

·论著·

急性脑梗死患者可溶性血管内皮细胞蛋白C受体和血管性血友病因子与白介素-6及病情严重程度的相关性探讨

王乐, 杨增辉, 王柳毅

延安大学附属医院神经内科, 陕西 延安 716000

摘要:目的 探讨急性脑梗死(ACI)患者病情严重程度评估中可溶性血管内皮细胞蛋白C受体(sEPCR)和血管性血友病因子(vWF)的价值以及两者与白介素-6(IL-6)的相关性。方法 选取延安大学附属医院神经内科2017年1月—2019年1月收治的ACI患者125例(A组),另选取同期该院健康体检者103例(B组)。按ACI病情严重程度将A组分成3组,即轻度组(63例)、中度组(39例)和重度组(23例)。分析两组血清sEPCR、vWF在ACI病情诊断与预后评估中的价值以及两者与IL-6的相关性。结果 A组sEPCR、vWF、IL-6水平均高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着ACI严重程度增加,ACI患者的IL-6、sEPCR和vWF的表达水平逐步升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。sEPCR和vWF与IL-6和病情严重程度呈正相关($P<0.05$)。结论 IL-6和病情严重程度与sEPCR和vWF呈正相关,合理应用sEPCR和vWF检测能提升对急性脑梗死病情严重程度评估的效能。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 126-129]

关键词:急性脑梗死;可溶性血管内皮细胞蛋白C受体;血管性血友病因子;白介素-6

中图分类号:R743.33

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.02.005

Association of soluble endothelial protein C receptor and von Willebrand factor with interleukin-6 and disease severity in patients with acute cerebral infarction

WANG Le, YANG Zeng-Ye, WANG Liu-Yi

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shanxi 716000, China

Corresponding author: WANG Liu-Yi, Email: hr1huang@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of soluble endothelial protein C receptor (sEPCR) and von Willebrand factor (vWF) in the severity assessment of patients with acute cerebral infarction (ACI) and their relationship with interleukin-6 (IL-6). **Methods** We selected 125 patients with ACI (group A) who were admitted to the Department of Neurology of Yan'an University Affiliated Hospital from January 2017 to January 2019, and 103 people (group B) who had physical examination in the same hospital during the same period. Group A was divided by the severity of ACI into mild group (63 cases), moderate group (39 cases), and severe group (23 cases). We analyzed the clinical value of serum sEPCR and vWF in the diagnosis and prognosis assessment of ACI and their correlation with IL-6. **Results** The levels of sEPCR, vWF, and IL-6 in group A were significantly higher than those in group B ($P<0.05$). With the increase in ACI severity, the levels of sEPCR, vWF, and IL-6 significantly increased ($P<0.05$). The levels of sEPCR and vWF had positive correlations with the level of IL-6 and the severity of the disease ($P<0.05$). **Conclusions** sEPCR and vWF are positively correlated with IL-6 and disease severity in ACI. sEPCR and vWF detection may effectively improve the assessment of the severity of ACI.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(2): 126-129]

Keywords: acute cerebral infarction; soluble endothelial protein C receptor; von Willebrand factor; interleukin-6

收稿日期:2020-06-11;修回日期:2021-03-05

作者简介:王乐(1987-),女,主治医师,本科,主要从事脑血管病的临床和基础研究。

通信作者:王柳毅(1986-),女,主治医师,本科,主要从事脑血管病的临床和基础研究。Email:hr1huang@163.com。

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是神经科常见、多发疾病之一,发病群体集中于50~70岁之间^[1]。ACI发病与脑部血液供应障碍、缺血、低氧密切相关。研究发现^[2],可溶性血管内皮细胞蛋白C受体(soluble vascular endothelial cell protein C receptor, sEPCR)主要由大血管内皮细胞合成并分泌,属新型蛋白受体;血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)则主要由血管内皮细胞合成,属糖基化蛋白。白介素-6(Interleukin-6, IL-6)属趋化因子家族,作用复杂,既分泌抗体,也参与炎症反应及其他机体活动。

肖展翊等^[3]的研究显示,ACI患者的sEPCR、vWF表达越高,血管内皮损伤便越严重,而颈动脉粥样硬化斑块的稳定性则越差。众所周知,IL-6升高与ACI严重程度呈正相关,增高幅度反应病情的严重程度。故有学者^[4]认为,在ACI的发生、发展过程中,sEPCR、vWF可能与IL-6之间存在某种联系,但研究三者关联性的案例却鲜有报道。故为弄清sEPCR、vWF在ACI发生、发展及转归过程中与IL-6的相关性,本文选取125例ACI患者进行临床实验。

