

老年急性脑梗死患者血清 CCL2、CCL3 表达水平与脑梗死体积、神经功能缺损程度的关系

付群 刘尊敬 崔丹

【摘要】 目的 探讨老年急性脑梗死患者血清趋化因子 CC 基序配体 2(CCL2)、趋化因子 CC 基序配体 3(CCL3)的表达水平与脑梗死体积、神经功能缺损程度的关系。**方法** 选取 2016 年 8 月 - 2017 年 8 月于本院收治的老年急性脑梗死患者 124 例,并选择同期体检健康者 78 例作为对照组,应用 Pulicino 公式计算脑梗死体积将患者分为小梗死组($n=56$)、中梗死组($n=41$)、大梗死组($n=27$),根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将患者分为轻度组($n=59$)、中度组($n=37$)、重度组($n=28$),采取酶联免疫吸附法检测血清 CCL2、CCL3 水平,血清 CCL2、CCL3 水平与脑梗死体积、神经功能缺损程度间关系采用 Pearson 相关分析,影响急性脑梗死发生的危险因素应用多因素 Logistic 回归分析。**结果** 小、中、大梗死组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于对照组,中、大梗死组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于小梗死组,且大梗死组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于中梗死组($P<0.05$);轻、中、重度组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于对照组,中、重度组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于轻度组,且重度组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于中度组($P<0.05$);患者血清 CCL2、CCL3 水平与脑梗死体积分别呈显著正相关($r=0.349/0.481, P<0.05$);患者血清 CCL2、CCL3 水平与 NIHSS 评分分别呈显著正相关($r=0.493/0.650, P<0.05$);低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖、CCL2、CCL3 水平是影响急性脑梗死发生的危险因素($OR=1.912, 1.624, 2.272, 2.082, 95\%CI=1.341\sim 2.728, 1.436\sim 1.836, 1.372\sim 3.764, 1.623\sim 2.671, P<0.05$)。**结论** 老年急性脑梗死患者血清 CCL2、CCL3 水平与脑梗死体积、神经功能缺损程度均呈显著正相关,可作为反映急性脑梗死患者的病情进展及严重程度的有效指标。

【关键词】 趋化因子 CC 基序配体 2 趋化因子 CC 基序配体 3 急性脑梗死 脑梗死体积 神经功能缺损程度

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)01-0008-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.002

The relationships between the expression levels of CCL2, CCL3 and cerebral infarct volume, the degree of neurological deficit in elderly patients with acute cerebral infarction Fu Qun*, Liu Zunjing, Cui Dan. * Dry Ward, Coal General Hospital, Beijing 100028

【Abstract】 Objective To investigate the relationships between the expression levels of chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2), chemokine (C-C motif) ligand 3 (CCL3) and cerebral infarct volume, the degree of neurological deficit in elderly patients with acute cerebral infarction. **Methods** 124 elderly patients with acute cerebral infarction were selected from August 2016 to August 2017, and 78 healthy people were selected as control group. Pulicino formula was used to calculate cerebral infarct volume, and the patients were divided into small infarction group ($n=56$), middle infarction group ($n=41$) and large infarction group ($n=27$), the patients were divided into mild group ($n=59$), moderate group ($n=37$) and severe group ($n=28$) according to the national institutes of health stroke scale (NIHSS), enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum CCL2 and CCL3 levels, the correlations between serum CCL2, CCL3 levels and cerebral infarct volume, the degree of neurological deficit were analyzed by Pearson correlation analysis, multivariate Logistic regression analysis was used to determine the risk factors of acute cerebral infarction. **Results** The serum CCL2 and CCL3 levels in small, middle and large infarction groups were significantly higher than those in the control

