

脑梗死患者血清可溶性细胞间粘附分子-1、信号传导及转录激活子-4 和肿瘤坏死因子-α 水平及临床意义

于海娜^{1a}, 刘永丹², 李艳华^{1b}

(1. 辽宁朝阳市中心医院, a 全科医学科, b 门诊部, 122000; 2. 黑龙江省医院神经内科)

[摘要] **目的** 探讨脑梗死患者血清可溶性细胞间粘附分子-1 (sICAM-1)、信号传导及转录激活子-4 (STAT-4)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 水平及临床意义。**方法** 选取在我院治疗的脑梗死患者 105 例(病例组), 同时选取健康志愿者 100 例作为对照组, 检测各受试者血清 sICAM-1、STAT-4、TNF-α 水平。**结果** 病例组血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF-α 分别为 (273.75 ± 37.32) μg/L、(218.25 ± 45.55) ng/L 和 (14.11 ± 2.01) pg/mL, 明显高于对照组 ($P < 0.05$); 不同梗死灶体检患者血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF-α 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中大梗死灶患者血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF-α 分别为 (320.02 ± 28.89) μg/L、(260.83 ± 28.78) ng/L 和 (19.82 ± 3.11) pg/mL, 明显高于小梗死灶和中梗死灶 ($P < 0.05$); 不同神经功能缺损患者血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF-α 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中神经功能高度缺损患者血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF-α 分别为 (317.50 ± 34.55) μg/L、(257.71 ± 29.50) ng/L 和 (19.02 ± 3.04) pg/mL, 明显高于轻度缺损和中度缺损患者 ($P < 0.05$); 梗死灶体积与血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF-α 呈正相关 ($r = 0.356, 0.361$ 和 $0.334, P < 0.05$); NIHSS 评分与血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF-α 呈正相关 ($r = 0.487, 0.453$ 和 $0.412, P < 0.05$)。**结论** 脑梗死患者 sICAM-1、STAT-4、TNF-α 水平明显升高, 与梗死灶体积及神经功能缺损严重程度有关。

[关键词] 脑梗死; 可溶性细胞间粘附分子-1; 信号传导及转录激活子-4; 肿瘤坏死因子 α; 危险因素

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.02.014

The clinical significance of serum sICAM-1, STAT-4 and TNF-α detection in patients with cerebral infarction

Yu Haina^{*}, Liu Yongdan, Li Yanhua (^{*} General Medical Department, Chaoyang City Central Hospital General Medicine, Chaoyang 122000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), signal transduction and transcription activator-4 (STAT-4) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in patients with cerebral infarction and their clinical significance. **Methods** 105 patients (case group) with cerebral infarction treated in our hospital were selected, 100 healthy volunteers were selected as control group, serum levels of sICAM-1, STAT-4 and TNF-α were measured. **Results** The serum levels of sICAM-1, STAT-4 and TNF-α in the case group were (273.75 ± 37.32) μg/L, (218.25 ± 45.55) ng/L and (14.11 ± 2.01) pg/mL, which were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); There were significant differences in serum sICAM-1, STAT-4 and TNF-α among patients with different infarction lesions ($P < 0.05$), serum sICAM-1, STAT-4 and TNF-α in patients with large infarction were (320.02 ± 28.89) μg/L, (260.83 ± 28.78) ng/L and (19.82 ± 3.11) pg/mL, which were significantly higher than those in patients with small infarction and middle infarction ($P < 0.05$); There were significant differences in serum sICAM-1, STAT-4 and TNF-α among patients with different neurological deficits ($P < 0.05$), serum sICAM-1, STAT-4 and TNF-α in patients with high neurological deficits were (317.50 ± 34.55) μg/L, (257.71 ± 29.50) ng/L and (19.02 ± 3.04) pg/mL, which were significantly higher than those in patients with mild and moderate neurological deficits ($P < 0.05$); The infarct volume were positively correlated with serum sICAM-1, STAT-4 and TNF-α ($r = 0.356, 0.361, 0.334, P < 0.05$); NIHSS score were positively correlated with serum sICAM-1, STAT-4 and TNF-α ($r = 0.487, 0.453, 0.412, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of sICAM-1, STAT-4, and TNF-α in patients with cerebral infarction

基金项目: 黑龙江省科学基金项目计划任务书 (QC2015122)

作者简介: 于海娜, 副主任医师, Email: hirra@163.com

were significantly increased, which were related to the volume of infarct size and the severity of neurological deficit.

