

血清 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 水平可评估急性脑出血患者的病情和预后^{*}

张云^{*} 焦黛妍 吴兆华

南通大学附属海安医院急诊科, 江苏海安 226600

摘要 目的:探讨急性脑出血(ACH)患者血清细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、胱抑素-C(Cys-C)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平对判断病情和预后的意义。方法:将收治的 105 例 ACH 患者列入观察组,按照格拉斯哥昏迷评分(GCS)分成轻、中、重度 3 个亚组;选择同期 98 例健康体检者列入对照组。检测并比较 2 组间血清 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 等水平差异。结果:观察组入院时、治疗 1 周和 2 周后的 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 水平高于对照组(P 均 < 0.05);观察组入院时和治疗 1 周后的 ICAM-1 水平、MMP-9 和 Cys-C 水平高于治疗 2 周后(P 均 < 0.05),且观察组入院时 MMP-9 和 Cys-C 水平最高(P 均 < 0.05)。在观察组中,重度组的血清 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 水平高于中度组和轻度组,且中度组又高于轻度组(P 均 < 0.05);重度组的心血管不良事件发生率、并发症发生率和死亡率高于中度组和轻度组,且中度组又高于轻度组(P 均 < 0.05)。结论:ACH 患者血清 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 水平与病情严重程度显著相关,可作为 ACH 患者的病情进展和疾病预后评估的可靠指标。

关键词 急性脑出血; 细胞间黏附分子-1; 基质金属蛋白酶-9; 胱抑素-C; 严重程度; 预后评估

中图分类号 R743.34

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230306

Serum levels of ICAM-1, MMP-9 and Cys-C can be used to evaluate the condition and prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage ZHANG Yun^{*}, JIAO Dai-yan, WU Zhao-hua. Department of Emergency, Haian Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu Haian 226600, China

Corresponding author: ZHANG Yun, E-mail: 1052893743@qq.com

Abstract Objective: To investigate the significance of serum intercellular adhesion analysis-1 (ICAM-1), cystatin C (Cys-C) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in patients with acute intracerebral hemorrhage (ACH). Methods: A total of 105 ACH patients were included in the observation group, and were divided into mild, moderate and severe subgroups according to the Glasgow coma score (GCS). A total of 98 healthy subjects were included in the control group. Serum levels of ICAM-1, MMP-9 and Cys-C were detected and compared between the two groups. Results: The levels of ICAM-1, MMP-9 and Cys-C in the observation group at admission, 1 week and 2 weeks after treatment were higher than those in the control group ($P < 0.05$). In the observation group, the ICAM-1 level at admission and 1 week after treatment was higher than that after 2 weeks of treatment ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the two groups at admission and 1 week after treatment ($P > 0.05$). The levels of MMP-9 and Cys-C at admission and 1 week after treatment were higher than those after 2 weeks of treatment, and the observation group had the highest levels of MMP-9 and Cys-C at admission (all $P < 0.05$). In the observation group, the serum levels of ICAM-1, MMP-9 and Cys-C in the severe disease group were higher than those in the moderate and mild groups, and those in the moderate group was higher than in the mild group (all $P < 0.05$). The incidence of adverse cardiovascular events, complications and mortality in the severe group were higher than those in the moderate and mild groups, and that in the moderate group was higher than that in the mild group (all $P < 0.05$). Conclusion: Serum levels of ICAM-1, MMP-9 and Cys-C in ACH patients were significantly correlated with the severity of the disease, which could be used as a reliable indicator for the evaluation of the disease progression and prognosis in ACH patients.

Key words Acute intracerebral hemorrhage; Intercellular adhesion analysis-1; Matrix metalloproteinase-9; Cystatin C; Degree of severity; Prognostic evaluation

^{*} 基金项目:南通市 2018 年度市级科技计划项目(No:MSZ18060)

^{*} 通信作者:张云, E-mail:1052893743@qq.com, 江苏省海安市中坝中路 17 号

急性脑出血 (acute cerebral hemorrhage, ACH) 是指非外伤性脑实质血管破裂引发的颅内出血导致急性脑神经功能缺损的综合征。ACH 病因复杂、发病较急,病情变化迅速且严重,因此准确评估病情变化对临床治疗、疾病预后具有重要意义^[1]。血清细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion analysis -1, ICAM-1) 属于免疫球蛋白超家族成员之一,能通过调节炎症反应与诱导白细胞活化、黏附^[2]。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 属于炎症反应标志物之一,可参与动脉粥样硬化斑块生成过程^[3]。胱抑素-C (cysatin C, Cys-C) 属于半胱氨酸酶抑制剂,可造成内皮细胞损伤,致使一氧化氮合成量下降,从而促使凝血因子功能改变,促进血小板聚集与黏附而引起血管生成,参与动脉粥样硬化发生及发展过程^[4]。现探讨 ACH 患者血清 ICAM-1、Cys-C 和 MMP-9 水平在病情监测和预后评估中的临床意义。

