

2020-12-21

通讯作者

朱军

730167922@qq.

com

脑梗死具有高发病率、高致残率、高死亡率的特点。急性脑梗死的发生与动脉粥样硬化密切相关,动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,炎症能引起巨噬细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞结构异常和功能紊乱,这也是动脉粥样硬化的病理生理学基础^[1]。血管通透性会随血管内皮细胞损伤的发生而增加,继而造成血小板功能异常,血小板大量聚集、黏附造成动脉内膜增厚,进而增加血栓形成风险^[2]。可见炎症反应与动脉粥样硬化、脑梗死均有密切关系。超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)由肝细胞分泌产生,其对炎症反应有较高的敏感性^[3]。正五聚蛋白3(pentraxin 3, PTX3)是新近发现的一种急性期反应蛋白,由血管内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞等在炎症因子刺激下分泌产生,可参与动脉硬化,能在一定程度上反映血管系统的炎症反应程度。陷窝蛋白1(caveolin-1, Cav-1)是构成细胞膜上向内凹陷微区域的主要成分,参与细胞膜合成、细胞胞吞、胆固醇转运等重要过程,并且在中枢神经系统内自由基形成、氧化应激反应、神经炎症反应等过程中均有参与,是神经血管单元的保护因子^[4]。目前,临床关于血清PTX3、Cav-1、hs-CRP与急性脑梗死关系的研究较少,本研究通过分析血清PTX3、Cav-1、hs-CRP与急性脑梗死患者病情严重程度及预后的关系,为急性脑梗死病情评估及预后预判提供一种新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2019年12月本院收治的急性脑梗死患者98例,纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[5]中急性脑梗死诊断标准;首次发病,发病后24 h内入院;脑梗死发生后72 h内完成头颅MRI/CT;自愿参与研究,并签署知情同意书。排除标准:有脑血管意外病史;有心力衰竭、冠心病、瓣膜性心脏病、心肌病史;合并自身免疫性疾病、免疫功能障碍;严重肝肾功能不全;严重感染;伴慢性炎症性疾病;有血液系统疾病或恶性肿瘤;正在应用免疫抑制剂、抗炎药物或激素类药物。男50例,女48例;年龄(62.35±10.40)岁;高血压71例,糖尿病26例,高脂血症46例;吸烟50例,饮酒42例。本研究通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 信息收集 收集患者的病历资料,包括性别、年龄、疾病史、饮酒史、吸烟史、用药史、影像资料、血压、血脂及凝血相关指标,以及入院时的美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)评分等。

1.2.2 指标检测 所有患者在入院次日采集2份空腹静脉血标本。一份用于测定血小板计数(platelet, PLT)、尿酸(uric acid, UA)、肌酐(creatinine, Cr)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及血脂相关指标,包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋

白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol,HDL-C)。另一份以乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝保存,离心后保留血清,使用酶联免疫吸附法测定血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平。

1.2.3 神经功能损伤程度及预后评估 所有患者在入院后第1天,运用NIHSS量表评估神经功能损伤程度。NIHSS总分0~42分,评分越高表明神经功能缺损程度越严重。在发病3月后,通过电话随访或门诊复查方式,运用改良Rankin量表(modified Rankin scale,mRS)对患者的预后情况进行评估。mRS结果分为0~6分,评分越高表明预后越差,mRS评分>2分为预后不良,≤2分为预后良好。

1.3 统计学处理

使用SPSS 23.0软件处理数据,计数资料以率(%)表示,χ²检验,符合正态分布的计量资料以(均数±标准差)表示,t检验,变量关系做Spearman相关性分析,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平对脑梗死患者预后不良的预测效能,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清PTX3、Cav-1、hs-CRP与脑梗死患者病情的关系

98例脑梗死患者的PTX3为(15.20±3.86)ng/mL,Cav-1为(21.60±8.21)ng/mL,hs-CRP为(12.16±3.52)mg/L;NIHSS评分为4~21分,平均(12.25±9.05)分。线性相关分析结果显示,血清PTX3、Cav-1、hs-CRP均与NIHSS评分呈正相关(r=0.863、0.747、0.689,P<0.05),见图1。