1 对象与方法

1.1 研究对象

按《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018年版)》^[5]相关要求对延安大学附属医院神经内科2017年1月—2019年1月收治的所有神经科疾病者(资料)进行筛选,符合ACI诊治指南者共125例(A组),选取同期入院体检的健康志愿者103例(B组)作为对照。

纳入标准:①经美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评估有神经功能缺损者;②发病至入院时间均 ≤ 24 h者;③本课题均经本院医学伦理委员会讨论研究决定执行。

排除标准:①器质性(心、肝、肾、脑等)疾病、血液系统和自身免疫性疾病者;②伴有感觉、运动、意识、植物神经功能障碍等神经性疾病者;③入院治疗期间放弃治疗、死亡、转院者。

本研究符合《赫尔辛基宣言》^[6]要求。本研究经本院伦理委员会批准(批准号:YA201700377)。所有患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 分组方法 按ACI病情严重程度(轻度 ≤ 3 分;3分 $<$ 中度 ≤ 8 分;重度 ≤ 8 分)将A组患者(125例)分成3组:轻度组(63例)、中度组(39例)和重度组(23例)。

1.2.2 检测仪器和试剂 全自动酶标仪(北京普朗医用设备有限公司,型号:DNM-9606型)。sEPCR、vWF、IL-6检测试剂盒均由南京建成生物科技有限公司提供。检测仪器与试剂的具体操作均严格按两者的使用说明书执行。

1.2.3 检测方法 A、B组受试者均在入组后的第2天清晨空腹状态下抽取肘静脉血2 mL,置于干燥管中送检;离心处理(离心速率:3000 r/min,离心时间:5 min,离心半径:10 cm);分离血清,将其置入温度适宜(4℃)的冰箱中保存待检。sEPCR、vWF、IL-6检测方法均为ELISA法。

1.3 观察指标

sEPCR、vWF、IL-6表达水平及其他指标表达水平,包括高密度脂蛋白-C(high density lipoprotein C, HDL-C)、低密度脂蛋白-C(low density lipoprotein-C, LDL-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高敏C反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、血小板计数(platelet, PLT)等。不同严重程度ACI患者的sEPCR、vWF、IL-6表达水平。

1.4 统计学方法

建立Excel数据库,将受试者的各项基线资料、研究数据纳入SPSS 21.0软件处理。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;两个及两个以上样本均数差异的显著性检验采用方差分析。计数资料以例表示,两组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson相关系数测定。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A、B组各项指标表达情况比较

A组的sEPCR、vWF、IL-6、hs-CRP水平均高于B组,PLT、HDL-C则低于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。A组的年龄、性别、LDL-C、TG、TC与B组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 A、B组各项指标的表达式比较

指标	A组(n=125)	B组(n=103)	χ^2/t 值	P值
年龄/岁	65.23 \pm 5.67	64.15 \pm 6.24	0.124	0.871
性别(男/女)/例	76/49	64/39	0.038	0.846
HDL-C/(mmol/L)	0.13 \pm 0.05	1.37 \pm 0.67	-3.241	0.048
LDL-C/(mmol/L)	3.01 \pm 0.82	2.78 \pm 0.55	0.142	0.834
TG/(mmol/L)	4.98 \pm 0.75	4.92 \pm 0.60	0.873	0.456
TC/(mmol/L)	1.92 \pm 1.02	1.78 \pm 1.20	-1.378	0.092
Hs-CRP/(mg/L)	5.57 \pm 2.45	1.87 \pm 0.64	4.011	0.023
IL-6/(pg/L)	26.78 \pm 2.34	15.82 \pm 0.11	8.675	0.003
sEPCR/(μ g/L)	142.37 \pm 18.22	102.34 \pm 15.21	7.852	0.002
vWF/(μ g/L)	12.68 \pm 4.56	5.64 \pm 1.87	9.204	0.001
PLT/($\times 10^9/L$)	165.23 \pm 45.32	189.12 \pm 45.73	4.678	0.025

2.2 不同严重程度ACI患者的sEPCR、vWF、IL-6表达情况

随着ACI严重程度增加,ACI患者的IL-6、sEPCR、vWF表达水平均逐步升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 不同严重程度ACI患者的sEPCR、vWF、IL-6表达情况