资料和方法

一般资料 选取 2019 年 1 月-2020 年 7 月南通大学附属海安医院急诊科收治的 105 例 ACH 患者,列入观察组。诊断标准:具有急性神经功能缺损症状和意识障碍表现,经头颅电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 和/或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查证实为新鲜的脑出血病灶,符合中国脑出血诊治指南 (2019) 中 ACH 的诊断标准^[5]。

105 例 (男 64, 女 41) ACH 患者中,年龄 53 ~ 82 岁,平均 (69.8 ± 5.2) 岁;出血部位为小脑 8 例,垂体 11 例,脑干 12 例,脑叶 17 例,丘脑 21 例,基底节区 36 例。另选择同期健康体检者 98 例列入对照组。其中男 60 例,女 38 例;年龄 52 ~ 80 岁,平均 (69.6 ± 5.2) 岁;排除神经系统疾病、心脑血管疾病、炎症性疾病、免疫系统疾病、出血性疾病,以及其他可能影响炎症指标异常的相关疾病等。将 2 组性别和年龄等一般资料比较,差异无统计学意义 (P 均 > 0.05),具有可比性。

纳入与排除标准 纳入标准:①确诊 ACH;②入院时间 ≥ 2 周,能积极配合研究;排除标准:①有脑部外伤史,伴有脑梗死或其他疾病者;②合并血管畸形、免疫功能障碍、全身感染等疾病者;③存在其他心血管器质性疾病者;④精神疾病者。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

方法

1. 临床分组。观察组患者根据格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS) 和偏瘫肢体肌力分级,将病情严重程度分成轻度组 ($GCS \geq 12$ 分)、中度组 ($GCS 9 \sim 11$ 分) 和重度组 ($GCS \leq 8$ 分) 3 个亚组。

2. 血清检测。患者于入院后次日清晨采集空腹血液 5 mL 备用,先将 3 mL 血液样本以 2 000 转/min,离心 20 min,留取上清液放于 EP 试管内;采用酶联免疫吸附法 (试剂盒来自上海江莱生物科技有限公司) 检测血清 ICAM-1 和 MMP-9 水平,各操作规程严格遵循试剂盒说明进行。剩余 2 mL 血液样本,使用 HF-180 全自动生化分析仪 (北京普朗新技术有限公司),采用免疫比浊法检测血清 Cys-C 水平。观察组患者分别于治疗 1 周和 2 周后,再次抽取其空腹静脉血 5 mL,采用上述相同的方法检测血清 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 水平。

3. 分析方法。比较 2 组患者入院时及观察组治疗 1 周、2 周后血清 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 水平变化。观察分析观察组中,轻、中、重度 3 个亚组入院 1 周时血清 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 水平,以及入院 2 周后 3 个亚组之间心血管不良事件发生率、并发症发生率及死亡率等疾病转归指标。

统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件,计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 Dunnett- t 检验;计数资料用百分数 (%) 表示,组间用 χ^2 比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

2 组血清 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 水平 观察组入院时、治疗 1 周和 2 周后的 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 水平高于对照组 (P 均 < 0.05)。观察组,入院时和治疗 1 周后的 ICAM-1 水平高于治疗 2 周后 (P 均 < 0.05),入院时和治疗 1 周后组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);入院时和治疗 1 周后的 MMP-9 和 Cys-C 水平高于治疗 2 周后,且入院时水平最高 (P 均 < 0.05),见表 1。

观察组治疗 1 周时不同病情程度亚组血清 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 水平 在观察组中,重度组血清 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 水平高于中度和轻度组,且中度组又高于轻度组 (P 均 < 0.05),见表 2。

观察组治疗 2 周后不同病情程度亚组疾病的转归指标 在观察组中,重度组心血管不良事件发生率、并发症发生率和死亡率高于中度和轻度组,且中度组又高于轻度组 (P 均 < 0.05),见表 3。

