

血浆凝血因子ⅩⅢ、IL-17 水平与脑梗死 相关性及预后的研究*

韦深¹ 唐万兵¹ 李梅笑² 李观强¹ 武胜³ 万彦彬¹ 蔡洁丹¹

【摘要】 目的:探讨血浆凝血因子ⅩⅢ(FⅩⅢ)、IL-17 水平与脑梗死患者病程进展及预后的相关性。方法:①对 50 例脑梗死患者根据头部 CT 或 MRI 病灶大小,梗死体积按 Pullicino 公式(长×宽×层数/2)计算进行分组:大梗死组(病灶体积>10 cm³),中梗死组(病灶体积 4~10 cm³),小梗死组(病灶体积<4 cm³);健康对照组 20 例,神经功能受损程度按照 NIHSS 进行评分。分别在 24 h 内、第 3 天、第 7 天、第 14 天采集脑梗死组抗凝血标本。采用酶联免疫双抗体夹心法检测 FⅩⅢ、IL-17 含量。②根据脑梗死组发病 24 h 内和第 14 天的 NIHSS 评分进行近期预后分型比较。结果:①大梗死组发病 24 h 内 FⅩⅢ、IL-17 水平明显高于对照组($P<0.01$),中、小梗死组发病 24 h 内 FⅩⅢ、IL-17 水平高于对照组($P<0.05$)。②大梗死组 FⅩⅢ、IL-17 水平与小梗死组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。③随着梗死病情好转,FⅩⅢ、IL-17 水平有下降趋势($P>0.05$)。④脑梗死组患者近期预后与 FⅩⅢ水平下降呈正相关($r=0.33$),与 IL-17 水平下降呈正相关($r=0.31$)。结论:脑梗死患者血浆 FⅩⅢ、IL-17 水平与病程及预后呈正相关,其水平变化可作为脑梗死治疗及预后的判断指标。

【关键词】 脑梗死;凝血因子ⅩⅢ;IL-17;预后;相关性

【中图分类号】 R743.33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1004-2806(2013)12-0819-03

Research on correlation and prognosis of plasma coagulation factor ⅩⅢ and IL-17 levels in patients with cerebral infarction

WEI Shen¹ TANG Wanbing¹ LI Meixiao² LI Guanqiang¹
WU Sheng³ WAN Yanbin¹ CAI Jiedan¹

(¹Department of Laboratory, Longgang District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, 518172, China; ²Department of Neurology, Longgang District People's Hospital of Shenzhen; ³Department of Radiology, Longgang District People's Hospital of Shenzhen)

Corresponding author: TANG Wanbing, E-mail: tangwanbing453@163.com

Abstract Objective: To discuss the correlation and prognosis on the levels of plasma coagulation factor ⅩⅢ (FⅩⅢ) and IL-17 in patients with cerebral infarction. **Method:** ①According to the infarction size of CT or MRI of head, 50 patients with cerebral infarction were divided into three groups: great dimension infarction group (infarction size>10 cm³), middle dimension infarction group (infarction size 4 to 10 cm³) and small dimension infarction group (infarction size<4 cm³). Healthy control group included 20 cases. Damage degree of nerve function was evaluated according to NIHSS score. Anticoagulant specimens of cerebral infarction group were collected within 24 h, at 3rd day, 7th day and 14th day respectively. The levels of FⅩⅢ and IL-17 were measured by enzyme linked immune double antibody sandwich assay. ②According to NIHSS scores within 24 h and 14th day of cerebral infarction group, recent prognosis was compared. **Result:** ①The levels of FⅩⅢ and IL-17 of great dimension infarction group within 24 h were obviously higher than those of control group ($P<0.01$), the levels of FⅩⅢ and IL-17 of middle dimension infarction group and small dimension infarction group within 24 h were higher than those of control group ($P<0.05$). ②Compared with small dimension infarction group, the levels of FⅩⅢ and IL-17 of great dimension infarction group were different ($P<0.05$). ③Along with the state of illness improved, the levels of FⅩⅢ and IL-17 had decline tendency ($P>0.05$). ④The level of FⅩⅢ was positively correlated with the recent prognosis in patients with cerebral infarction groups ($r=0.33$), the level of IL-17 was positively correlated ($r=0.31$). **Conclusion:** The levels of FⅩⅢ and IL-17 in patients with cerebral infarction would have positive correla-

