

- decontamination in mechanically ventilated patients[J]. *Annals of Internal Medicine*, 1994, 120(5): 389 – 395
- 14 Wiener J, Itokazu G, Nathan C, *et al.* A randomized, double – blind, placebo – controlled trial of selective digestive decontamination in a medical – surgical intensive care unit[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20(4): 861 – 867
- 15 Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, *et al.* Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit[J]. *Critical Care Medicine*, 1997, 25(1): 63 – 71
- 16 Sánchez GM, Cambrero Galache JA, DIAZ JL, *et al.* Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients: a randomized, double – blind, placebo – controlled, multicenter trial[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 158(3): 908 – 916
- 17 Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, *et al.* Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double – blind, placebo – controlled clinical trial[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002, 166(8): 1029 – 1037
- 18 de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, *et al.* Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial[J]. *The Lancet*, 2003, 362(9389): 1011 – 1016
- 19 de La Cal MA, Cerdá E, García – Hierro P, *et al.* Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo – controlled, double – blind trial[J]. *Annals of Surgery*, 2005, 241(3): 424 – 430
- 20 Camus C, Bellissant E, Seville V, *et al.* Prevention of acquired infections in intubated patients with the combination of two decontamination regimens[J]. *Critical Care Medicine*, 2005, 33(2): 307 – 314
- 21 de Smet AMGA, Hopmans TEM, Minderhoud ALC, *et al.* Decontamination of the digestive tract and oropharynx: hospital acquired infections after discharge from the intensive care unit[J]. *Intensive Care Medicine*, 2009, 35(9): 1609 – 1613
- 22 de Smet AMGA, Kluytmans JAJW, Blok HEM, *et al.* Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive – care units: an open – label, clustered group – randomised, crossover study[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11(5): 372 – 380

(收稿日期:2014 – 11 – 07)

(修回日期:2014 – 12 – 02)

脂联素及高敏 C 反应蛋白与急性脑梗死预后的相关性研究

陈琳迪 寇雪莲 唐维国 何松彬

摘 要 **目的** 探讨急性脑梗死患者血浆脂联素(adiponectin, APN)及高敏 C 反应蛋白(high – sensitive C – reactive protein, Hs – CRP)水平变化与预后的相关性。**方法** 147 例急性脑梗死患者采用头颅 MRI 的 DWI 计算梗死容积,进一步分为大、中、小梗死组,分别在治疗前、治疗第 7 天、第 14 天测定 APN 与 Hs – CRP,同时进行临床神经功能损害程度评价,对结果进行分析。**结果** 随着梗死容积增大,APN 降低,Hs – CRP 升高,经过治疗逐渐恢复。随着梗死容积增大,NIHSS 逐步升高,BI 逐渐下降,治疗后 NIHSS 明显下降而 BI 明显升高。随着梗死容积增大,APN 降低而 Hs – CRP 升高,同时 NIHSS 升高而 BI 降低。APN 与 NIHSS 呈负相关,APN 与 BI 呈正相关,Hs – CRP 与 NIHSS 呈正相关,Hs – CRP 与 BI 呈负相关。**结论** 血浆 APN、Hs – CRP 水平与脑梗死病情的严重程度密切相关,定期检查 APN、Hs – CRP 对评估脑梗死的预后很有价值。

关键词 急性脑梗死 APN Hs – CRP

中图分类号 R743.33

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.024

Correlation of Adiponectin and Hs – CRP with the Prognosis of Acute Cerebral Infarction. Chen Lindi, Kou Xuelian, Tang Weiguo, *et al.* Department of Neurology, Zhoushan Hospital, Zhejiang 316004, China

Abstract Objective To investigate the correlation of adiponectin and high – sensitivity CRP(Hs – CRP) with the prognosis of acute cerebral infarction. **Methods** Totally 147 cases of acute cerebral infarction were divided into big, middle, small groups on the basis of cerebral infarction volume, the volume was calculated according to the DWI of head MRI. The levels of APN and Hs – CRP before and

基金项目:舟山市卫生局课题(2011A06)