表 1 2 组血清 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	ICAM-1($\mu\text{g/mL}$)	MMP-9($\mu\text{g/mL}$)	Cys-C(mg/mL)
对照组	98			
入院时		129. 16 $\pm$ 20. 39	117. 26 $\pm$ 36. 31	0. 73 $\pm$ 0. 16
观察组	105			
入院时		643. 72 $\pm$ 33. 24 ^{##}	219. 76 $\pm$ 50. 24 ^{##Δ}	1. 36 $\pm$ 0. 24 ^{##Δ}
治疗 1 周后		642. 36 $\pm$ 32. 15 ^{##}	184. 63 $\pm$ 47. 32 ^{##}	1. 15 $\pm$ 0. 38 ^{##}
治疗 2 周后		561. 84 $\pm$ 35. 08 [*]	152. 56 $\pm$ 43. 15 [*]	0. 89 $\pm$ 0. 15 [*]
F 值		79. 375	17. 693	21. 386
P 值		<0. 001	<0. 001	<0. 001

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与治疗第 2 周比较,[#] $P<0.05$;与治疗 1 周时比较, ^{Δ} $P<0.05$

表 2 观察组不同病情程度亚组血清 ICAM-1、MMP-9 和 Cys-C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	ICAM-1($\mu\text{g/mL}$)	MMP-9($\mu\text{g/mL}$)	Cys-C(mg/mL)
轻度组	46	612. 95 $\pm$ 30. 27 ^{##}	178. 46 $\pm$ 45. 29 ^{##}	0. 93 $\pm$ 0. 14 ^{##}
中度组	39	635. 28 $\pm$ 26. 34 [*]	209. 31 $\pm$ 51. 35 [*]	1. 12 $\pm$ 0. 32 [*]
重度组	20	660. 43 $\pm$ 25. 89	234. 84 $\pm$ 60. 71	1. 38 $\pm$ 0. 31
F 值		10. 836	12. 385	19. 475
P 值		<0. 001	<0. 001	<0. 001

注:与重度组比较,^{*} $P<0.05$;与中度组比较,[#] $P<0.05$

表 3 观察组不同病情程度亚组疾病的转归指标比较[例(%)]

组别	例	心血管不良事件发生率	并发症发生率	死亡率
轻度组	46	2(4. 38) ^{##}	3(6. 21) ^{##}	1(2. 17) ^{##}
中度组	39	4(10. 26) [*]	6(15. 38) [*]	2(5. 13) [*]
重度组	20	5(25. 0)	6(30. 0)	4(20. 0)
F 值		5. 628	5. 395	6. 139
P 值		0. 031	0. 034	0. 024

注:与重度组比较,^{*} $P<0.05$;与中度组比较,[#] $P<0.05$

讨 论

有研究证实,ACH 后炎症反应在脑神经组织损伤中具有重要的作用,发生机制主要为原发性和继发性两种,原发性损伤为血肿对脑组织的机械性压力引起毒性神经递质分泌和钙内流,引发脑组织细胞毒性水肿和变性坏死^[6]。继发性脑损伤为血液的多种成分进入脑组织中引发的一系列有害机制,血液和凝血块释放的凝血酶可激活蛋白酶受体和补体途径,引发细胞毒性反应和促使脑细胞裂解;红细胞溶解后释放出大量的血红蛋白和珠蛋白,在小胶质细胞中激活血红素产生一氧化碳和胆红素,抑制脑细胞呼吸,增加线粒体中的氧自由基,激活 MMPs 等炎症因子,破坏血脑屏障,增加毛细血管通透性,导致血管源性水肿^[7]。因此,在 ACH 患者的急性期监测炎症因子水平的变化,对病情进展、疾病预后等临床救治工作具有积极的意义。

老年脑出血患者随着出血时间延长、出血量增加,血清血小板抗原和血管内皮细胞生长因子水平显著升高,疾病预后相对较差,但与出血部位无相关性。殷友永等^[8]对高血压脑出血早期血肿扩大的危险因素进行研究发现,入院时的低 GCS 评分与疾病早期血肿扩大密切相关,是预测病情和评估预后的独立危险因素,具有较高的临床价值。本研究将 GCS 评分作为 ACH 患者病情严重程度的评价指标,重度组的心血管不良事件发生率、并发症发生率和死亡率显著高于中度和轻度组,中度组的指标显著高于轻度组(P 均 <0.05),证实 GCS 评分是 ACH 病情严重程度可靠的评价指标。

ICAM-1 是黏附分子中的一种,主要在成纤维细胞、白细胞、血管内皮细胞等细胞表面表达,正常生理条件下的含量相对较低,当出现脑出血后血管内皮细胞损伤可上调 ICAM-1 表达,明显增加 ICAM-1 水平^[2]。杨庆晓等^[9]研究证实,ICAM-1 与白介素-6、肿瘤坏死因子- α 、C 反应蛋白等炎症指标呈正相关性,脑出血患者机体表达明显增加,利于炎症因子进入血脑屏障和增加血脑屏障通透性,促进内皮细胞活化,损害内皮功能和导致脑水肿。在本研究中,重度组患者的血清 ICAM-1 水平高于轻度组和中度组患者(P 均 <0.05),提示血清 ICAM-1 水平与 ACH 的病情严重程度和疾病预后密切相关,可作为有效的评估指标。