[**Keywords**] Brain infarction; Soluble intercellular adhesion molecule-1; Signal transduction and transcription activator-4; Tumor necrosis factor- α ; Risk factors

脑梗死亦称缺血性脑梗死,属于常见且典型的心脑血管疾病,主要由脑动脉粥样硬化诱发,血管内膜损伤后出现脑供血下降及血液循环障碍,致使血管闭塞,进而诱发神经功能障碍^[1]。脑梗死具有较高的致残率和致死率,发病急促,如无法及时地控制病情,可严重威胁患者的生命健康,即便得到及时的抢救留下身体残疾的可能性也非常高^[2]。

先前的研究^[3]发现脑梗死的发生、发展过程与炎症反应具有密切关系,因而探寻与炎症反应的相关因子对研究脑梗死及其神经功能损伤具有重要意义。多数文献^[4]均提示可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)、信号传导及转录激活子-4(STAT-4)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)均可参与炎症反应介导的脑损伤进程,故而,本研究深入探讨了脑梗死患者血清中上述因子的水平及临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2016年1月至2018年2月在朝阳市中心医院治疗的脑梗死患者105例(病例组),见表1。纳入标准:(1)诊断符合中华医学会第四届全国脑血管病学术会议修订的标准;(2)经头部CT、MRI确诊;(3)患者及家属知情同意。排除标准:(1)合并有肝肾功能障碍、神经变性疾病、恶性肿瘤、风湿免疫疾病等;(2)近3个月内服用过免疫抑制剂、糖皮质激素药物。

同时选取健康志愿者100例作为对照组。病例组和对照组性别、年龄等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 病例组和对照组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)
		男	女		
对照组	100	56	44	60.12 \pm 9.33	21.11 \pm 4.33
病例组	105	60	45	59.82 \pm 10.02	22.02 \pm 4.10
$\chi^2(t)$ 值		0.027		(-0.222)	(1.546)
P 值		>0.05		>0.05	>0.05

1.2 实验方法 取所有研究对象入院第2天空腹静脉血,3500 r/min 离心 10 min 后分离血清, -80

℃保存待检,酶联免疫法(ELISA)检测血清 sICAM-1、STAT-4、TNF- α 水平,酶标仪(型号: SpectraMax iD5; 美谷分子仪器有限公司生产),ELISA 试剂盒均购于南京建成生物研究所,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 分级标准 (1)梗死灶体积参照 pullicino 法计算,脑梗死体积 = $\pi/6 \times$ 长 \times 宽 \times CT 扫描阳性层数,其中大梗死灶为 $> 15 \text{ cm}^3$,中梗死灶为 $5 \sim 15 \text{ cm}^3$,小梗死灶为 $< 5 \text{ cm}^3$ ^[5];(2)神经功能缺损判断采用美国国立卫生院神经功能缺损量表(NIHSS)进行评估,轻度缺损为 NIHSS 评分 ≤ 15 分,中度缺损为 NIHSS 评分 16 ~ 30 分,重度缺损为 NIHSS 评分 31 ~ 45 分^[6]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较使用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料比较使用 χ^2 检验。相关性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 sICAM-1、STAT-4、TNF- α 比较 病例组血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 明显高于对照组,差异比较有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组血清 sICAM-1、STAT-4、TNF- α 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)	STAT-4 (ng/L)	TNF- α (pg/mL)
对照组	100	162.22 \pm 40.03	101.02 \pm 40.07	3.01 \pm 0.82
病例组	105	273.75 \pm 37.32	218.25 \pm 45.55	14.11 \pm 2.01
t 值		21.806	22.416	59.252
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注:sICAM-1 为可溶性细胞间粘附分子-1,STAT-4 为信号传导及转录激活子-4,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,下表同

2.2 病例组不同梗死灶体积患者血清 sICAM-1、STAT-4、TNF- α 比较 不同梗死灶体检患者血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 差异有统计学意义($P < 0.05$),其中大梗死灶患者血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 明显高于小梗死灶和中梗死灶,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 病例组不同梗死灶体积患者血清 sICAM-1、STAT-4、TNF- α 比较($\bar{x} \pm s$)

