

血清 S100B、MMP-2 及炎症标志物测定在氯吡格雷治疗急性缺血性脑卒中的临床意义

曹 颖,朱巧谋,范银银,孟婷婷(苏州大学附属第二医院检验科,苏州 215006)

【摘要】 目的 探讨血清中 S100B、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和血清炎症标志物水平与急性缺血性脑卒中的相关性及其在氯吡格雷治疗急性缺血性脑卒中的临床意义。**方法** 选择该院 2011 年 7 月至 2013 年 12 月收治的诊断急性缺血性脑卒中的患者 134 例,按照治疗方式不同将所有患者分为观察组(72 例)和对照组(62 例)。观察组患者给予常规治疗联合氯吡格雷治疗,对照组患者给予常规治疗联合阿司匹林治疗,对比观察两组患者的疗效,治疗前后的神经功能缺损程度评分,以及血清 S100B、MMP-2 和血清炎症标志物水平,同时进行相关性分析。**结果** 观察组患者的治疗总有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),同时两组患者经过治疗后神经功能缺损程度评分均明显下降,同时治疗后 7 d 及治疗后 14 d 观察组患者的评分均明显低于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);经过治疗两组患者的指标均有所降低,其中观察组患者治疗后各指标均明显低于治疗前,而对照组患者的炎症指标水平也明显低于治疗前,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),但 S100B 及 MMP-2 与治疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$),同时,治疗后观察组患者的各项指标均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);经过 Pearson 相关分析发现,患者治疗前后的神经功能缺损评分与血清中 S100B、MMP-2、hs-CRP、IL-6、PS 等水平呈负相关。**结论** 氯吡格雷对急性缺血性脑卒中患者具有明显临床效果,同时能够对患者血清中的 S100B、MMP-2 水平及炎症因子的表达产生影响。

【关键词】 缺血性脑卒中; 氯吡格雷; S100B; 基质金属蛋白酶-2; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.18.024 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)18-2710-03

Clinical significance of S100B, MMP-2 and inflammatory markers determination in clopidogrel treatment of acute ischemic stroke CAO Ying, ZHU Qiao-mou, FAN Yin-yin, MENG Ting-ting (Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital, Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215006, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum S100B, MMP-2 and serum inflammatory marker levels with acute ischemic stroke and its clinical significance in clopidogrel treatment of acute ischemic stroke. **Methods** 134 cases of acute ischemic stroke in our hospital from July 2011 to December 2013 were divided into the observation group(72 cases) and the control group(62 cases) according to the different treatment modes. The observation group was given the conventional therapy combined with clopidogrel treatment, while the control group was given the conventional therapy combined with aspirin treatment. The curative effects, neurological function defect degree scores before and after treatment, serum S100B, MMP-2 and serum inflammatory marker levels were compared between the two group. Meanwhile the correlation analysis was performed. **Results** The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group with statistically significant difference ($P < 0.05$), meanwhile the neurological deficit degree scores after treatment in the two groups were significantly decreased, moreover which on 7, 14 d after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the indexes levels after treatment in the two groups were decreased, but the levels of various indexes after treatment in the observation group were significantly lower than those before treatment, while the levels of inflammatory markers in the control group were significantly lower than those before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), but the S100B and MMP-2 levels had no statistically significant differences between before and after treatment ($P > 0.05$), the levels of indexes after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group with statistically significant difference ($P < 0.05$); the Pearson correlation analysis showed that the nerve function defects scores before and after treatment were negatively correlated with serum S100B, MMP-2 and the inflammatory markers of hs-CRP, IL-6 and PS. **Conclusion** Clopidogrel has significantly clinical effect in treating acute ischemic stroke, also can has the influence on the serum S100B and MMP-2 levels, and the expression of inflammatory cytokines.

