

血清超敏 C 反应蛋白对脑梗死预后的评价

吴迎春, 王哲, 王俊梅

鄂尔多斯市中心医院神经内科, 内蒙古鄂尔多斯市 017000

摘要:目的 调查超敏 C 反应蛋白(HS-CRP)对脑梗死预后的预测价值。方法 选择 67 例脑梗死患者,分为 HS-CRP 增高组(16 例)和 HS-CRP 正常组(51 例),检测其脑梗死后 HS-CRP 的水平,随访 1 年,比较两组终点事件的发生率。使用多因素逻辑回归分析对各个危险因素与终点事件的相关性进行统计分析。结果 67 例脑梗死患者在随访 1 年期间,共 20 例(29.9%)患者发生了终点事件,其中包括:缺血性脑血管病 13 例(19.4%)、冠心病 5 例(7.5%)和死亡 2 例(3.0%)。HS-CRP 增高组终点事件的发生率较正常组显著增加(50% vs 23.5%, $P < 0.05$)。通过多因素逻辑回归分析,HS-CRP $> 5 \text{ mg/l}$ 是终点事件发生的独立危险因素($OR: 2.911$; 95% $CI: 1.385 \text{ to } 15.605$; $P < 0.05$)。结论 HS-CRP 增高与脑梗死患者的不良预后相关,脑梗死后常规检测 HS-CRP 具有重要的现实意义。

关键词:超敏 C 反应蛋白;炎症;预后;危险因素;脑梗死;终点事件

Value of high-sensitivity C-reactive protein in the prognostic evaluation of cerebral infarction

WU Ying-Chun, WANG Zhe, WANG Jun-Mei. Department of Neurology, Erdos Central Hospital, Erdos, Inner Mongolia 017000, China

Abstract: Objective To investigate the value of high-sensitivity c-reactive protein (HS-CRP) in the evaluation of prognosis of cerebral infarction. **Methods** Sixty-seven patients with cerebral infarction were classified into 2 groups: HS-CRP normal ($\leq 5 \text{ mg/l}$) and HS-CRP increase ($> 5 \text{ mg/l}$). Multiple logistic regression analysis was used to evaluate the association between risk factors and outcomes. The patients were followed up for 1 year. **Results** A total of 20 (29.9%) patients experienced an end point event: 13 (19.4%) cases of cerebral ischemic events, 5 (7.5%) cases of heart ischemic events, and 2 (3.0%) cases of deaths. The HS-CRP increase group had a significantly increased incidence of end point events than the HS-CRP normal group (50% vs 23.5%, $P < 0.05$). The multiple logistic regression analysis showed that increased HS-CRP levels ($> 5 \text{ mg/L}$) were independently correlated with end point events ($OR: 2.911$; 95% $CI: 1.385 \text{ to } 15.605$; $P < 0.05$). **Conclusions** Increased levels of HS-CRP are associated with a worse outcome in patients with cerebral infarction. Routine HS-CRP measurement might be useful for identifying high-risk cerebral infarction patients.

Key words: high-sensitivity C-reactive protein; inflammation; prognosis; risk factors; cerebral infarction; end point event

脑梗死是一种发病率、病死率及致残率均较高的疾病,严重威胁着人类的健康。炎症在脑梗死的发展中起着重要作用参与动脉粥样硬化的发展的同时与缺血事件的发生有关。超敏 C 反应蛋白作为一种敏感的炎症指标,与动脉粥样硬化的病理生理过程存在直接关系。因此其作为动脉粥样硬化的一个预测指标成为热点。大量的证据表明:炎症标记物可以用来预测冠心病的预后^[1],而在脑梗死患者中,其水平变化及预后研究方面阐述较少。

本研究旨在通过 HS-CRP 在脑梗死患者中 1 年内预后相关性研究,探讨 HS-CRP 对脑梗死预后的预测价值。对象与方法

1 一般资料

1.1 研究对象

选择 2007 年 11 月到 2009 年 4 月在我院神经内科住院急性脑梗死患者共 67 名,平均年龄(55~84)岁,70 岁以上 16 名,占 23.9%,其中男 41 名(占 61.2%),女性 26 名(占 38.8%)。诊断均

