

# 进展性脑梗死患者血清 Hs-CRP、SAA 水平变化及意义

李宁<sup>1</sup>, 邓红琼<sup>1</sup>, 王翠兰<sup>2</sup>

(1. 济南市第三人民医院神经内科, 山东 济南 250101; 2. 山东大学齐鲁医院神经内科, 山东 济南 250012)

**摘要:**目的 探讨进展性脑梗死(PCI)患者血清超敏C反应蛋白(Hs-CRP)、血清淀粉样蛋白A(SAA)水平变化及临床意义。方法 选取34例PCI患者为PCI组,33例非进展性脑梗死(NPCI)患者为NPCI组,34例针对血管危险因素查体者为对照组。通过胶乳增强免疫比浊法检测血清Hs-CRP水平,酶联免疫吸附法(ELISA)检测SAA水平,并对患者采用斯堪的纳维亚卒中量表(SSS)进行评分。结果 相较于NPCI组、对照组,PCI组患者在入院1、3、7、14 d血清Hs-CRP、SAA水平明显升高( $P$ 均 $<0.01$ ),且上述蛋白水平呈正相关( $P < 0.01$ )。此外,PCI患者第1天血清Hs-CRP、SAA水平与入院第3、21天时SSS评分均呈明显负相关( $P$ 均 $<0.05$ )。结论 PCI患者血清Hs-CRP、SAA水平明显升高,其早期水平与病情程度密切相关,提示血清Hs-CRP和SAA水平在PCI的临床进程中均起重要作用,这为PCI诊断及治疗提供了新思路。

**关键词:**进展性脑梗死;非进展性脑梗死;超敏C-反应蛋白;血清淀粉样蛋白A

中图分类号: R741

文献标志码: A

## Changes and significance of serum Hs-CRP and SAA in patients with progressive cerebral infarction

LI Ning<sup>1</sup>, DENG Hongqiong<sup>1</sup>, WANG Cuilan<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, Jinan Third People's Hospital, Jinan 250101, Shandong, China;

2. Department of Neurology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To investigate changes and significance of serum high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) and serum amyloid A protein (SAA) in patients with progressive cerebral infarction (PCI). **Methods** A total of 107 participants were divided into 3 groups: PCI group ( $n = 34$ ), non-progressive cerebral infarction (NPCI) group ( $n = 33$ ) and control group (people with vascular risk factors who received clinical examinations,  $n = 34$ ). Hs-CRP levels were measured with immune nephelometry, and SAA levels were evaluated with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Patients were rated with the Scandinavian Stroke Scale (SSS) score. **Results** Compared with the NPCI group and controls, the Hs-CRP and SAA levels in the PCI group significantly increased on day 1, 3, 7, and 14 (all  $P < 0.01$ ). In the PCI group, Hs-CRP and SAA levels were positively correlated ( $P < 0.01$ ), and Hs-CRP and SAA levels one day 1 were negative correlated with the SSS on day 3 and 21 (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Levels of Hs-CRP and SAA are significantly enhanced in PCI patients, which are closely related with the severity of disease, suggesting that Serum Hs-CRP and SAA play an important role in the progression of PCI.

**Key words:** Progressive cerebral infarction; Non-progressive cerebral infarction; High-sensitivity C-reactive protein; Serum amyloid A protein

