

首次脑梗死患者和正常健康者血清超敏 C-反应蛋白的性别差异及其意义

秦晓凌, 黄文娟, 张侠, 蔚志刚

徐州市中心医院, 江苏省徐州市 221009

摘要:目的 探讨首次脑梗死患者与正常健康体检者血清超敏 C-反应蛋白 (hsCRP) 的性别差异及意义。方法 选取 138 例首次脑梗死患者 (NIHSS 评分 < 5 分) 作为脑梗死组, 将其分为男性组和女性组。选取 150 例健康体检者作为正常组, 亦分为男性组和女性组。检测各组患者血清 hsCRP 水平。结果 脑梗死组血清 hsCRP 水平明显高于正常组 ($P < 0.05$)。男性脑梗死组与女性脑梗死组血清 hsCRP 相比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。男性正常组与女性正常组血清 hsCRP 相比较, 男性组高于女性组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。男性脑梗死组与男性正常组血清 hsCRP 相比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。女性脑梗死组与女性正常组血清 hsCRP 相比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 血清 hsCRP 水平存在性别差异。炎症反应与女性脑梗死的发病可能有着更为密切的联系。

关键词: 超敏 C-反应蛋白; 脑梗死; 炎症反应; 性别差异

Gender difference of serum high-sensitivity C-reactive protein in first-episode acute ischemic stroke patients and healthy controls

QIN Xiao-Ling, HUANG Wen-Juan, ZHANG Xia, YU Zhi-Gang. Department of Neurology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China

Abstract: Objective To study the difference of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) between male and female in first-episode acute cerebral ischemic stroke patients and healthy people. **Methods** A total of 138 patients with first-episode acute ischemic stroke and 150 healthy controls were enrolled. The cases were well-matched to the controls for age and sex. Peripheral blood samples from stroke patients were obtained 72 hours after stroke. The samples from controls were obtained in the morning. Serum levels of hsCRP were determined. **Results** The mean levels of plasma hsCRP were significantly higher in stroke patients than controls ($P < 0.05$). There were statistical differences in plasma hsCRP levels between healthy men and women ($P < 0.05$), and between stroke women and healthy women ($P < 0.05$), but no statistical differences were found between stroke men and women ($P > 0.05$), and between stroke men and healthy men ($P > 0.05$). **Conclusions** There are gender differences in serum hsCRP levels. The inflammatory response may be associated more closely with cerebral ischemic events in women than in men.

Key words: high-sensitivity C-reactive protein; cerebral ischemic stroke; inflammation response; gender difference

超敏 C-反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP) 是临床应用广泛的炎症标记物, 它已经越来越多的被认为是一个良好的预测和评估脑血管事件危险性的新指标。急性脑梗死在其危险因素、病因学、症状学以及对溶栓治疗的反应等等, 都具有性别差异^[1,2]。多个大样本调查亦显示 hsCRP 具有性别差异性^[3-9]。本研究

通过检测首次脑梗死患者发病 72 h 内血清 hsCRP 水平, 分析男女患病者可能存在的差异性, 探讨血清 hsCRP 水平性别差异的临床意义以及炎症反应在脑梗死发病中的可能作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 脑梗死组 我院神经内科 2008 年 1 月 ~

2010年3月住院的患者,选取首次急性脑梗死(first-episode acute cerebral ischemic stroke, FACI)患者,且NIHSS评分(美国国立卫生院神经功能缺损评分) < 5分者入组,共138例,其中男性73例(52.90%),女性65例(47.10%),年龄40~81岁,平均年龄(63.52 ± 11.38)岁,病程在72h之内。诊断标准:严格按照1995年全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准^[10],并经头颅MRI检查证实。

1.1.2 正常组 系同期正常健康体检者,共150例,其中男性80例(53.33%),女性70(46.67%)例,年龄39~90岁,平均年龄(60.55 ± 10.12)岁。正常组无神经功能缺损症状,头颅MRI证实无脑梗死病灶。

1.1.3 排除标准 所有脑梗死组患者均为首次发病,每组均排除明显肝肾功能不全或心功能衰竭;严重的感染或恶性疾病;近4周有潜在的感染体征及症状、外科手术和外伤史。半月内未服用过阿司匹林、他汀类降脂药及ACEI类降压药。此外,各组均除外虽无明确感染,但血清hsCRP > 10 mg/L者。2组均询问有无高血压病史,糖尿病病史及吸烟(> 10支/d)、饮酒史(> 100 g/d)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 首次急性脑梗死患者发病72h内,于清晨空腹抽取肘静脉血2 ml,置于含有0.2 ml的EDTA抗凝液管中,离心10 min(1500 g),分离血清并将其储存于2~8℃环境中,48h内测定hsCRP浓度。正常健康体检者于清晨空腹安静状态下采血。