收稿日期:2011-11-30;修回日期:2012-01-17

作者简介:吴迎春(1982-),男,医学硕士,主要从事脑血管病的研究。E-mail:czwl1221@126.com。

符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准,并经头部 CT 或 MRI 检查证实,排除颅内出血或任何出血性神经系统病。

所有病例除外改良 RANKIN 评分 > 4 分(即排除严重失能的患者,卧床不起者,大小便失禁者和需要长期维持护理者),大脑静脉血栓,外伤或手术史,急慢性炎症,发热、感染性疾病、肝肾功能不全(AST 或 ALT > 3 倍正常值上限,根据 cockcroft 公式计算出肌酐清除率 < 30 ml/min),合并肿瘤、自身免疫性疾病、外伤、近期手术及服用糖皮质激素或免疫抑制剂者。其中 51 名(76.1%)患者合并高血压病史,是主要的血管危险因素。

1.2 主要实验仪器

GE signal LX 1.5 T 磁共振成像设备、德国 HERMLE 离心机、美国 GE8 层 CT 机、韩国 BIONET 12 导心电图机、美国贝克曼库尔德(BECKMAN COLTER)公司的 IMMAGE 型全自动生化分析仪、全自动血细胞分析仪、美国 HELENA 公司的快速电泳仪、贝林浊度分析仪,EDTA 试管。

2 研究方法

所有患者均经进行详细的病史(高血压病、冠心病、糖尿病、高脂血症、脑血管病、吸烟史、教育水平)采集及神经系统检查体格检查,血压、血常规、血糖、血脂、肝肾功能,尿酸,12 导联-心电图,头部 CT 或 MRI 等检查。所有脑梗死患者于发病 72 h 内测定 HS-CRP,每 3 个月进行一次访视,收集所有终点事件,随访 1 年。

2.1 血管性危险因素和临床变量

高血压(收缩压 ≥ 140 mmhg 或舒张压 ≥ 90 mmhg 或正在服用降压药),糖尿病(治疗过或已知空腹血糖 ≥ 7 mmol/l),高胆固醇血症(总胆固醇 ≥ 220 mg/dl 或正在服用降血脂药),高甘油三酯血症(甘油三酯 ≥ 190 mg/dl 或正在服用降脂药),吸烟史(当前吸烟或过去 6 个月停止吸烟),冠心病史,脑血管病史。血清 HS-CRP 正常值为 0 ~ 5 mg/l,大于 5 mg/l 定义为异常值(我院正常值范围 0 ~ 5 mg/l)。

2.2 脑梗死和终点事件的定义

脑梗死的定义为:有局灶性缺血性神经功能缺

损;症状 ≥ 24 h,或无论症状持续的时间,CT/MRI 有相应的脑梗死证据。终点事件的定义为:任何原因的死亡(血管性和非血管性);任何新发的非致死性血管事件(包括复发的脑卒中、短暂性脑缺血发作、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛)。

2.3 改良 RANKIN 量表评分与病情程度

采用改良 RANKIN 量表评分评价患者的病情严重程度。所有入选患者都进行改良 RANKIN 量表评分(Modified Rankin Scale, mRS),本研究所有患者的评分在 0 ~ 4 分之间,评分 0 ~ 2 分被定义为轻度残疾,3 ~ 4 分被定义为中重度残疾。

2.4 采集血样和超敏 C 反应蛋白的测定

入选的患者在合格事件发生后 72 h 晨起空腹完成静脉血样采集,全血在 3000 rpm 条件下离心 15 min 后,分离出血清保存于 -80°C 等待分析。超敏 C 反应蛋白使用贝林浊度分析仪检测,单位:mg/l。所有结果均进行复查。

3 统计学处理

计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)两组计量资料的比较应用 t 检验,计数资料应用 χ^2 检验。各自变量与终点事件的相关性应用单因素分析和多元线性逐步回归分析。进入方程的变量包括:年龄、男性、高血压、糖尿病、冠心病、脑血管病、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、吸烟史、HS-CRP > 5 mg/l,终点事件(复发的卒中、其他血管事件和任何原因导致的死亡)作为应变量。Log-rank 检验用于评价 HS-CRP 增高组(HS-CRP > 5 mg/l)和 HS-CRP 正常组(HS-CRP ≤ 5 mg/l)之间的关系, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。数据采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。

