

• 临床研究 •

急性脑梗死患者血清细胞黏附分子-1 和 C-反应蛋白浓度变化

赵路清 王鲁宁 李光来

【摘要】 目的 探讨急性脑梗死患者血清细胞黏附分子-1(ICAM-1)和 C-反应蛋白(CRP)浓度的变化及其与缺血后脑损伤程度的关系。方法 将急性脑梗死患者按梗死容积的大小分为 3 组,分别在就诊时(距发病不到 72h)、距发病 1、4 周时采集血标本,检测血清 ICAM-1、CRP 浓度,并收集同期门诊体检的健康人群作为对照组。结果 (1)在脑梗死发病早期,患者血清 ICAM-1、CRP 浓度与脑梗死容积呈正相关, ($P < 0.05$)。 (2)大容积梗死组及中等容积梗死组在发病 1 周时与发病早期相比较两指标均明显下降,恢复期与发病 1 周时比较仍有明显降低 ($P < 0.01$)。而小容积梗死组只有 CRP 水平较前下降 ($P < 0.05$), ICAM-1 浓度在整个病程中变化不明显。 (3)脑梗死组在发病 72h 内、1 周时两指标均较对照组高,而到恢复期时只有 CRP 与对照组比较有显著性差异。结论 ICAM-1、CRP 浓度与缺血性脑卒中的梗死容积密切相关,其变化反映脑梗死的发展演变过程。

【关键词】 急性脑梗死; 细胞间黏附分子-1; C-反应蛋白

Changes of the levels of intercellular adhesion molecule-1 and C reactive protein in serum of acute cerebral infarction patients

ZHAO Luqing*, WANG Luning, LI Guanglai

* Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objectives To explore changes of the levels of intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) and C reactive protein (CRP) in blood serum of acute cerebral infarction patients, and to find the relationship between these changes and brain injury after ischemia. Methods According to the bulk of infarction, acute cerebral infarction patients were divided into three groups. The levels of ICAM-1 and CRP in serum were examined at the time of admission (within 72 h from the onset), at the end of the 1st week and the 4th week after the episode. At the same time, the data of healthy persons were collected as control group. Results (1) Early after the onset of cerebral infarction, the levels of ICAM-1 and CRP in serum had positive correlation with the bulk of infarction ($P < 0.05$). (2) The levels of ICAM-1 and CRP in serum of big and middle-sized bulk group descended significantly through the whole course ($P < 0.01$) compared with those early after the onset; but in the small bulk group, only CRP descended significantly through the whole course ($P < 0.05$). (3) Compared with the control group, ICAM-1 and CRP levels of the cerebral infarction group were significantly higher in acute stage (within one week from the onset). In the stage of recovery, only CRP was significantly different from the control group ($P < 0.05$). Conclusion ICAM-1 and CRP levels have obvious relationship with the bulk of infarction and can reflect the development of cerebral infarction.

【Key words】 acute cerebral infarction; intercellular adhesion molecule-1; C reactive protein

急性脑梗死致死、致残率高,恢复困难,早期及时、恰当的治疗至关重要。脑缺血的损伤机制十分

复杂,其中缺血后一系列的炎症级联反应可能是导致进一步脑损伤的主要因素之一,因此提出在脑梗死急性期抑制炎症反应可减轻脑损伤的范围和程度,改善预后。本研究通过监测急性脑梗死患者血清中两种炎症指标,即细胞黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和 C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)的浓度的变化,并与健康人群

收稿日期:2006-08-14

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年神经内科(赵路清、王鲁宁);030001 太原市,山西医科大学第二附属医院神经内科(李光来)

