

· 学术交流 ·

急性脑梗死患者血清 HIF-1 α 、sCD40L、CCL3 水平与梗死部位、神经功能缺损的相关性

刘美 陈尚超 司志旭

430085 武汉钢铁(集团)公司第二职工医院神经内科

通信作者: 陈尚超, Email: olay01@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.10.004

【摘要】目的 探讨急性脑梗死患者血清低氧诱导因子1 α (HIF-1 α)、可溶性白细胞分化抗原40配体(sCD40L)、趋化因子CC基序配体3(CCL3)水平与梗死部位、神经功能缺损的相关性。**方法** 选择2015年1月至2018年1月武汉钢铁(集团)公司第二职工医院接诊的80例急性脑梗死患者为研究对象,设为观察组,并选择同期体检健康者65例作为对照组,分析血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3与梗死部位、神经功能缺损的相关性。**结果** 观察组患者血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平显著高于对照组($P < 0.05$);皮层下梗死组患者血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平显著高于皮层梗死组患者($P < 0.05$);重度神经功能缺损患者血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平显著高于轻度、中度神经功能缺损患者($P < 0.05$);将梗死部位、神经功能缺损作为因变量,将血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3分别作为自变量,相关性分析结果显示,血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3和梗死部位、神经功能缺损之间均呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 在急性脑梗死患者中HIF-1 α 、sCD40L、CCL3的表达和病情严重程度之间存在着密切关系,可促使疾病进展。

【关键词】 急性脑梗死; 缺氧诱导因子1 α ; 可溶性白细胞分化抗原40配体; 趋化因子CC基序配体3; 梗死部位; 神经功能缺损

Correlation between serum HIF-1 alpha, sCD40L CCL3 levels and the infarction site and neural dysfunction in patients with acute cerebral infarction

Liu Mei, Chen Shangchao, Si Zhixu

Department of Neurology, the Second Staff Hospital of Wuhan Steel and Iron Group, Wuhan 430085, China

Corresponding author: Chen Shangchao, Email: olay01@163.com

【Abstract】 **Objective** To discuss the correlation between serum hypoxia inducible factor 1alpha (HIF-1 α), soluble leukocyte differentiation antigen 40 Ligand (sCD40L), chemokine CC motif ligand 3 (CCL3) levels and the infarction site and neural dysfunction in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 80 patients with acute cerebral infarction treated in our hospital from January 2015 to January 2018 were selected as the observation group, and 65 healthy patients in our hospital were selected as the control group. The correlation between serum HIF-1 α , sCD40L, CCL3 and infarct site and neurological dysfunction was analyzed. **Results** Serum levels of HIF-1 α , sCD40L and CCL3 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Serum levels of HIF-1 α , sCD40L and CCL3 in subcortical infarction group were significantly higher than those in cortical infarction group ($P < 0.05$). Serum levels of HIF-1 α , sCD40L and CCL3 in patients with severe neurological impairment were significantly higher than those in patients with mild and moderate neurological impairment ($P < 0.05$). When the infarction site and nerve function defect were taken as dependent variables, and serum HIF-1 α , sCD40L and CCL3 were taken as independent variables, the correlation analysis results showed that serum HIF-1 α , sCD40L and CCL3 were positively correlated with the infarction site and nerve function defect ($P < 0.05$). **Conclusions** In patients with acute cerebral infarction, there is a close relationship between the expression of HIF-1 alpha, sCD40L and CCL3 and the severity of the disease, which can promote the progression of the disease.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Hypoxia inducible factor 1 alpha; Soluble leukocyte differentiation antigen 40 ligand; Chemokine CC motif ligand 3; Infarct site; Neurological deficit

急性脑梗死是临床常见脑血管疾病,有较高的发病率和死亡率,通常指脑血供突然中断后导致的脑组织坏死,临床表现为头痛、眩晕等症状,因此,对患者进行合理评估并及时治疗对改善患者预后尤为重要^[1-2]。神经功能缺损通常用于神经功能评估,能够评价神经功能的缺损程度^[3]。近年来,较多学者发现急性脑梗死患者血清中相关炎性因子水平升高,这些因子能保护神经细胞,与疾病的发展关系密切^[4]。低氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)是缺氧条件下的一种转录因子,由组织中分子氧的水平所诱导的,能够促进血管新生,调节氨基酸的代谢,减轻炎性反应,促进肿瘤细胞的迁移等;可溶性白细胞分化抗原40配体(soluble leukocyte differentiation antigen 40 ligand, sCD40L)属肿瘤坏死因子受体超家族成员,是体液免疫的一条重要细胞信号转导通路,能够刺激释放趋化因子,并参与了斑块的形成,诱导内皮细胞和平滑肌细胞表达,对斑块的脂纹向斑块转化起重要作用;趋化因子CC基序配体3(chemokine CC motif ligand 3, CCL3)是具有趋化活性细胞因子,在多种病理中发挥重要作用,如血管生成及修改损伤^[5]。三种指标均参与了血管生成、炎性反应、损伤修复等过程^[6],但其与患者神经功能缺损程度关系尚不明确,因此,本研究通过观察急性脑梗死患者血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平的变化,并分析其与梗死部位、神经功能缺损的相关性,现报道如下。

