

血清炎症因子水平与进展性脑卒中的相关性研究

孙 薇

辽宁省朝阳市第二医院神经内科, 辽宁朝阳 122000

[摘要] 目的 研究血清炎症因子水平与进展性脑卒中(PS)的相关性。方法 选取我院神经内科 2018 年 1 月至 2020 年 5 月收诊的进展性脑卒中患者 128 例和非进展性脑卒中患者 128 例为研究对象,分别设为进展组、非进展组,选取同期体检的健康志愿者 128 例为对照组,对全部对象于入院第 1 天、第 3 天、第 7 天、第 14 天分别进行血清炎症因子(hs-CRP、IL-18、Ang-1、Lp-PLA2)水平的检测。结果 进展组与非进展组患者的血清 hs-CRP、Ang-1、Lp-PLA2 水平均呈逐渐降低趋势,而血清 IL-18 水平呈先升后降趋势,且在入院第 1 天、第 3 天、第 7 天、第 14 天的各个指标值比较:进展组的 hs-CRP、IL-18、Lp-PLA2 水平均高于非进展组,且进展组的 Ang-1 水平高于非进展组, $P<0.05$;与对照组健康人比较:其中两组患者入院第 1 天、第 3 天、第 7 天的 hs-CRP 水平均高于对照组, $P<0.05$;但入院第 14 天时非进展组的 hs-CRP 水平与对照组差异不明显($P>0.05$);进展组在入院第 1 天、第 3 天、第 7 天、第 14 天的 IL-18、Lp-PLA2 水平均高于非进展组,且 Ang-1 水平低于非进展组, $P<0.05$;相关性分析发现:hs-CRP、IL-18、Lp-PLA2 水平与进展性脑卒中呈正相关关系, $P<0.05$;Ang-1 水平与进展性脑卒中呈负相关关系, $P<0.05$;多因素回归分析发现入院时的 hs-CRP ≥ 12.9 mg/L、IL-18 ≥ 115.7 pg/mL、Ang-1 ≤ 3.17 ng/mL、Lp-PLA2 ≥ 64.5 μ g/mL 都是进展性脑卒中的独立影响因素($P<0.05$)。结论 血清炎症因子水平与进展性脑卒中关系密切,血清 hs-CRP、IL-18、Ang-1、Lp-PLA2 水平均与进展性脑卒中相关,可作为预测进展性脑卒中的重要指标,便于指导临床医师早期检出进展性脑卒中时采取针对性方案干预治疗。

[关键词] 血清炎症因子;进展性脑卒中;hs-CRP;IL-18;Ang-1;Lp-PLA2;影响因子

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)30-0070-04

Correlation between serum inflammatory factor levels and progressive stroke

SUN Wei

Department of Neurology, Chaoyang Second Hospital, Chaoyang, Liaoning 122000, China

[Abstract] Objective To investigate the correlation between serum inflammatory factor levels and progressive stroke (PS). **Methods** A total of 128 patients with progressive stroke and 128 patients with non-progressive stroke admitted to the Department of Neurology of our hospital from January 2018 to May 2020 were selected and classified as the progressive group and the non-progressive group. A total of 128 healthy volunteers receiving physical examination during the same period were classified as the control group. Serum inflammatory factor (hs-CRP, IL-18, Ang-1 and Lp-PLA2) levels were assessed for all subjects on the 1st, 3rd, 7th, and 14th days of admission. **Results** The levels of serum hs-CRP, Ang-1, and Lp-PLA2 in the progressive group and the non-progressive group were decreased gradually, while the level of serum IL-18 was first increased and then decreased. Index values on the 1st, 3rd, 7th, and 14th days of admission were compared. The levels of hs-CRP, IL-18 and Lp-PLA2 in the progressive group were higher than those in the non-progressive group, and the Ang-1 level in the progressive group was higher than that in the non-progressive group ($P<0.05$). Compared with healthy people in the control group, the levels of hs-CRP in the progressive group and the non-progressive group on the 1st, 3rd, and 7th days of admission were higher than those in the control group ($P<0.05$). However, there is no significant difference in the level of hs-CRP on the 14th day of admission between the non-progressive group and the control group ($P>0.05$). The levels of IL-18 and Lp-PLA2 in the progression group on the 1st, 3rd, 7th, and 14th days of admission were higher than those in the non-progressive group, and the level of Ang-1 was lower than that in the non-progressive group ($P<0.05$). Correlation analysis indicated that the levels of hs-CRP, IL-18 and Lp-PLA2 were positively correlated with progressive stroke ($P<0.05$), and the level of Ang-1 was negatively correlated with progressive stroke ($P<0.05$). Multivariate regression analysis indicated that hs-CRP ≥ 12.9 mg/L, IL-18 ≥ 115.7 pg/mL, Ang-1 ≤ 3.17 ng/mL, and Lp-PLA2 ≥ 64.5 μ g/mL at admission were all independent influencing factors of progressive stroke ($P<0.05$). **Conclusion** Serum inflammatory factor levels are closely related to progressive stroke. The levels of serum hs-CRP, IL-18, Ang-1 and Lp-PLA2 are related to progressive stroke and can be used as important indicators for predicting progressive stroke. It is convenient to guide clinicians to detect progressive stroke early and adopt targeted intervention treatment.