作者单位:316004 浙江省舟山医院神经内科

7, 14 days after treatment were measured. The NIHSS, BI scores were evaluated, and the results were carried on the comparative analysis of groups APN and Hs - CRP changes and NIHSS, BI scores. **Results** When the infarction volume increased, the levels of APN decreased and recovered gradually after treatment. Hs - CRP is the opposite. When the infarction volume increased, NIHSS score gradually increased and BI score decreased, NIHSS score decreased and BI score increased significantly after treatment. When the infarction volume increased, the levels of APN and BI score decreased, while Hs - CRP and NIHSS score increased. APN levels were negatively correlated with NIHSS score. APN levels were positively correlated with BI score, hs - CRP levels were positively correlated with NIHSS score, and hs - CRP was negatively correlated with BI score. **Conclusion** The level of APN, hs - CRP was closely correlated with the severity of cerebral infarction. Determination of APN and Hs - CRP level regularly is very valuable to assess the prognosis of cerebral infarction.

Key words Acute cerebral infarction; Adiponectin; Hs - CRP

脑梗死是一种发生率高、复发率高、致残率高、致死率高的疾病,研究人员长期致力于其危险因素及治疗的研究,新型标志物的识别在本病的治疗及预防干预中表现突出。高敏 C 反应蛋白 (high - sensitivity CRP, Hs - CRP) 是预测脑梗死及判断其预后的重要指标,由于多种因素的影响,特异性较低^[1]。脂联素 (adiponectin, APN) 是脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽或蛋白质,以细胞因子的形式参与动脉粥样硬化 (AS) 的形成过程,引起了心脑血管研究的广泛关注。笔者对不同程度急性脑梗死患者的血清 APN 和 Hs - CRP 水平进行动态观察,评估其与神经功能损害程度的关系,旨在为临床合理诊治提供理论支持。

资料与方法

1. 一般资料:选取笔者医院 2012 年 4 月 ~ 2014 年 3 月间收治的急性脑梗死 (ACI) 患者 147 例为研究对象 (ACI 组), 均符合《中国脑血管病防治指南》(2005 年版) 诊断标准并经颅脑 CT 和 (或) MR 证实。入选标准:①发病 24h 内;②首次发病;③患者及其家属知情同意。排除标准:①有自身免疫性疾病、肿瘤、严重肝肾疾病;②入院前 4 周内进行手术或有创伤者;③入院前及入院后有感染征象者。以笔者医院进行体检者 50 例健康人为对照组,对照者的性别及年龄与 ACI 组相匹配。入选者均签署知情同意书。

2. 方法:(1) 治疗方法:应用常规治疗,即给予抗血小板聚集、降脂软化血管、脱水降颅压、减轻脑水肿、脑细胞保护剂及对症支持治疗。(2) 检测方法:Hs - CRP 测定:所有患者于入院第 2、7、14 天空腹抽取肘静脉血 3ml,采用免疫比浊法测定 Hs - CRP。脂联素测定:所有患者于入院第 2、7、14 天空腹抽取静脉血 3ml,以 3000r/min 离心 20min 后,取血清置于 EP 管内保存于 -30℃ 冰箱待测。用 ELISA 法测定血清脂联素水平,试剂盒由美国 RND Systems 公司生产,严格按操作说明书进行检测。对照组于体检当天空腹抽取肘静脉血测定血清 Hs - CRP 及脂联素的水平。

3. 脑梗死容积计算:发病 72h 内完成头颅 MR 检查,采用 DWI 序列,按 Pulicino 公式 (长 × 宽 × 层数/2) 计算梗死灶容积。根据病灶范围,将患者分为 3 组:大梗死组 (39 例,病灶

容积 > 10cm³), 中梗死组 (63 例,病灶容积 4 ~ 10cm³), 小梗死组 (45 例,病灶容积 < 4cm³)。

4. 神经功能损害程度:采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 及 Barthel 指数 (Barthel index, BI) 记分法,于治疗前、治疗第 7 天和第 14 天对患者进行神经功能损害程度评价。