group, the serum CCL2 and CCL3 levels in the middle and large infarction groups were significantly higher than those in the small infarction group, the serum CCL2 and CCL3 levels in the large infarction group were significantly higher than those in the middle infarction group ($P<0.05$). The serum CCL2 and CCL3 levels in the mild, moderate and severe groups were significantly higher than those in the control group, serum CCL2 and CCL3 levels in moderate and severe groups were significantly higher than those in mild group, the serum CCL2 and CCL3 levels in severe group were significantly higher than those in moderate group ($P<0.05$). There were significantly positive correlations between serum CCL2, CCL3 levels and cerebral infarct volume ($r=0.349/0.481, P<0.05$). There were significantly positive correlations between serum CCL2, CCL3 levels and NIHSS score ($r=0.493/0.650, P<0.05$). Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose, CCL2 and CCL3 were the risk factors of acute cerebral infarction ($OR=1.912, 1.624, 2.272, 2.082, 95\% CI=1.341\sim 2.728, 1.436\sim 1.836, 1.372\sim 3.764, 1.623\sim 2.671, P<0.05$). **Conclusion** Serum CCL2 and CCL3 levels in elderly patients with acute cerebral infarction were positively correlated with cerebral infarct volume and the degree of neurological deficit, which could be used as an effective index to reflect the progress and severity of acute cerebral infarction.

【Key words】 Chemokine (C-C motif) ligand 2 Chemokine (C-C motif) ligand 3 Acute cerebral infarction Infarct volume Degree of neurological deficit

急性脑梗死是临床常见脑血管疾病,随老龄化社会进程加快,其发病率呈逐年增长趋势,也成为威胁人类健康的重要疾病之一^[1]。老年人为急性脑梗死主要发病群体,发病突然,多伴有头晕、头痛、恶心等主观症状,因缺血缺氧导致部分脑组织发生病变并坏死,神经细胞在短期时间内死亡,预后较差,最终致使神经功能发生障碍,严重影响患者生命安全^[2]。近期研究发现,趋化因子 CC 基序配体 2 (chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2)、趋化因子 CC 基序配体 3 (chemokine (C-C motif) ligand 3, CCL3) 作为具有趋化活性细胞因子,参与血管生成、炎症反应、损伤修复等过程,两者与缺血性脑损伤存在密切联系^[3]。基于此,本研究测定急性脑梗死患者血清 CCL2、CCL3 水平,以探究其与患者脑梗死体积、神经功能缺损程度的关系,为病情严重程度及预后判断提供可靠依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 8 月 - 2017 年 8 月于本院收治的老年急性脑梗死患者 124 例,其中男 72 例;女 52 例,年龄 61~84 岁,平均年龄 (73.74 ± 7.51) 岁。纳入标准:(1)符合第四届脑血管病会议对急性脑梗死的诊断标准,并经 MRI、DWI 确诊^[4];(2)首次发病并在 24 h 内入院;(3)本研究经医院伦理会批准,患者及家属签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重心肺肝肾等疾病者;(2)恶性肿瘤者;(3)既往有脑卒中病史者;(4)长期服用激素、免疫

抑制剂者;(5)近期有外伤史及手术史者;(6)临床资料不完整者。另选取同期于本院体检健康者 78 例为对照组,经 MRI 诊断无脑卒中,其中男 42 例,女 36 例;年龄 62~86 岁,平均年龄 (74.39 ± 7.25) 岁。急性脑梗死组与对照组性别、年龄比较无明显差异 ($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血清 CCL2、CCL3 水平检测

所有研究对象均于清晨空腹抽取外周血 3 mL, 3000 r/min 离心并分离血清,置于 -80°C 冰箱保存待检,采用酶联免疫吸附试验法检测血清 CCL2、CCL3 水平,试剂盒由美国 R&D 公司提供并按说明书严格操作。

1.2.2 脑梗死体积检测与分组

所有患者入院第 2 d 均行头颅 CT 检查,应用 Pulicino 公式计算脑梗死体积,脑梗死体积 (cm^3) = $\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{层面}$,由 2 名医师分别计算取平均值,其中 $<4 \text{ cm}^3$ 为小梗死, $4\sim 10 \text{ cm}^3$ 为中梗死, $>10 \text{ cm}^3$ 为大梗死,将急性脑梗死患者分为小梗死组 ($n=56$)、中梗死组 ($n=41$)、大梗死组 ($n=27$)。

1.2.3 神经功能缺损程度评分与分组

根据美国国立卫生研究院卒中量表 (national Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分标准对所有患者双盲评估^[4],总分 42 分,分值越高,神经功能缺损程度越严重,其中 NIHSS <3 分为轻度, NIHSS $4\sim 15$ 分为中度, NIHSS >16 分为重度,将急性脑梗死患者分为轻度组 ($n=59$)、中度组 ($n=37$)、重度组 ($n=28$)。

