

## 急性高血压脑出血患者血浆 CXCL12 水平与脑水肿的相关性研究

李莎,曹晓雨,范卫明,刘庆新,周晓生,陈金波  
滨州医学院附属医院神经内科,山东省滨州市 256603

**摘要:**目的 探讨急性高血压脑出血患者血浆 CXCL12 水平的动态变化及其对预后的影响,以及血浆 CXCL12 水平与相对水肿体积的关系。方法 选择急性高血压脑出血患者 34 例,于发病 24 小时内、第 3 天、第 7 天和第 14 天采用 ELISA 法检测血浆 CXCL12 水平,选择同期 25 例健康体检者作为对照组。根据 mRS 评分将脑出血患者分为预后良好组( $mRS \leq 2$  分)和预后不良组( $mRS > 2$  分)。于发病 24 小时内、第 3 天和第 7 天根据颅脑 CT 计算相对水肿体积。结果 脑出血组 24 小时内血浆 CXCL12 水平( $19.85 \pm 1.84$ )  $\mu\text{g/L}$  明显高于对照组( $11.34 \pm 2.23$ )  $\mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ 。脑出血组血浆 CXCL12 水平在第 3 天时快速上升( $22.56 \pm 1.56$ )  $\mu\text{g/L}$ ,在第 7 天达高峰( $23.38 \pm 1.53$ )  $\mu\text{g/L}$ ,在第 14 天时下降( $22.64 \pm 1.78$ )  $\mu\text{g/L}$ 。预后良好组与整体的变化趋势一致,预后不良组血浆 CXCL12 水平在第 14 天时未见下降;两组血浆 CXCL12 水平在第 7 天时和第 14 天时比较差异均有统计学意义, $P$  值分别为  $< 0.05$  和  $< 0.01$ 。Pearson 相关性分析显示第 3 天和第 7 天血浆 CXCL12 水平与相对水肿体积呈正相关,相关系数分别为( $r = 0.631$ ,  $P < 0.01$ )和( $r = 0.435$ ,  $P < 0.05$ )。结论 血浆 CXCL12 水平在脑出血后明显升高,持续性 CXCL12 水平升高的患者预后较差。动态检测血浆 CXCL12 水平能够为脑水肿的评估和治疗提供依据。

**关键词:**急性高血压脑出血;CXCL12;改良 Rankin 量表;预后;相对水肿体积

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.03.011

## Correlation between plasma CXCL12 level and brain edema in patients with acute hypertensive intracerebral hemorrhage

Li Sha, CAO Xiao-Yu, FAN Wei-Ming, LIU Qing-Xin, ZHOU Xiao-Sheng, Chen Jin-Bo. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou, Shangdong 256603, China

Corresponding author: FAN Wei-Ming, E-mail: m-4m@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the dynamic changes in plasma CXCL12 level and their influence on prognosis in patients with acute hypertensive intracerebral hemorrhage (AHH), as well as the correlation between plasma CXCL12 level and relative edema volume. **Methods** A total of 34 patients with AHH were enrolled and ELISA was used to measure plasma CXCL12 level within 24 hours and at 3, 7, and 14 days after onset. A total of 25 healthy subjects who underwent physical examination were enrolled as control group. According to modified Rankin Scale (mRS) score, the patients with AHH were divided into good outcome group ( $mRS \leq 2$ ) and poor outcome group ( $mRS > 2$ ). Relative edema volume was calculated based on cranial CT results within 24 hours and at 3 and 7 days after onset. **Results** The AHH group had a significantly higher plasma CXCL12 level within 24 hours than the control group ( $19.85 \pm 1.84$   $\mu\text{g/L}$  vs  $11.34 \pm 2.23$   $\mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.01$ ). The AHH group had a rapid increase in plasma CXCL12 level at 3 days after onset ( $22.56 \pm 1.56$   $\mu\text{g/L}$ ), a peak plasma CXCL12 level at 7 days after onset ( $23.38 \pm 1.53$   $\mu\text{g/L}$ ), and a reduction in plasma CXCL12 level at 14 days after onset ( $22.64 \pm 1.78$   $\mu\text{g/L}$ ). The good outcome group followed this trend, while the poor outcome group had no reduction in plasma CXCL12 level at 14 days. There were significant differences in plasma CXCL12 level at 7 and 14 days between the two groups ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ). Pearson correlation analysis showed that at 3 and 7 days, plasma CXCL12 level was positively correlated with relative edema volume ( $r = 0.631$ ,  $P < 0.01$ ;  $r = 0.435$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusions** There is a significant increase in