作者简介:赵路清,女,1972 年 7 月生,山西太原人,在读博士研究生,主治医师。E-mail:zhaoluqing@yahoo.com.cn

组做对照,初步探讨缺血性脑卒中急性期炎症反应与脑损伤程度、病情演变及预后的关系,从而指导临床判断病情演变,在脑梗死急性期采取相应措施保护缺血脑组织,改善预后。

1 资料与方法

1.1 入选病例

1.1.1 入选标准 年龄 50~70 岁;发病 72h 以内;根据 WHO 标准及 CT/MRI 检查排除了颅内出血,被确诊为缺血性脑卒中者;既往无神经系统疾病病史,系初发脑梗死患者。

1.1.2 排除标准 既往患有免疫系统疾病者;发病前后存在感染者;发病前后使用激素、免疫抑制剂和非甾体类抗炎药物者;合并其他脏器严重并发症者(心、肝、肾功能不全者);确诊系因动脉炎发病的脑梗死患者。

1.2 方法

1.2.1 观察分组 根据上述入选及排除标准将 2004 年 7 月至 2005 年 7 月在解放军总医院南楼神经内科住院的急性脑梗死患者共 51 例作为脑梗死组,其中男 31 例,女 20 例,平均年龄(63.4±5.9)岁;收集同期门诊体检的健康人 18 例作为对照组,其中男 11 例,女 7 例,平均年龄(65.1±5.8)岁。两组在性别、年龄分布上无显著性差异。

根据病情稳定后 CT/MRI 检查显示的梗死容积的大小(根据多田的计算病灶大小的公式: $V=\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{层面数}$)将脑梗死组分为 3 个小组:大容积脑梗死组(病灶容积 $\geq 4\text{cm}^3$)、中等容积脑梗死组(病灶容积 $>1.5\text{cm}^3, <4.0\text{cm}^3$)和小容积脑梗死组(病灶容积 $\leq 1.5\text{cm}^3$)。三组病例在性别、年龄、开始用药时间等各项指标上都无统计学差异。各组在发病前均无特殊用药史,发病后统一用药,而且根据统计学分析,高血压、糖尿病、高脂血症、高黏血症等致病危险因素在各组间的分布无显著性差异。大容积脑梗死组:共 16 例,男 10 例,女 6 例,平均年龄(58.2±7.7)岁;中等容积脑梗死组:共 17 例,男 11 例,女 6 例,平均年龄(61.1±4.9)岁;小容积脑梗死组:共 18

例,男 10 例,女 8 例,平均年龄(68.7±5.3)岁。

1.2.2 标本采集 脑梗死组分别在发病 72h 之内、1 周、4 周时采血;对照组在清晨空腹状态下采血。

1.2.3 血清标本制备 外周静脉血 3ml,分离血清,-20℃保存。

1.2.4 指标检测 ICAM-1:双抗体夹心 ELISA 法。CRP:采用散射浊度法。应用美国 BECKMAN Array 360 system 检测仪。

1.3 统计学处理 ICAM-1 浓度呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;CRP 浓度呈偏态分布,以中位数(四分位数间距)表示。就诊时三种不同梗死容积组间 ICAM-1 浓度差异性比较采用单因素方差分析,CRP 浓度差异性比较采用秩和检验。ICAM-1 及 CRP 浓度与脑梗死容积的关系采用相关分析。各容积梗死组 ICAM-1 浓度随时间的变化采用重复测量方法分析,CRP 浓度随时间变化采用秩和检验。脑梗死组与对照组 ICAM-1 浓度差异性比较采用单因素方差分析,CRP 浓度差异性比较采用秩和检验。统计运算在 SPSS 软件上完成。

2 结果

2.1 脑梗死组与对照组在发病不同时间血清 ICAM-1、CRP 浓度的比较 脑梗死组在发病 72h 内、1 周时两指标均较对照组高,而到恢复期时只有 CRP 与对照组比较有显著性差异(表 1)。

表 1 脑梗死组与对照组在发病不同时间血清 ICAM-1、CRP 浓度的比较

组别	ICAM-1($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)
对照组($n=18$)	85.68±10.04	1.7(0.8~2.7)
脑梗死组($n=51$)		
就诊时	111.85±30.73 [#]	6.4(4.0~12.1) [#]
1 周	98.12±22.62 [*]	5.9(3.3~10.6) [#]
4 周	88.73±15.83	5.1(2.8~8.1) [*]