2.2 不同预后脑梗死患者的血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平比较

98例患者治疗3月随访死亡5例(5.10%)为死亡组、生存93例(94.90%)为生存组。93例生存者的mRS评分显示预后良好74例(79.57%)为预后良好亚组,预后不良19例(20.43%)为预后不良亚组。死亡组的血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平高于生存组(P<0.05),生存组中预后不良亚组的血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平高于预后良好亚组(P<0.05),见表1。

2.3 血清PTX3、Cav-1、hs-CRP对脑梗死预后不良的预测效能

ROC曲线分析显示,PTX3预测脑梗死预后不良的曲线下面积(area under curve,AUC)值为0.813,最佳截断值为17.24 ng/mL,预测敏感性、特异性分别为75.01%、77.62%;Cav-1的AUC值为0.898,预测脑梗死预后不良的最佳截断值为18.58 ng/mL,预测

敏感性、特异性分别为87.53%、77.64%;hs-CRP的AUC值为0.747,预测脑梗死预后不良的最佳截断值为12.95 mg/L,预测敏感性、特异性分别为70.85%、77.66%,见图2。

3 讨论

现有的研究普遍认为缺血性脑损伤的多种发病机制中,免疫炎症、缺血再灌注损伤发挥主要作用,其次为缺血导致的脑损伤^[6]。hs-CRP是临床常用的炎症标志物,研究认为其与脑卒中的发病风险及预后情况密切相关^[7]。PTX3和hs-CRP均为正五聚蛋白超家族成员,近年来PTX3在缺血性脑损伤中的应用也受到高度重视。PTX3主要由内皮细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞、单核巨噬细胞等产生,这些细胞均会直接参与动脉粥样硬化过程,其在IL-1、TNF-α等促炎因子的刺激下会分泌大量的PTX3^[8]。而PTX3又能反过来刺激和增强血管内皮细胞、巨噬细胞功能,增加血栓形成风险及已形成斑块的不稳定性。由此可见,PTX3可作为反映血管损伤后炎症反应和新生内膜增厚程度的有效指标。国外有报道指出,急性脑梗死患者的血清PTX3水平明显高于健康人,并且血清PTX3升高程度与脑梗死严重程度显著相关^[9]。急性心肌梗死患者的hs-CRP水平能正向预测神经功能缺损程度^[10]。本研究显示,急性脑梗死患者的血清PTX3、hs-CRP水平与NIHSS评分呈正相关,其作用机制可能为:患者发生急性脑梗死时有明显的炎症反应,炎性信号作用于小胶质细胞,激活其M1表型,促炎性细胞因子会激活并诱导转录M1型小胶质细胞,其核转录因子被激活后会产生大量的促炎性细胞因子^[11]。肝细胞在促炎性细胞因子的作用下分泌大量的hs-CRP,同时促炎性因子还能作用于血管平滑肌细胞和内皮细胞,使其产生大量的PTX3,进而加重炎症反应,进一步加剧脑损伤。

Cav-1是细胞膜窖的主要分泌蛋白,血管平滑肌细胞、内皮细胞、脂肪细胞中均含有大量的细胞膜窖,Cav-1具有调节神经炎症、氧化应激、血脑屏障渗出等重要作用,同时还会参与髓鞘修复、血管及神经元突触再生^[12]。近年来,Cav-1在缺血性脑血管疾病中的探究越来越多,不少研究都显示急性脑梗死病情的演进与Cav-1关联密切。动物模型实验显示,在急性脑梗死早期,Cav-1蛋白表达会随梗死面积和水肿带的扩大而升高,并在发病后12 h达到峰值,72 h后开始降低^[13]。促进Cav-1表达可加重急性脑梗死小鼠神经功能缺损症状,同时扩大梗死面积。本研究发现,急性脑梗死患者的血清Cav-1水平明显高于正常健