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2013wso309)

收稿日期:2016-10-28;修回日期:2017-05-30

作者简介:李莎(1991-),女,硕士在读,主要从事脑血管的临床研究。

通信作者:范卫明(1958-),男,教授,医学学士。E-mail:m-4m@163.com。

plasma CXCL12 level after intracerebral hemorrhage, and patients with a continuous increase in plasma CXCL12 level tend to have poor prognosis. Dynamic monitoring of plasma CXCL12 level can provide a basis for the assessment and treatment of cerebral edema.

**Key words:** acute hypertensive intracerebral hemorrhage; CXCL12; modified Rankin Scale; prognosis; relative edema volume

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 指非外伤性脑实质内出血。脑出血的常见病因是高血压合并动脉硬化,而高血压脑出血的好发部位是基底节区,发生率约占 60%,常继发多种并发症,死亡率<sup>[1]</sup>。脑出血后继发性脑损伤是导致神经功能恶化的主要原因,其中最重要的病理变化是继发性脑水肿。目前认为炎症因子在脑水肿的形成过程中扮演了重要角色<sup>[2]</sup>。趋化因子被认为是急性和慢性炎症的调节因子<sup>[3]</sup>。我们前期临床及基础研究发现血浆中趋化因子 CXCL12 水平的改变与脑梗死预后有关<sup>[4-5]</sup>。目前关于趋化因子 CXCL12 与脑出血的临床报道少见,本研究通过动态检测脑出血后患者血浆 CXCL12 水平,观察趋化因子 CXCL12 水平对 ICH 患者预后的影响,探讨血浆 CXCL12 在脑水肿形成过程中的作用,以期对脑水肿的治疗提供新的理论依据。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

脑出血组:选取 2015 年 9 月至 2016 年 1 月在本院住院治疗的急性高血压脑出血患者 34 例,男性 20 例,女性 14 例,年龄 36 ~ 69 岁,平均 (54.62 ± 8.86) 岁。入选标准:既往有高血压病史或入院后确诊为高血压病;首次发病并于发病 24 小时内到达医院;完善头颅 CT 检查确诊为脑出血;能配合完成调查并同意对其进行随访的患者。排除标准:各种原因引起的继发性脑出血患者,包括颅脑外伤、动脉瘤破裂、动-静脉畸形、长期口服抗凝药及脑梗死溶栓所导致的颅内出血;无法计算出血体积的患者,比如蛛网膜下腔出血或血肿破入脑室;近期有手术史、感染史、输血史和心肌梗死病史;肝肾功能损害严重或发现有恶性肿瘤;脑出血患者需要及时行手术治疗;患者及家属不能配合完成调查者。

对照组:同期在本院进行体检的健康者 25 例,男 16 例,女 9 例,年龄 40 ~ 72 岁,平均年龄 (57.64 ± 9.08) 岁。既往无心脑血管疾病和肝肾、恶性肿瘤等疾病,血液检查结果不存在炎症或病毒感染。

对照组与脑出血组患者的性别、年龄相匹配。

### 1.2 研究方法

1.2.1 血浆 CXCL12 水平测定 脑出血组分别于入院 24 小时内、第 3 天、第 7 天和第 14 天,对照组于体检当日清晨空腹抽取静脉血约 2 mL 存于 EDTA 抗凝管中,以 3000 rpm/min 离心 20 min,吸取上层血浆置 EP 管中,储存于 -80℃ 冰箱待测。ELISA 试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司。