【Key words】 ischemic stroke; clopidogrel; S100B; MMP-2; inflammatory factor

脑梗死又称为缺血性脑卒中,是临床上的常见病,并且发病率随着人口老龄化的发展明显升高,严重影响了患者的生命安全,虽然随着影像学的发展进步,对于脑血管疾病的诊治

有了较大帮助,但是由于脑组织对缺血缺氧状态较为敏感,急性脑梗死仍是致死率较高的脑血管疾病^[1]。近些年,脑组织损伤后释放的神经化学物质成为了医学者关注的对象,其中

S100B 蛋白作为神经胶质的标志性物质,并且在神经胶质细胞受损后可以通过血脑屏障,而基质金属蛋白酶-2(MMP-2)参与了脑组织损伤后的脑出血、脑水肿、白细胞浸润等病理过程,同时有研究显示,急性脑卒中患者脑损伤后血清内的炎性标志物水平明显升高,并且能够作为指导脑卒中诊断的有效指标^[2]。氯吡格雷是抗血小板凝集的药物,对于缺血性脑卒中有较好的临床效果,同时具有一定的抗炎作用。本研究对氯吡格雷治疗急性缺血性脑卒中患者时的血清 S100B、MMP-2 和血清炎性标志物的变化情况进行了探究,旨在探讨血清 S100B、MMP-2 及炎性标志物测定在氯吡格雷治疗急性缺血性脑卒中的临床意义及相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机抽取本院 2011 年 7 月至 2013 年 12 月收治的诊断急性缺血性脑卒中的患者 134 例,所有患者均由 CT 或 MRI 检查后确诊,符合 2010 版《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》相关诊断标准,同时排除合并肝肾等器官功能不全、胃溃疡、活动性出血及血液系统疾病的患者。本次研究获得医院伦理委员会的批准,并获得患者及家属的知情同意。按照不同治疗方法将患者分为观察组(72 例)和对照组(62 例),观察组中男 39 例,女 33 例,年龄为 49~76 岁,平均(61.8±6.3)岁,其中合并高血压 41 例,合并糖尿病 31 例,合并高血脂 26 例;对照组中男 35 例,女 27 例,年龄为 47~72 岁,平均(60.3±5.8)岁,其中合并高血压 38 例,合并糖尿病 26 例,合并高血脂 21 例;两组患者的性别、年龄、基础疾病等情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者入院后均给予控制颅内压、营养脑细胞、改善脑循环、常规治疗,并根据基础疾病或主要症状进行降压、降糖、降脂等针对性治疗,对照组患者给予拜耳医药保健有限公司生产的拜阿司匹林(阿司匹林肠溶片),每次 100 mg,每天 1 次,共治疗 4 周;观察组患者在对照组患者的治疗基础上给予赛诺菲安万特(杭州)制药有限公司生产的硫酸氯吡格雷片治疗,每次 75 mg,每天 1 次,共治疗 4 周;治疗过程中密切观察两组患者的凝血功能。

1.2.2 检查方法 两组患者均分别于治疗前、治疗后采集 3 管空腹静脉血,每管 5 mL,采用 3 000 r/min 的转速离心 10 min,分离血清,分别进行超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)及 P 选择素(PS)等炎性标志物,以及 S100B、MMP-2 的测定,其中 IL-6、PS、MMP-2、S100B 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,而 hs-CRP 采用免疫比浊法测定,所有试剂盒均采用上海恒远生物科技有限公司生产,仪器采用北京普朗新技术有限公司生产的酶联免疫检测仪,操作步骤严格按照说明书进行,并严格进行质量控制。

1.3 评价指标 观察对比患者治疗前后的 S100B、MMP-2、

hs-CRP、IL-6、PS 等指标,同时采用脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表在治疗前和治疗后 7 d、治疗后 14 d 时对患者进行评价。同时根据评分情况对患者的治疗效果进行评价,其中痊愈为评分下降大于 90%;显效为评分下降大于 45%~90%;有效为评分下降大于或等于 18%~45%;无效为评分下降小于 18%,其中总有效率为(痊愈+显效+有效)/总数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对本次研究中的数据进行处理分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以 % 表示,采用 χ^2 检验;对相关性数据采用 Pearson 相关分析;检验水准设定为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果对比分析 观察组患者的治疗总有效率为 93.1%,对照组患者为 72.6%,观察组患者的治疗总有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=11.42, P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的治疗效果对比[n(%)]						
组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	72	32(44.4)	22(35.6)	13(18.1)	5(6.9)	67(93.1)*
对照组	62	16(25.8)	18(29.0)	11(17.7)	17(27.4)	45(72.6)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后的神经功能缺损程度评分对比分析 两组患者治疗前评分对比差异无统计学意义($P>0.05$),而经过治疗后神经功能缺损程度评分均有显著的下降,同时治疗后 7 d 及治疗后 14 d 观察组患者的评分均显著低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的神经功能缺损程度评分对比($\bar{x} \pm s$,分)						
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d	<i>F</i>	<i>P</i>
观察组	72	21.14±6.37	16.14±5.88	12.37±5.34	6.71	<0.05
对照组	62	20.95±6.81	18.06±5.92	16.41±5.47	3.48	<0.05
<i>t</i>		0.28	9.34	13.25		
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05		