ACI严重程度	例数	IL-6/(pg/L)	sEPCR/(μg/L)	vWF/(μg/L)
低度	63	24.22±2.27	112.33±7.56	8.61±2.34
中度	39	26.41±2.13	124.02±7.37	11.11±2.21
高度	23	28.04±1.75	148.37±8.78	15.01±2.15
F值		4.117	6.524	5.473
P值		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 ACI患者sEPCR、vWF与IL-6及病情严重程度的相关性

Pearson 相关系数分析发现,IL-6、病情严重程度与sEPCR、vWF呈正相关($P<0.05$)。见表3。

表3 ACI患者sEPCR、vWF与IL-6及病情严重程度的相关性

指标	sEPCR		vWF	
	r值	P值	r值	P值
IL-6	0.725	<0.05	0.812	<0.05
病情严重程度	0.653	<0.05	0.606	<0.05

3 讨论

sEPCR属血管内皮细胞蛋白C受体(endothelial protein C receptor, EPCR)的新型蛋白受体,可溶性较强,主要由金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMP)通过切割EPCR的胞外区而不断的向血浆中释放所得^[7-12]。sEPCR在卵巢癌、乳腺癌、结肠癌及败血性休克等中呈高表达,在其他疾病中同样也呈异常表达^[1,13]。本研究发现,ACI病情越严重,IL-6、sEPCR表达水平越高,表明血管内皮功能损伤越明显。同时,研究还发现,sEPCR表达水平与IL-6呈正相关。有研究发现^[14],治疗后绝大多数患者的影像学检查显示,炎症反应减轻,sEPCR浓度与治疗前相比同样下降,说明sEPCR参与了ACI患者体内高凝状态形成和局部炎症反应。结合上述研究与本次研究来看,将sEPCR视作ACI早期诊治中的炎症反应判定指标之一是可行的。

目前,临床医学上依旧将vWF作为反映内皮损伤和功能障碍一个重要指标^[8,12]。本研究发现,ACI患者的病情越严重时,vWF表达水平越高。原因可能与血管内皮细胞受损时,胞质内Weibel-Palade小体^[15]受其刺激,从而导致机体中的vWF被大量释放而进入血液,继而使得血液中的vWF在原有的基础再次升高。相关研究发现^[1,16],当血液中vWF过度升高后,PLT的活化会被激活,过量聚集、黏附于血管内皮组织,最终形成脂质条纹病变。再加上ACI的动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)斑块可引起PLT黏附和聚集于狭窄部位,促进vWF与血小板膜糖蛋白受体(platelet membrane glycoprotein receptor, PLT-MGR)结合,进而促进局部形成血栓。ACI发作前患者多处于高血压、高血脂、糖尿病等异常状态,再加上ACI

所致的内皮细胞受损时,vWF的释放也会随之递增^[17-18],这无疑又加重了PLT在损伤部位黏附和聚集。故将vWF作为ACI早期诊治的参考指标之一依旧是可行的。

通过Pearson分析发现,sEPCR、vWF与IL-6、病情严重程度等呈正相关。说明IL-6^[19]、病情严重程度对病变状态下的sEPCR、vWF等产生影响,当然也提示sEPCR、vWF表达水平的高低可能与IL-6有某种密切的联系。三者可能在ACI的发生、发展及转归过程中相互作用,从而导致患者的血管内皮功能受损,最终引起PLT活化。ACI的发生与脑血供突然中断有关^[20-21]。动脉斑块如未得到及时有效治疗,动脉管腔便会逐渐变窄,甚至闭塞,继而导致脑部局灶性急性脑供血不足^[22-23],感染与炎症反应状态下,被激活的IL-6又会极速升高,通常在2h左右达到高峰。而结合既往研究与本次研究来看,IL-6作为一种攻击性炎症介质,可通过启动和促进ACI患者机体组织中的sEPCR、vWF表达,继而共同参与ACI的发生、发展或转归。当然也有学者研究发现^[24],若这些炎症介质随血液循环而进入脑动脉或颈动脉时,血流量随之骤减。由此可见,IL-6与ACI患者的sEPCR、vWF表达有相关性,但仍需更多的研究佐证。

综上所述,在ACI的病情评估中科学、合理应用sEPCR、vWF检测能提升对急性脑梗死病情评估的效能,有较好的临床应用与推广价值。受研究条件所限,sEPCR、vWF与IL-6的具体作用机制还不是非常明确,希望在未来的研究工作中继续努力,为sEPCR、vWF作为ACI病情诊断与预后评估的主要指标之一提供更强有力的理论与实践支持。