1.2.4 相关指标水平检测

检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三脂(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及空腹血糖等相关指标水平,采用日立全自动生化仪检测。

1.2.5 统计学处理

采用统计学软件 SPSS 22.0;计数资料以%描述,采用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,2组比较使用 t 检验,多组间比较使用 F 检验;血清 CCL2、CCL3 水平与脑梗死体积及神经功能缺损程度的关系采用 Pearson 相关分析,并应用多因素 Logistic 回归分析影响急性脑梗死发生的危险因素,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性脑梗死组与对照组临床资料比较

急性脑梗死组与对照组在吸烟、TG、LDL-C、空腹血糖水平比较均有明显差异($P<0.05$)(表 1)。

表 1 急性脑梗死组与对照组临床资料比较				
变量	急性脑梗死组 (<i>n</i> = 124)	对照组 (<i>n</i> = 78)	χ^2/t	<i>P</i>
性别[男,例(%)]	72(58.06)	42(53.85)	0.196	0.658
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	73.74 \pm 7.51	74.39 \pm 7.25	0.616	0.538
吸烟[例(%)]	79(63.71)	35(44.87)	6.166	0.013
喝酒[例(%)]	67(54.03)	41(52.56)	0.003	0.953
糖尿病[例(%)]	34(27.42)	17(21.79)	0.532	0.466
高脂血症[例(%)]	24(19.35)	12(15.38)	0.280	0.597
高血压病[例(%)]	29(23.39)	16(20.51)	0.093	0.761
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.73 \pm 0.96	4.38 \pm 1.05	0.531	0.596
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.52 \pm 0.73	1.31 \pm 0.54	2.191	0.030
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.12 \pm 0.41	1.16 \pm 0.37	0.701	0.484
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	3.45 \pm 0.62	3.14 \pm 0.58	3.546	0.000
空腹血糖($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	6.63 \pm 1.05	5.78 \pm 0.92	5.870	0.000

2.2 血清 CCL2、CCL3 表达水平与脑梗死体积的关系

小、中、大梗死组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于对照组,中、大梗死组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于小梗死组,且大梗死组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于中梗死组($P<0.05$)(表 2)。

2.3 血清 CCL2、CCL3 表达水平与神经功能缺损程度的关系

轻、中、重度组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于对照组,中、重度组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于

轻度组,且重度组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于中度组($P<0.05$)(表 3)。

表 2 血清 CCL2、CCL3 表达水平与脑梗死体积的关系 ($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	CCL2	CCL3
对照组(<i>n</i> = 78)	152.37 \pm 26.48	13.72 \pm 2.85
小梗死组(<i>n</i> = 56)	184.91 \pm 31.26 *	20.54 \pm 4.17 *
中梗死组(<i>n</i> = 41)	201.34 \pm 37.12 * \triangle	27.48 \pm 4.61 * \triangle
大梗死组(<i>n</i> = 27)	231.52 \pm 42.38 * $\triangle\blacktriangle$	31.32 \pm 5.29 * $\triangle\blacktriangle$

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与小梗死组比较, $\triangle P<0.05$;与中梗死组比较, $\blacktriangle P<0.05$

表 3 血清 CCL2、CCL3 表达水平与神经功能缺损程度的关系 ($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	CCL2	CCL3
对照组(<i>n</i> = 78)	152.37 \pm 26.48	13.72 \pm 2.85
轻度组(<i>n</i> = 59)	195.48 \pm 36.85 *	25.92 \pm 4.91 *
中度组(<i>n</i> = 37)	223.92 \pm 45.04 * \triangle	32.15 \pm 6.43 * \triangle
重度组(<i>n</i> = 28)	241.76 \pm 52.31 * $\triangle\blacktriangle$	41.38 \pm 7.08 * $\triangle\blacktriangle$
<i>F</i>	54.383	26.427
<i>P</i>	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与轻度组比较, $\triangle P<0.05$;与中度组比较, $\blacktriangle P<0.05$

