

高血压脑出血患者血清 CysC、sCD40L 水平及其临床检测价值分析

吕成林 崔玉光 徐宝占 王永久

摘要 目的 分析高血压脑出血(HICH)患者血清胱抑素 C(CysC)、可溶性 CD40L(sCD40L)水平及其临床检测价值。方法 选取 2016 年 6 月~2019 年 1 月笔者医院收治的 95 例 HICH 患者为 HICH 组,同期 95 例单纯高血压患者作为高血压组,同期 60 例健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测 sCD40 L,胶乳免疫比浊法测定 CysC。观察 HICH 组、高血压组及对照组患者血清 CysC、sCD40L 水平;并分析不同病情程度、不同预后情况 HICH 患者血清 CysC、sCD40L 水平差异,探讨 HICH 患者 CysC、sCD40L 水平与急性脑卒中评定表(NIHSS)评分及格拉斯哥预后评分(GOS)的相关性。**结果** HICH 组、高血压组、对照组患者 CysC、sCD40L 水平比较,差异有统计学意义($F = 32.116, P < 0.001$; $F = 302.524, P < 0.001$),HICH 组血清 CysC、sCD40L 水平均明显高于对照组和高血压组($P < 0.05$)。不同病情程度 3 组 CysC、sCD40L 水平比较,差异有统计学意义($F = 3.537, P = 0.033$; $F = 10.062, P = 0.000$),重度组 CysC 水平明显高于轻度组($P < 0.05$),sCD40L 水平明显高于轻度组和中度组($P < 0.05$)。预后良好组 HICH 患者血清 CysC、sCD40L 水平明显低于预后不良组,差异有统计学意义($t = 2.923, P = 0.004$; $t = 4.367, P < 0.001$)。HICH 患者血清 CysC、sCD40L 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r = 0.430, P < 0.000$; $r = 0.375, P = 0.002$),与 GOS 评分呈负相关($r = -0.451, P < 0.001$; $r = -0.503, P < 0.001$)。**结论** HICH 患者 CysC、sCD40L 水平升高,检测其水平有助于帮助了解患者病情程度及预后判断。

关键词 高血压脑出血 血清胱抑素 C 可溶性 CD40L

中图分类号 R743.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.019

Levels of Serum CysC and sCD40L in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage and their Clinical Detection Value. LV Cheng-lin, CUI Yuguang, XU Baozhan, et al. Qingdao Eighth People's Hospital, Shandong 266100, China

Abstract Objective To analyze levels of serum cystatin C (CysC) and soluble CD40L (sCD40L) in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) and their clinical detection value. **Methods** A total of 95 HICH patients who were admitted to the hospital from June 2016 to January 2019 were enrolled as HICH group. A total of 95 hypertension patients in the same period were enrolled as hypertension group. A total of 60 healthy people who underwent physical examination in the same period were enrolled as control group. The sCD40L was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. CysC was determined by latex immunoturbidimetry. The levels of serum CysC and sCD40L in HICH group, hypertensive group and control group were observed. The differences in levels of serum CysC and sCD40L levels among HICH patients with different severity and prognosis were analyzed. The correlation between CysC, sCD40L levels and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Glasgow Outcome Scale (GOS) scores in HICH patients was explored. **Results** There were significant differences in levels of CysC and sCD40L among HICH group, hypertension group and control group ($F = 32.116, P < 0.001. F = 302.524, P < 0.001$). The levels of serum CysC and sCD40L in HICH group were significantly higher than those in control group and hypertension group ($P < 0.05$). There were significant differences in levels of CysC and sCD40L of patients with different severity among the three groups ($F = 3.537, P = 0.033. F = 10.062, P < 0.001$). The CysC level in severe group was significantly higher than that in mild group ($P < 0.05$), and level of sCD40L was significantly higher than that in mild group and moderate group ($P < 0.05$). The levels of serum CysC and sCD40L in good prognosis group were significantly lower than those in poor prognosis group ($t = 2.923, P = 0.004; t = 4.367, P < 0.001$). The levels of serum CysC and sCD40L were positively correlated with NIHSS scores in HICH patients ($r = 0.430, P < 0.001; r = 0.375, P = 0.002$), while negatively correlated with GOS scores ($r = -0.451, P < 0.001; r = -0.503, P < 0.001$). **Conclusion** The levels of CysC and sCD40L in HICH patients are increased. The detection of their levels is

基金项目:青岛市医药科研指导计划项目(2019-WJZD107)

作者单位:266100 青岛市第八人民医院神经外科(吕成林、崔玉光、徐宝占),神经内科(王永久)

通信作者:崔玉光,电子邮箱:273035328@qq.com

conducive to understanding their condition and prognosis determining.