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$,[#] $P<0.01$

2.2 脑梗死组在发病不同时间血清 ICAM-1、CRP 浓度变化 表 2 表明,脑梗死发病早期,患者血清 ICAM-1 和 CRP 浓度与脑梗死容积呈正相关($P<$

表 2 各梗死组在发病不同时间血清 ICAM-1、CRP 浓度

组别	例数	ICAM-1 浓度($\mu\text{g/L}$)			CRP 浓度(mg/L)		
		就诊时(72h 内)	1 周	4 周	就诊时(72h 内)	1 周	4 周
大容积组	16	133.61±33.74	109.46±25.82 [#]	92.51±20.38 [#]	16.5(8.9~48.8)	12.4(8.2~27.6) [#]	7.2(3.6~18.3) [#]
中等容积组	17	112.08±25.10	95.59±19.69 [#]	85.35±11.45 [#]	8.4(4.3~11.1)	6.4(3.7~10.1) [#]	4.9(1.3~9.4) [#]
小容积组	18	92.30±18.15	90.43±19.02	88.57±14.92	4.0(1.7~5.8)	3.1(2.2~4.3) [*]	3.1(1.5~3.9) [*]

注:各组在发病 1 周、4 周时与就诊时比较,^{*} $P<0.05$,[#] $P<0.01$

0.05)。大容积梗死组在发病 1 周时与就诊时比较两指标均明显下降($P < 0.01$),恢复期与发病 1 周时比较仍明显降低($P < 0.01$);中等容积梗死组在发病 1 周时与就诊时比较两指标亦明显下降($P < 0.01$),恢复期与发病 1 周时比较仍明显降低($P < 0.01$);小容积梗死组只有 CRP 水平较前下降($P < 0.05$),ICAM-1 在整个病程中下降均不明显。

3 讨论

ICAM-1 属于免疫球蛋白超家族,生理状态下只有低分子表达,而在缺血期间,能在细胞因子的快速诱导下介导内皮细胞和白细胞之间的牢固粘连,有助于白细胞向血管周围迁移,导致组织炎症和损伤。CRP 是急性时相蛋白中变化最显著的一种,其水平不受性别、年龄、贫血、高球蛋白血症、妊娠等因素的影响。排除感染后,CRP 水平与细胞因子 IL-6 和 IL-1R α 水平密切相关,因此,CRP 可能反映了循环中致炎因子的数量和活性。同时它作为一种急性时相蛋白代表了脑梗死急性期应激反应的强度,而早期出现的过度应激反应能恶化疾病的过程。因此作者选择 ICAM-1 和 CRP 这两种炎症指标来研究脑梗死急性期炎症反应与脑损伤的关系。考虑到这两种炎症指标受感染等因素的影响明显,所以作者在选择入组患者时掌握严格的标准,即合并感染或其他免疫性疾病、出现其他脏器严重并发症、出现不明原因的发热、发病前后使用激素、免疫抑制剂、非甾体类抗炎药物者一律不予入组,以确保各梗死组之间有较好的可比性,所测指标的浓度不受脑缺血以外因素的干扰。

脑缺血后炎症反应在缺血性脑损害中起着重要作用,它参与了脑梗死病理生理机制的损伤级联反应,和其他机制一起导致细胞凋亡^[1,2]。脑缺血后炎症是一个级联反应过程,脑缺血后 1~2d 内,缺血局部产生的肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 等细胞因子激活脑血管内皮细胞,使其表达黏附分子如 ICAM-1、选择素等,黏附分子介导的内皮细胞和白细胞相互反应,使白细胞滚动、黏附于内皮细胞,然后穿越内皮,浸润缺血脑组织。浸入的白细胞通过阻塞微循环、释放自由基和炎症介质等血管活性物质而损害血脑屏障、产生毒性物质诱导细胞凋亡等机制造成脑损伤。同时 CRP 作为一种急性时相蛋白代表了脑梗死急性期应激反应的强度,其浓度与脑梗死容积相关。