4 结果

4.1 患者的一般情况及 HS-CRP 测定结果的分析

两组在性别、年龄、文化水平、及血管危险因素或既往史(高血压病史、糖尿病史、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、吸烟史、冠心病史、脑血管病史)之间没有统计学差异($P > 0.05$)(见表 1)。HS-CRP 的水平与患者的年龄、性别、受教育水平、血管常见危险因素及既往史没有明确的关系。

表 1 HS-CRP 测定结果和患者一般情况 [n(%)]

变量	总数(n = 67)	HS-CRP 正常组(n = 51)	HS-CRP 增高组(n = 16)	P 值
人口统计				
年龄(>70 岁)	16(23.9)	12(23.6)	4(25)	>0.05
男性	41(61.2)	30(58.8)	11(68.8)	>0.05
教育水平				
大学或更高水平	8(11.9)	6(11.7)	2(12.5)	>0.05
9~13 年或高中	17(25.4)	11(21.6)	6(37.5)	>0.05
5~8 年	23(34.3)	15(29.4)	8(20)	>0.05
0~4 年	19(28.4)	17(33.3)	2(12.5)	>0.05
危险因素和既往病史				
高血压	51(76.1)	39(76.5)	12(75)	>0.05
糖尿病	15(22.4)	11(21.6)	4(25)	>0.05
高胆固醇血症	24(35.8)	19(37.3)	5(31.3)	>0.05
高甘油三脂血症	18(26.9)	13(25.5)	5(31.3)	>0.05
吸烟史	31(46.3)	22(43.1)	9(56.3)	>0.05
冠心病	18(26.9)	13(25.5)	5(31.3)	>0.05
脑血管病	16(23.9)	12(23.5)	4(25)	>0.05

4.2 终点事件相关危险因素分析

4.2.1 单因素分析 随访 1 年的时间中,所有患者都服用抗血小板类药物进行预防,每 3 个月随访一次收集和记录所有不良事件。共发生 20 例(29.9%) 终点事件,其中包括脑梗死 10 例,短暂性脑缺血发作 3 例;冠心病 5 例;死亡 2 例(分别死于脑出血和胰腺癌)。各变量与发生终点事件的单因素分析(见表 2)。其中 HS-CRP > 5 mg/l 是发生终点事件的危险因素,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4.2.2 多因素分析 根据单因素分析结果,采用逐步引入法将所有自变量引入 logistic 回归方程,运算结果(见表 3),最终 HS-CRP 进入方程中。HS-CRP 增高组终点事件发生率明显高于 HS-CRP 正

常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$) (见图 1)。

表 2 各变量与终点事件进行单因素分析 [n(%)]

变量	终点事件		P 值
	无(n = 47)	有(n = 20)	
年龄	63.6	65.3	>0.05
男性	31(66.0)	10(50)	>0.05
高血压	36(76.6)	15(75)	>0.05
糖尿病	10(21.3)	5(25)	>0.05
高胆固醇血症	6(12.8)	9(45)	>0.05
高甘油三脂血症	13(27.7)	6(30)	>0.05
吸烟史	12(25.5)	9(45)	>0.05
冠心病	12(25.5)	4(20)	>0.05
脑血管病	10(21.3)	6(30)	>0.05
HS-CRP > 5 mg/l	8(17.0)	8(40)	<0.05

表 3 随访 1 年发生终点事件的危险因素多因素逻辑回归分析

变量	DF	Estimate	OR	Wald Chi-Square	95% CI	P 值
年龄	1	0.2650	1.303	0.1146	0.281 - 6.045	0.7350
男性	1	1.1472	3.149	1.3091	0.441 - 22.472	0.2526
高血压	1	0.9834	0.648	0.9876	0.273 - 2.432	0.3203
糖尿病	1	0.7929	2.210	0.6617	0.327 - 14.932	0.416
高胆固醇血症	1	-0.636	0.529	0.7909	0.130 - 2.153	0.3738
高甘油三脂血症	1	-0.6753	0.509	0.6962	0.104 - 2.487	0.4041
吸烟史	1	0.2672	1.306	0.0889	0.226 - 7.565	0.7655
冠心病	1	1.5730	4.821	2.3222	0.638 - 36.461	0.1275
脑血管病	1	-1.0911	0.336	1.2173	0.048 - 2.333	0.2699
HS-CRP > 5mg/l	1	3.0403	2.911	14.8197	1.385 - 15.605	0.0364