2.4 血清 CCL2、CCL3 水平与脑梗死体积的相关性分析

患者血清 CCL2、CCL3 水平与脑梗死体积分别呈显著正相关($r = 0.349/0.481, P<0.05$)(图 1~2)。

2.5 血清 CCL2、CCL3 水平与 NIHSS 评分的相关性分析

患者血清 CCL2、CCL3 水平与 NIHSS 评分分别呈显著正相关($r = 0.493/0.650, P<0.05$)(图 3~4)。

2.6 影响急性脑梗死发生的危险因素 Logistic 回归分析

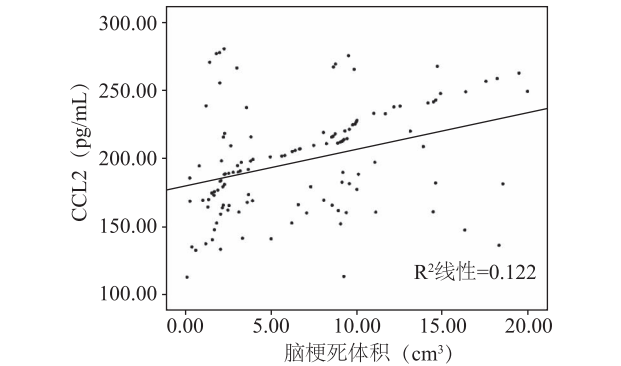


图 1 血清 CCL2 水平与脑梗死体积的散点趋势

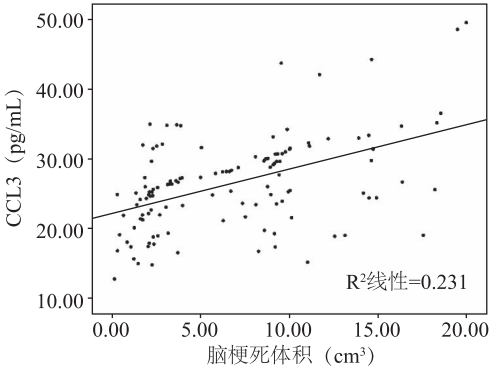


图 2 血清 CCL3 水平与脑梗死体积的散点趋势

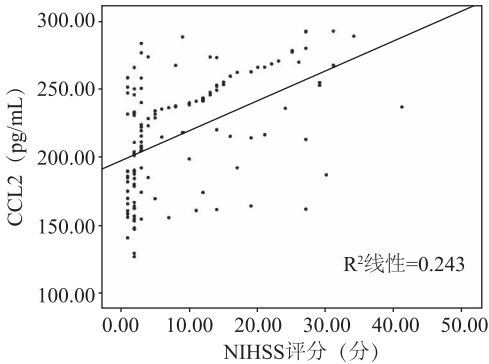


图 3 血清 CCL2 水平与 NIHSS 评分的散点趋势

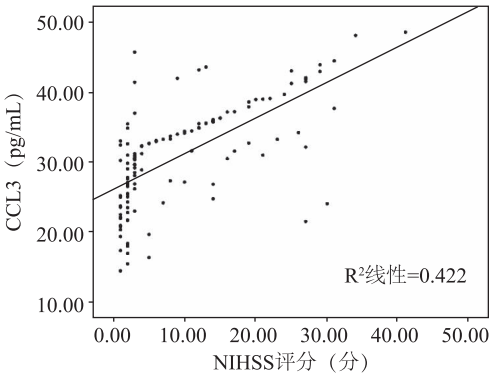


图 4 血清 CCL3 水平与 NIHSS 评分的散点趋势

LDL-C、空腹血糖、CCL2、CCL3 是影响急性脑梗死发生的危险因素 ($OR = 1.912, 1.624, 2.272, 2.082, 95\% CI = 1.341 \sim 2.728, 1.436 \sim 1.836, 1.372 \sim 3.764, 1.623 \sim 2.671, P < 0.05$) (表 4)。

3 讨论

急性脑梗死发病机制较为复杂,多认为与血流动力学改变、血管壁发生病变、血液成分变化有关,其病理基础主要是动脉粥样硬化,是一种长期炎症性病理过程^[6-7]。因动脉粥样硬化斑块可导致急性脑梗死栓子形成,尤其是不稳定性斑块易破裂、脱落加速栓子进一步形成,从而导致患者脑组织某区域缺血缺氧,甚至坏死,并致神经功能缺损,严重影响患者日常生活并降低生存质量^[8-9]。对此,临床检测可反映脑梗死体积及神经功能缺损程度的有效指标成为关键问题,有利于对急性脑梗死进行早期预防、诊断及治疗。