本研究通过监测急性脑梗死患者血清 ICAM-1 及 CRP 浓度的变化并与对照组作比较发现,梗死容积比较大的急性脑梗死患者在疾病早期炎症反应参

与了其病理生理过程,随着梗死容积的扩大,它们的表达量均明显增加,随着时间的发展,它的水平将明显下降,到恢复期降至对照组水平或者稳定水平。同时发现,血清 ICAM-1 及 CRP 浓度这两个指标的变化趋势相仿,这就进一步证明两者关系密切,CRP 可以反映循环中 ICAM-1 等致炎因子的数量和活性,它们共同参与了急性缺血后的脑损伤。与对照组比较,大容积及中等容积梗死组在发病急性期(1 周内)ICAM-1 及 CRP 浓度是明显升高的;而小容积梗死组与对照组相比,只有 CRP 浓度较高,而 ICAM-1 浓度即使在发病急性期也没有显著升高。这就表明,ICAM-1 的浓度变化与缺血性脑卒中的梗死容积密切相关,梗死容积越大,急性期炎症反应越明显,梗死容积较小的患者炎症反应相对较轻。

另外,本研究结果显示,不论哪组脑梗死患者,也不论在脑梗死病程的哪个阶段,CRP 浓度均较对照组高。这可能提示,CRP 水平升高不仅与卒中后即时炎症反应相关,而且可能与卒中存活者持续的炎症反应有关。研究发现,动脉粥样硬化作为缺血性卒中的基础病变,不仅指脂类聚积,而且是一个慢性炎症过程,粥样硬化斑块的炎症是斑块破裂的重要促发因素。CRP 是不稳定性动脉粥样硬化疾病发生的危险信号,也是心血管病发病和死亡的危险因素^[3,4]。CRP 血浆基础水平可预测缺血性卒中的发生,其浓度升高是缺血性卒中复发或死亡的危险因素。CRP 预测缺血性卒中的可能机制除了有 CRP 增加动脉粥样硬化的危险性外,还与 CRP 激活凝血纤溶系统和补体系统有关^[3]。许多动物实验证实,在急性脑梗死早期,IL-1、ICAM-1、CRP 等炎症介质的浓度会显著升高,并且通过抑制炎症介质可以缩小梗死容积^[5~7],从而支持炎症反应在缺血性脑损伤中起着重要作用的观点。然而,也有研究证实,炎症介质在缺血性卒中中起着神经保护作用,例如肿瘤坏死因子等细胞因子,对疾病转归是有益的。尽管以上两个观点互相矛盾,但是有一点是相同的,即在脑梗死急性期,ICAM-1、CRP 等炎症介质的浓度反映了梗死容积的大小、脑损伤的程度,这与本研究的结论相吻合。据此,临床医生可根据检测的炎症指标判断病情,采取相应措施尽可能挽救缺血半暗带脑组织,改善预后,这在一定程度上弥补了一般影像学检查的不足。

脑实质炎症反应的损害作用发生在缺血后几天,本研究亦表明炎症指标浓度在缺血后 1 周明显下降,恢复期则基本降至正常。因此,脑缺血后有效的抗炎症反应药物的应用应尽可能提前。

(下转第 428 页)

少在体内蓄积,很适合高龄老年人用药。故高龄老年人 COPD 合并心绞痛服用小剂量比索洛尔治疗是有效、安全的。其血药浓度稳定,副作用小,对于高龄老年人 COPD 合并冠心病、高血压,治疗效果良好,应受到广泛关注。

笔者体会如下:(1)对于 COPD 合并心绞痛患者心率较快者效果明显;(2)对于高龄老年患者应从小剂量开始,逐渐加量;(3)治疗期间密切观察心率、血压及其它病情变化,及时调整治疗剂量;(4)对于治疗期间出现哮喘音、头晕、乏力等副作用,给予对症治疗。

参考文献

[1] 叶任高,陆再英.内科学.第 6 版.北京:人民卫生出版

社,2004.57-63,273-282.

