

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*

刘 莉, 张 军

(西安交通大学医学部附属 3201 医院医学检验科, 陕西汉中 723000)

摘要:目的 分析急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者进行血清超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1)水平检测在疾病预后评估中的应用价值。**方法** 将2017年3月~2018年1月西安交通大学医学部附属3201医院收治的103例急性脑梗死患者设为病例组,根据临床神经功能缺损程度分级(NIHSS)将其分为轻度组46例,中度组42例,重度组15例,分别在入院第1,3,7,14,28天检测其血清hs-CRP, TNF- α 和TIMP-1水平。另选同期105例健康体检者为正常对照组进行上述血清学指标检测。分析急性脑梗死患者的血清hs-CRP, TNF- α 和TIMP-1水平变化与其预后的关系。**结果** ①病例组患者在入院第1,3,7,14,28天的血清hs-CRP, TNF- α 和TIMP-1水平均显著高于正常对照组,差异有统计学意义($t=15.390\sim33.167, P<0.05$)。且在病例组中,随NIHSS分级程度的增加,患者血清hs-CRP, TNF- α 和TIMP-1水平均会随之升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。②治疗28天后,以病例组患者预后康复情况为依据将其分为基本治愈、显效、好转、无变化四组。其中,基本治愈组、显效组、好转组患者的血清hs-CRP, TNF- α , TIMP-1水平显著低于无变化组患者,差异具有统计学意义($F=24.080\sim39.623, 均 P<0.01$)。经Spearman相关性分析发现,急性脑梗死患者血清hs-CRP, TNF- α 和TIMP-1水平与其预后均呈负相关($P<0.05$)。**结论** 在急性脑梗死患者病情发生、发展过程中其血清hs-CRP, TNF- α 和TIMP-1水平会出现动态的变化,可将其用于患者病情变化以及预后评估中,临床应用价值较高。

关键词:急性脑梗死;超敏C反应蛋白;肿瘤坏死因子- α ;基质金属蛋白酶1;预后评估

中图分类号:R743.3;R392.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2018)05-087-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.023

Value of Serum hs-CRP, TNF- α and TIMP-1 Levels in Prognostic Evaluation of Patients with Acute Cerebral Infarction

LIU Li, ZHANG Jun (Department of Clinical Laboratory, 3201 Hospital Affiliated to Medical College of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Hanzhong 723000, China)

Abstract: Objective To analyze the applied significance of detection of serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) of acute cerebral infarction (ACI) in the disease prognosis assessment. **Methods** 103 patients with acute cerebral infarction who were admitted to 3201 Hospital Affiliated College of Xi'an Jiaotong University from March 2017 to January 2018, were set as the case group. They were divided into 46 cases in the mild group, 42 cases in the moderate group and 15 cases in the severe group by the clinical neurologic defect degree grading (NIHSS). The patients were detected the levels of serum hs-CRP, TNF- α and TIMP-1 on the 1, 3, 7, 14 and 28 day after admission respectively. In addition, 105 healthy patients during the same period were selected as the normal control group for the above serological indicators test. **Results** ① Serum hs-CRP, TNF- α and TIMP-1 levels of patients in case group were significantly higher than those in the normal control group on the 1, 3, 7, 14 and 28 day after admission ($t=15.390\sim33.167, P<0.05$). In the case group, with the increase of NIHSS grading, the levels of Serum hs-CRP, TNF- α and TIMP-1 also increased. The differences were statistically significant ($P<0.05$). ② After 28-day treatment, the patients were divided into four groups according to their prognosis and rehabilitation, namely, basic cure group, obvious effect group, improved group and no-changing group. The levels of serum hs-CRP, TNF- α and TIMP-1 in the basic cure group, the obvious effect group and the improved group were significantly lower than those in the on-changing group. The differences were statistically significant ($F=24.080\sim39.623, P<0.01$). Spearman correlation analysis showed that serum hs-CRP, TNF- α and TIMP-1 levels of acute cerebral infarction patients were negatively correlated with their prognosis ($P<0.05$). **Conclusion** The serum hs-CRP, TNF- α and TIMP-1 levels of patients with acute cerebral infarction would change dynamically in the course of disease occurrence and development. It can be used to determine the patient's condition changes and prognosis assessment. It also has high clinical application value.