1.2.2 样本测定 利用SIEMENS BN II全自动特定蛋白分析系统,采用免疫比浊法检测。系统采用多点定标方式建立标准曲线,最低检测底线为0.15 mg/L。系统自动对标本进行1:20稀释后检测;当检测结果 > 5 mg/L时,系统自动对标本增加稀释倍数后复查。试剂采用Dade-Behring试剂盒,抗体液、辅助试剂/沉淀剂、标准品、Dade-Behring校正液。以上试剂均由Dade-Behring公司提供。

1.2.3 其他实验室检查 入院后分别利用雅培3700全自动血细胞分析仪测定白细胞(WBC)和血小板计数(PLT),日立7600全自动生化分析仪检测空腹血糖及餐后2h血糖、胆固醇(cholesterol, TCH)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL-C)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL-C)和甘油三酯(Triglyceride, TG)等。

1.2.4 体重指数(body mass index, BMI) 以体重/身高平方(kg/m²)表示。

1.2.5 hsCRP转化(log-transformed) 以log(hsCRP)表示。

1.2.6 统计处理 所测数据采用均数 ± 标准差,即($\bar{x} \pm s$)表示,所有资料运用SPSS11.5进行统计分析,采用独立样本t检验或方差分析,相关性采用多元线性回归分析。

2 结果

2.1 一般临床资料的比较

脑梗死组和正常组的年龄、性别构成比、体重指数、烟酒史、血压、血糖、白细胞计数及血小板计数等情况均无明显差异(P > 0.05),见表1。

表1 脑梗死组与正常组分组情况及一般临床资料对比 [n(%); ×10⁹/L; $\bar{x} \pm s$]

组别	年龄(岁)	例数	体重指数	饮酒	吸烟	高血压	糖尿病	WBC	PLT
脑梗死组	63.50 ± 11.38	138	25.69 ± 3.14	23(16.67)	30(21.74)	9(52.25)	38(27.54)	6.55 ± 1.81	205.15 ± 62.97
男性脑梗死组	62.70 ± 11.87	73(52.90)	26.00 ± 3.15	23(31.51)	29(39.73)	42(57.53)	21(28.78)	6.99 ± 1.79	221.01 ± 46.76
女性脑梗死组	65.10 ± 10.39	65(47.10)	24.96 ± 3.10	0	1(1.54)	37(56.92)	18(27.69)	5.84 ± 1.55	245.61 ± 38.68
正常组	60.55 ± 10.12	150	25.50 ± 3.82	21(14.00)	27(18.00)	67(44.67)	36(24.00)	6.19 ± 1.65	219.00 ± 39.66
男性正常组	62.52 ± 10.65	80(53.33)	25.43 ± 4.18	21(26.25)	27(33.75)	33(41.25)	19(23.75)	6.09 ± 1.65	218.42 ± 34.19
女性正常组	58.94 ± 9.11	70(46.67)	25.67 ± 2.98	0	0	34(48.57)	17(24.29)	6.29 ± 1.69	219.54 ± 45.53

注:两组各因素间无统计学差异(P > 0.05)。

2.2 各组间血浆hsCRP水平比较

脑梗死组患者发病72h内血清hsCRP水平明显高于正常组(P < 0.05)。男性脑梗死组与女性脑梗死组hsCRP水平无显著性差异(P > 0.05)。

但是男性正常组和女性正常组hsCRP水平存在显著性差异(P < 0.05),男性hsCRP水平明显高于女性。男性脑梗死组与男性正常组hsCRP水平无显著差异性(P > 0.05);而女性脑梗死组和女性

正常组 hsCRP 水平存在有显著性差异 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 多元线性回归分析

以 $\log(\text{hsCRP})$ 为应变量, 年龄 (age)、体重指数 (BMI)、胆固醇 (TCH)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 为自变量的多元线性回归分析显示男性、女性血浆 hsCRP 水平与年龄、BMI、TCH、LDL、HDL、TG 水平均无相关性, 男女血清 hsCRP 水平不随年龄、体重指数及血脂的变化而变化, 见表 3。