2.3 两组患者治疗前后的各指标水平对比分析 治疗后,两组患者的指标水平均有所降低,其中观察组患者治疗后各指标均明显低于治疗前,而对照组患者的炎性指标水平也明显低于治疗前,差异均具有统计学意义($P<0.05$),但 S100B 及 MMP-2 水平与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$),同时治疗后观察组患者的各项指标水平均明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后的各指标水平对比($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	时间	S100B(g/L)	MMP-2(g/L)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(g/L)	PS(ng/mL)
观察组	72	治疗前	0.19±0.06	175.6±0.8	6.35±3.12	13.79±7.76	13.88±6.31
		治疗后	0.13±0.02*#	151.5±1.1*#	2.19±1.57*#	8.74±4.12*#	8.36±5.13*#
对照组	62	治疗前	0.20±0.07	173.6±0.9	6.51±3.56	13.56±7.69	13.75±6.65
		治疗后	0.18±0.03	168.7±1.3	4.27±2.05*	9.67±4.883*	9.71±4.98*

注:与同组治疗前相比,* $P<0.05$;与对照组同时间相比,# $P<0.05$ 。

2.4 相关性分析 经过 Pearson 相关分析发现,患者治疗前后的神经功能缺失评分与血清中 S100B、MMP-2 和 hs-CRP、IL-6、PS 等炎性标志物水平呈负相关($r=0.53、0.59、0.74、0.68、0.71, P<0.05$)。

3 讨论

急性缺血性脑卒中是中老年的常见疾病,主要是以动脉粥样硬化性病变为病理基础,其中血小板黏附聚集释放、炎症因子的生成、血栓形成等是其发生、发展的重要因素。而目前的临床治疗,在常规基础治疗外通常给予抗血小板药物,在抑制动脉粥样硬化进展、稳定斑块的同时抑制炎症因子也是重要的手段^[3-4]。

S100B 蛋白存在于脑干感觉神经细胞、中枢神经胶质细胞等细胞内,主要调节神经元分化、细胞内过程、钙离子平衡等,是一种重要的胶质细胞与神经元的中介物质。在脑损伤时,其适量表达能够为脑组织提供保护,而过量表达会导致神经系统功能紊乱,造成进一步恶化^[5-6]。同时有研究证明,S100B 浓度的高低与疾病的严重程度相关,梗死面积越大、损伤越严重,其血清内 S100B 水平越高,其预后越差^[7]。这主要是患者的病情越严重,梗死灶越大,导致脑组织缺血缺氧越严重,因此加速了神经细胞的损伤以及 S100B 的合成,而高浓度的 S100B 导致患者的神经功能进一步受损^[8]。

MMP-2 是一种能够分解细胞外基质的蛋白酶,主要是能够重塑或降解细胞外基质,维持细胞外基质的平衡,正常机体内其表达极少,而在细胞受到损伤时表达显著升高。有研究显示,MMP-2 在脑梗死后水平显著升高,主要是对脑血管周围的纤粘连蛋白、明胶原等物质进行降解,从而引起继发性病理损伤^[9-10]。

hs-CRP 是机体内急性期的反应蛋白,在组织损伤或急性炎症反应时表达显著升高,而 IL-6 是内皮细胞和淋巴细胞所产生的炎性标志物,并且 hs-CRP 的合成释放与 IL-6 的调节作用相关^[11]。有研究发现,脑卒中患者急性期时 IL-6 与 hs-CRP 的水平均显著升高,并且与脑卒中严重程度有联系^[12]。而 PS 在动脉粥样硬化中能够介导内皮细胞和血小板及白细胞的黏附作用,血小板活化时水平显著升高,也是动脉粥样硬化中的重要炎性物质^[13]。