[Key words] Serum inflammatory factors; Progressive stroke; Hs-CRP; IL-18; Ang-1; Lp-PLA2; Influencing factors

脑卒中是神经内科的多发病,近年来发病患者呈逐年增加趋势。有调查研究发现:我国每年约有 200 万新发的脑卒中患者,其中约有 70% 为缺血性脑卒中^[1]。进展性脑卒中(Progressive Stroke,PS)是指卒中发病后 1 周内经过规范性治疗后临床症状和体征仍呈现持续加重发展趋势的脑卒中,其常常导致严重且持久的神经功能缺损,是预测卒中死亡的独立危险因素^[2-4]。而影响进展性脑卒中发病的因素有很多,如感染、血压下降、糖尿病等,近年来越来越多研究指出免疫炎症反应与进展性脑卒中发病密切相关^[5-6]。基于此,本研究特探讨血清炎症因子水平与 PS 之间的相关性,了解 PS 患者急性期病情变化中血清炎症因子水平(hs-CRP、IL-18、Ang-1、Lp-PLA2)的变化,为临床上预测进展性脑卒中提供一定指导,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

于我院神经内科 2018 年 1 月至 2020 年 5 月收治的进展性脑卒中(进展组)和非进展性脑卒中(非进展组)患者中各选取 128 例为对象,纳入标准:①符合缺血性脑卒中的诊断标准,经头颅 CT、MRI 等影像学检查确诊,首发卒中患者;②发病 24 h 内入院;③签署知情同意书。排除标准:①入组研究时已接受溶栓治疗者;②出血性卒中、瘤性卒中者;③合并其他急慢性感染疾病、免疫系统疾病、严重心肝肾功能障碍者;④不能确定卒中发病时间者;⑤入院时意识障碍昏迷者;⑥近期服用过免疫药物者。同时随机抽取同期体检的健康志愿者 128 名为对照组。进展组患者中:男 70 例,女 58 例,年龄 45~76 岁,平均(64.6±5.9)岁。非进展组患者中:男 73 例,女 55 例,年龄 42~78 岁,平均(64.8±6.1)岁。对照组健康人中:男 71 例,女 57 例,年龄 40~79 岁,平均(65.1±6.4)岁。三组对象的一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

对三组对象于入院后的第 1 天、第 3 天、第 7 天、第 14 天分别采集空腹外周静脉血,在室温下静置 1 h,然后应用 3000 r/min 转速离心 15 min,将血清置入 1.5 ml 测试管中,立即检测如下指标:采用全自动生化分析仪检测超敏 C 反应蛋白(Hypersensitive-C-reactive-Protein,hs-CRP)水平,应用酶联免疫法检测白介素-18(Interleukin-18,IL-18)水平,采用 IL-18

ELISA 试剂盒(上海盈工实业有限公司)。采用放射免疫法检测血管生成素(Angiopoietin-1,Ang-1)水平,使用由北京北方生物技术研究所提供的试剂盒。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lipoprotein-associated Phospholipase A2,Lp-PLA2)水平,试剂盒为北京北方生物技术研究所提供。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 24.0 软件检验数据,计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间计量数据比较采用 t 检验,重复检验计量数据采用方差 F 检验,相关性检验采用 *Pearson* 分析,诊断效能则采用受试者工作特征(ROC)曲线评价,诊断效能为 ROC 曲线下面积为(AUC)和 95% 可置信区间(CI)来评估,多因素分析采用 *Logistic* 回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组对象的血清 hs-CRP 水平比较

进展组和非进展组患者随着治疗的推进,hs-CRP 水平呈明显下降趋势。进展组与非进展组患者在入院第 1 天、第 3 天、第 7 天的 hs-CRP 水平均明显高于对照组健康人,差异有统计学意义($P<0.05$);到入院第 14 天,非进展组与对照组的 hs-CRP 水平差异不明显,差异无统计学意义($P>0.05$);而进展组与非进展组比较:各个时间点的 hs-CRP 水平对比进展组均高于非进展组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 三组对象的血清 IL-18 水平比较