* 基金项目:深圳市科技计划项目(No:201103248)

¹ 深圳市龙岗区人民医院检验科(广东深圳, 518172)

² 深圳市龙岗区人民医院神经内科

³ 深圳市龙岗区人民医院影像科

通信作者:唐万兵, E-mail: tangwanbing453@163.com

tion with course and prognosis, and their changes could be used as diagnose indexes of treatment and prognosis.

Key words cerebral infarction; FⅩⅢ; IL-17; prognosis, correlation

脑梗死是神经系统的常见病和多发病,是由于脑血管供血障碍导致局部脑组织出现坏死或软化等病理性改变的病理生理过程。血浆凝血因子 FⅩⅢ(FⅩⅢ)是一种转酰胺酶,可引起脑梗死凝血功能障碍;白细胞介素(IL-17)是 Th17 细胞来源的强有力的炎症细胞因子,主要由 CD4⁺ T 细胞分泌,与广泛存在的 IL-17 受体结合产生促炎症反应。本课题研究 FⅩⅢ和 IL-17 水平变化与脑梗死病程及预后的关系,为预防及治疗脑梗死提供理论依据及临床检验指标,在预测进展性卒中及获得脑梗死患者家属理解方面具有重要指导意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2010-10-2011-12 我院神经内科住院的 50 例急性脑梗死患者,男 32 例,女 18 例;年龄 36~85 岁,平均(67.2±16.9)岁;发病时间 30 min~8 h,平均 4 h,为首次发病或上次未留后遗症,无短暂缺血发作,无心脏病和肾脏等病史,并经头颅 CT 或 MRI 检查确诊。对照组 20 例,男 12 例,女 8 例,为我院体检中心体检者,均排除脑血管病、心肌梗死、周围血管病、甲状腺疾病、结核、肝肾脏疾病等。

1.2 方法

1.2.1 分组 50 例脑梗死患者发病 24 h 内,根据头部 CT 或 MRI 病灶大小,梗死体积按 Pullicino 公式(长×宽×层数/2)计算,分为大梗死组 8 例(病灶体积>10 cm³);中梗死组 15 例(病灶体积 4~10 cm³);小梗死组 27 例(病灶体积<4 cm³)。50 例脑梗死患者发病 24 h 内和发病第 14 天时,根据 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议制定的脑卒中患者临床神经功能受损程度,按照入院时 NIH-SS 脑卒中评分。

1.2.2 检测方法 ①标本采集和处理:脑梗死组分别在发病后 24 h 内、第 3 天、第 7 天、第 14 天早 7:00 各空腹静脉采集 1 次柠檬酸钠(1:9)抗凝管 3 ml,对照组在 14 d 内静脉采集抗凝血标本 2 次,充分混匀以 3 000 r/min 离心 15 min,不能立即检测的标本吸取足量血浆后-70℃冰箱待检,复融后 30 min 内检测。②试剂与仪器由上海锦珈生物科技有限公司的人 FⅩⅢ ELISA 试剂盒,试剂号: DRE11640;人 IL-17 ELISA 试剂盒,试剂号: DRE10416。-70℃SANYO 冰箱, PW-812 自动洗板机, RT-6000 型酶标仪(性能评价符合要求)。③试验方法均采用双抗体夹心 ELISA 法,严格按照试剂说明书操作。

1.2.3 近期预后分型 根据患者发病 24 h 内和发病第 14 天时的 NIHSS 评分将脑梗死患者近期预后分为 3 型:显著进步、进步、无变化。4 例死亡病例未列入统计数据中。

1.3 统计学处理

采用 SPSS11.5 软件进行统计学分析,检测值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异性比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