1.2.2 脑出血患者早期预后评估方法 于发病 30 天后对脑出血患者进行改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评分,根据 mRS 评分将患者分为预后良好组 (mRS ≤ 2 分) 和预后不良组 (mRS > 2 分)<sup>[6]</sup>。

1.2.3 相对水肿体积的计算 脑出血患者分别于入院 24 小时内、第 3 天和第 7 天完善颅脑 CT 检查。采用多田公式计算体积,体积 = (长径 × 宽径 × 层厚 × 层数 × π/6) 计算,病灶体积 = 血肿体积 + 周围水肿体积。相对水肿体积 = (病灶体积 - 血肿体积) / 血肿体积<sup>[7]</sup>。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 进行统计学分析,对符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 来描述,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布资料用中位数 (最小值 - 最大值) 描述,组间比较采用秩和检验。计数资料比较行  $\chi^2$  检验。数据相关性行 Pearson 相关性分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 脑出血组与对照组血浆 CXCL12 水平的比较

脑出血组 24 小时内血浆 CXCL12 水平 (19.85 ± 1.84) μg/L 明显高于对照组 (11.34 ± 2.23) μg/L,差异有统计学意义, *P* < 0.01。

### 2.2 脑出血组血浆 CXCL12 水平的整体变化

脑出血组血浆 CXCL12 水平在第 3 天快速上升 (22.56 ± 1.56) μg/L,在第 7 天达高峰 (23.38 ± 1.53) μg/L,第 14 天时开始下降 (22.64 ± 1.78) μg/L,但仍高于对照组 (*P* < 0.01)。

### 2.3 预后良好组和预后不良组血浆 CXCL12 水平及差异

根据 mRS 评分将脑出血患者分为预后良好组 (19 例) 和预后不良组 (15 例),预后良好组与整

体的变化趋势一致,各时间点的血浆 CXCL12 水平均高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。预后不良组血浆 CXCL12 水平在第 14 天时未见下降。预后不良组血浆 CXCL12 水平在各时间点均高于预后良好组,两组血浆 CXCL12 水平在第 7 天时和第 14 天时比较差异均有统计学意义, $P$  值分别  $< 0.05$  和  $< 0.01$ 。见表 1 和图 1。

2.4 脑出血组血浆 CXCL12 水平与相对水肿体积相关性分析

Pearson 相关性分析显示,脑出血组 24 小时内血浆 CXCL12 水平与相对水肿体积无相关性( $r = 0.224, P > 0.10$ ),第 3 天和第 7 天血浆 CXCL12

水平与相对水肿体积呈正相关,相关系数分别为( $r = 0.631, P < 0.01$ )和( $r = 0.435, P < 0.05$ )。见图 2。

表 1 预后良好组和预后不良组不同时间血浆 CXCL12 比较 ( $\mu\text{g/L}; \bar{x} \pm s$ )

组别	例数	24 小时内	第 3 天	第 7 天	第 14 天
预后良好组	19	19.36 $\pm$ 1.82	22.14 $\pm$ 1.39	22.92 $\pm$ 1.27 *	21.58 $\pm$ 1.34 **
预后不良组	15	20.46 $\pm$ 1.75	23.10 $\pm$ 1.64	23.96 $\pm$ 1.66	23.98 $\pm$ 1.30