Key words Hypertensive intracerebral hemorrhage; Serum cystatin C; Soluble CD40L

高血压脑出血 (hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH) 是临床较为常见的危重症之一, 多见于 50 岁以上的老年人群, 且冬春季更易发病^[1]。目前对于 HICH 的病理基础尚未有统一定论, 一般认为 HICH 主要与长期高血压所致的脑内动脉血管壁弹性下降、脆性增加及动脉粥样硬化形成有关^[2]。HICH 起病急骤, 致残、致死率较高, 因此及时、准确地掌握 HICH 病情状况对于确定治疗方案、改善患者预后至关重要^[3,4]。血清胱抑素 C (cystatin C, CysC)、可溶性 CD40L (soluble CD40L, sCD40L) 均是与血管内皮细胞功能相关的细胞因子, 参与血管的损伤^[5,6]。通过检测血清 CysC、sCD40L 水平能够在一定程度上反映血管内皮细胞受损程度, 对 HICH 病情程度的评估具有重要的参考价值。本研究观察了 HICH 患者血清 CysC、sCD40L 水平, 旨在探讨检测上述指标的临床意义, 现报道如下。

对象与方法

1. 一般资料: 选取 2016 年 6 月 ~ 2019 年 1 月笔者医院收治的 95 例 HICH 患者为 HICH 组, 男性 52 例, 女性 43 例, 患者年龄 36 ~ 85 岁, 平均年龄 54.58 ± 10.18 岁。HICH 组纳入标准: ①符合《中国高血压防治指南 2010》的中高血压的诊断标准^[7]; ②经颅脑 CT、MRI 检查证实脑出血, 符合脑出血诊断标准^[8]; ③发病 24h 内入院。HICH 组排除标准: ①严重心脏、肝脏、肾脏、肺功能异常者; ②合并恶性肿瘤、风湿性疾病、免疫系统疾病、感染及精神疾病者; ③既往脑血管性疾病; ④因脑外伤、脑肿瘤、血管畸形破裂、炎症、凝血机制异常等所致脑出血患者; ⑤临床资料不完整者。

按照美国国立健康研究所制定的急性脑卒中评定表 (NIHSS) 评分^[9]将 HICH 组患者分为 3 个亚组: 轻度组 (1 ~ 4 分) 28 例, 男性 15 例, 女性 13 例, 患者年龄 38 ~ 80 岁; 中度组 (5 ~ 20 分) 38 例, 男性 22 例, 女性 16 例, 患者年龄 36 ~ 82 岁; 重度组 (21 ~ 42 分) 29 例, 男性 15 例, 女性 14 例, 患者年龄 40 ~ 85 岁。

按照格拉斯哥预后评分 (GOS)^[10]将 HICH 组出院患者分为两个亚组: 预后良好组 (4 ~ 5 分) 56 例, 男性 30 例, 女性 26 例, 患者年龄 36 ~ 80 岁; 预后不良组 (1 ~ 3 分) 39 例, 男性 22 例, 女性 17 例, 患者年龄 37 ~ 85 岁。选取同期 95 例单纯高血压患者作为

高血压组, 男性 54 例, 女性 41 例, 患者年龄 31 ~ 84 岁, 平均年龄 55.48 ± 11.16 岁。高血压组纳入标准: ①符合《中国高血压防治指南 2010》的中高血压的诊断标准; ②未合并脑出血。高血压组排除标准: ①继发性高血压; ②严重心脏、肝脏、肾脏、肺功能异常者; ③合并恶性肿瘤、风湿性疾病、免疫系统疾病、感染及精神疾病者; ④既往脑血管性疾病; ⑤临床资料不完整者。