各脑梗死组 FⅩⅢ、IL-17 水平比较,结果见表 1。

与发病 24 h 内比较,脑梗死组患者第 14 天的 NIHSS 评分降低,与 FⅩⅢ水平下降呈正相关(*r* = 0.33);与 IL-17 水平下降呈正相关(*r* = 0.31),结果见表 2。

3 讨论

脑梗死又称缺血性脑卒中,是严重威胁人类生命和健康的三大疾病之一,具有高发病率、高致残率、高病死率等特点。脑梗死最常见于脑血栓形

表 1 各脑梗死组 FⅩⅢ、IL-17 水平比较

$\bar{x} \pm s$

时间	大梗死组(<i>n</i> = 8)	中梗死组(<i>n</i> = 15)	小梗死组(<i>n</i> = 27)	对照组(<i>n</i> = 20)
FⅩⅢ/(μg · ml ⁻¹)				
24 h	25.34 ± 8.26 ²⁾³⁾	14.68 ± 6.21 ¹⁾	11.31 ± 4.25 ¹⁾	
第 3 天	22.20 ± 7.39 ³⁾	12.49 ± 5.51	10.42 ± 3.79	5.61 ± 2.13(第 1 次标本)
第 7 天	15.33 ± 4.94 ³⁾	10.87 ± 3.26	9.85 ± 3.52	
第 14 天	10.24 ± 2.83 ³⁾	8.03 ± 2.87	6.89 ± 2.56	5.54 ± 2.04(第 2 次标本)
IL-17/(pg · ml ⁻¹)				
24 h	356.2 ± 125.4 ²⁾³⁾	159.5 ± 72.3 ¹⁾	79.8 ± 27.7 ¹⁾³⁾	
第 3 天	340.3 ± 132.3 ³⁾	162.2 ± 75.3	77.4 ± 28.3	44.2 ± 10.1(第 1 次标本)
第 7 天	108.1 ± 37.5 ³⁾	75.6 ± 26.9	62.5 ± 18.1	
第 14 天	85.2 ± 19.2 ³⁾	69.5 ± 11.9	60.6 ± 12.4	45.0 ± 10.3(第 2 次标本)

与对照组比较,¹⁾ *P* < 0.05,²⁾ *P* < 0.01;与小梗死组比较,³⁾ *P* < 0.05。

表 2 各组脑梗死患者发病 24 h 内和第 14 天的 NIHSS 评分与 FXⅢ、IL-17 变化比较 $\bar{x} \pm s$

组别	FXⅢ /($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	IL-17 /($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)	NIHSS 评分	显著进步 /例(%)	进步/例(%)	无变化/例(%)
大梗死组						
发病 24 h	25.34 $\pm$ 8.26	356.2 $\pm$ 125.4	36 $\pm$ 6			
第 14 天	10.24 $\pm$ 2.83	85.2 $\pm$ 19.2	25 $\pm$ 5	2(25.0)	2(25.0)	1(12.5)
中梗死组						
发病 24 h	14.68 $\pm$ 6.21	159.5 $\pm$ 72.3	21 $\pm$ 7			
第 14 天	8.03 $\pm$ 2.87	69.5 $\pm$ 11.9	12 $\pm$ 5	9(60.0)	3(20.0)	2(13.3)
小梗死组						
发病 24 h	11.31 $\pm$ 4.25	79.8 $\pm$ 27.7	8 $\pm$ 7			
第 14 天	6.89 $\pm$ 2.56	60.6 $\pm$ 12.4	6 $\pm$ 4	22(81.5)	5(18.5)	0(0.0)

成,指脑动脉主干或其皮层支因动脉粥样硬化及各类动脉炎等病变,导致血管的管腔狭窄和闭塞进而发生血栓形成,造成局部脑组织缺血、缺氧,软化坏死而出现神经系统症状和体征。