一、资料与方法

1. 一般资料:选择2015年1月至2018年1月武汉钢铁(集团)公司第二职工医院接诊的80例急性脑梗死患者进行研究,研究已获得我院伦理委员会批准实施(伦理审批文件编号2019101701)。纳入标准:(1)符合《急性脑梗死的欧洲治疗指南》^[7]诊断标准,且经头颅CT或磁共振检查明确诊断为急性脑梗死;(2)无早期大面积梗死;(3)发病时间在24h以内;(4)未出现脑出血;(5)患者知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)合并免疫疾病者;(2)意识障碍、精神障碍者;(3)伴有恶性肿瘤患者。患者纳入观察组,其中男52例,女28例;年龄39~79岁,平均(56.67 \pm 7.28)岁;根据梗死部位分为皮层梗死组24例,皮层下梗死组56例;根据NIHSS评分,<3分为轻度(26例),4~15分为中度((39例)),>16分为重度(15例)神经功能缺损。并选择同期于我院进行体检的健康人群65例作为健康对照组,男43例,女22例;年龄40~80岁,平均(56.83 \pm 7.41)岁。两

组性别、年龄等一般资料无明显差异,具有可比性。

2. 研究方法:所有患者禁食8h后采集静脉血液标本,置于冷冻箱内储存以备检测,使用酶联免疫吸附法对血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3进行检测,试剂盒购于英国Abcam公司。

3. 统计学方法:以SPSS 18.0软件包处理,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较采用*t*检验,多组比较采用方差分析,相关性分析使用Spearman相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组人群血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平比较:见表1。观察组患者血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平显著高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组人群血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HIF-1 α (ng/ml)	sCD40L(ng/ml)	CCL3(pg/ml)
观察组	80	1 026.34 \pm 345.26	3.66 \pm 0.79	31.35 \pm 5.27
对照组	65	534.79 \pm 131.51	2.15 \pm 0.54	13.71 \pm 2.84
<i>t</i> 值		10.851	13.116	24.265
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

2. 不同梗死部位患者血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平比较:见表2。皮层下梗死组患者血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平显著高于皮层梗死组患者($P<0.05$)。

表2 不同梗死部位脑梗死患者血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HIF-1 α (ng/ml)	sCD40L (ng/ml)	CCL3 (pg/ml)
皮层梗死组	24	902.75 \pm 215.34	3.42 \pm 1.35	20.45 \pm 4.13
皮层下梗死组	56	1 228.46 \pm 242.39	4.45 \pm 1.03	31.35 \pm 5.24
<i>t</i> 值		5.687	3.724	9.046
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

3. 不同神经功能缺损患者血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平比较:见表3。重度神经功能缺损患者血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平显著高于轻度、中度神经功能缺损患者($P<0.05$)。

4. 血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平与梗死部位、神经功能缺损的相关性分析:见表4。将梗死部位、神经功能缺损作为因变量,将血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3分别作为自变量,在相关性分析结果中显示,血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3与梗死部位、神经功能缺损之间均呈正相关($P<0.05$)。

表3 不同神经功能缺损脑梗死患者血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HIF-1 α (ng/ml)	sCD40L(ng/ml)	CCL3(pg/ml)
轻度	26	702.75 \pm 216.58 ^a	2.27 \pm 0.54 ^a	25.91 \pm 4.91 ^a
中度	39	1 052.63 \pm 217.25 ^a	3.26 \pm 1.25 ^a	32.11 \pm 6.41 ^a
重度	15	1 229.68 \pm 242.07	4.29 \pm 1.07	41.37 \pm 7.05
F值		31.869	18.657	30.686
P值		<0.05	<0.05	<0.05

注:与重度组比较,^aP<0.05

表4 脑梗死患者血清HIF-1 α 、sCD40L、CCL3水平与梗死部位、神经功能缺损的相关性分析

项目	梗死部位		神经功能缺损	
	r值	P值	r值	P值
HIF-1 α	0.584	<0.01	0.469	<0.05
sCD40L	0.695	<0.05	0.593	<0.05
CCL3	0.579	<0.05	0.614	<0.05

讨论 急性脑梗死发病较为复杂,多认为与血流动力学改变、血液成分变化有关,大多是由于动脉粥样硬化斑块导致的急性脑梗死栓子形成,导致患者脑组织某区域缺血缺氧,并致神经功能缺损,严重影响患者生活质量^[8]。因此,临床检测能反映患者脑梗死部位及神经功能缺损程度,有利于对急性脑梗死早期预防并及时诊断治疗。