注: \* 为第 7 天与预后不良组比较, $P < 0.05$ ; \*\* 为第 14 天与预后不良组比较, $P < 0.01$ 。

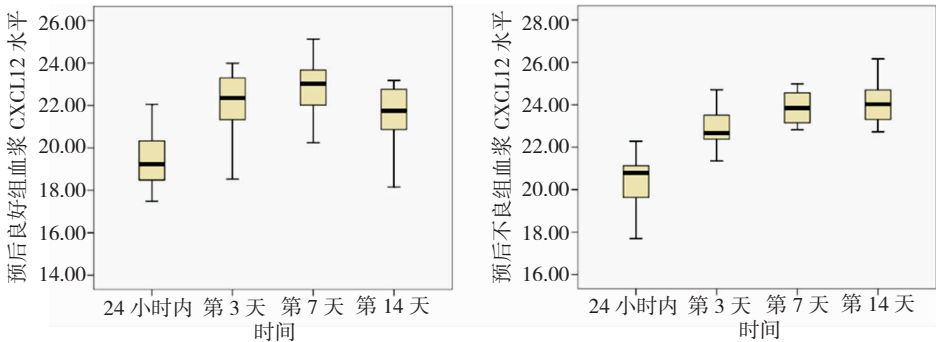


图 1 预后良好组和预后不良组不同时间血浆 CXCL12( $\mu\text{g/L}$ )变化趋势

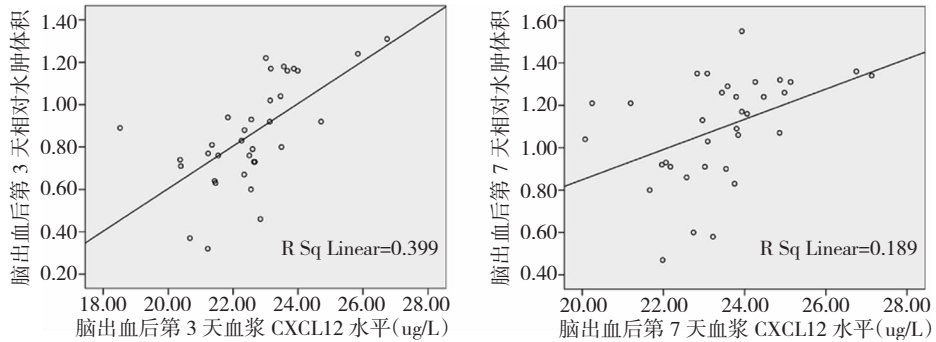


图 2 Pearson 相关性分析图

3 讨论

本研究发现脑出血患者血浆 CXCL12 水平在 24 小时内较对照组明显升高,ICH 后第 3 天血浆 CXCL12 水平快速上升,第 7 天时达到高峰,在第 14 天虽开始下降,但仍高于对照组。预后良好组血浆 CXCL12 水平变化趋势与整体趋势一致,各时间点的血浆 CXCL12 水平均高于对照组。预后不良组血浆 CXCL12 水平在第 14 天时未见下降,预后不良组血浆 CXCL12 水平在不同时间均高于预

后良好组,两组血浆 CXCL12 水平在第 7 天和第 14 天时差异具有统计学意义,说明脑出血后血浆 CXCL12 水平越高的患者预后越差。Pearson 相关性分析显示脑出血后 24 小时内血浆 CXCL12 水平与相对水肿体积无相关性,第 3 天和第 7 天时血浆 CXCL12 水平与相对水肿体积呈正相关。

急性高血压脑出血(acute hypertensive intracerebral hemorrhage, AHICH)后脑水肿体积通常在脑出血发生后 24 小时增加 75%,第 5~6 天达高峰,并

持续至第 14 天<sup>[6]</sup>。有研究发现炎症反应在脑出血后脑水肿的形成过程中起重要作用<sup>[8]</sup>。趋化因子 CXCL12 有 CXCR7 和 CXCR4 两种受体,这两种受体均属于 G 蛋白偶联受体,CXCR7 的表达有利于细胞的生长、存活及黏附,而活化的 CXCR4 的表达有利于细胞的增值和迁移。研究发现趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 在关节炎的模型中发挥着促炎效应,而 CXCR4 是促炎效应的必要条件<sup>[9]</sup>。也有文献报道,在哮喘状态下 CXCL12 表达明显上升,并趋化更多的炎症细胞到达肺组织,从而加重肺部严重损伤<sup>[10]</sup>。应用 CXCR4 的拮抗剂 AMD3100 能够抑制 SDF-1 对各种炎性细胞的趋化作用,减轻呼吸道炎症<sup>[11]</sup>,以上研究说明 CXCL12-CXCR4 生物轴在介导炎症反应中起着重要作用。