本次研究通过氯吡格雷对患者进行了治疗,氯吡格雷是血小板受体拮抗剂,能够选择性、不可逆地抑制二磷酸腺苷受体,能够与其结合而抑制依赖性糖蛋白受体复合物的激活,从而抗血小板聚集、活化^[14]。有大量的研究显示,氯吡格雷治疗脑卒中有较好的临床效果同时安全性高^[15]。而在本次研究中发现,观察组患者的神经功能评分显著降低,并且明显低于对照组患者,表明疗效优于阿司匹林。同时急性脑卒中患者血清中 S100B、MMP-2 和 hs-CRP、IL-6、PS 等指标水平均显著升高,表明在脑组织损伤中,除了相关神经胶质细胞的相关标志物有所升高,炎性介质水平也有显著升高。而经过治疗患者血清中 S100B、MMP-2 和血清炎性标志物的水平均显著降低,说明氯吡格雷在抗血小板凝集的同时能够产生较强的抑制炎症反应的效果。并且经过 Pearson 相关分析发现,患者治疗前后的神经功能缺失评分与血清中 S100B、MMP-2 和 hs-CRP、IL-6、PS 等炎性标志物水平呈负相关,提示脑卒中患者损伤的严重程度与各指标水平具有相关性,能够作为急性缺血性脑卒中诊断治疗的参考指标。

综上所述,氯吡格雷用于治疗急性缺血性脑卒中疗效好,安全性高,主要的作用机制可能与降低血清中 S100B、MMP-2

水平,抑制动脉粥样硬化发展及稳定斑块等作用相关,并且与具有显著的抑制炎症反应的作用密切相关。

参考文献

- [1] 张绿明,杨旭,杜继臣. 脑损伤标志物与急性缺血性脑卒中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2013, 9(36): 54-56.
- [2] 崔庆宏,陈慧,张拥波,等. 急性缺血性脑卒中治疗新探索[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 10(23): 1879-1881.
- [3] 李凤莲,杜丽新,李书清,等. 急性脑梗死患者血清超敏 C 反应蛋白和白细胞介素 10 水平变化及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(8): 957-958.
- [4] 孙耀峰,孙荣同,孙大林,等. 急性脑梗死患者血清 S100 β 蛋白含量的变化及意义研究[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(14): 1731-1732.
- [5] 樊云峰. 超敏 C 反应蛋白与急性缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 临床荟萃, 2010, 12(4): 339-340.
- [6] 王鹏飞,赵仁亮,徐爱敏,等. S-100b 蛋白神经元特异性烯醇化酶与进展性卒中的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(10): 11-13.
- [7] 刘丹,王亚春,孙洪英,等. MMP-2、MMP-9 基因多态性与缺血性脑卒中临床分型及预后[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(7): 3-5.
- [8] Najjar S, Pearlman DM, Devinsky O, et al. Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence[J]. J Neuroinflamm, 2013, 10(1): 142-143.
- [9] 耿洁,赵建国,张琦,等. 急性脑梗死患者两种证型血浆同型半胱氨酸与超敏 C 反应蛋白的检测及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(20): 2701-2702.
- [10] 朱卫香,刘彦敏,韩亚军,等. 缺血性脑卒中患者血清 MMP-9、hs-CRP 与脑梗死体积及神经功能缺损的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(4): 341-343.
- [11] Yang M, Wei X, Li J, et al. Changes in host blood factors and brain glia accompanying the functional recovery after systemic administration of bone marrow stem cells in ischemic stroke rats [J]. Cell Transplant, 2010, 19 (9): 1073-1084.
- [12] 乔伟,王淑贞,庞珂,等. 氯吡格雷对急性缺血性脑卒中患者血清炎性标志物的影响[J]. 山东医药, 2012, 52(5): 92-93.
- [13] Jiang Y, Wei N, Lu T, et al. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats[J]. Neuroscience, 2011, 172(15): 398-405.
- [14] 汤菲,安黎云,贾志然. 动态观察急性脑梗死患者血清 S100B 蛋白的表达与神经功能缺损程度的关系[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(16): 2216-2217.
- [15] Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells[J]. J Leuk Biol, 2010, 87(5): 779-789.