CCL2、CCL3 是 CC 趋化因子家族成员,是一种分泌性蛋白,其中 CCL2 是最先发现成员,可与靶细胞膜 CCR2 的 N 端结合并通过不同跨膜信号转导途径在多种生理病理活动中发挥重要作用如血管生成、炎症反应及修复损伤^[10-11]。相关临床研究显示, CCL2、CCL3 不仅与免疫应答存在密切联系,两者与其配体相结合后通过介导细胞因子分泌调控,促使 T 细胞分化,从而参与微环境免疫调节^[12-14],而且 CCL2、CCL3 在同一种瘤当中发挥的生物学功能较为相似例如在肝癌、乳腺癌、肾癌等多种肿瘤性疾病均呈高表达水平,并与此类疾病发生、发展、转移密切相关^[15-16]。近期研究发现,细胞因子在急性脑梗死动脉粥样硬化过程中扮演关键角色,其中 CCL2、CCL3 等趋化因子可使炎症细胞聚集在病变部位并影响其功能,在急性脑梗死发病后其水平急速增高,而趋化因子的失调可影响病情进展情况^[17]。

本研究结果显示,小、中、大梗死组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于对照组,不同脑梗死体积患者的血清 CCL2、CCL3 水平也存在显著差异。另外, Pearson 相关分析显示患者血清 CCL2、CCL3 水平与脑梗死体积分别呈显著正相关,提示急性脑梗死

表 4 影响急性脑梗死发生的危险因素 Logistic 回归分析

因素	β	S. E	Wald χ^2	P	OR	95% CI
吸烟	0.117	0.321	0.133	0.067	0.889	0.425~1.861
TG	0.395	0.392	1.015	0.056	0.674	0.253~1.794
LDL-C	0.648	0.273	5.634	0.004	1.912	1.341~2.728
空腹血糖	0.485	0.215	5.089	0.013	1.624	1.436~1.836
CCL2	0.821	0.416	3.895	0.024	2.272	1.372~3.764
CCL3	0.733	0.369	3.946	0.019	2.082	1.623~2.671

患者血清 CCL2、CCL3 水平发生异常变化,并且随着脑梗死体积增大而上升,因脑梗死体积是由栓子大小及不稳定斑块数量所决定的,推测其原因为血清 CCL2、CCL3 可能参与动脉粥样硬化形成,两者水平的升高将严重损伤血管内皮细胞及血管壁,并使血小板黏附、聚集,促进血栓形成;还对单核细胞具有趋化作用,使之黏附于血管内皮,促使单核细胞活化,将导致斑块不稳定性明显降低。因 CCL2、CCL3 可促使细胞凋亡,激活血管内皮,进一步促进炎症细胞黏附与浸润,加速血栓形成,并增加不稳定性斑块数量,脂质核心也进一步增大,最终使脑梗死体积越来越大,加重患者病情,因此 CCL2、CCL3 成为急性脑梗死治疗的新靶点,临床选择可降低血清 CCL2、CCL3 水平药物以缓解患者临床症状,改善预后。本研究结果还显示,轻、中、重度组血清 CCL2、CCL3 水平显著高于对照组,不同神经功能缺损程度患者的血清 CCL2、CCL3 水平存在显著差异,血清 CCL2、CCL3 水平与神经功能缺损程度分别呈显著正相关,提示随着急性脑梗死患者血清 CCL2、CCL3 水平升高,神经功能缺损程度也越严重,同时预后随之也越差;反之,CCL2、CCL3 水平正常,提示患者神经功能无明显缺损,病情较轻,预后也相对较好。其原因主要为脑梗死体积与神经功能缺损程度呈正相关^[18],从而 CCL2、CCL3 水平可作为评估脑梗死严重程度的有效指标。此外,LDL-C、空腹血糖、CCL2、CCL3 是影响急性脑梗死发生的危险因素,提示各指标均可作为急性脑梗死患者的预警指标及观察指标,以及时采取治疗措施改善预后。