5. 统计学方法:用 SPSS 17.0 软件进行分析,计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,4 组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 *t* 检验,各因素之间关系采用直线相关分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 脑梗死组 and 对照组的基本临床特征:脑梗死组 and 对照组均收集以下资料:年龄、性别、吸烟史、血压、血糖、LDL - C,结果显示,两组差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	脑梗死组 (<i>n</i> = 147)	对照组 (<i>n</i> = 50)
年龄 (岁)	60.1 ± 10.5	57.5 ± 9.4
性别 (<i>n</i>)		
男性	93	28
女性	64	22
吸烟史 (<i>n</i>)	85	26
高血压史 (<i>n</i>)	93	30
糖尿病史 (<i>n</i>)	51	19
LDL - C (mmol/L)	3.21 ± 0.47	2.98 ± 0.31

2. 各组间 APN 水平比较:ACI 各组患者 APN 水平均低于对照组,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05, 表 2)。各组间 APN 比较显示,治疗前、后大梗死组均低于中梗死组和小梗死组,中梗死组低于小梗死组,各组间差异有统计学意义 (*P* < 0.05);对大、中、小脑梗死组而言,治疗 1 周后显著高于治疗前,治疗 2 周后又高于治疗前和治疗 1 周后,各组间差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

3. 各组间 Hs - CRP 水平比较:ACI 各组患者 Hs - CRP 水平均高于对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05, 表 2)。比较各组间 Hs - CRP,结果显示,在

治疗前、治疗 1 周、治疗 2 周后,大梗死组均高于中梗死组和小梗死组,中梗死组高于小梗死组,各组间差异均有统计学意义($P < 0.05$);对各梗死组而言,治疗 1 周后大、中、小梗死组均显著低于治疗前,治疗 2

周后大、中梗死组显著低于治疗前和治疗 1 周后,治疗 2 周后小梗死组显著低于治疗前,各组间差异有统计学意义($P < 0.05$),而小梗死组治疗 2 周后与治疗 1 周后相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各组间 APN、Hs - CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$,mg/L)

组别	n	APN			Hs - CRP		
		治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
大梗死组	39	1.9 ± 0.3 * # Δ	2.3 ± 0.3 * # Δ a	4.4 ± 0.5 * # Δ ab	47.1 ± 5.3 * # Δ	33.9 ± 4.7 * # Δ a	19.5 ± 2.1 * # Δ ab
中梗死组	63	2.7 ± 0.3 * #	3.1 ± 0.3 * # a	4.7 ± 0.6 * # ab	31.0 ± 3.9 * #	24.3 ± 3.0 * # a	18.4 ± 2.2 * # ab
小梗死组	45	4.3 ± 0.5 *	4.5 ± 0.5 * a	5.2 ± 0.5 * ab	9.2 ± 1.2 *	6.7 ± 0.8 * a	5.1 ± 0.6 * a
对照组	50	6.1 ± 0.7	—	—	4.3 ± 0.5	—	—
F		12.93	7.38	4.25	23.84	11.28	9.55
P		0.009	0.027	0.033	0.002	0.017	0.021

与对照组比较, * $P < 0.05$;与小梗死组比较, # $P < 0.05$;与中梗死组比较, Δ $P < 0.05$;与治疗前比较, a $P < 0.05$;与治疗 1 周比较, b $P < 0.05$, F 和 P 为组间比较结果

4. 各组间神经功能损害程度比较:各组 ACI 患者间比较显示,治疗前、后大梗死组 NIHSS 评分均高于中梗死组和小梗死组,中梗死组低于小梗死组,各组间差异有统计学意义($P < 0.05$);对大、中、小脑梗死组而言,治疗 1 周后显著低于治疗前,治疗 2 周后显著低于治疗前和治疗 1 周后,各组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。比较各组间 BI 评分,结果显示,在治疗前、治疗 1 周、治疗 2 周后,大梗死组均低于中梗