进展组与非进展组患者的 IL-18 水平均呈先升后降的趋势,且各个时间点的 IL-18 水平均高于对照组健康人,差异有统计学意义($P<0.05$);进展组各个时间点的 IL-18 水平均高于非进展组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 三组对象的血清 Ang-1 水平比较

进展组与非进展组患者的 Ang-1 水平呈逐渐下降趋势,且各个时间点比较进展组均明显低于非进展组,差异有统计学意义($P<0.05$);进展组与非进展组患者的 Ang-1 水平明显高于对照组健康人,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 三组对象的血清 Lp-PLA2 水平比较

两组患者的血清 Lp-PLA2 水平呈逐渐下降趋势,但组间比较进展组各个时间点均高于非进展组,差异有统计学意义($P<0.05$);且各个时间点比较两组患

表 1 三组对象的 hs-CRP 水平比较(mg/L)

组别	<i>n</i>	入院第 1 天	入院第 3 天	入院第 7 天	入院第 14 天	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
进展组	128	18.3±2.6	13.2±2.2	10.1±1.8	6.5±1.0	13.225	<0.05
非进展组	128	10.1±1.7 ^{ab}	6.9±1.6 ^{ab}	4.1±0.8 ^{ab}	0.85±0.21 ^a	9.214	<0.05
对照组	128	0.75±0.14 ^a	0.79±0.21 ^a	0.74±0.19 ^a	0.78±0.20 ^a	0.189	0.795

注:与进展组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

表2 三组对象的血清IL-18水平($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	入院第1天	入院第3天	入院第7天	入院第14天	F值	P值
进展组	128	217.5±32.5	254.4±36.7	102.5±18.5	89.5±10.3	15.428	<0.05
非进展组	128	143.5±27.7 ^{ab}	180.2±30.3 ^{ab}	90.3±11.1 ^{ab}	73.4±8.6 ^{ab}	12.116	<0.05
对照组	128	48.9±5.5 ^a	49.6±5.8 ^a	48.3±5.4 ^a	49.2±5.6 ^a	0.213	0.752

注:与进展组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

表3 三组对象的血清Ang-1水平($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	n	入院第1天	入院第3天	入院第7天	入院第14天	F值	P值
进展组	128	3.15±0.44	3.02±0.41	2.89±0.35	2.74±0.31	9.432	<0.05
非进展组	128	3.67±0.53 ^{ab}	3.47±0.45 ^{ab}	3.24±0.37 ^{ab}	3.03±0.32 ^{ab}	5.398	<0.05
对照组	128	2.54±0.39 ^a	2.50±0.37 ^a	2.58±0.38 ^a	2.60±0.39 ^a	0.230	0.726

注:与进展组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

表4 三组对象的血清Lp-PLA2水平($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/mL}$)

组别	n	入院第1天	入院第3天	入院第7天	入院第14天	F值	P值
进展组	128	87.3±6.5	76.5±6.0	67.5±5.6	53.4±4.6	11.287	<0.05
非进展组	128	53.4±5.4 ^{ab}	48.5±4.6 ^{ab}	44.5±4.3 ^{ab}	40.3±4.0 ^{ab}	7.657	<0.05
对照组	128	33.5±3.2 ^a	35.1±3.9 ^a	34.5±3.5 ^a	34.8±3.6 ^a	0.219	0.751

注:与进展组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

表5 血清炎症因子水平与PS的回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P值	OR	95%CI
入院时hs-CRP ≥ 12.9 mg/L	0.749	0.349	6.986	0.005	2.576	2.943-6.332
入院时IL-18 ≥ 115.7 pg/mL	0.843	0.443	7.435	0.002	2.967	2.876-7.654
入院时Ang-1 ≤ 3.17 ng/mL	0.489	0.298	5.321	0.018	2.118	2.321-4.387
入院时Lp-PLA2 ≥ 64.5 $\mu\text{g/mL}$	0.431	0.276	5.132	0.021	2.054	2.154-5.443

者的Lp-PLA2水平均高于对照组健康人,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 血清炎症因子水平与PS的相关性分析

对进展组和非进展组共256例患者的血清炎症因子hs-CRP、IL-18、Ang-1、Lp-PLA2水平进行相关性分析,结果发现hs-CRP、IL-18、Lp-PLA2水平与PS呈正相关关系($r=0.679, P<0.05; r=0.732, P<0.05; r=0.629, P<0.05$);Ang-1水平与PS呈负相关关系($r=-0.587, P<0.05$)。见表5。