* 作者简介:刘莉(1973-),女,大学本科,主管检验师,主要从事临床检验医学研究, E-mail: angel_trinity@sina.com。

Keywords: acute cerebral infarction; hypersensitive C-reactive protein; tumor necrosis factor- α ; tissue inhibitor of metalloproteinase 1; prognosis assessment

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是临床较为常见的脑血管疾病, 具有发病急, 致残率、致死率高等特点, 严重威胁着患者的生命安全。目前在临床研究中, 关于急性脑梗死的发生机制, 有学者认为^[1], 炎症因子在本病的发生、发展中起着重要的作用, 尤其是超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 均属于参与炎症反应的重要因子, 其在急性脑梗死脑细胞缺血缺氧损伤和神经组织修复中存在“双刃剑”的效用。也有研究报告^[2], 在可能导致神经细胞周围微环境发生异常的病理变化中, 组织基质金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs) 作为一项重要的生物活性因子, 其与脑组织缺血缺氧再灌注有密切的相关性, 可成为脑梗死发生的独立预测因子。本研究选择我院收治的 103 例急性脑梗死患者作为研究对象, 进一步探析急性脑梗死患者进行血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 水平检测在疾病预后评估中的应用意义, 以寻找能够用于早期预测急性脑梗死患者预后的简便指标。

1 材料与方法

1.1 研究对象 将 2017 年 3 月~2018 年 1 月我院收治的 103 例急性脑梗死患者设为病例组, 病患均符合急性脑梗死相关诊断标准, 且经过 CT 或 MRI 确诊, 均在发病的 24 h 内入院接受诊治; 排除有心脑血管疾病史、并发其他慢性疾病或伴有肝、肾等器官功能严重衰竭者。同时, 根据临床神经功能缺损程度分级 (NIHSS) 将上述 103 例患者分为轻度组 (NIHSS \leq 4 分) 46 例, 中度组 (NIHSS 在 4~15 分) 42 例, 重度组 (NIHSS $>$ 15 分) 15 例; 其中轻度组 ($n=46$) 女性 21 例, 男性 25 例, 年龄 45~78 岁, 平均年龄 59.52 ± 6.39 岁; 中度组 ($n=42$) 女性 20 例, 男性 22 例, 年龄在 48~75 岁, 平均年龄 59.14 ± 6.95 岁; 重度组 ($n=15$) 女性 7 例, 男性 8 例, 年龄在 44~79 岁, 平均年龄 60.27 ± 5.98 岁。另选同期我院 105 例健康体检者为正常对照组, 其中女性 51 例, 男性 54 例, 年龄 41~80 岁, 平均年龄 58.94 ± 7.04 岁, 既往无心脑血管疾病史, 且胸片、血压、肝肾功能、凝血功能、血糖、血脂等检查结果无异常, 并排除并发精神类疾病史或颅脑外伤者。本研究经我院伦理委员会审批同意。

1.2 试剂和仪器 日本日立 HITACHI 7170S 全自动生化分析仪; hs-CRP 试剂盒购自武汉明德生物科技股份有限公司; TNF- α , TIMP-1 试剂盒均购自上海康朗生物科技有限公司。

1.3 方法 病例组患者在入院第 1, 3, 7, 14, 28 天

以及对对照组受检者在体检当日进行血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 检测, 具体方法如下:

1.3.1 标本采集: 嘱受检者于检查前 1 天晚上 22 点后禁食, 次日清晨空腹状态下抽取 3 ml 静脉血于 EDTA-K₂ 抗凝管中, 混匀血液样本, 均以 3 000 r/min 的速度离心处理 5 min, 取上清液并放置在 -20°C 冰箱中保存待检。

1.3.2 血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 检测: hs-CRP 浓度采用胶乳增强免疫比浊法测定, TNF- α 和 TIMP-1 则应用酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 进行检测, 严格按照试剂盒使用说明书逐步操作。正常值参考范围: hs-CRP: $0\sim 1$ mg/L; TNF- α : $5\sim 100$ ng/L; TIMP-1: $40.5\sim 55.6$ ng/ml。

1.3.3 观察指标: ①比较病例组、对照组受检者血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 水平的差异, 并分析病例组中不同病情严重程度其血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 水平动态变化情况; ②在患者发病 28 天后追踪随访患者的预后, 并分析不同预后情况血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 水平差异性; ③分析急性脑梗死病例组中患者的预后与血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 水平的相关性。