表 2 各组间血清 hsCRP 浓度比较 (mg/L; $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hsCRP 浓度
脑梗死组	105	2.33 ± 2.66 ^a
男性脑梗死组	65	2.27 ± 2.41 ^{bc}
女性脑梗死组	40	2.49 ± 2.10 ^d
正常组	92	1.68 ± 1.73
男性正常组	54	1.95 ± 2.12 ^e
女性正常组	38	1.31 ± 1.17

注: a 为脑梗死组与正常组比较, $P < 0.05$; b 为男性脑梗死组与女性脑梗死组比较, $P > 0.05$; c 为男性脑梗死组与男性正常组比较, $P > 0.05$; d 为女性脑梗死组和女性正常组比较, $P < 0.05$; e 为男性正常组和女性正常组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 $\log(\text{hsCRP})$ 为应变量的多元线性回归分析

	全部受检者 ($n = 197$, 调整的 $R^2 = 0.619$)		男性脑梗死组 ($n = 65$, 调整的 $R^2 = 0.747$)		女性脑梗死组 ($n = 40$, 调整的 $R^2 = 0.918$)		男性正常组 ($n = 54$, 调整的 $R^2 = 0.774$)		女性正常组 ($n = 38$, 调整的 $R^2 = 0.887$)	
	标准化偏回归系数 (β)		标准化偏回归系数 (β)		标准化偏回归系数 (β)		标准化偏回归系数 (β)		标准化偏回归系数 (β)	
		P 值		P 值		P 值		P 值		P 值
年龄	0.001	0.415	-0.029	0.784	0.124	0.238	-0.033	0.751	-0.399	0.056
BMI	0.300	0.409	0.048	0.052	0.141	0.159	0.011	0.915	0.085	0.652
TCH	0.464	0.053	-0.124	0.435	-0.168	0.668	-0.032	0.932	0.367	0.333
TG	-0.173	0.350	0.079	0.419	0.167	0.381	0.045	0.758	-0.302	0.128
HDL-C	-0.155	0.428	0.002	0.987	0.009	0.959	-0.030	0.814	-0.142	0.527
LDL-C	-0.274	0.222	0.086	0.548	0.086	0.397	0.020	0.947	-0.550	0.104

3 讨论

C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是人体血浆中的一种正常蛋白组分, 含量甚微, 当组织损伤或炎症发生时, CRP 在肝脏的合成和分解率增加, 血清中的 CRP 浓度会显著上升。hsCRP 是急性期低水平组织炎症的标记物。研究表明, 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 作为缺血性脑卒中的主要病因, 不仅由脂质沉积、血液动力学负荷、遗传和感染所致, 而且始终是一个慢性炎症过程, 炎症反应贯穿了其形成、发展、破裂及血栓形成的全过程, 而 hsCRP 作为慢性炎症的标志物, 可以促成炎症反应及斑块破裂^[11]。

国内外研究表明, hsCRP 是独立有效的心血管事件和卒中的预测因子, 重要性等同于传统危险因素, 如 LDL-C、HDL-C、血压、吸烟等^[12]。脂质水平对未来缺血性卒中事件的决定性弱于对心血管事件的决定性, 而 hsCRP 则与缺血性卒中的关系更为密切^[13]。hsCRP 具有性别和种族差异性。欧美国家的报道多为女性 hsCRP 值高于男性^[3,5]。NHANES 调查证实美国女性平均 hsCRP 值高于男性, 这种现象在青春期更为明显; 约有 13% 女性的 hsCRP 水平高于 1 mg/dl, 仅 6% 男性具有类似高水平 hsCRP^[3]。但是, Yamada 等^[6]对 30 岁以上日本人群 (女性 3832 人; 男性 2275 人) 调查发现, 男性

hsCRP 水平高于女性, 其均值分别为 0.83 mg/L 和 0.59 mg/L, 且不受年龄的影响。Nasermoaddeli 等^[7]在对日本健康国家公务员 (女性 748 人; 男性 591 人) 的调查中亦发现男性 hsCRP 水平高于女性。而 Ye 等^[8]对中国北京上海两地中老年 (50 ~ 70 岁) 健康人群 (男性 1458 人; 女性 1831 人) 的调查却没有提示 hsCRP 存在性别差异。Albert 等^[9]对美国女性的普查结果显示, 黑人女性 hsCRP 水平显著高于白人、西班牙人和亚洲女性, 提示 hsCRP 存在种族差异性。而西方人群与日本人群和中国人群调查结果的不同, 似乎也证明 hsCRP 具有种族及环境的差异性。我们的研究对象为我国徐淮地区首次脑梗死患者及正常健康体检者 (无症状人群), 年龄分布在 40 ~ 81 岁之间。脑梗死组共 138 人, 其中男性 73 人 (52.90%), 女性 65 人 (47.10%); 正常对照组 150 人, 男性 80 人 (53.33%), 女性 70 人 (46.67%)。首次脑梗死患者于发病 72 h 内检测 hsCRP 和血脂水平, 正常对照组于清晨安静状态下检测。结果显示, 脑梗死组血清 hsCRP 水平明显高于正常组 ($P < 0.05$)。男性脑梗死组与女性脑梗死组 hsCRP 水平无显著性差异 ($P > 0.05$)。但是男性正常组和女性正常组 hsCRP 水平存在有显著差异性 ($P < 0.05$), 男性 hsCRP 水平明显高于女性。男性脑梗死组与男