- [2] 郑东诞,曾群英,王强,等.比索洛尔治疗 86 例不稳定性心绞痛分析.中华老年心脑血管杂志,2005,7:64.
- [3] 丁水广.常规方法联用比索洛尔治疗慢性心力衰竭的临床观察.淮海医药,2006,24:53.
- [4] 张仕清,刘运德.长效 β_1 -受体阻滞剂-康可(比索洛尔).心血管病学进展,1997,18:216-218.
- [5] 黄登鹏.康可治疗慢性肺心病心力衰竭临床观察.临床荟萃,2001,16:790-791.
- [6] 官军芳,官伟民,汤建民,等.比索洛尔对老年高血压伴糖尿病和慢性阻塞性肺疾病的疗效观察.中国实用神经疾病杂志,2006,9:130-131.

(上接第 413 页)

参考文献

- [1] Bhardwa JA, Alkayed NJ, Kirsch JR, et al. Mechanisms of ischemic brain damage. Curr Cardiol Rep, 2003, 5: 160-167.
- [2] Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Neurological diseases; mechanisms, challenges and opportunities in stroke. Nat Rev Neurosci, 2003, 4:399-414.
- [3] Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor; more than an epiphenomenon? Circulation, 1999, 100:96-102.
- [4] Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease; cart, horse, or both? Circulation, 1998, 97:2000-2002.

- [5] Ding Y, Young CN, Li J, et al. Reduced inflammatory mediator expression by pre-reperfusion infusion into ischemic territory in rats; a real-time polymerase chain reaction analysis. Neurosci Lett, 2003, 353:173-176.
- [6] Vemuganti R, Dempsey RJ, Bowen KK. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 protein expression by antisense oligonucleotides is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in rat. Stroke, 2004, 35: 179-184.
- [7] Guo Y, Jiang X, Zhou Z, et al. Relationship between levels of serum C reactive protein, leucocyte count and carotid plaque in patients with ischemic stroke. J Hua-zhong Univ Sci Technol Med Sci, 2003, 23:263-265.

(上接第 424 页)

- [6] Stewart DJ, Levy RD, Cemacek P, et al. Increased plasma ET-1 in pulmonary hypertension. Ann Intern Med, 1991, 114:464-469.
- [7] Amdur MO, Mead J. Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pigs. Am J Physiol, 1958, 192:364-368.
- [8] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature, 1988, 332:411-415.
- [9] Karaki H, Sudjarwo SA. ETB receptor antagonist, IRL1038, selectively inhibits the endothelin-induced endothelium-dependent vascular relaxation. Eur J Pharmacol, 1993, 231:371-374.
- [10] Hay DWP, Luttmann MA, Hubbard WC, et al. Endothelin receptor subtypes in human and guinea-pig

pulmonary tissues. Br J Pharmacol, 1993, 110:1175-1183.

- [11] Halim A, Kanayama NEL, Junadny F, et al. Endothelin-1 increased immunoreactive microthrombosis in rats. Thromb Res, 1994, 76:71-78.
- [12] Dschietzig T, Laule M, Alexiou K, et al. Coronary constriction and consequent cardiodepression in pulmonary embolism are mediated by pulmonary big endothelin and enhanced in early endothelial dysfunction. Crit Care Med, 1998, 26:510-517.
- [13] Del Basso P, Argiolas L. Cardiopulmonary effects of endothelin-1 in the guinea pig; role of thromboxane A_2 . J Cardiovasc Pharmacol, 1995, 26(Suppl 3):S120-S122.