参 考 文 献

- [1] Tian XP, Wu XG, Xu JM. The significance of combined detection of P-selectin, TM and vWF in early prediction of severe acute pancreatitis[J]. 中华内分泌外科杂志, 2018, 12(6): 483-487.
- [2] Faille D, Labreuche J, Meseguer E, et al. Endothelial markers are associated with thrombolysis resistance in acute stroke patients[J]. Eur J Neurol, 2014, 21(4): 643-647.
- [3] 肖展翅,陈洪汉,李钢,等. 急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的稳定性与血管内皮功能的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(5): 422-424.
- [4] Johansson PI, Sørensen AM, Perner A, et al. High sCD40L levels early after trauma are associated with enhanced shock, sympathoadrenal activation, tissue and endothelial damage, coagulopathy and mortality[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(2): 207-216.
- [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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [6] No authors listed. Issue information-declaration of Helsinki[J]. J

- Bone Miner Res, 2017, 32(8): i-BM iiBM.
- [7] 张琦,耿洁,赵建国,等. 急性脑梗死患者血浆 Hcy hs-CRP vWF 检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(18): 2444-2445.
- [8] Li WH, Hui CJ, Ju H. Expression and significance of vWF, GMP-140 and ADAMTS13 in patients with aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(19): 4350-4356.
- [9] 张文娟,韩悦,马珍妮,等. 急性髓系白血病中ADAMTS13活性和vWF的水平变化及其意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(6): 1503-1507.
- [10] Vedder AC, Biró E, Aerts JM, et al. Plasma markers of coagulation and endothelial activation in Fabry disease: impact of renal impairment[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(10): 3074-3081.
- [11] Soto ID, Escobar S, Mesa M. Study of the physicochemical interactions between Thermomyces lanuginosus lipase and silica-based supports and their correlation with the biochemical activity of the biocatalysts[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 79: 525-532.
- [12] Costa E Silva J, Potts BM, Gilmour AR, et al. Genetic-based interactions among tree neighbors: identification of the most influential neighbors, and estimation of correlations among direct and indirect genetic effects for leaf disease and growth in Eucalyptus globulus[J]. Heredity (Edinb), 2017, 119(3): 125-135.
- [13] 张立,黄旌,李蒙. 急性脑梗死患者康复期应用普罗布考联合阿托伐他汀辅助治疗对血清学指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(11): 1160-1163.
- [14] 曾燕波,郑美琴. 血浆PLG、AT-III、vWF、FIB检测在儿童原发性肾病综合征和紫癜性肾炎鉴别诊断中的临床意义[J]. 检验医学, 2009, 24(7): 533-535.
- [15] 李东青,熊秀华. 不同严重程度子痫前期患者血浆sEPCR、TAFI及APC的表达水平及临床意义[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(7): 45-47.
- [16] 庄焱,王晓琳,刘珂慧,等. 血管性假血友病因子抗原水平及VITRO评分在不同类型肝病患者的特征及临床意义[J]. 肝脏, 2018, 23(1): 14-17.
- [17] Guo RY, Yang JZ, Liu X, et al. Increased von Willebrand factor over decreased ADAMTS-13 activity is associated with poor prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(1): e22219.
- [18] Jarzabek MA, Proctor WR, Vogt J, et al. Interrogation of transcriptomic changes associated with drug-induced hepatic sinusoidal dilatation in colorectal cancer[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0198099.
- [19] 邓茂林,杨卓,邓湘辉. TNF- α 、IL-1 β 和IL-6对机械通气患者ICU获得性肌无力诊断和预后的意义[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(2): 157-161.
- [20] 匡克洪,任焱,袁灵. 短暂性脑缺血发作患者vWF和FVIII:C及相关凝血指标的变化与临床意义[J]. 中国临床研究, 2018, 31(3): 390-392.
- [21] 李宜珊,康睿男,张舒婷,等. 低氧性肺动脉高压患者凝血纤溶因子和血细胞比容的变化及其意义[J]. 中国临床研究, 2019, 32(8): 1045-1048.
- [22] 赵志强,崔妍妍. 脑梗塞患者血清可溶性内皮细胞蛋白C受体和血管性假血友病因子的表达及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(6): 970-973.
- [23] Vassiliou AG, Kotanidou A, Mastora Z, et al. The H3 haplotype of the EPCR gene determines high sEPCR levels in critically ill septic patients[J]. Infect Dis Ther, 2018, 7(Suppl 1): 3-14.
- [24] 银杉,林丽,卢白玉. sEPCR、VEGF、MVD、KDR在早发型子痫前期胎盘中的表达[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(4): 487-490.

责任编辑:龚学民