选取同期年纪相仿的 60 例健康体检者作为对照组, 男性 33 例, 女性 27 例, 年龄 30 ~ 81 岁, 平均年龄 54.21 ± 10.32 岁。对照组纳入标准: ①经检查, 无心脑血管、肝肾疾病; ②无高血压和高血压家族史; ③临床资料完整者。HICH 组、高血压组及对照组患者年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院道德伦理学委员会批准, 患者及其家属均知情同意。

2. 研究方法: 患者禁食 8h 以上, 于次日清晨抽取 3 组空腹静脉血 3 ~ 5ml, 3000r/min 离心 15min 分离血清。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 sCD40 L 浓度, ELISA 试剂盒购自上海艾博抗责任有限公司; 采用胶乳免疫比浊法测定 CysC 浓度, CysC 检测试剂盒购自四川新健康成生物股份有限公司。所有操作严格遵循试剂盒说操作说明书进行。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行处理分析, 计量资料均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间差异性采用单因素方差分析比较, 两组间差异性采用两样本独立 t 检验比较; 计数资料均以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验比较; 相关性分析采用 Pearson 方法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者血清 CysC、sCD40L 水平比较: 3 组比较, 差异有统计学意义 ($F = 32.116, P < 0.001$; $F = 302.524, P < 0.001$)。经两两比较发现, HICH 组血清 CysC、sCD40L 水平明显高于对照组和高血压组 ($P < 0.05$), 高血压组血清 CysC、sCD40L 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 详见表 1。

2. 不同病情程度的 HICH 患者血清 CysC、sCD40L 水平比较: 不同病情程度的 3 组 HICH 患者 NIHSS 评分、血清 CysC、sCD40L 水平比较差异有统计学意义 ($F = 302.900, P < 0.001$; $F = 3.537, P =$

表 1 3组患者血清 CysC、sCD40L 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CysC (mg/L)	sCD40L (pg/ml)
HICH 组	95	1.39 ± 0.54*#	6729.39 ± 1287.36*#
高血压组	95	1.23 ± 0.35*	5128.27 ± 1108.39*
对照组	60	0.85 ± 0.22	2254.33 ± 710.54
F		32.116	302.524
P		<0.001	<0.001

与对照组比较,* $P < 0.05$;与高血压组比较,# $P < 0.05$

0.033; $F = 10.062, P < 0.001$)。经两两比较发现,重度组血清 CysC 水平明显高于轻度组($P < 0.05$),但与中度组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),重度组 sCD40L 水平明显高于轻度组和中度组($P < 0.05$),中度组 sCD40L 水平高于轻度组($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 不同病情程度的 HICH 患者血清 CysC、sCD40L 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NIHSS 评分(分)	CysC (mg/L)	sCD40L (pg/ml)
轻度组	28	2.18 ± 1.02	1.08 ± 0.33	6395.23 ± 728.36
中度组	38	11.18 ± 3.84*	1.22 ± 0.39	7026.28 ± 1011.94*
重度组	29	29.93 ± 6.50*#	1.35 ± 0.42*	7649.83 ± 1340.28*#
F		302.900	3.537	10.062
P		0.001	0.033	<0.001

与轻度组比较,* $P < 0.05$;与中度组比较,# $P < 0.05$

3. 不同预后情况的 HICH 患者血清 CysC、sCD40L 水平比较:预后良好组 HICH 患者 GOS 评分明显高于预后不良组($t = 14.767, P < 0.001$),血清 CysC、sCD40L 水平明显低于预后不良组,差异有统计学意义($t = 2.923, P = 0.004; t = 4.367, P < 0.001$),详见表 3。

表 3 不同预后情况的 HICH 患者血清 CysC、sCD40L 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	GOS 评分(分)	CysC (mg/L)	sCD40L (pg/ml)
预后良好组	56	4.59 ± 0.50	1.16 ± 0.38	6585.34 ± 1024.56
预后不良组	39	2.54 ± 0.85	1.41 ± 0.45	7594.35 ± 1218.44
t		14.767	2.923	4.367
P		<0.001	0.004	<0.001