梗死灶体积	例数	sICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)	STAT-4 (ng/L)	TNF- α (pg/mL)
小梗死灶	32	232.22 \pm 24.38	180.92 \pm 34.44	9.89 \pm 1.87
中梗死灶	47	276.44 \pm 32.22 ^a	220.11 \pm 30.30 ^a	13.83 \pm 2.21 ^a
大梗死灶	26	320.02 \pm 28.89 ^{ab}	260.83 \pm 28.78 ^{ab}	19.82 \pm 3.11 ^{ab}
F 值		68.357	46.285	24.337
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注:与小梗死灶比较,^a $P < 0.05$;与中梗死灶比较,^b $P < 0.05$

表4 病例组不同神经功能缺损患者血清 sICAM-1、STAT-4、TNF- α 比较($\bar{x} \pm s$)

神经功能缺损	例数	sICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)	STAT-4 (ng/L)	TNF- α (pg/mL)
轻度缺损	33	223.58 \pm 30.11	181.22 \pm 32.50	9.93 \pm 2.03
中度缺损	42	281.92 \pm 30.15 ^a	219.15 \pm 32.30 ^a	13.89 \pm 2.11 ^a
高度缺损	30	317.50 \pm 34.55 ^{ab}	257.71 \pm 29.50 ^{ab}	19.02 \pm 3.04 ^{ab}
F 值		69.678	57.627	28.034
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注:与轻度缺损比较,^a $P < 0.05$;与中度缺损比较,^b $P < 0.05$

2.3 病例组不同神经功能缺损患者血清 sICAM-1、STAT-4、TNF- α 比较 不同神经功能缺损患者血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 差异有统计学意义($P < 0.05$),其中神经功能高度缺损患者血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 明显高于轻度缺损和中度缺损患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.4 相关性分析 将患者梗死灶体积、NIHSS 评分与血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 进行相关分析,结果显示:梗死灶体积与血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 呈正相关($r = 0.356, 0.361, 0.334, P < 0.05$);NIHSS 评分与血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 呈正相关($r = 0.487, 0.453, 0.412, P < 0.05$)。

3 讨论

脑梗死是老年人常见疾病,如不及时治疗常会威胁患者的生命安全,流行病学研究^[7]提示由于生活习惯的变化我国中青年患脑梗死发生率呈明显升高趋势。由于临床治疗手段和康复方法的进步和完善,脑梗死的治疗效果得到了显著提升,致残和致死率亦显著下降,但部分患者仍存在神经、语言及机体功能障碍,严重降低了患者的生活质量^[8]。

多种细胞因子在脑梗死发生后可参与脑损伤的发生、发展过程,进而加重患者病情。sICAM-1 可参与动脉粥样硬化进程,属于重要的独立危险指标,机体出现缺氧、缺血及损伤等情况时,sICAM-1 可在短时间内快速升高^[9]。STAT4 是锌指转录因子调节

环路及 Th1/Th2 平衡的关节调节因子,其被 IL-12 激活后在 Th1 型细胞的免疫应答、分化及相关效应功能上作用显著,属于调控 Th1/Th2 分化的重要信号因子^[10-11]。TNF- α 是机体重要的免疫应答和炎症调节因子,作为机体重要的炎症介质能够对血管内皮细胞直接发挥作用,改变血管通透性,致使机体微循环出现障碍,造成相关组织血液供应不足^[12-13]。

本研究对病例组和对照组血清 sICAM-1、STAT-4、TNF- α 比较发现病例组血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 明显高于对照组。该结果说明脑梗死患者 sICAM-1、STAT-4、TNF- α 水平明显升高,提示脑梗死患者存在免疫功能障碍及炎症因子调节失衡。

本研究对病例组不同梗死灶体积患者血清因子比较发现不同梗死灶体积患者血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 差异比较有统计学意义,其中大梗死灶患者血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 明显高于小梗死灶和中梗死灶。上述结果提示脑梗死患者 sICAM-1、STAT-4、TNF- α 水平与梗死灶体积有关。脑梗死中由于内皮细胞受损及血小板活化程度升高,细胞间通过相关机制相互激活、加重细胞损伤,使 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 的表达水平进一步升高并促进了白细胞、血小板粘附聚集至血管内皮,诱发恶性循环,导致爆发性炎症和形成血栓形成,进而增加脑梗死的梗死面积。

进一步对病例组不同神经功能缺损患者血清因子比较发现不同神经功能缺损患者血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 差异比较有统计学意义,其中神经功能高度缺损患者血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 明显高于轻度缺损和中度缺损患者。上述结果说明上述结果提示脑梗死患者 sICAM-1、STAT-4、TNF- α 水平与神经功能有关。sICAM-1、STAT-4、TNF- α 本身对神经元并无直接毒性,但可能通过一下机制直接或间接造成神经元损伤,进而诱发神经功能障碍:(1)促进并参与脑缺血的急性反应;(2)通过磷酸化对多种蛋白酶的激活,刺激并诱导急性期蛋白及炎症介质的分泌;(3)诱发其他免疫反应,损伤胶质细胞和髓鞘;(4)加速神经细胞的凋亡^[14-15]。