2.6 多因素回归分析

hs-CRP诊断进展性脑卒中的AUC为0.921(95%CI为0.567~1.045),最佳临界值为12.9 mg/L;IL-18的AUC为0.901(95%CI为0.759~1.015),最佳临界值为115.7 pg/mL;Ang-1的AUC为0.895(95%CI为0.548~0.956),最佳临界值为3.17 ng/mL;Lp-PLA2的AUC为0.943(95%CI为0.732~1.105),最佳临界值为64.5 $\mu\text{g/mL}$ 。将入院时的血清炎症因子水平作为自变量,而进展性脑卒中作为因变量,进行多因素回归分析发现:入院时的血清炎症因子(hs-CRP ≥ 12.9 mg/L、IL-18 ≥ 115.7 pg/mL、Ang-1 ≤ 3.17 ng/mL、Lp-PLA2 ≥ 64.5 $\mu\text{g/mL}$)水平均是进展性脑卒中的重要独立影响因素,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

近年来,关于炎症反应在进展性脑卒中发病机制

中的研究报道逐渐增多。进展性脑卒中患者的急性发病期,脑血管阻塞导致大脑组织缺血缺氧,从而致大量自由基的产生和炎症反应,在缺血缺氧状态下发生脑损伤^[7-8]。目前临床上普遍认为炎症反应直接或是间接性参与到进展性脑卒中的发病前期阶段,在发病后大量炎症因子被释放出来,从而导致一系列的连锁反应,进一步加重大脑组织损伤^[9]。

进展性脑卒中的预后差,致残率和病死率均较高,如何早期预测进展性脑卒中并早期给予快速有合理的治疗是改善预后的关键。而炎症反应又与进展性脑卒中发病存在密切相关性,为此,本研究特选取4个炎症因子为代表,分析与进展性脑卒中之间的相关性,为早期预测进展性脑卒中提供借鉴。本次研究结果显示:hs-CRP、IL-18、Lp-PLA2水平与PS呈正相关关系,Ang-1水平与PS呈负相关关系,差异有统计学意义($P<0.05$);血清hs-CRP、IL-18、Ang-1、Lp-PLA2水平均可以作为预测进展性脑卒中的影响因子。①C反应蛋白是缺血性脑卒中的重要急性期反应蛋白,也是全身炎症反应的非特异性标记物^[10-11]。一般情况下,健康人血清中的hs-CRP水平非常低,但是当机体出现急性炎症、创伤、应激反应等情况时,血清中的hs-CRP水平会显著提高,且感染程度越高,hs-CRP水平越高^[12]。在脑卒中患者中,CRP参与了血栓产生、动脉粥样硬化的发病阶段,故而其又是脑卒中的重要危险因素^[13]。有研究显示:hs-CRP的炎症反应能加速大脑

组织供血动脉的进一步硬化、变窄,加快动脉粥样硬化斑块的成长、剥落,会加剧脑卒中发病后的继发性神经元损害,因此与进展性脑卒中发病密切相关。本次研究中,随着治疗的推进,进展组与非进展组患者的血清 hs-CRP 水平逐渐降低,提示我们炎症反应得到一定控制和减轻,而由 hs-CRP 介导的脑损伤也明显减轻;②IL-18 最早在小白鼠的体内被发现,到目前一发现有 40 种人类的细胞系统会与 IL-18 发生反应。作为一种前炎性细胞因子,IL-18 能促进 T 细胞增殖,增强 T 细胞和 NK 细胞的细胞毒性作用,还能诱导趋化因子和其他多种细胞因子反应,从而加重机体的炎症反应效应,加重脑损伤^[14]。本研究中进展组与非进展组患者的 IL-18 水平呈先升后降趋势,其中在入院第 3 天时的 IL-18 水平最高。在脑卒中发病的前 3 天,机体的炎症反应十分明显,但是随着病情得到控制,IL-18 水平也逐渐下降,这说明 IL-18 参与到脑卒中的早期和晚期免疫炎症反应中,且各个时间点的 IL-18 水平比较进展组均高于非进展组,差异无统计学意义($P < 0.05$);亦证实血清 IL-18 水平能预测进展性脑卒中的发生和预后;③Ang-1 是血管生成素家族中的一员,其在内皮细胞炎症反应中发挥着重要作用^[15]。黄信全^[16]等的研究发现:急性缺血性脑卒中患者的 Ang-1 水平降低则往往预示着预后不良,其预测预后的最佳诊断临界点是 3.02 ng/mL。本研究各个时间点的血清 Ang-1 水平比较:进展组均低于非进展组,差异有统计学意义($P < 0.05$);提示 Ang-1 水平与进展性脑卒中存在显著相关性,随着脑卒中病情加重,Ang-1 水平逐渐降低,因此 Ang-1 水平的降低可以作为一个间接因子预测进展性脑卒中;④临床研究已证实:Lp-PLA2 是缺血性脑卒中发病的危险因子,也是预测脑卒中病情严重程度的指标^[17]。Lp-PLA2 水平与验证反应、氧化应激反应密切相关,作为一种血管炎症关键启动因子,与 hs-CRP 相互协作,其能调节细胞炎症因子水平来降解纤维帽中的胶原纤维水平,使纤维帽变薄,导致斑块不稳定甚至破裂,引发卒中。本研究中进展组患者各个时间点的血清 Lp-PLA2 水平均高于非进展组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 Lp-PLA2 水平与进展性脑卒中相关。