进展性脑梗死( progressive cerebral infarction, PCI)占脑梗死( cerebral infarction, CI)的20%~40%,患者发病后神经功能缺损症状逐渐进展或呈阶梯式加重,患者预后差、死亡率高,且近年来发病呈年轻化趋势,因此,PCI受到临床神经内科医生的广泛关注。研究显示,除高血压、糖尿病、高血脂等心脑血管病重要危险因素外,免疫炎症因子在PCI发病机制中扮演着重要角色<sup>[1-4]</sup>。超敏C反应蛋白( high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)是经典的炎症标志物,其能否成为脑梗死进展、预后的预测指标是近年的研究热点。血清淀粉样蛋白A( serum amyloid A protein, SAA)作为炎症标志物与CRP十分相近甚至比CRP更加敏感<sup>[5]</sup>。近年,在心脑血管事件中SAA逐渐被关注<sup>[6-9]</sup>。国内外研究表明,血清SAA升高是缺血性卒中的标志之一,其水平与CI预后有关<sup>[7,9]</sup>。然而,目前缺乏有关PCI患者SAA与PCI关系的研究。本实验旨在通过动态检测PCI患者入院14d内的血清Hs-CRP、SAA水平变化,并结合斯堪的纳维亚卒中量表评分( Scandinavian stroke scale, SSS),分析血清Hs-CRP和SAA水平与PCI患者的临床症状和预后的相关性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年1月-2013年12月在济南市第三人民医院神经内科住院的34例PCI患者为PCI组,其中男19例,女15例,48~81岁,平均(58.31±11.40)岁;非进展性脑梗死( non-progressive cerebral infarction, NPCI)33例为NPCI组,其中男18例,女15例,49~80岁,平均(59.27±11.26)岁。根据第四届全国脑血管病会议所修订的脑梗死疾病的诊断标准<sup>[10]</sup>,所有患者为初次发病、24h内入院的颈内动脉系统动脉粥样硬化性血栓性脑梗死患者,并经颅脑CT或磁共振证实且除外脑出血。入院后参照2010年中国急性缺血性卒中诊治指南<sup>[11]</sup>进行治疗,基本药物治疗包括:阿司匹林150mg口服,1次/d;阿托伐他汀20mg睡前口服,1次/d;胞二磷胆碱0.75g加入生理盐水250mL中静滴,1次/d;川芎嗪160mg加入生理盐水250mL静滴,1次/d。所有患者均未接受溶栓治疗。根据欧洲进展性卒中研究专家组的定义,进展性脑梗死患者的诊断标准<sup>[12]</sup>:发病第3天神经系统症状和基线评分对比,在SSS评分里的意识水平、上肢、下肢或者眼球运动下降≥2分,语言能力下降≥3分;或患者在发病后72h以内死亡的。排除恶性肿瘤、血

液病、风湿免疫病、急性心血管事件、外伤、近期感染、重度肝肾等脏器衰竭及死亡患者,亦排除近期服用抗炎、抗免疫药物者。另外,选择门诊具有血管危险因素的患者34例为对照组,其中男18例,女16例,51~82岁,平均(61.20±10.23)岁。

### 1.2 方法

1.2.1 标本检测 病例组分别于入院次日(第1天)和第3、7、14天,对照组于查体当天,均抽取空腹肘静脉自凝血5mL2份,摇匀后室温静置1h,于3000r/min离心15min,取出上层的血清置于1.5mL的测试管里,-20℃冰箱保存,用于检测SAA和Hs-CRP。采用胶乳增强免疫比浊法检测Hs-CRP(试剂盒购自宁波瑞源生物科技有限公司),采用酶联免疫吸附法检测SAA(试剂盒购自上海西塘科技实验有限公司)。

1.2.2 SSS评分 对患者采用SSS评分,共3次,分别在入院时、入院第3天、21天进行。

1.3 统计学处理 采用SPSS 18.0统计学软件进行分析,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析比较组间水平差异,组间两两比较采用LSD-*t*检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,两者是否具有关联采用SPearson关联性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料比较 各组危险因素构成包括年龄、性别、高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、吸烟、饮酒及脑血管病家族史无统计学差异。见表1。

表1 各组危险因素人数构成[n(%)]