性正常组 hsCRP 水平无显著差异性 ($P > 0.05$); 而女性脑梗死组和女性正常组 hsCRP 水平存在有显著差异性 ($P < 0.05$)。无论是脑梗死组还是正常组, 男性、女性 hsCRP 水平与年龄, 体重指数, TCH、LDL、HDL、TG 水平之间均无相关性, 男女 hsCRP 不随年龄、体重指数等的变化而变化。

本研究正常组 hsCRP 表现出了性别差异, 这与 Nasermoaddeli 等^[7]的报道^[7]相符, 即男性 hsCRP 高于女性; 而与 Ye 等^[8]的报道不符。分析其原因, 首先可能与样本量少有关; 其次, 研究对象的种族和人群分布不同, 本研究对象为中国徐淮地区人群; 再次, 本次研究对象年龄范围 39~90 岁, 平均年龄为 (60.55 ± 10.12), 在年龄构成上与其他研究不尽一致。

就本研究而言, 分析 hsCRP 的男女差异原因可能在于: ①本研究中脑梗死和正常组男性吸烟人数均远远大于女性吸烟人数。研究表明, 吸烟可以导致血管炎症反应和氧化应激反应^[14]; 吸烟者循环血液中的白细胞计数增多, 炎症标记, 如 CRP 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等亦增高^[15]; 吸烟者颈动脉粥样硬化斑块中炎症标记物显著增多^[16]。②基础研究证实雌激素具有抗氧化和抗炎作用, 有助于减少细胞肥大, 提高血管壁的弹性^[17]。女性绝经前动脉粥样硬化、心血管病发病率和中风发病率低于同年龄男性, 而绝经后女性发病危险性显著增加^[18]; 绝经后女性激素替代治疗 (estrogen therapy, ET) 已经被证实对防治心脑血管病可能有效^[19, 21, 22]。雌激素的这种保护性作用可能使得女性 hsCRP 水平低于男性。

本研究脑梗死组患者血清 hsCRP 水平与正常组相比明显升高, 男性脑梗死组血清 hsCRP 水平与女性脑梗死组无显著性差异, 男性 hsCRP 不再高于女性; 男性脑梗死与男性正常组相比无统计学差异, 而女性脑梗死组与女性正常组相比有显著差异, 前者明显高于后者, 提示 hsCRP 升高与脑梗死发病有关, 并且女性脑梗死的发生与 hsCRP 升高的关系可能更为密切。动脉粥样硬化是脑梗死发病的基本病因。在 INVADE 研究中, 女性 hsCRP 水平与早期颈动脉粥样硬化及内膜增厚有密切的相关性, 即随着 hsCRP 的升高, 颈动脉内膜厚度 (IMT) 稳定地增加, 但是这种相关性未出现在男性研究对象中^[20]。因此推测, 与男性相比, 炎症反应与女性脑梗死事件的关系可能更为紧密, 男女脑梗死的发病机制存在差异。在缺血性脑卒中的预防和治疗中, 对不同性别的患者可能需要进行差别化的处理措施。虽然 hsCRP 性别差异的临床意义和其在脑