1.3.4 急性脑梗死预后判断标准^[3]: 基本治愈: NIHSS 评分下降超过 90%, 且病残程度 0 级; 显效: NIHSS 评分下降 46%~90%, 病残程度 1~3 级; 好转: NIHSS 评分下降 18%~45%, 生活需要他人帮助; 无变化: NIHSS 评分下降低于 18%, 或死亡。

1.4 统计学分析 所有数据均采用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 数据均通过正态分布检验, 符合正态分布, 计数数据以构成比 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验; 计量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 的形式表示, 两组间比较用独立样本 t 检验, 多组间比较行单因素方差分析, 而多个均数之间两两比较则行 q 检验。同时采用 Spearman 相关性分析血清学指标与患者预后的相关性。若 $P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 水平比较 见表 1, 表 2, 表 3。病例组患者在入院第 1, 3, 7, 14, 28 天的血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 水平均显著高于对照组 ($P<0.05$); 且在病例组中, 血清 hs-CRP, TNF- α , TIMP-1 水平均会随患者病情的加重而升高, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。

表1 不同时间不同病情血清 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

时间(天)	对照组(n=105)	病例组(n=103)	t值	P值	轻度组(n=46)	中度组(n=42)	重度组(n=15)	F值	P值
1	0.67±0.15	2.09±0.70	20.507	0.000	1.82±0.61	2.10±0.62	2.88±0.54	17.220	0.000
3	0.68±0.15	3.53±0.99	29.032	0.000	2.88±0.69	3.89±0.93	4.48±0.63	30.834	0.000
7	0.63±0.19	4.06±1.04	33.167	0.000	3.51±0.66	4.12±1.01	5.56±0.37	37.631	0.000
14	0.63±0.17	2.08±0.67	21.432	0.000	1.65±0.54	2.30±0.55	2.80±0.40	33.757	0.000
28	0.70±0.13	1.60±1.23	15.390	0.000	1.18±0.41	1.62±0.40	2.13±0.37	35.558	0.000

表2 不同时间不同病情血清 TNF-α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

时间(天)	对照组(n=105)	病例组(n=103)	t值	P值	轻度组(n=46)	中度组(n=42)	重度组(n=15)	F值	P值
1	7.01±2.18	46.12±7.13	53.811	0.000	40.83±5.53	49.58±4.97	53.17±4.36	47.764	0.000
3	6.47±2.01	55.44±6.79	70.875	0.000	51.01±5.35	58.10±5.45	61.89±5.15	31.738	0.000
7	6.55±2.15	63.57±7.01	79.734	0.000	57.73±4.33	67.40±4.77	71.51±2.87	82.708	0.000
14	6.44±2.17	44.53±6.41	57.641	0.000	39.52±3.74	47.49±4.29	51.83±5.92	61.882	0.000
28	6.49±2.28	32.82±5.38	46.192	0.000	28.50±3.30	35.49±3.67	38.89±3.79	68.810	0.000

表3 不同时间不同病情血清 TIMP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

时间(天)	对照组(n=105)	病例组(n=103)	t值	P值	轻度组(n=46)	中度组(n=42)	重度组(n=15)	F值	P值
1	50.48±2.77	126.93±8.92	83.361	0.000	121.90±8.28	128.58±6.15	137.76±5.54	29.969	0.000
3	50.42±2.86	140.21±9.39	93.689	0.000	134.83±7.35	142.31±8.14	150.81±6.74	27.653	0.000
7	50.91±2.56	152.68±8.92	112.338	0.000	145.73±6.71	156.59±5.93	163.05±3.36	61.730	0.000
14	49.53±3.23	122.29±10.02	70.734	0.000	114.61±4.78	124.74±6.83	138.93±3.66	113.702	0.000
28	50.60±2.68	108.72±8.18	69.098	0.000	103.19±4.80	110.99±7.22	119.32±5.0	47.007	0.000

2.2 急性脑梗死患者不同预后情况血清 hs-CRP, TNF-α 和 TIMP-1 水平比较 见表4。治疗28天后,根据预后康复情况将103例脑梗死患者分为基本治愈(n=22)、显效(n=40)、好转(n=33)、无变化(n=8)共4组,其中基本治愈组、显效组、好转组患者的血清 hs-CRP, TNF-α 和 TIMP-1 水平显著