4. 相关性分析:HICH 患者血清 CysC、sCD40L 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r = 0.430, P < 0.001; r = 0.375, P = 0.002$),与 GOS 评分呈负相关($r = -0.451, P < 0.001; r = -0.503, P < 0.001$)。

讨 论

随着我国老年人口的日益增多,HICH 的发生率

呈逐年增高的趋势,其致死、致残率较高,存活患者多遗留不同程度的神经功能缺损^[11]。HICH 的发病机制较复杂,普遍认为是由于长期高血压引起的血管壁改变。近年来有研究发现,在 HICH 的发生、发展过程中,除血肿占位效应导致的脑组织直接损伤之外,多种炎性细胞因子释放亦会引发脑组织炎性水肿,颅内压升高等,这些病理改变进一步损伤了脑组织^[12]。

CysC 是一种体内含量丰富的蛋白酶抑制剂,广泛存在于各组织的有核细胞及体液中,其能够抑制内源性半胱氨酸蛋白酶的活性。近年有研究指出,CysC 与心脑血管疾病事件有密切联系^[13,14]。CysC 表达升高,会破坏体内的蛋白酶平衡状态,加重动脉粥样硬化程度^[15]。Zhang 等^[16]研究认为 CysC 能够在炎症反应过程中促进细胞因子以及因子的释放,从而进一步加重血管的损伤。国内外研究者探讨了 CysC 与血压之间的关系后发现,CysC 水平与高血压患病率相关^[17]。许冉等^[18]研究显示,血清 CysC 水平升高与脑出血出血量有关,是 HICH 的独立危险因素。本研究结果显示,高血压组及 HICH 组患者的血清 CysC 浓度明显高于对照组,且 HICH 组血清 CysC 浓度高于高血压组,提示血清 CysC 指标对于高血压、HICH 的预防和监测具有重要的参考价值。

本研究进一步分析不同病情程度、不同预后情况 HICH 患者血清 CysC 水平,结果显示,重度组血清 CysC 水平明显高于轻度组,但与中度组比较差异无统计学意义;预后良好组 HICH 患者血清 CysC 水平明显低于预后不良组。相关性分析结果显示,CysC 与 NIHSS 评分呈正相关,与 GOS 评分呈负相关。综合分析认为,血清 CysC 水平与 HICH 的发生、发展关系密切,对病情及预后的判断具有重要意义。推测其机制可能是:①HICH 患者在发生脑血管破裂前血管已存在病变,组织蛋白酶的含量上升,导致组织蛋白酶抑制物 CysC 上调,血清 CysC 升高;②由于脑出血时血-脑脊液屏障已发生病理改变,脑脊液中的 CysC 可能会进入血液循环中,使血清 CysC 升高^[19]。

人白细胞分化抗原 40 (cluster of differentiation 40, CD40) 是一种跨膜蛋白,属于肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体超家族成员。CD40L 是 CD40 配体,属于 TNF 家族细胞因子,结构与 TNF- α 类似。CD40 与 CD40L 相互作用,共同参与机体免疫应答及炎症反应。通常情况下,CD40L 在静息状态的血小板表面无表达,一旦血小板活化,

CD40L可在数秒内快速转移至膜表面,并通过蛋白水解作用从膜表面脱落产生 sCD40L,而 sCD40L 在内皮细胞功能紊乱、炎症反应中扮演重要角色^[20,21]。Lacy 等^[22]研究指出,CD40L - CD40 轴在动脉粥样硬化形成中起关键作用,脑血管病患者颈动脉粥样硬化和血浆中 sCD40L 浓度呈正相关。

本研究结果显示, HICH 组和高血压组患者 sCD40L 水平明显高于对照组,且 HICH 组患者 sCD40L 水平高于高血压组,提示血清 sCD40L 指标对于预测高血压、HICH 可能具有参考意义。同时,在 HICH 组患者中, sCD40L 水平随着神经损害程度增加而上升,与 NIHSS 评分呈正相关,预后不良组 sCD40L 水平明显高于预后良好组,与 GOS 评分呈负相关。这是由于 HICH 是基于长期高血压发生,患者血管内皮的脆性增大、程度更加严重,因而导致 CD40L 含量升高,血清 sCD40L 水平随之上升,表明监测 sCD40L 水平有助于评估患者病情严重程度,并能提示预后情况。