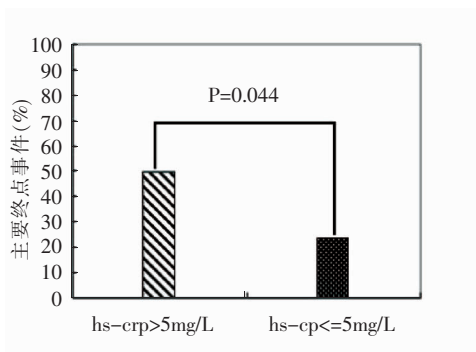


图1 HS-CRP增高与终点事件发生的危险相关性。
($P = 0.044$; log-rank 检验)

4.3 HS-CRP与改良RANKIN量表评分(mRS)的关系

所有患者入选时都进行改良RANKIN量表评分, mRS分为6个等级(0~6分)用于评价神经功能丧失程度。本研究67例患者中47例患者评分 ≤ 2 分, 12例患者评分3分, 8例患者评分4分。mRS评分3~4分的患者的HS-CRP中位数水平明显高于0~2分的患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$) (见图2)。

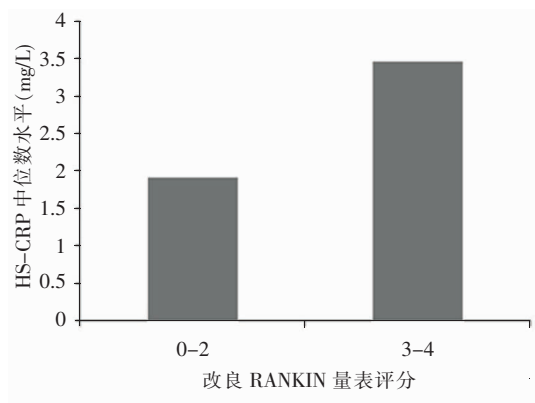


图2 脑梗死患者超敏C反应蛋白水平与神经功能丧失程度的关系($P < 0.05$)。

5 讨论

尽管脑梗死的治疗在过去的十几年时间有了很大的提高, 但是, 1年内发生死亡和血管事件的风险仍很高。因此, 探讨预测脑梗死预后的指标, 有很大的临床应用价值。近年来, 心脑血管缺血性疾病与血浆炎症指标的相关性成为研究的热点。

近年研究发现, CRP直接参与了动脉粥样硬化的过程^[2]。CRP是一种炎症急性时相反应物, 主要

在肝脏内合成分泌, 受细胞介素-6(IL-6)刺激产生。动脉粥样硬化是一种周身性的慢性炎症, 这种炎症与血管内皮细胞破坏、血管功能的异常、脂质代谢异常有关。流行病学研究显示血浆HS-CRP水平升高人群的心血管疾病的危险显著增加, 且心血管疾病患者HS-CRP水平与其预后密切相关。然而有研究中发现脑卒中患者HS-CRP水平升高与脑卒中的严重程度相关而非与再发心脑血管事件相关^[3]。超敏CRP可检测出0.2~10 mg/l的CRP浓度, 在这个水平上测定的CRP目前已代替其他炎症因子(如IL-6和TNF- α)。吕雅丽等^[4]搜集CRP水平对急性脑梗死预后影响非随机对照研究, 进行Meta分析, 结果提示发病时CRP的水平可以初步评价脑梗死患者的预后。

本研究为前瞻性队列研究, 目的是了解脑梗死风险指标与脑梗死后一段时间内预后的关系。国内的报道多针对缺血性脑血管病后1个月内的短期预后, 而我们的研究针对脑梗死后1年内的远期预后。因为脑梗死各风险指标的作用是预测再发缺血性血管病变, 所以我们关心的是该指标及危险因素与再发缺血性血管病变的关系, 故将其定义为终点事件。另外, 我们参照目前国际上此类文章的方法将死亡也定义为终点事件。为了排除其他因素对终点事件的影响, 本研究还应用了多因素逻辑回归分析, 该方法不但除外了非研究因素的影响, 而且除外了各风险指标之间的叠加作用。风险指标中仅有HS-CRP增高(即HS-CRP > 5 mg/l)与终点事件的发生密切相关, 而与其他危险因素和既往史无关。