研究发现急性脑梗死患者血清 CXCL12 水平明显升高,趋化因子 CXCL12 水平与梗死灶体积和卒中严重程度密切相关<sup>[12]</sup>,患者入院时血清 CXCL12 水平与梗死后 1 年内卒中再发风险也密切相关<sup>[13]</sup>。趋化因子 CXCL12 既可以通过诱导免疫细胞和炎症因子到达大脑局部缺血部位加重组织损伤<sup>[14]</sup>又可以趋化神经干细胞(neural stem cells, NSC)从脑室下区(subventricular zone, SVZ)向受损部位募集,促进神经功能恢复<sup>[15]</sup>。Jun 等<sup>[16]</sup>研究发现,趋化因子 CXCL12 通过趋化炎症细胞浸润和促进缺血区炎症因子表达加重组织损伤,应用 CXCL12 受体拮抗剂 AMD3100 后,能显著抑制缺血区炎症反应以及减轻血脑屏障破坏。我们前期基础研究发现 CXCL12 在大鼠短暂性局灶性脑缺血早期可以通过自由基过氧化和降低缺血脑组织中各种能量代谢酶活性加重脑组织损伤,在发病 6 h 内使用 AMD3100 可以改善脑缺血的预后<sup>[5]</sup>。最近 Wu 等<sup>[17]</sup>研究发现 CX549 作为 CXCR4 的一个新型拮抗剂,它与 CXCR4 的亲合力比 AMD3100 更强,能够显著减少小胶质细胞的活化,抑制炎症介质的表达,促进卒中后神经功能恢复。而 Yamaguchi 等<sup>[18]</sup>研究发现,过度表达的 CXCL12 能募集内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)到缺血区,参与缺血组织血管再生,促进受损组织神经功能恢复。黎柏源等<sup>[19]</sup>对大鼠脑出血模型的研究中发现,体外给予 SDF-1 能明显上调血肿周围组织 SDF-1 mRNA 及 SDF-1 蛋白水平的表达,可减少脑出血后受损区域细胞的凋亡;在大鼠皮质神经元凋亡模型中发现 SDF-1 通过 CXCR4 下调凋亡相关蛋

白 caspase-3 表达,对神经细胞起到保护作用。

近期 Shen 等<sup>[20]</sup>研究发现,脑出血后患者血清 CXCL12 水平显著升高,血清 CXCL12 水平不仅与患者入院时的美国国立卫生研究院卒中量表评分(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)和血肿体积呈正相关,还与患者 6 个月的死亡率、整体存活率和预后不良独立相关。在本研究中同样发现脑出血患者血浆 CXCL12 明显升高,血浆 CXCL12 水平持续较高的患者预后不良,这可能与趋化因子 CXCL12 介导的炎症损伤有关,也可能是 CXCL12 介导的炎症损伤作用大于神经保护作用。此外本研究发现脑出血患者血浆 CXCL12 水平动态变化趋势与脑水肿高峰期大致相同,并且在第 3 天和第 7 天时血浆 CXCL12 水平与相对脑水肿体积呈正相关。由此可见,通过动态检测血浆 CXCL12 水平可大致预测脑水肿变化趋势,CXCL12 受体拮抗剂有可能成为未来治疗脑水肿的新型药物。