综上所述, HICH 患者 CysC、sCD40L 水平升高,并与 NIHSS 评分呈正相关,与 GOS 评分呈负相关,检测 CysC、sCD40L 指标有助于了解 HICH 患者病情程度及预后判断。

参考文献

- 1 Herweh, Christian, Nordlohne, *et al.* Climatic and seasonal circumstances of hypertensive intracerebral hemorrhage in a worldwide cohort [J]. *Stroke*, 2017, 48(12): 3384 - 3386
- 2 王英, 张玲, 蓓里·加帕尔, 等. 新疆哈萨克族中青年和老年高血压患者脑出血相关危险因素分析[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(7): 1032 - 1035
- 3 刘卫东. 高血压性脑出血的诊治进展[J]. *上海医学*, 2017, 40(11): 12 - 15
- 4 龚明, 刘金辉, 廖昆, 等. 早期高压氧联合康复治疗对老年高血压脑出血患者神经功能恢复及预后的影响[J]. *中国老年学*, 2017, 37(8): 1921 - 1923
- 5 沈逸华, 郭腾飞, 蔡晓琪, 等. 轻中度原发性高血压患者血管舒张功能与血清胱抑素 C 的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(3): 56 - 60
- 6 张琳, 王超, 王红, 等. 皮质下缺血性血管病患者血清炎症因子水平及其与认知功能损害的关系[J]. *广西医学*, 2019, 41(16): 2013 - 2016, 2021
- 7 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010

- [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579 - 616
- 8 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379 - 380
- 9 蔡业峰, 贾真, 张新春, 等. 美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究——附 537 例缺血性中风多中心多时点临床测评研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2008, 31(7): 494 - 498
- 10 李迪, 王文志, 孙海欣. 脑出血临床评估量表研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(1): 103 - 105
- 11 吴波涛, 温安延, 徐学斌, 等. 脑室镜辅助与常规开颅手术治疗中等量高血压脑出血近期疗效及中期预后分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(1): 63 - 66
- 12 钟建斌, 李协, 钟灵敏, 等. 破血逐瘀法联合依达拉奉对急性高血压脑出血患者血肿周围水肿及神经功能的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25(2): 133 - 137
- 13 高涛, 李成芳. 血清胱抑素 C 对原发性高血压和高血压脑出血发病的影响[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(16): 2463 - 2465
- 14 周琳, 李嘉俊, 汪克纯, 等. 探讨同型半胱氨酸和胱抑素 C 对冠状动脉粥样硬化性心脏病及其狭窄程度的预测价值[J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(1): 136 - 138
- 15 Yang S, Cai J, Lu RL, *et al.* Association between serum cystatin C level and total magnetic resonance imaging burden of cerebral small vessel disease in patients with acute lacunar stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(1): 186 - 191
- 16 Zhang JJ, Wu XH, Gao PZ, *et al.* Correlations of serum cystatin C and glomerular filtration rate with vascular lesions and severity in acute coronary syndrome[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 47
- 17 孙琦, 杨水泉. 同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平与高血压病及高血压脑出血的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(5): 495 - 497
- 18 许冉, 陈静, 李洁, 等. 血清胱抑素 C 水平与高血压性脑出血风险[J]. *国际脑血管病杂志*, 2015, 2(23): 97 - 100, 101
- 19 牛磊, 李晓丽. 血清胱抑素 C 检测在高血压脑出血中的意义[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(2): 205 - 207
- 20 姜克文, 李武雄, 任光辉, 等. HICH 患者 LP(a)、GSH、HCY、vWF、sCD40L 水平的变化及其意义[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(3): 399 - 402
- 21 Rivera - Lara L, Murthy SB, Nekoovaght - Tak S, *et al.* Influence of bleeding pattern on ischemic lesions after spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhage with intraventricular hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2018, 29(2): 180 - 188
- 22 Lacy M, Bürger C, Shami A, *et al.* Cell - specific and divergent roles of the CD40L - CD40 axis in atherosclerotic vascular disease [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 3754

(收稿日期: 2021 - 09 - 24)

(修回日期: 2021 - 11 - 03)

欢迎订阅 欢迎赐稿