本研究表明, HS-CRP可能是脑梗死后1年内死亡及再发缺血性血管病的独立预测指标, 可以用来预测不良的预后。国外资料报道, CRP水平与缺血性脑血管病的预后密切相关, CRP水平升高, 特别是持续升高者预后不良, 不仅病死率高, 而且功能恢复也很差^[5]。本研究结果同时显示, 终点事件的发生与HS-CRP的水平呈正相关性, 在血清HS-CRP > 5 mg/l的患者中, 终点事件的发生比HS-CRP ≤ 5 mg/l的患者多, 提示血清HS-CRP > 5 mg/l的患者炎症反应较强, 动脉硬化更严重, 这与国外报道相似^[6]。可能由于CRP水平增高, 导致血小板的凝集和释放功能异常, 从而影响止血和凝血过程。有研究表明, 凝血因子的启动可增加脑卒中患者的患病率和死亡率。

另外,本研究结果显示,mRS 评分(3~4 分)的患者 HS-CRP 中位数水平比 mRS 评分(0~2 分)的患者更高,表明 HS-CRP 水平可以反映脑梗死患者神经损伤的严重程度。这可能是 CRP 水平增高使与缺血性脑血管病病理相关的炎性反应程度较强,加速了梗死区半暗带的恶化,进而加重了脑损伤。

基于以上的结论可以对于 HS-CRP 增高的患者进行更加积极的预防,包括非药物干预和药物治疗两种方法。非药物干预包括:减肥、饮食、运动和戒烟^[7,8]。药物治疗可选药物有:阿司匹林^[9,10]、他汀类^[11-13]和 ACEI 类^[14],他们都能降低 CRP 的水平。可根据患者的具体情况选择合理的治疗措施。

本研究也存在一些不足。第一,虽然本研究结果与前述文献中的结果基本相符,但入选的样本量相对较小,且仅随访 1 年,并且采样来自一个医院,可能存在一定偏倚,所以仍不能排除其他风险指标与脑梗死预后有关。还需要进行大样本、多中心的证实。第二,HS-CRP 只有入选时的结果,不能排除临床上隐性或亚临床感染导致的暂时升高。

总之,不论什么原因导致的脑梗死后 HS-CRP 水平升高,其都是缺血性血管病和死亡的高危因素。为了避免脑卒中的复发、冠心病和死亡事件的发生,把 HS-CRP 作为脑梗死后常规的检测,进行更加积极的预防措施,显得至关重要。

参 考 文 献

- [1] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003, 107(3): 499-511.
- [2] Chamorro A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(1): 1-5.
- [3] Elkind MS, Tai W, Coates K, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke. *Arch Intern Med*, 2006, 166

(19): 2073-2080.

- [4] 吕雅丽,刘学东,王波,等. C-反应蛋白水平对急性缺血性脑卒中预后影响的系统评价. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2007, 34(1): 5-9.
- [5] Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke*, 2001, 32: 917-924.
- [6] Van Der Meer IM, De Maat MP, Hak AE, et al. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke*, 2002, 33: 2750-2755.
- [7] Okita K, Nishijima H, Murakami T, et al. Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(10): 1868-1873.
- [8] Adams J, Apple F. Cardiology patient page. New blood tests for detecting heart disease. *Circulation*, 2004, 109(3): E12-14.
- [9] Kennon S, Price CP, Mills PG, et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(5): 1266-1270.
- [10] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 1997, 336(14): 973-979.
- [11] Jaber BL, Madias NE. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*, 2005, 352(15): 1603-1605.
- [12] Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet*, 1999, 353(9157): 983-984.
- [13] Solheim S, Seljeflot I, Arnesen H, et al. Reduced levels of TNF alpha in hypercholesterolemic individuals after treatment with pravastatin for 8 weeks. *Atherosclerosis*, 2001, 157(2): 411-415.
- [14] Di Napoli M, Papa F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use is associated with reduced plasma concentration of C-reactive protein in patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke*, 2003, 34(12): 2922-2929.