综上所述,老年急性脑梗死患者血清 CCL2、CCL3 表达水平与脑梗死体积、神经功能缺损程度存在密切联系,血清 CCL2、CCL3 水平越高,脑梗死体积越大,神经功能缺损程度也越严重,两者均可作为反映病情严重程度及判断预后的有效指标。但本研究所选病例数偏少,也未对患者出院前后血清 CCL2、CCL3 水平进行动态观察,结果可能存在偏差,因此在后期临床研究中尚需大量样本进行动态观察,从而为临床诊断与治疗急性脑梗死患者提供可靠依据。

参 考 文 献

[1] 李晓波,黄敏,陈蓓蕾,等.急性脑梗死合并心房颤动患者的重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗[J].中华老年医学杂

志,2016,35(1):22-26.

- [2] 冯锦丽,王卫.急性脑梗死患者循环 miR-124 表达水平与脑梗死体积,神经功能缺损程度的关系及其诊断价值[J].卒中与神经疾病,2018,25(1):21-24,38.
- [3] 郭春艳.复发性流产患者血液流变学及血清 CC 型趋化因子配体 2、白介素-10、干扰素- γ 水平变化及意义[J].中国临床医生杂志,2017,45(8):94-96.
- [4] 王新德.各类脑血管疾病诊断要点[J].临床荟萃,1988,29(8):367-368.
- [5] Kwah LK, Diong J. National institutes of health stroke scale (NIHSS)[J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61.
- [6] Saito T, Hayashi K, Nakazawa H, et al. Clinical characteristics and lesions responsible for swallowing hesitation after acute cerebral infarction[J]. Dysphagia, 2016, 31(4): 567-573.
- [7] 刘雅宝,纪盛章,张伯生,等.颈动脉斑块与急性脑梗死体积的相关性研究[J].中国临床医学影像杂志,2018,29(3):153-157.
- [8] 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.
- [9] 毛文静,任伯,刘斌,等.急性脑梗死患者脑侧支循环形成情况及其对梗死体积和预后的影响[J].中国煤炭工业医学杂志,2017,20(7):761-764.
- [10] 王莉晓,刘志杰,王男,等.趋化因子 CCL2、CCL7 和 CCR2 在淡水溺死后大鼠肺组织及血清中的表达[J].中国法医学杂志,2018,33(3):253-257.
- [11] Khan UA, Hashimi SM, Bakr MM, et al. CCL2 and CCR2 are Essential for the Formation of Osteoclasts and Foreign Body Giant Cells[J]. J Cell Biochem, 2016, 117(2): 382-389.
- [12] 李兵,傅尧,符义富,等.口腔鳞状细胞癌患者血清中 CCL2 和 VEGF 表达的初步研究[J].现代检验医学杂志,2017,32(4):64-66, 71.
- [13] Chang AL, Miska J, Wainwright DA, et al. CCL2 produced by the glioma microenvironment is essential for the recruitment of regulatory T cells and Myeloid-Derived suppressor cells[J]. Cancer Res, 2016, 76(19): 5671-5682.
- [14] 崔紫阳,王红阳,王昊辰,等.不同程度肺气肿表型慢阻肺患者血清同型半胱氨酸,趋化因子配体 2 水平与认知功能障碍的关系[J].中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(1):15-19.
- [15] 刘莉,李士林,张仁芳,等.类 1 型-趋化因子配体 3 和趋化因子配体 4 基因与艾滋病患者抗病毒治疗后免疫重建的相关性[J].中华传染病杂志,2015,33(2):83-86.
- [16] Sivina M, Werner L, Rassenti L, et al. Dynamic changes in CCL3 and CCL4 plasma concentrations in patients with chronic lymphocytic leukaemia managed with observation [J]. Br J Haematol, 2018, 180(4): 597-600.
- [17] Janssen K, Rickert M, Clarner T, et al. Absence of CCL2 and CCL3 ameliorates central nervous system grey matter but not white matter demyelination in the presence of an intact Blood-Brain barrier[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(3): 1551-1564.
- [18] 蔡楠,何飞,王芳,等.急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶水平与梗死部位、体积及神经功能缺损的相关性[J].山东医药,2018,58(1):73-75.

(2018-08-22 收稿)