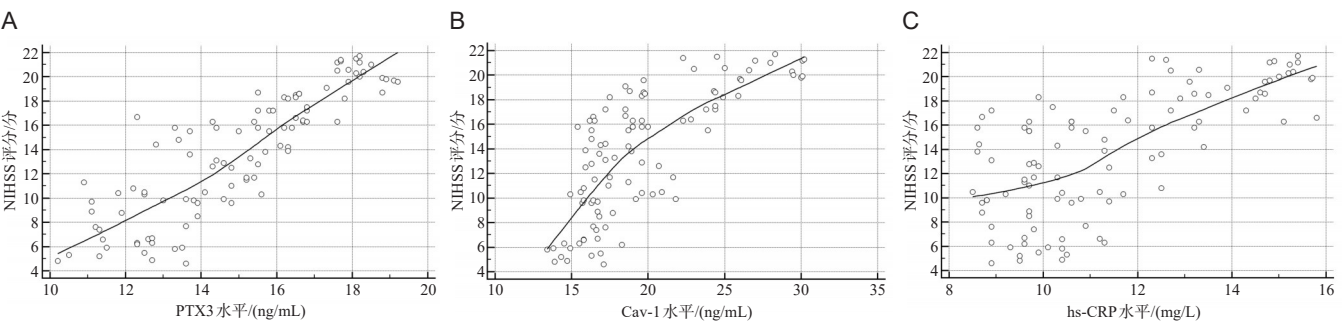


图1 血清PTX3(A)、Cav-1(B)、hs-CRP(C)与NIHSS评分的关系

表1 不同预后脑梗死患者的血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PTX3/ (ng/mL)	Cav-1/ (ng/mL)	hs-CRP/ (mg/L)
死亡组	5	29.25±2.79	48.82±18.75	23.96±4.58
生存组	93	12.20±3.06	20.13±7.96	11.78±3.82
预后良好亚组	74	10.35±2.47	16.33±6.21	10.68±2.65
预后不良亚组	19	16.62±2.34	28.69±8.01	15.87±4.12
t_1 值		15.241	13.004	12.952
P_1 值		<0.05	<0.05	<0.05
t_2 值		14.028	10.874	11.138
P_2 值		<0.05	<0.05	<0.05

注: t_1 、 P_1 为死亡组与生存组比较的统计值; t_2 、 P_2 为预后良好亚组与预后不良亚组比较的统计值

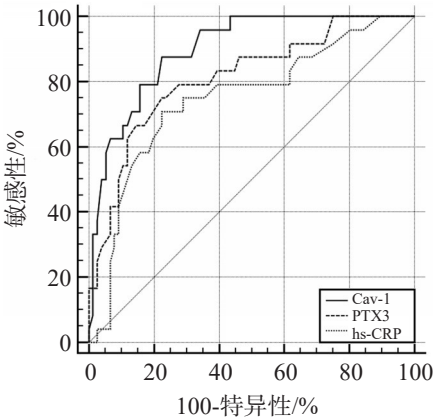


图2 血清PTX3、Cav-1、hs-CRP预测脑梗死预后不良的ROC曲线

康人,而急性脑梗死患者的血清Cav-1水平与NIHSS评分呈正相关。这与相关报道^[14]结论一致。

急性脑梗死患者的预后预测一直倍受临床关注,找寻可准确预测急性脑梗死患者预后的相关指标,对于指导临床工作具有重大意义。本研究发现,脑梗死后死亡患者的血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平明显比存活者更高,并且存活者中预后不良患者的血清PTX3、Cav-1、hs-CRP要高于预后良好者,由此提示血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平可能与急性脑梗死患者预后相关。ROC曲线分析发现,血清PTX3、Cav-1、hs-CRP对脑梗死后预后不良均有一定的预测价值,其中Cav-1>18.58 ng/mL对脑梗死预后不良的预测敏感性最高,PTX3>17.24 ng/mL、hs-CRP>12.95 mg/L对脑梗死预后不良也有较好的预测效能。这与瞿伦学等^[15]和许位等^[16]的报道结论相符,证实血清PTX3、Cav-1、hs-CRP在急性脑梗死患者预后评估的价值。这可能是因为脑梗死发生后,血清PTX3水平要比hs-CRP更早达峰值,是心血管系统局部炎症状态的高敏感炎症性标志物,其血清浓度反映局部动脉壁损伤后的炎症反应,所以其对脑梗死后预后不