FXⅢ是一种转谷氨酰胺酶,主要由肝细胞合成,以酶原形式存在于血液中循环,它使肽链间赖氨酸残基上的ε氨基与谷氨酰胺残基上的γ酰胺基连结成新的肽键,其催化可溶性纤维蛋白单体(sFM)分子间的交联反应。大量研究表明,脑梗死患者血液呈高凝状态^[1-3]。FXⅢ水平增高,其交联纤维蛋白单体作用增强,对纤溶酶的抵抗力增强,更容易发生脑微血管栓塞,使脑部缺血、缺氧、神经元损伤更严重。FXⅢ水平越高,脑梗死发病率就越高,病情也越严重,预后也越差。高FXⅢ浓度是脑梗死发生及预后不良的原因之一。

IL-17 是前炎症细胞因子,由活化 CD4⁺ 记忆 T 细胞分泌,其靶细胞广泛,受体为 IL-17RA 和 IL17RC,其受体结合后通过信号转导介导炎症性反应,在多种自身免疫疾病和炎症性疾病中发挥关键作用。IL-17 主要生物学活性:激活 NF-κB;诱导成纤维细胞 IL-6、IL-8、GM-CSF 和 PGE2 的分泌和 ICAM1 表达;协同刺激活化的 T 细胞增殖。国内外的研究证实^[4-6],大鼠大脑中动脉闭塞后 1 h IL-17 即轻度增高,缺血后 6 d 时达高峰。IL-17 mRNA 表达上调可诱导 IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α 和 ICAM-1 表达^[7-8],随着脑微血管栓塞,炎症加重,IL-17 应激性增高,与多种细胞因子产生协同作用以放大炎症反应,脑部缺血、缺氧加重。IL-17 水平越高,脑梗死病情也越严重,预后也越差。脑梗死发病初期 IL-17 水平上升幅度是判断梗死病情严重程度实验指标,IL-17 水平下降趋势是判断梗死预后的实验指标之一。

本研究显示:随着脑梗死病情好转,第 3 天、第 7 天、第 14 天 FXⅢ、IL-17 水平有下降趋势($P>0.05$)。随着脑梗死患者病程及治疗的进展,患者

的凝血与纤溶之间存在平衡。随着凝血消耗的增加,FXⅢ水平下降,下降水平与脑梗死体积大小呈正相关($r=0.33$);IL-17 水平在梗死发生 3 d 后下降趋势明显,当脑梗死患者炎症反应减轻,IL-17 水平也随之下降,诱导细胞因子也相应减少,从而减轻对脑组织损伤,与脑梗死体积大小呈正相关($r=0.31$)。

综上所述,早期降低脑梗死患者血浆 FXⅢ高浓度水平,有效阻断 IL-17 损伤性诱导细胞因子产生,对预防和治疗脑梗死具有重要的临床意义,FXⅢ和 IL-17 的监测可能会成为未来治疗和预防脑梗死的新靶点。

参考文献

[1] 张蓓蓓,齐杰玉. 急性脑梗死患者血浆纤维蛋白原和 D-二聚体水平的变化[J]. 中国动脉硬化杂志,2009,17(4):321-322.

[2] 何爱丽,刘捷,陈银霞,等. 急性脑梗死患者凝血象改变[J]. 实用老年医学,2001,15(6):302-303.

[3] 张晓光,陈雪,胡晓颖. 出血性脑梗死 78 例临床分析[J]. 山东医药,2009,49(1):65-66.

[4] 梁庆成,马春丽,杨春晓. 白细胞介素 17 在神经系统疾病中的作用[J]. 国际脑血管病杂志,2006,14(3):224-227.

[5] 张喆,李国忠,丁兆明,等. 白细胞介素 17 及其受体在脑缺血损伤中作用的初步研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2009,26(6):653-656.

[6] WITOWSKI J, KSIAZEK K, JORRESA, et al. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses[J]. Cell Mol Life Sci, 2004, 61: 567-579.

[7] KAWAGUCHIM, ADACHIM, ODA N, et al. IL-17 cytokine family[J]. Allergy Clin Immunol, 2004, 114: 1265-1273.

[8] HUANG S H, FRYDAS S, KEMPURAJ D, et al. Interleukin-17 and the interleukin-17 family member network[J]. Allergy Asthma Proc, 2004, 25: 17-21.

(收稿日期:2013-03-25)