死组和小梗死组,中梗死组低于小梗死组,各组间差异均有统计学意义($P < 0.05$);对各梗死组而言,治疗 1 周后中、小梗死组均高于治疗前,治疗 2 周后大、中梗死组显著低于治疗前和治疗 1 周后,治疗 2 周后小梗死组显著高于治疗前,各组间差异有统计学意义($P < 0.05$),而大梗死组治疗 1 周后与治疗前相比差异无统计学意义,小梗死组治疗 2 周后与治疗 1 周后相比,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

表 3 各组间神经功能损害程度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NIHSS			BI		
		治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
大梗死组	39	18.4 ± 2.4 * #	17.7 ± 2.0 * # c	13.1 ± 1.8 * # cd	23.6 ± 2.7 * #	29.5 ± 3.5 * #	37.4 ± 4.3 * # cd
中梗死组	63	10.6 ± 1.5 *	5.9 ± 0.7 * c	4.3 ± 0.5 * cd	57.2 ± 6.2 *	71.0 ± 8.2 * c	79.6 ± 9.5 * cd
小梗死组	45	3.5 ± 0.6	2.8 ± 0.3 c	2.1 ± 0.3 cd	81.3 ± 10.1	88.7 ± 9.4 c	91.1 ± 11.9 c
对照组	50	0	—	—	0	—	—
F		10.13	12.27	8.38	30.10	21.33	19.71
P		0.019	0.015	0.026	0.001	0.003	0.004

与小梗死组比较, * $P < 0.05$;与中梗死组比较, # $P < 0.05$;与治疗前比较, c $P < 0.05$;与治疗 1 周比较, d $P < 0.05$;F 和 P 为组间比较结果

5. 各组间 APN、Hs - CRP 水平与 NIHSS、BI 相关性分析:随着脑梗死灶容积的增大,APN 水平降低而 Hs - CRP 水平升高,同时 NIHSS 评分升高而 BI 评分降低。就各数据间比较,APN 水平与 NIHSS 评分呈负相关($r = -0.724, P < 0.05$), APN 水平与 BI 评分呈正相关($r = 0.814, P < 0.05$), Hs - CRP 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r = 0.698, P < 0.05$), Hs - CRP 水平与 BI 评分呈负相关($r = -0.765, P < 0.05$),表明神经功能损害程度与 APN、Hs - CRP 水平存在相

关性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

既往研究发现,脂肪细胞分泌的脂联素具有抗炎作用,同时还有抑制血管内皮细胞损伤和动脉粥样硬化相关因子产生的作用,从而预防由此引起的心脑血管事件的发生,因此,在脑梗死危险因素的研究中,脂联素的作用越来越受到重视^[2]。体外实验表明,在脂联素的 cAMP - PKA 信号转导途径中,TNF - α 通过刺激 NF - κB 使血管细胞黏附分子 - 1、E - 选择

素及细胞间黏附分子的 mRNA 增加,使更多的单核细胞黏附到内皮细胞表面,成为血管性疾病发生、发展的决定性步骤^[3]。另外,脂联素能特异性的与 PDGF-BB 结合,可显著抑制 PDGF-BB 与血管平滑肌细胞的结合,抑制其增殖与迁移,脂联素在生理浓度下即可发生这种作用。同时,脂联素还可抑制多种生长因子,包括 HB-EGF、PDGF、表皮生长因子等诱导的 DNA 合成^[4]。由此,脂联素可特异性抑制 TNF- α 刺激的 NF- κ B 途径,抑制血管平滑肌细胞的增殖与迁移,从而抑制了血管性疾病如脑梗死的发生^[5]。国内有研究显示,脑梗死患者脂联素水平的变化与脑梗死范围及治疗后的康复水平相关,一定程度上可以反映神经功能的缺损程度及恢复情况^[6]。

本研究结果显示,脂联素的下降与脑梗死有显著相关性,其下降的水平反映了脑梗死的严重程度,即神经功能损害程度越重,NIHSS 评分越高,BI 评分越低,则脂联素水平越低。所以笔者认为,脂联素在改善动脉硬化性脑梗死的预后方面发挥了特殊的作用。最近的研究表明,脂联素可以通过其位于 C-末端的球状结构域功能区(称为球状脂联素,GAD)减轻脑缺血再灌注损伤^[7]。GAD 转导的 C57BL/6 小鼠以及非转导小鼠,进行大脑中动脉栓塞,脑内注射 GAD 和(或)NADPH 氧化酶的活化剂,TBCA(tetrabromocinnamic acid)后进行再灌注,可见 GAD 转导组小鼠梗死体积减少,神经功能有显著改善,表明 GAD 可能通过抑制 NOX2 信号系统来提升抗氧化能力,从而发挥神经保护作用的。