综上所述,炎症因子水平与进展性脑卒中密切相关,其中 hs-CRP、IL-18、Ang-1、Lp-PLA2 水平都与进展性脑卒中发病密切相关,是进展性脑卒中的影响因素,临床医师应注重入院时患者的血清炎症因子水平检测,及早预测进展性脑卒中的发生,并采取及时有效的治疗从而改善预后。

[参考文献]

- [1] 袁萌,刘露露,董红霖.常见炎症因子与颈动脉粥样斑块的相关性研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(3):258-261.
- [2] 郑利群,杨楠,王本国,等.中西医结合卒中单元治疗进展性脑梗死临床研究[J].光明中医,2020,35(14):2133-2135.
- [3] 胡会平.进展性脑梗死的相关影响因素[J].当代医药论丛,2020,18(12):32-33.
- [4] 杨山.血浆脂蛋白相关磷脂 A2 水平早期预测进展性脑梗死的临床意义[J].蚌埠医学院学报,2020,45(4):496-498.
- [5] 吴军,福婷,韩涛,等.炎症因子基因与缺血性脑卒中患者预后的相关性分析[J].解放军预防医学杂志,2019,37(1):42-45,54.
- [6] 王宇辰,叶英,卓越,等.炎症因子在缺血性脑卒中病情及预后评估中的临床价值[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2019,14(1):39-42.
- [7] 白蕊.凝血指标、炎症因子联合检测在诊断急性进展性脑梗死中的应用效果[J].当代医药论丛,2020,18(8):175-176.
- [8] 唐艳艳.凝血相关指标检验及炎症因子表达在急性进展性脑梗死中的临床意义[J].中国实用医药,2020,15(2):36-37.
- [9] 高志芳,陈坚华,潘燕芳,等.炎症因子表达及凝血相关指标在急性进展性脑梗死中的应用价值[J].深圳中西医结合杂志,2018,28(8):44-45.
- [10] 赵素萍,汪欣,赵一举,等.S100 β 和 hs-CRP 与急性脑卒中的相关性研究[J].检验医学与临床,2019,16(17):2511-2513.
- [11] 马赞英,陈欣,尹少华,等.血清 hs-CRP、HGF、D-dimer 在进展性缺血性脑卒中的表达及其与预后的相关性[J].脑与神经疾病杂志,2019,27(12):778-782.
- [12] 么桂兰,张然,姚冬梅,等.老年急性缺血性脑卒中颈动脉狭窄患者血清 hs-CRP、Hcy 水平与 IMT 变化及其临床意义[J].临床误诊误治,2019,32(9):76-80.
- [13] 蒋月丽,解龙昌,梁冬,等.Lp-PLA2、TNF- α 及 CRP 在急性缺血性脑卒中患者中的表达及意义[J].西部医学,2019,31(11):1709-1714.
- [14] 童伟,张超,赵文,等.缺血性脑卒中患者的 IL-18 表达水平及其基因 105 A/C 多态性与肺炎衣原体感染的相关性研究[J].中风与神经疾病杂志,2016,33(12):1095-1097.
- [15] 陈秀英,左旭政,程畅,等.血清 SDF-1、Ang-1 与急性缺血性脑卒中预后的关系及其预测价值[J].卒中与神经疾病,2020,27(2):166-170,184.
- [16] 黄信全,黄年平.血管生成素 1 与急性缺血性脑卒中患者短期预后的相关性[J].心脑血管病防治,2020,20(2):176-178,197.
- [17] 苗志娟,王修哲.免疫炎症在缺血性脑卒中的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(1):87-89.

(收稿日期:2020-11-23)