项目	PCI组 (n=34)	NPCI组 (n=33)	对照组 (n=34)
年龄(岁)	58.31±11.40	59.27±11.26	61.20±10.23
男性	18(52.94)	17(51.52)	17(50.00)
吸烟	7(20.59)	8(25.80)	8(23.53)
饮酒	6(17.65)	5(24.24)	5(14.71)
冠心病	8(23.53)	6(18.18)	7(20.59)
高血压病	7(20.59)	6(18.19)	6(17.65)
糖尿病	5(14.71)	5(15.15)	5(14.71)
高脂血症	7(20.59)	6(18.18)	6(17.65)
家族史	5(14.71)	4(12.12)	5(14.71)

### 2.2 3组间血清Hs-CRP、SAA水平的比较

2.2.1 不同时间点3组血清Hs-CRP水平 PCI组患者血清Hs-CRP水平在第1、3、7、14天4个时间点与NPCI及对照组相比,明显升高( $P$ 均 $< 0.01$ );NPCI组血清Hs-CRP水平在第1、3、7天明显高于对照组( $P$ 均 $< 0.01$ ),但在第14天时,其水平与对

照组无统计学差异( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 不同时间点各实验组血清 Hs-CRP 水平(mg/L)

组别	n	1 d	3 d	7 d	14 d
PCI	34	17.53 ± 4.50 <sup>*△</sup>	14.34 ± 3.25 <sup>*△</sup>	11.83 ± 2.75 <sup>*△</sup>	7.25 ± 2.86 <sup>*△</sup>
NPCI	33	8.10 ± 4.12 <sup>△</sup>	6.24 ± 3.54 <sup>△</sup>	4.67 ± 2.35 <sup>△</sup>	0.80 ± 0.21
对照组	34	0.71 ± 0.15	—	—	—

<sup>\*</sup> $P<0.01$  vs NPCI 组; <sup>△</sup> $P<0.01$  vs 对照组 1 d。

2.2.2 不同时间点 3 组血清 SAA 水平 PCI 组患者血清 SAA 水平在第 1、3、7、14 天 4 个时间点与 NPCI 组及对照组相比,明显升高( $P$  均  $<0.01$ );

NPCI 组血清 SAA 水平在第 1、3、7 天明显高于对照组( $P$  均  $<0.01$ ),但在第 14 天时其水平与对照组无统计学差异( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 不同时间点各实验组血清 SAA 水平(mg/L)

组别	n	1 d	3 d	7 d	14 d
PCI	34	21.41 ± 4.90 <sup>*△</sup>	17.31 ± 4.35 <sup>*△</sup>	14.84 ± 4.06 <sup>*△</sup>	10.95 ± 3.79 <sup>*△</sup>
NPCI	33	15.08 ± 4.32 <sup>△</sup>	12.16 ± 3.58 <sup>△</sup>	8.58 ± 2.82 <sup>△</sup>	7.05 ± 3.28
对照组	34	5.54 ± 3.32	—	—	—

<sup>\*</sup> $P<0.01$  vs NPCI 组; <sup>△</sup> $P<0.01$  vs 对照组 1 d。

### 2.3 PCI 组血清 Hs-CRP 及 SAA 水平相关性分析

PCI 患者血清 SAA 与 Hs-CRP 水平在各个时间点对应后进行相关分析呈正相关( $r=0.504, P<0.01$ )

2.4 PCI 组患者血清 Hs-CRP、SAA 水平与 SSS 评分的相关性分析 PCI 组患者入院 1 d 的血清 Hs-CRP 水平与 3 d 的 SSS 评分明显呈负相关( $r=-0.325, P<0.05$ ),与 21 d 的 SSS 评分亦明显呈负相关( $r=-0.357, P<0.05$ ); PCI 组患者入院 1 d 的血清 SAA 水平与 3 d 的 SSS 评分明显呈负相关( $r=-0.337, P<0.05$ ),与 21 d 的 SSS 评分亦明显呈负相关( $r=-0.348, P<0.05$ )。