综上所述,脑出血后血浆 CXCL12 水平明显升高,血浆 CXCL12 水平持续升高的患者预后较差;血浆 CXCL12 动态变化趋势与脑水肿高峰一致,通过动态检测血浆 CXCL12 水平能够为脑水肿的评估和治疗提供依据。本研究不足之处在于收集的样本量较少,随访时间较短,未来应增大样本量并对患者的长期预后进行分析,使结果更具有说服力。

## 参 考 文 献

- [1] 周焜,黄冠又,梁郾,等.非手术治疗自发性基底节区脑出血预后因素分析[J].国际神经病学神经外科学杂志,2013,40(1):5-9.
- [2] Aronowski J, Zhao X. Molecular Pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury [J]. Stroke, 2011, 42(6):1781-1786.
- [3] Lazennec G, Richmond A. Chemokines and chemokine receptors: new insights into cancer-related inflammation [J]. Trends Mol Med, 2010, 16(3):133-144.
- [4] 肖新兴,刘庆新,邹雪飞,等.急性脑梗死患者血浆 CXCL12 水平的改变及其对临床预后的影响[J].临床神经病学杂志,2015,28(2):91-94.
- [5] 王聪聪,刘睿,袁淑绘,等. CXCL12 在大鼠短暂性局灶性脑缺血损伤超早期中的作用[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(12):1095-1098.
- [6] Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage [J]. Lancet, 2009, 373(9675):1632-1644.
- [7] Gupta M, Verma R, Parihar A, et al. Perihematomal edema as predictor of outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage

- [J]. *Neurosci Rural Pract*, 2014, 5(1): 48-54.
- [8] Wang J, Doré S. Inflammation after intracerebral hemorrhage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(5): 894-908.
- [9] Chung SH, Seki K, Choi BI, et al. CXC chemokine receptor 4 expressed in T cells plays an important role in the development of collagen-induced arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(5): 1-14.
- [10] Negrete-García MC, Velazquez JR, Popoca CA, et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand 12/stromal cell-derived factor-1 is associated with leukocyte recruitment in asthma [J]. *Chest*, 2010, 138(1): 100-106.
- [11] Lukacs NW, Berlin A, Schols D, et al. AMD3100, a CXCR4 antagonist, attenuates allergic lung inflammation and airway hyperreactivity [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(4): 1353-1360.
- [12] Liu P, Xiang JW, Jin SX. Serum CXCL12 levels are associated with stroke severity and lesion volumes in stroke patients [J]. *Neurol Res*, 2015, 37(10): 853-858.
- [13] Gu XL, Liu L, Lu XD, et al. Serum CXCL12 Levels as a Novel Predictor of Future Stroke Recurrence in Patients with Acute Ischemic Stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5): 2807-2814.
- [14] Ruscher K, Kuric E, Liu Y, et al. Inhibition of CXCL12 signaling attenuates the post ischemic immune response and improves functional recovery after stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(8): 1225-1234.
- [15] Filippo TRM, Galindo LT, Barnabe GF, et al. CXCL12 N-terminal end is sufficient to induce chemotaxis and proliferation of neural stem/progenitor cells [J]. *Stem Cell Res*, 2013, 11(2): 913-925.
- [16] Jun H, Yaning L, Yaohui T, et al. CXCR4 antagonist AMD3100 protects blood-brain barrier integrity and reduces inflammatory response after focal ischemia in mice [J]. *Stroke*, 2013, 44(1): 190-197.
- [17] Wu KJ, Yu SJ, Shia KS, et al. A Novel CXCR4 Antagonist CX549 Induces Neuroprotection in Stroke Brain [J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(4): 571-583.
- [18] Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization [J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1322-1328.
- [19] 黎柏源, 白万胜, 赵永博, 等. 基质衍生因子-1 对大鼠脑出血后神经细胞凋亡的作用及其机制研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(1): 21-25.
- [20] Shen J, Chen B, Zheng GR, et al. Detection of high serum concentration of CXC chemokine ligand-12 in acute intracerebral hemorrhage [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 471: 55-61.