低于无变化组患者(均 P < 0.05)。此外,经 Spearman 相关性分析发现,入院第28天,脑梗死患者血清 hs-CRP, TNF-α 和 TIMP-1 水平与其预后均呈负相关(r = -0.506, -0.712, -0.641, 均 P < 0.05)。

表4 急性脑梗死患者不同预后情况血清 hs-CRP, TNF-α 和 TIMP-1 水平比较

项目	基本治愈组(n=22)	显效组(n=40)	好转组(n=33)	无变化组(n=8)	t ₁ 值	t ₂ 值	t ₃ 值	P ₁ 值	P ₂ 值	P ₃ 值
hs-CRP(mg/L)	0.93±0.29	1.33±0.36	1.70±0.39	2.08±0.21	4.452	7.869	10.251	0.000	0.000	0.000
TNF-α(ng/L)	26.5±2.43	33.3±4.02	34.85±5.30	38.23±3.11	7.275	6.895	10.849	0.000	0.000	0.000
TIMP-1(ng/ml)	101.55±3.52	106.07±5.28	113.25±7.11	123.03±4.54	3.597	7.151	13.685	0.001	0.000	0.000

注: t₁: 基本治愈组 vs 显效组; t₂: 基本治愈组 vs 好转组; t₃: 基本治愈组 vs 无变化组。

3 讨论 急性脑梗死主要是指脑部血液供应出现障碍,导致脑组织缺血缺氧,进而引起神经细胞损伤的一种脑血管疾病。近年,随着医疗技术的不断发展,脑梗死的病死率已大大降低,但患者经治疗后仍伴有不同程度的神经功能损伤,对其生活带来极大的不良影响。有学者认为^[4],在临床上选择有效的血清学指标预测脑梗死患者的预后情况,有助于及早予以临床干预,对于提高急性脑梗死的临床疗效、改善患者的临床结局具有积极的意义。基于

此,本研究主要探析了急性脑梗死患者进行血清 hs-CRP, TNF-α 和 TIMP-1 水平检测在预后评估中的应用价值。

hs-CRP 是由肝脏合成的一种急性时相反应蛋白,其在正常血清中的含量较低,但在机体受到炎症刺激或组织损伤时,其含量会明显上升,故 hs-CRP 可用于反映机体感染或组织损伤程度,在临床应用相当广泛,是预测疾病病情发展以及监测疗效的重要指标^[5]。同时也有研究报道^[6],hs-CRP

能够反映机体血液异常状态,可成为临床评价脑卒中危险性的一项主要炎症指标,即 hs-CRP 水平愈高,病患发生脑卒中概率愈大。

TNF- α 是由内皮细胞、纤维细胞以及巨噬细胞产生的促炎症因子。有文献报道^[7], TNF- α 在缺血性脑损伤发生、发展中发挥了重要的作用,既能够直接作用于血管内皮细胞,使细胞通透性改变,又可引起损伤的多核白细胞在炎症区聚集和激活,使炎症因子、溶酶体酶大量释放损害血管内皮细胞,促使血栓形成,进而加重脑梗死病情。因此,血清 TNF- α 水平可用于反映脑梗死病情的严重程度。

目前已有大量的研究证实^[8],在急性脑梗死病情发展中,血脑屏障通透性增高是引起脑细胞继发性损伤的病理基础,其中血脑屏障破坏又与细胞外基质降解有密切的相关性。而基质金属蛋白酶又在细胞外基质降解中发挥重要作用,在正常生理情况下,组织基质金属蛋白酶抑制因子(TIMP-1)能够与基质金属蛋白酶结合,使基质金属蛋白酶的生理活性降低。但对于急性脑梗死患者,其梗死病灶的出现可刺激基质金属蛋白酶大量生成,反馈调控 TIMP-1,导致 TIMP-1 释放增多,以避免基质金属蛋白酶过度激活^[9],故 TIMP-1 水平高低可直接影响脑梗死的发生、发展。本研究结果也显示,病例组患者在入院第 1,3,7,14,28 天的血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 水平均较正常对照组明显升高,且随患者病情的加重,血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 水平也会随之升高($P < 0.05$),与张琼桂^[10]的研究报道基本吻合,表明了 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 均可参与急性脑梗死的发生发展,能够反映病情严重程度。此外,本研究还发现,治疗 28 天后,基本治愈组、显效组、好转组脑梗死患者的血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 水平较病情无变化患者明显降低,且经 Spearman 相关性分析发现,患者血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 水平与其预后均呈负相关($P < 0.05$),提示对急性脑梗死患者进行血清 hs-CRP, TNF- α 和 TIMP-1 水平检测,能够有助于判断病患的预后情况,可将其作为预后评估的参考指标。