梗死发病中的作用仍需要更进一步探讨, 今后在研究炎症反应与脑梗死发病关系时, 应该将性别差异考虑在其中。

参 考 文 献

- [1] Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke*, 2003, 34(7): 1581-1585.
- [2] Förster A, Gass A, Kern R, et al. Gender Differences in Acute Ischemic Stroke: Etiology, Stroke Patterns and Response to Thrombolysis. *Stroke*, 2009, 40(7): 2428-2432.
- [3] Wong ND, Pio J, Valencia R, et al. Distribution of C-reactive protein and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Prev Cardiol*, 2001, 4(3): 109-114.
- [4] Rogowski O, Zeltser D, Shapira I, et al. Gender differences in C-reactive protein concentrations in individuals with atherosclerotic risk factors and apparently healthy ones. *Biomarkers*, 2004, 9(1): 85-92.
- [5] Chiriboga DE, Ma YS, Li WJ, et al. Seasonal and Sex Variation of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Healthy Adults: A Longitudinal Study. *Clin Chem*, 2009, 55(2): 313-321.
- [6] Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, et al. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population. *Am J Epidemiol*, 2001, 153(12): 1183-1190.
- [7] Nasermoaddeli A, Sekine M, Kagamimori S. Gender Differences in Associations of C-Reactive Protein With Atherosclerotic Risk Factors and Psychosocial Characteristics in Japanese Civil Servants. *Psychosom Med*, 2006, 68(1): 58-63.
- [8] Ye XW, Yu ZJ, Li HX, et al. Distributions of C-Reactive Protein and its Association With Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Older Chinese People. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(17): 1798-1805.
- [9] Albert MA, Glynn RJ, Buring J, et al. C-reactive protein levels among women of various ethnic groups living in the United States (from the Women's Health study). *Am J Cardiol*, 2004, 93(10): 1238-1242.
- [10] 中华神经科学会中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380.
- [11] Libby P, Ridker P M, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143.
- [12] Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med*, 2006, 145(1): 21-29.
- [13] Everett BM, Kurth T, Buring JE, et al. Relative Strength of C-Reactive Protein and Lipid Levels as Determinants of Ischemic Stroke Compared With Coronary Heart Disease in Women. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(11): 2235-2242.
- [14] Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette

- smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(10): 1731-1737.
- [15] Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, et al. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol*, 2002, 89(9): 1117-1119.
- [16] Kangavari S, Matetzky S, Shah PK, et al. Smoking Increases Inflammation and Metalloproteinase Expression in Human Carotid Atherosclerotic Plaques. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2004, 9(4): 291-298.
- [17] Tenenbaum M, Azab AN, Kaplanski J. Effects of estrogen against LPS-induced inflammation and toxicity in primary rat glial and neuronal cultures. *J Endotoxin Res*, 2007, 13(3): 158-166.
- [18] Mitka M. Studies Explore Stroke's Gender Gap. *JAMA*, 2006, 295(15): 1755-1756.
- [19] Suzuki S, Brown CM, Dela Cruz CD, et al. Timing of estrogen therapy after ovariectomy dictates the efficacy of its neuroprotective and antiinflammatory actions. *PNAS*, 2007, 104(14): 6013-6018.
- [20] Sander K, Horn CS, Briesenick C, et al. High-sensitivity C-reactive protein is independently associated with early carotid artery progression in women but not in men: the INVADE Study. *Stroke*, 2007, 38(11): 2881-2886.

《国际神经病学神经外科学杂志》征稿、征订启事

《国际神经病学神经外科学杂志》创刊于1974年,由教育部主管,中南大学主办,中南大学湘雅医院承办。是目前国内唯一一本同时涵盖神经病学和神经外科学两个相联学科的专业学术期刊。本刊已被收录为“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”。

《国际神经病学神经外科学杂志》现主要栏目有论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道、专家论坛和综述等。杂志立足于国内神经病学、神经外科学领域的前沿研究,及时报道国内外神经科学领域最新的学术动态和信息。促进国内外学术的双向交流,为中国神经科学走向世界搭建新的平台。

我们热忱欢迎国内外神经科学工作者踊跃来稿,通过本刊介绍自己的研究成果和临床经验。对于论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道等类型的文章将优先发表。

《国际神经病学神经外科学杂志》刊号为CN43-1456/R,ISSN1673-2642,邮发代号42-11,全国公开发行。读者对象主要为国内外从事神经病学、神经外科专业及相关专业的医务人员。杂志为双月刊,每期定价13元,全年定价78元。欢迎各级医师到当地邮局订购。杂志社也可办理邮购。

为更好地筹集办刊资金,保证刊物的健康发展,本刊竭诚为药品厂商、医疗器械厂商和广告公司提供优质服务,并长期向各级医疗单位征集协办单位,具体事宜请与本刊编辑部联系。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号(中南大学湘雅医院内),《国际神经病学神经外科学杂志》编辑部,邮编:410008,电话/传真:0731-84327401,E-mail地址:jinn@vip.163.com,网址:http://www.jinn.org.cn/。