更长的炎症反应加重病情。不仅如此,PCI 患者入院 1 d 的 Hs-CRP 水平与 3 d 的 SSS 和治疗 21 d 的 SSS 均呈明显负相关( $P<0.05$ ),说明 Hs-CRP 不仅与 PCI 发生有关,还与进展程度、患者短期预后明显相关。血清 Hs-CRP 水平减低标志着炎症的控制或减轻。本实验结果显示,PCI 患者血清 Hs-CRP 在发病第 1 天即达到高峰,随后逐渐下降,这可能与他汀类药物的抗炎作用有关。研究发现,他汀类药物通过降低 Hs-CRP 水平,可减少 62% 的心血管事件<sup>[16]</sup>。

SAA 同样也是一种急性反应蛋白,其在炎症反应中的具体作用尚不清楚,研究发现 SAA 与载脂蛋白(apolipoprotein, apoA-I)结构相近,其进入血液后与 HDL 结合,通过替换 HDL 上的 apoA-I 与抑制胆固醇转移了酶的活性,降低了 HDL 对胆固醇的清除,调节了胆固醇的逆行转运,造成脂肪在动脉粥样病灶的聚积。不仅如此,SAA 也能与低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)片段结合,SAA/LDL 复合体水平的高低与稳定性冠心病患者的预后呈正相关<sup>[17]</sup>。近年也有 SAA 与脑梗死关系的研究。魏恒的研究显示<sup>[7]</sup>,缺血性卒中(ischemic stroke, IS)组 SAA 水平较对照组高,且高水平风险明显比低水平风险高,提示 SAA 能够独立预测缺血性卒中的发生。战晶晶等<sup>[18]</sup>也作出类似的结论。此外,SAA 还与脑梗死的预后密切相关。Rallidis 等<sup>[19]</sup>研究显示,脑梗死超早期高水平血清 SAA 患者的死亡风险增加 9%。在魏恒等<sup>[7]</sup>的研究中,神经功能缺损重的患者 SAA 水平也较高,且脑梗死严重程度随 SAA 水平升高而增加,提示 SAA 水平可用于评价

## 3 讨论

近年来,随着人们生活、饮食习惯的改变,进展性脑梗死的发生率逐年升高,严重制约患者健康与生活质量。CRP 作为一种非特异性急性时相蛋白,可通过多种途径引发炎症反应。研究显示,此反应不仅促进动脉粥样硬化和不稳定斑块脱落引发血栓形成,也可加速大脑组织供血动脉进一步硬化和变窄,加剧卒中后继发性神经元损害,从而与进展性缺血性卒中紧密关联<sup>[1,13-14]</sup>。然而也有研究显示,CRP 不是进展性卒中的独立预测因素,CRP 只是一种炎症标记物,其水平与梗死进展无关<sup>[15]</sup>。

本研究结果表明,无论 PCI 还是 NPCI 患者早期的血清 Hs-CRP 水平与未发生血管事件的对照组对比,均明显升高( $P<0.01$ ),相较于第 14 天时,NPCI 组恢复至对照组水平,PCI 组 4 个时间点均显著高于另外两组,提示 PCI 患者有更强且持续时间

脑梗死的严重程度及预后。国内外关于 SAA 在 PCI 方面相关性研究报道尚少。

本研究结果显示,急性脑梗死患者早期血清 SAA 水平明显比未发生血管事件的对照组高( $P$  均  $<0.01$ ),这与上述的研究有一致性。PCI 疾病患者 4 个时间点 SAA 水平均显著高于另外两组( $P$  均  $<0.01$ )。另外,PCI 患者入院 1 d 的血清 SAA 水平与 3 d 的 SSS 和治疗 21 d 的 SSS 均呈明显负相关( $P$  均  $<0.05$ )。这说明 SAA 不仅与 PCI 发生有关,还与进展程度和患者短期预后明显相关。不仅如此,PCI 患者血清 SAA 与 Hs-CRP 在本研究中有较好的相关性( $r=0.504, P<0.01$ )。由此提示,血清 SAA 与 Hs-CRP 类似,其水平亦可预测 PCI 的发生和预后。同样,随着药物治疗,SAA 在血清中的水平也会逐步减低。有动物和临床研究证实,他汀类药物可能是通过降低血清 SAA 水平发挥在动脉粥样硬化和脑梗死治疗方面的疗效<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示,PCI 患者血清 SAA 呈现出与血清 Hs-CRP 平行的变化,1 d 即达到高峰,随着治疗对炎症反应的控制,血清 SAA 呈平稳下降趋势,这可能与他汀类药物的使用有关。