将患者梗死灶体积、NIHSS 评分与血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 进行相关分析,结果显示:梗死灶体积、NIHSS 评分均与血清 sICAM-1、STAT-4 和 TNF- α 呈正相关。该结果进一步证实脑梗死患者 sICAM-1、STAT-4、TNF- α 与梗死灶体积及神经功能缺损严重程度关系密切,临床通过上述因子的检测有助评价患者脑梗死的程度并为治疗方案的制定提供数据参考,有利于提高治疗和预后效果。

综上所述,脑梗死患者 sICAM-1、STAT-4、TNF- α 水平明显升高,与梗死灶体积及神经功能缺损严重程度有关。

参考文献

[1] 杜守治,董斌,齐中华. 急性心肌梗死和急性脑梗死 miRNA 疾病标志物的初步筛查[J]. 中国医科大学学报,2017,46(8):681-685.

[2] 王明,殷勤,李敏,等. 急性基底动脉闭塞所致脑梗死的起病特征与病变部位的相关性[J]. 医学研究生学报,2017,30(5):508-511.

[3] 孙葳,邢海英,彭清,等. 以急性多发性脑梗死为首发表现的隐匿性躯体恶性肿瘤 12 例报告[J]. 中国神经精神疾病杂志,2016,42(7):385-389.

[4] 白润爱,康娟,古联. 疏血通对急性脑梗死患者脑血流动力学、血清 sICAM-1、IL-6、TNF- α 的影响[J]. 昆明医科大学学报,2016,37(9):58-61.

[5] 张谊,焦文文,张静,等. B 型利钠肽/N-末端 B 型利钠肽前体在心源性脑卒中诊断中的应用[J]. 临床神经

病学杂志,2016,29(1):71-73.

[6] 吕建萌,潘雅娟,刘建敏,等. 阿司匹林与氯吡格雷联合治疗对急性脑梗死患者血清可溶性细胞间粘附分子-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 影响研究[J]. 临床军医杂志,2017,45(10):1022-1024.

[7] ERTURK K, TASTEKIN D, BILGIN E, et al. Serum activated leukocyte cell adhesion molecule and intercellular adhesion molecule-1 in patients with gastric cancer; Can they be used as biomarkers? [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 77(14):86-91.

[8] 谭志勇. 急性脑卒中患者血清炎症细胞因子水平变化及临床意义[J]. 西南国防医药, 2016, 26(10):1107-1110.

[9] CHANG P Y, TSAO S M, CHANG J H, et al. Plasma levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 as a biomarker for disease severity of patients with community-acquired pneumonia [J]. Clinica Chimica Acta, 2016, 463(18):174-180.

[10] 卫丽,白涛敏,穆志龙,等. 早期小剂量糖皮质激素对儿童重症肺炎血清 TNF- α 、sICAM-1 水平的影响[J]. 疑难病杂志,2016,15(7):729-732.

[11] 吉玉琦,黄陶,韩易,等. 养血化瘀汤联合马来酸桂哌齐特对急性脑梗死患者的脑保护作用及血清 TNF- α 、sICAM-1 等表达的影响[J]. 陕西中医,2018,39(2):172-174.

[12] WANG Y, TAO Y, LIU Y, et al. Rapid detection of urinary soluble intercellular adhesion molecule-1 for determination of lupus nephritis activity [J]. Medicine, 2018, 97(26):11287.

[13] 何志明,陈冬清,吕小强,等. 自拟益气复脉通络方对冠心病介入治疗后心绞痛疗效及对 VEGF、sICAM-1、MMPs-9、炎症因子表达的影响[J]. 中国中医急症, 2017, 26(7):1306-1308.

[14] DI D, CHEN L, WANG L, et al. Downregulation of human intercellular adhesion molecule-1 attenuates the metastatic ability in human breast cancer cell lines [J]. Oncology Reports, 2016, 35(3):1541.

[15] 任彩霞,冯丙东,余永平. 急性脑梗死患者血清 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 测定及其临床意义[J]. 陕西医学杂志,2016,45(11):1501-1502.

(收稿日期:2019-02-22)