MMP-9 主要在小胶质细胞、血管内皮细胞、中性粒细胞等多种细胞内分泌表达,与脑血管疾病、动脉粥样硬化具有密切关系^[10]。脑神经组织血液灌注障碍时,钙超载导致 MMP-9 活跃性上升,促使细胞外基质内Ⅵ型胶原被大量降解,造成基底膜完成遭到破坏、血管屏障通透性明显增加^[11]。在本研究中,重度组患者的血清 MMP-9 水平高于轻度组和中度组患者($P < 0.05$),提示血清 MMP-9 与 ACH 的病情严重程度和疾病预后密切相关,可作为有效的评估指标。

Cys-C 广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中,在肾小球滤过后能被肾小管彻底吸收和酶解,可参与肿瘤细胞生长转移、心血管疾病、炎症反应等多种过程,变异的 Cys-C 聚集于血管壁上引发淀粉样血管病,而病变血管一旦破裂,可引起脑出血^[12]。武婧等^[4]研究证实,脑出血患者的组织内蛋白酶活性增加,血清 Cys-C 含量显著增高是脑出血独立高危因素。在本研究中,观察组入院时、治疗 1 周和治疗 2 周时的血清 Cys-C 水平高于对照组(P 均 < 0.05)。观察组患者的血清 Cys-C 水平随着治疗的进展逐渐下降,病情重度组的患者血清 Cys-C 水平高于病情轻度组 and 病情中度组的患者(P 均 < 0.05),提示血清 Cys-C 与 ACH 的病情严重程度和疾病的预后密切相关,可以作为有效的评估指标。

参 考 文 献

1 顾建军,王子亮,李天晓. 自发性脑出血继发缺血性脑损伤的研究进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2018,17(3):99-101.

2 王栋,白雪蕾,吴环立. 急性期脑出血患者血清 MMP-2 ICAM-1 与 IL-6 TNF- α 水平和脑水肿的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志,2019,22(12):1336-1341.

3 李小静,闫卫军. 血清可溶性白介素-6 受体、基质金属蛋白酶-9 和白介素-18 水平对急性 ST 段抬高心肌梗死合并心力衰竭患者左心功能的影响[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(4):321-324.

4 武婧,刘秀敏,邓沫,等. 血清同型半胱氨酸和胱抑素 C 在急性脑梗死诊断中的应用价值研究[J]. 中国实验诊断学,2020,24(3):405-408.

5 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. 中华神经科杂志,2019,52(12):994-1005.

6 马阳,张萍,唐洲平. 脑出血后免疫炎症反应及相关临床研究进展[J]. 神经损伤与功能重建,2019,14(2):87-90.

7 蒋芳,张晓艺,苏连久,等. 重症脑出血患者发生院内死亡的危险因素[J]. 中华急诊医学杂志,2019,18(3):306-310.

8 殷友永,石碑田,徐礼林. 高血压脑出血早期血肿扩大的危险因素及入院时 GCS 评分联合血糖水平的临床预测价值[J]. 中风与神经疾病杂志,2020,37(5):424-428.

9 杨庆晓,关文明,宋彬,等. 急性脑出血患者血清 ICAM-1, cFN 水平与炎症因子相关性及预后的危险因素分析[J]. 疑难病杂志,2019,18(6):549-553.

10 Kanshana JS, Rebello SC, Pathak P, et al. Standardized fraction of Xylocarpus moluccensis fruits improve vascular relaxation and plaque stability in dyslipidemic models of atherosclerosis[J]. J Ethnopharmacol,2018,213(1):81-91.

11 顾云鹤,张默峤,王宏达,等. MMP-9 抑制剂对大鼠脑出血模型脑水肿程度的影响及其对血脑屏障的作用[J]. 中国实验诊断学,2018,22(12):2157-2161.

12 符武岛,陈娟,冯光球,等. 血清胱抑素 C 评估先天性心脏病并发肺动脉高压患者预后的临床价值[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(4):306-308,321.

(2020-09-28 收稿 2023-05-15 修回)

《内科急危重症杂志》2024 年各期重点号

第 1 期	消化系统疾病	第 2 期	血液病及风湿性疾病	第 3 期	神经及感染性疾病
第 4 期	肾脏及内分泌疾病	第 5 期	呼吸系统疾病	第 6 期	心血管疾病