良的预测敏感性要比hs-CRP更高。血清Cav-1可发挥血脑屏障保护作用,在血清Cav-1表达升高时会增加血脑屏障通透性,破坏血脑屏障完整性,从而增加出血转化风险,而出血转化是导致脑梗死预后不良的重要因素。另一方面,Cav-1水平的升高还会通过上调VEGF/bFGF/CD34通路来促进血管内皮细胞的增殖、迁移,从而促进微血管形成,增加血管堵塞风险,因此血清Cav-1水平的升高往往预示着预后不良。

综上所述,急性脑梗死患者的血清PTX3、Cav-1、hs-CRP表达明显升高,并且PTX3、Cav-1、hs-CRP水平与病情严重程度、预后情况密切相关,血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平升高预示着预后不良。监测急性脑梗死早期血清PTX3、Cav-1、hs-CRP水平,可为临床预测急性脑梗死患者预后提供一定参考。

参考文献

[1] 张静静,吕荣祥,刘郁,等.老年急性脑梗死患者血尿酸、凝血功能、炎症因子和血液流变学指标的变化[J].中国老年学杂志,2018,38:1815-1817.

[2] 江岷芮,童海鹏,邓洋,等.微血管表面通透性预测急性缺血性脑梗死自发性出血性转化[J].中国介入影像与治疗学,2019,16:290-293.

[3] 魏东,杨宗军,王晓晶.急性脑梗死患者血清超敏C-反应蛋白和纤维蛋白原检测的临床意义[J].山东医药,2018,58:77-79.

[4] 许丽丽,曹辉,张尧,等.陷窝蛋白-1参与白蛋白改善蛛网膜下腔出血后血脑屏障通透性[J].国际脑血管病杂志,2018,26:195-200.

[5] 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2014[J].中华神经科杂志,2015,48:246-257.

[6] 张建文,王萍,任超,等.缺血性卒中中后期炎症反应机制研究进展与新药研发的契机[J].中国药理学通报,2019,35:468-473.

[7] 谢君,臧婧蕾.血脂和hs-CRP水平与缺血性脑卒中严重程度的相关性[J].检验医学与临床,2019,16:1594-1596.

[8] 梁蓉.颈动脉超声联合血清五聚素3、脂蛋白相关磷脂酶A2检测对动脉粥样硬化脑梗死的诊断价值[J].中国动脉硬化杂志,2019,27:791-795.

[9] Deguchi I, Osada T, Takao M. Prescription status of oral anticoagulants in patients with acute cerebral infarction with non-valvular atrial fibrillation at the time of stroke onset[J]. J Cardiol, 2020, 75: 544-548.

[10] 潘燕,朱艳彬,牟晓梅.超敏C反应蛋白对急性心肌梗死患者的预后影响[J].中国地方病防治杂志,2018,33:53-54.

[11] 韩雪,高燕军,赵士娇.血清正五聚蛋白3、超敏C反应蛋白水平与急性脑梗死患者的病情严重程度及预后的关系[J].卒中与神经疾病,2019,26:24-28.

[12] 陈礼锟,李才明.Caveolin-1与脑卒中研究进展[J].中国保健营养,2019,29:46-47.

[13] 张高娇,王芯芯,周佳,等.小窝蛋白Cav-1介导人参皂苷Rb1对小鼠脑缺血再灌注损伤的脑保护作用[J].中国临床药理学与治疗学,2020,25:265-270.

[14] 钟义良,张融融,黄思源,等.急性脑梗死患者血清陷窝蛋白1水平与早期神经功能恶化的关系[J].上海交通大学学报(医学版),2017,37:1678-1681.

[15] 瞿伦学,李光勤,费容,等.血清正五聚蛋白3和陷窝蛋白1用于评估急性脑梗死溶栓治疗预后的临床价值[J].中国动脉硬化杂志,2019,27:774-778.

[16] 许位,张园园,高敬华,等.急性脑梗死患者血清sdLDL-C与PTX-3水平与颈动脉粥样硬化斑块性质的关系[J].中风与神经疾病杂志,2019,36:704-707.

(本文编辑:王晶)