HIF-1 α 是一种转录因子,能够调节多种下游基因转录,促进机体红细胞的生成及血管构架的形成,调节氨基酸代谢,促进肿瘤细胞的迁移等^[9]。有研究显示,在正常情况下,HIF-1 α 水平较低,当发生急性脑梗死时,血清HIF-1 α 水平明显升高^[10]。本研究结果显示,急性脑梗死患者血清HIF-1 α 明显高于健康人群,皮层下梗死患者血清HIF-1 α 显著高于皮层梗死,重度神经功能缺损患者血清HIF-1 α 水平显著高于轻度、中度神经功能缺损患者,且血清HIF-1 α 和梗死部位、神经功能缺损之间呈正相关。说明,HIF-1 α 水平在急性脑梗死患者中表达较高,与急性脑梗死发病关系密切,可作为预测急性脑梗死的重要标志物。分析其原因是因为HIF-1 α 作为一种转录因子,能够调节血管内皮生长因子和血小板源性生长因子,在低氧的环境中,其水平和细胞质中的亚单位结合,当患者发生急性脑梗死时,形成活性HIF-1 α ,促进肌肉红细胞的生成,调节氨基酸和糖能量代谢。

sCD40L是一种跨膜糖蛋白,由261个氨基酸组

成,其与效应细胞上的CD40分子结合后,能使膜上的CD40分子交联,改变其结构,调节细胞间黏附分子,诱导单核细胞及上皮细胞的合成,从而分泌更多的炎性因子和促凝物质^[11-12]。有研究显示,sCD40L有多种表达形式,在细胞膜上可形成同源三聚体^[13]。本研究结果显示,急性脑梗死患者血清sCD40L明显高于健康人群,皮层下梗死患者血清sCD40L显著高于皮层梗死,重度神经功能缺损患者血清sCD40L水平显著高于轻度、中度神经功能缺损患者,且血清sCD40L和梗死部位、神经功能缺损之间呈正相关。提示,sCD40L在急性脑梗死的发生、发展起着重要作用,可作为预测急性脑梗死的重要指标。分析是因为当患者发生急性脑梗死时,其血清sCD40L水平明显升高,sCD40L作为一种跨膜糖蛋白,表达于血小板表面,水平升高后与巨噬细胞结合,激发炎性相关因子释放,在内皮细胞的作用下,产生生物学效应,活化、增殖平滑肌细胞和成纤维细胞,促进了动脉粥样硬化的形成,因此,sCD40L能通过调节促炎因子的表达,影响斑块的发展和稳定。

CCL3是CC趋化因子家族成员,是一种分泌性蛋白,其与免疫应答存在密切联系,能够促使T细胞分化,调节微环境免疫。近期研究发现,CCL3在急性脑梗死发病后其水平增高,可影响病情进展情况^[14]。有研究显示,sCD40L有多种表达形式,在细胞膜上可形成同源三聚体^[15]。本研究结果显示,急性脑梗死患者血清CCL3明显高于健康人群,皮层下梗死患者血清CCL3显著高于皮层梗死,重度神经功能缺损患者血清CCL3水平显著高于轻度、中度神经功能缺损患者,且血清CCL3和梗死部位、神经功能缺损之间呈正相关。有研究指出,HIF-1 α 可以促进机体红细胞生成、血管构架的形成,调节机体氨基酸和糖的能量代谢,参与机体细胞的凋亡。而sCD40L、CCL3均可使炎性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^[16]。

综上所述,在急性脑梗死患者中HIF-1 α 、sCD40L、CCL3的表达和病情严重程度之间存在着密切关系,可促使疾病进展,而本次研究也为靶向药物治疗急性动脉粥样硬化提供了新思路。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 参与酝酿和设计实验、实施研究、分析及采集数据、论文撰写、统计分析为刘美,论文修订为陈尚超,提供案例、获取资助、论文审核为司志旭