综上,Hs-CRP 和 SAA 水平在 PCI 的临床进程中均起重要作用,动态监测其水平,对 PCI 病情进展、严重程度判断有预测价值,调节血清 Hs-CRP、SAA 水平或许是防治 PCI 的新靶点。本研究有助于指导神经内科医生对 PCI 患者采取有效治疗,对改善患者预后、提高其生存质量具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] Ong C T, Wu C S. Neurological deterioration in patients with first ever ischemic stroke[J]. Acta Neurol Taiwan, 2007, 16(3): 143-149.
- [2] Rajeshwar K, Kaul S, Al-Hazzani A, et al. C-reactive protein and nitric oxide levels in ischemic stroke and its subtypes: correlation with clinical outcome[J]. Inflammation, 2012, 35(3): 978-984.
- [3] Lukasik M, Dworacki G, Kufel-Grabowska J, et al. Up regulation of CD40 ligand and enhanced monocyte-platelet aggregate formation are associated with worse clinical outcome after ischemic stroke[J]. Thromb Haemost, 2012, 107(2): 346-355.
- [4] Mao D J, Guo R Y, Tang Y C, et al. Expression of sCD40L in peripheral blood and NF- $\kappa$ Bp65 in PBMC of patients with acute progressive cerebral infarction[J]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2011, 27(2): 177-179.
- [5] O'Brien K D, Chait A. Serum amyloid A: the "other" inflammatory protein[J]. Curr Atheroscler Rep, 2006, 8(1): 62-68.
- [6] Hua S, Song C, Geczy C L, et al. A role for acute-phase serum amyloid A and high-density lipoprotein in oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis. A role for acute-phase serum amyloid and high-density[J]. Redox Rep, 2009, 14(5): 187-196.
- [7] 魏衡, 杜继臣, 张绿明, 等. 血清淀粉样蛋白 A 与缺血性脑卒中及亚型的相关性研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 3(19): 183-186.  
WEI Heng, DU Jichen, ZHANG Lüming, et al. Association between ischemic stroke and serum amyloid A protein[J]. Chin J Neuroimmunol &Neurol, 2012, 3(19): 183-186.
- [8] Liuzzo G, Biasucci L M, Gallimore J R, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina[J]. N Engl J Med, 1994, 331(7): 417-424.
- [9] Brea D, Sobrino T, Blanco M, et al. Usefulness of haptoglobin and serum amyloid A proteins as biomarkers for atherothrombotic ischemic stroke diagnosis confirmation[J]. Atherosclerosis, 2009, 205(2): 561-567.
- [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[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [11] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 2(43): 146-153.
- [12] Birschel P, Ellul J, Barer D, et al. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition[J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 17(2-3): 242-252.
- [13] 张春华, 王炳莲, 田国栋. 高敏 C-反应蛋白与进展性脑梗死相关性的临床观察[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 5(10): 583-584.
- [14] 木崇仙. 超敏 C 反应蛋白、纤维蛋白原与进展性卒中的相关性[J]. 中国现代药物应用, 2012, 7(6): 21-23.
- [15] Kim S K, Song P, Hong J M, et al. Prediction of progressive motor deficits in patients with deep subcortical infarction[J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 25(4): 297-303.
- [16] Ridker P M, Danielson E, Fonseca F A, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial[J]. Lancet, 2009, 373(9670): 1175-1182.
- [17] Wang L, Colón W. The interaction between apolipoprotein serum amyloid A and high-density lipoprotein[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 317(1): 157-161.