综上所述,在急性脑梗死患者病情发生、发展过程中,其血清 hs-CRP, TNF- α , TIMP-1 水平会出现动态的变化,可将其用于判断患者的病情变化以及预后评估中,临床应用价值较高。

参考文献:

[1] 岳新胜. 急性脑梗死患者血清炎症因子水平变化及相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(24): 100-101.

- Yue XS. Changes and correlation analysis of serum inflammatory factors in patients with acute cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2016, 19(24): 100-101.
- [2] 施红杰,王记,赵沧海,等. 早期急性脑梗死患者血清 MMP-9, TIMP-1 水平的动态变化及其与 NIHSS 评分的相关性研究[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(4): 503-506, 538.
- Shi HJ, Wang JJ, Zhao CH, et al. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 changes in patients with acute cerebral infarction in early stage and the correlation with NIHSS score[J]. Journal of Tropical Medicine, 2015, 15(4): 503-506, 538.
- [3] 张晓,孙园,于瑾. 老年急性脑梗死患者血清 Hcp25, PF, TRF 水平动态变化及其在早期病情和预后评估中的应用[J]. 山东医药, 2016, 56(27): 8-11.
- Zhang X, Sun Y, Yu J, et al. Dynamic changes of serum Hcp25, ferritin and transferrin in elderly patients with acute cerebral infarction and its application in assessment of early conditions and prognosis[J]. Shandong Medical Journal, 2016, 56(27): 8-11.
- [4] 柳丰慧,张可帅. 血清白介素 6、基质金属蛋白酶 9、基质金属蛋白酶抑制剂 1、超敏 C 反应蛋白及神经生长因子水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(1): 35-38.
- Liu FH, Zhang KS. Correlations between serum levels of IL-6, MMP-9, TIMP-1, hs-CRP and NGF defect of patients with acute cerebral infarction[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25(1): 35-38.
- [5] Zhang X, Huang WJ, Yu ZG. Relationship between the hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) level and the prognosis of acute brainstem infarction[J]. Cell Biochemistry and Biophysics, 2015, 72(1): 107-110.
- [6] 施瑞洁,刘文康,李博,等. 血浆 D-D, FDP 及血清 hs-CRP 检测对多发性腔隙性脑梗死的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6): 75-77.
- Shi RJ, Liu WK, Li B, et al. Clinical study on plasma D-D, FDP and sera hs-CRP test for multiple lacunar infarction[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(6): 75-77.
- [7] 庞超,尹磊. IL-6, TNF- α , hsCRP 联合检测在急性脑梗死临床诊断中的应用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(20): 57-58.
- Pang C, Yin L. Application of combined detection of IL-6, TNF-alpha and hsCRP in clinical diagnosis of acute cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2015, 18(20): 57-58.
- [8] 赵伟金,付钟果. 急性脑梗死患者血清 MMP-9 及 TIMP-1 的水平及其临床意义[J]. 中国医药指南, 2015, 13(32): 47.
- Zhao WJ, Fu ZG. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in patients with acute cerebral infarction and their

(上接 90 页)

clinical significance [J]. Guide of China Medicine, 2015, 13(32):47.

- [9] 汤加,周春刚,苏伟,等. 脑梗死患者外周血血清和血浆中白细胞基质金属蛋白酶 9 及基质金属蛋白酶组织抑制因子 1 水平差异分析 [J]. 实用老年医学, 2014, 28(12):1007-1009.

Tang J, Zhou CG, Su W, et al. Analysis of serum and plasma levels of MMP9 and TIMP-1 in the patients with cerebral infarction with peripheral blood [J].

Practical Geriatric, 2014, 28(12):1007-1009.

- [10] 张琼桂. TIMP-1, TNF- α 水平监测对急性脑梗死患者预后评估的价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(10):1105-1107, 1111.

Zhang QG. Prognostic value of TIMP-1 and TNF- α levels in patients with acute cerebral infarction [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2017, 24(10):1105-1107, 1111.

收稿日期:2018-07-13

修回日期:2018-08-06