参 考 文 献

- [1] 翟萌萌, 王建平, 余列, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性脑梗死患者预后的预测价值[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(2): 82-86. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2017.02.005. Zhai MM, Wang JP, Yu L, et al. Neutrophil and lymphocyte ratios for the predictive analysis of the prognosis in patients with acute cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2017, 14(2): 82-86.
- [2] 陈新悦, 毕国荣, 李双, 等. von Willebrand 因子和凝血因子Ⅷ水平与急性脑梗死的临床转归[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(1): 22-28. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2016.01.005. Chen XY, Bi GR, Li S, et al. von Willebrand Factor and Factor VIII are Associated with Prognosis of Acute Ischemic Stroke[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2016, 42(1): 22-28.
- [3] 赵发兵, 姚卫. 血清 sCD40L、sCD40 含量与 ACS 患者病情进展、斑块性质改变的关系[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(3): 310-312, 315. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20161122.014. Zhao FB, Yao W. Correlation between serum sCD40L and sCD40 levels with disease progression and plaque property change in patients with ACS[J]. Journal of Hainan Medical University, 2017, 23(3): 310-312, 315.
- [4] 郑海建, 刘广岚, 王丽, 等. 脑梗死患者血清 sCD40L 和 IL-6 水平的表达及意义[J]. 江苏医药, 2019, 45(1): 92-93. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2019.01.029.
- [5] Bong JB, Kang HG, Choo IS. Acute cerebral infarction after pyrethroid ingestion[J]. Geriatr Gerontol Int, 2017, 17(3): 510-511. DOI: 10.1111/ggi.12896.
- [6] 邹美娜, 毕国荣. 血清可溶性 CD40 配体水平与缺血性卒中发病风险、严重程度和梗死体积的相关性[J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25(2): 115-120. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4165.2017.02.003. Zhou MN, Bi GR. Associations of serum soluble CD40 ligand levels with stroke risk, severity, and infarct volume[J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2017, 25(2): 115-120.
- [7] 付群, 刘尊敬, 崔丹. 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[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(1): 8-12. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.002. Fu Q, Liu ZJ, Cui D. 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[J]. Stroke and Nervous Diseases, 2019, 26(1): 8-12.
- [8] 王桂红, 王拥军. 急性脑梗死的欧洲治疗指南[J]. 国外医学(脑血管疾病分册), 2001, 9(2): 101-103. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4165.2001.02.014.
- [9] Misumi I, Nagao A, Iwamoto K, et al. Acute Multiple Cerebral Infarction in a Patient with an Accessory Mitral Valve[J]. Intern Med, 2017, 56(2): 153-155. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7649.
- [10] 习艳兵. 急性脑梗塞患者血清 MCP-1、VE-cadherin 的水平与神经功能、颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(9): 1272-1275. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170421.002. Xi YB. Correlation of serum MCP-1 and VE-cadherin levels with neural function and carotid atherosclerosis in patients with acute cerebral infarction[J]. Journal of Hainan Medical University, 2017, 23(9): 1272-1275.
- [11] 白云, 朱红艳, 王海峰. 动脉粥样硬化患者血清 IL-6、FIB 和 SCD40L 水平及其与斑块稳定性的相关性研究[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(10): 39-42. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2018.10.010. Bai Y, Zhu HY, Wang HF. Correlations between Serum IL-6, FIB and SCD40L Levels with Plaque Stability in Patients with Atherosclerosis[J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2018, 30(10): 39-42.
- [12] Aizawa Y, Nakai T, Saito Y, et al. Calcified Amorphous Tumor-Induced Acute Cerebral Infarction[J]. Int Heart J, 2018, 59(1): 240-242. DOI: 10.1536/ihj.17-020.
- [13] 曾火明. 分析血清可溶性 CD40 配体(sCD40L)、 β 淀粉样蛋白 1-42(A β 1-42) 检测结果对诊断卒中后认知障碍(PSCI) 的应用价值[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(58): 199-200. DOI: CNKI: SUN: WMIA.0.2018-58-104.
- [14] 朱汉华, 阳维德, 郑萍, 等. 冠心病患者血清 PAPP-A 和 sCD40L 水平在诊断冠状动脉粥样硬化易损斑块中的价值分析[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(10): 1428-1431. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2017.10.008. Zhu HH, Yang WD, Zheng P, et al. The diagnostic value of serum PAPP-A and sCD40L levels for coronary vulnerable plaque[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2017, 34(10): 1428-1431.
- [15] 杨雯婷. IMA、hs-CRP、NT-proBNP 及 sCD40L 指标在急性冠脉综合征早期诊断价值研究[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(12): 2034-2037. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2016.12.017. Yang WT. The diagnosis value research on early acute coronary syndrome of IMA, hs-CRP, NT-proBNP and sCD40L[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2016, 20(12): 2034-2037.
- [16] 韩玮, 於四军, 罗建平, 等. 急性冠脉综合征患者血清 SCD40L、Periostin、IMA、PAI-1 水平改变以及心功能的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(14): 1377-1380. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.14.010. Han W, Yu SJ, Luo JP, et al. Changes of serum SCD40L, Periostin, IMA, PAI-1 levels and cardiac function in patients with acute coronary syndrome[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2016, 15(14): 1377-1380.
- [17] 陈聪聪, 和梅, 李欣. 急性脑梗死患者血清 HIF-1 α 、HO-1 的动态变化[J]. 黑龙江医药科学, 2018, 41(3): 35-36. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2018.03.015.

(收稿日期: 2019-08-15)

(本文编辑: 戚红丹)