- ryngeal carriage status of common pathogenic microorganisms in healthy children and its clinical significance [J]. *Chin J Pediatr*, 2002, 40(1): 45-49.
- [12] 胡亚美,江载芳,诸福棠. 实用儿科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2002: 1204-1205.
- [13] 黄庆华,叶嗣颖,陈桂蓝. 不同临床样品肺炎支原体的分离培养[J]. *临床检验杂志*, 1998,16(04): 51-52.
- [14] 赵茹,黄莉,季伟. 双份血清MP抗体及痰MP-PCR检测在儿童肺炎支原体感染诊断中的价值[J]. *江苏医药*, 2008, 34(12): 1282-1283.
- [15] Welti M, Jatou K, Altwegg M, et al. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* and *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory tract secretions [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2003, 45(2): 85-95.
- [16] Kenri T, Taniguchi R, Sasaki Y, et al. Identification of a new variable sequence in the PI cytoadhesin gene of *Mycoplasma pneumoniae*: evidence for the generation of antigenic variation by DNA recombination between repetitive sequences[J]. *Infect Immun*, 1999, 67(9): 4557-4562.

(编辑:顾黎)

(上接第48页)

- [18] 战晶晶,金丽英,王海萍,等. 缺血性脑血管病病人SAA水平检测与意义[J]. *青岛大学医学院学报*, 2011, 47(2): 110-112.
- ZHAN Jingjing, JIN Liying, WANG Haiping, et al. Determination and significance of saa in patients with ischemic cerebrovascular disease [J]. *Acta Academiae Medicinae Qingdao Universitatis*, 2011, 47(2): 110-112.
- [19] Rallidis L S, Vikelis M, Panagiotakos D B, et al. Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischemic stroke. Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischemic stroke [J]. *Atherosclerosis*, 2006,189(1): 193-197.
- [20] 李骞. 不同剂量瑞舒伐他汀对动脉粥样硬化大鼠SAA、hs-CRP水平的影响[J]. *当代医学*, 2012, 5(18): 131-132.
- [21] 李强,凌芳,聂德云,等. 阿托伐他汀对急性脑梗死患者血脂和血清妊娠相关蛋白A等炎症因子的影响[J]. *中国脑血管病杂志*, 2011, 8(6): 308-311.
- LI Qiang, LING Fang, NIE Deyun, et al. Effects of intensive lipid-lowering therapy on the changes of serum pregnancy-associated plasma protein levels in patients with acute cerebral infarction [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2011, 8(6): 308-311.

(编辑:张彩凤)

读者·作者·编者

## 参数与偏差范围的表示

a. 数值范围号的使用应统一,一般使用浪纹连接号“~”。例如:5至10可写成5~10;但5万至10万应写成5万~10万,不能写成5~10万。b. 幂次相同的参数范围:前一个参数的幂次不能省略。例如:  $3 \times 10^9 \sim 5 \times 10^9$  不能写成  $3 \sim 5 \times 10^9$ ,但可以写成  $(3 \sim 5) \times 10^9$ 。c. 百分数范围:前一个参数的百分号不能省略。例如:20%~30%不能写成20~30%。d. 单位相同的参数范围:只需写出后一个参数的单位。例如:15~20℃不必写成15℃~25℃。e. 单位不完全相同的参数范围:每个参数的单位必须全部写出。例如:36°~42°18′。f. 偏差范围:参数与其偏差单位相同时,单位可以只写1次,并应加圆括号将数值组合,置共同的单位符号于全部数值之后。例如:(15.2±0.2)mm。表示带中心值的百分数偏差时,可以写成(27±2)% ,也可以写成27%±2% ,而不应写成27±2%。