近年的研究证明,脑梗死的病理基础是脑动脉的粥样硬化,炎症反应在动脉粥样硬化发生、发展的各个阶段均扮演着重要的角色。Hs-CRP 是炎症反应的生物学标志物,不仅是反映机体炎症反应的十分敏感的血清学指标,而且是参与动脉粥样硬化形成的一项重要炎症因子,可以在一定程度上反映病情的严重程度^[8-10]。另外,也有研究认为 Hs-CRP 是急性脑梗死患者短期预后和病死率的独立预测指标^[11]。还有报道显示,CRP 浓度与脑梗死预后呈正相关,CRP 持续升高的患者表现为预后不良和功能恢复差。笔者的研究发现,Hs-CRP 水平在梗死组明显高于对照组,且梗死面积越大,升高越明显,也揭示了 Hs-CRP 在脑梗死发生中的意义。同时,其与神经功能

损害的严重程度的相关性分析显示,神经功能损害程度越重,NIHSS 评分越高,BI 评分越低,则脂联素水平越高。这一结果也表明 Hs-CRP 浓度可反映脑梗死严重程度及预后。

综上所述,血清 APN 和 Hs-CRP 浓度均可评估脑梗死患者的病情及预后。临床应加强脑梗死患者 ANP 和 Hs-CRP 的监测,对其浓度异常者,应结合脑梗死治疗临床路径进行相应阿司匹林及他汀类药物治,并进行生活方式调整,改变饮食结构等方式来改善预后。

参考文献

- 1 陈琳迪,寇雪莲,唐维国.脂联素及高敏 C-反应蛋白与急性脑梗死的临床相关性研究[J].中国全科医学,2010,13(8):2588-2589,2611
- 2 Pera J, Dziedzic T, Szczudlik A, *et al.* Temporal changes of adiponectin plasma levels in patients with acute ischemic stroke[J]. *Neurol Res*,2013,35(9):988-991
- 3 姚涛,吴小燕,於文丽,等.脂联素对高糖诱导的大鼠近端肾小管上皮细胞单核趋化蛋白-1 表达的影响[J].中华糖尿病杂志,2011,3(2):33-34
- 4 李猛,宣之东,于瑞敏.脑梗死患者血清脂联素、瘦素、CRP、IL-6 与颈动脉内中膜厚度相关性研究[J].脑与神经疾病杂志,2013,21(2):118-120
- 5 王永芹,李治国.血清脂联素、TNF- α 、CRP 在脓毒症患者中的临床应用价值分析[J].中国免疫学杂志,2014,30(4):528-530
- 6 施卫京.急性脑梗死患者血清白细胞介素-6、白细胞介素-8 及脂联素水平变化及意义[J].中国基层医药,2011,18(7):911-913
- 7 Song W, Huo T, Guo F, *et al.* Globular adiponectin elicits neuroprotection by inhibiting NADPH oxidase-mediated oxidative damage in ischemic stroke[J]. *Neuroscience*,2013,24(8):136-144
- 8 Ormstad H, Aass HC, Lund-Sørensen N, *et al.* Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume[J]. *J Neurol*,2011,258(4):677-685
- 9 Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation[J]. *Lancet*,2011,377(9778):1693-1702
- 10 Macrez R, Ali C, Toutirais O, *et al.* Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies[J]. *Lancet Neurol*,2011,10(5):471-480
- 11 Tu WJ, Zhao SJ, Liu TG, *et al.* Combination of high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischemic stroke[J]. *Neurol Res*,2013,35(9):912-921

(收稿日期:2014-09-13)

(修回日期:2014-11-20)