

· 临床探讨 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.031

IL-1 β 、IL-17 及凝血指标在脑卒中患者血液中的变化及意义

彭永平¹, 吉茂礼^{2 Δ}

1. 西安航天总医院, 陕西西安 710100; 2. 陕西省商洛市中心医院, 陕西商洛 726000

摘要:目的 探讨白细胞介素(IL)-1 β 、IL-17 及凝血指标在脑卒中患者血液中的变化及临床意义。方法 选择 2018 年 1—12 月在西安航天总医院神经内科就诊的 126 例脑卒中患者为研究对象, 包括 80 例缺血性脑卒中患者和 46 例出血性脑卒中患者。同时, 在体检中心选择 90 例健康体检者作为健康对照组。比较 3 组的凝血指标[凝血因子 FXIII (F XIII)、D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)、抗凝血酶(AT)及血浆中纤溶酶原(PLG)]及 IL-1 β 、IL-17 水平。结果 缺血性脑卒中组和出血性脑卒中组患者的 PLG 水平低于健康对照组, FIB、D-二聚体、IL-1 β 及 IL-17 水平高于健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 出血性脑卒中组患者的 D-二聚体、IL-1 β 及 IL-17 水平高于缺血性脑卒中组患者, 出血性脑卒中组患者的 F XIII 水平低于健康对照组和缺血性脑卒中组, 缺血性脑卒中组患者的 F XIII 水平高于健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 F XIII 、FIB、D-二聚体、PLG、IL-1 β 及 IL-17 水平在脑卒中患者及健康对照者中有明显差异, 其中 F XIII 、D-二聚体、IL-1 β 、IL-17 在不同类型脑卒中患者中有明显差异, 可作为脑卒中诊断和分类鉴别的重要指标。

关键词:脑卒中; 凝血因子 FXIII ; 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-17; D-二聚体

中图分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)22-3338-03

近年来, 我国脑卒中的发病率和致残率显著升高, 据统计, 脑卒中每年新发病例高达 200 万, 严重威胁人们的生命健康^[1]。脑卒中还影响患者的日常生活, 使生存质量严重降低。诸多因素均可导致脑卒中的发生, 例如血压的波动、血糖的升高、脑血管病变等, 其中, 脑血管病变是最主要的因素。探讨影响脑血管早期病变、进展的生物标志物具有非常重要的临床意义, 这有助于识别危险因素, 寻找干预靶点, 延缓疾病进展, 降低脑卒中的致残率^[2]。初步的研究证实, 炎症因子及凝血指标在脑血管疾病的发生、发展过程中发挥着十分重要的作用。有研究报道, 凝血因子 FXIII (F XIII)与脑血管疾病的进展有关^[3]。炎症因子[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-17]作为免疫应答介质, 可损伤血管内皮细胞及神经细胞, 导致脑卒中患者的病情恶化^[2-3]。本研究采用病例对照的研究方法探讨了 IL-1 β 、IL-17 及凝血指标在脑卒中患者血液中的变化, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1—12 月在西安航天总医院神经内科就诊的 126 例脑卒中患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄不少于 50 周岁;(2)住院医师根据脑卒中诊断标准^[4], 结合影像学检查及临床表现确诊患者为脑卒中;(3)发病 2 d 以内。排除标准:(1)合并影响炎症水平的疾病, 例如糖尿病足、肺炎等;(2)近期有发热症状;(3)由于外伤、脑肿瘤导致的脑卒中;(4)凝血功能异常;(5)入院前 3 d 内服用影响凝血功能的药物(如阿司匹林、氯吡格雷)。126 例患者根据病情分为缺血性脑卒中组 80 例和出血性脑卒中组 46 例。缺血性脑卒中组男 43 例, 女 37 例; 年龄

51~75 岁, 平均(63.12 \pm 8.75)岁; 体质指数(BMI)为(25.98 \pm 3.46)kg/m²; 大动脉粥样硬化 42 例, 心源性栓塞 19 例, 腔隙性脑梗死 13 例, 其他 6 例。出血性脑卒中组男 25 例, 女 21 例; 年龄 53~76 岁, 平均(62.96 \pm 6.36)岁; BMI 为(26.04 \pm 4.05)kg/m²; 脑出血 31 例, 蛛网膜下腔出血 15 例。同时, 在该院体检中心选择 90 例健康体检者纳入健康对照组, 纳入标准:(1)年龄不少于 50 岁;(2)常规检查结果显示炎症指标(C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α)及凝血功能[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、血小板计数(PLT)]均在正常范围内;(3)无心血管疾病及肿瘤病史。健康对照组中男 50 例, 女 40 例; 年龄 52~74 岁, 平均(62.79 \pm 7.06); BMI 为(26.05 \pm 4.67)kg/m²。本研究经医院伦理委员会同意后开展。缺血性脑卒中组、出血性脑卒中组及健康对照组的性别构成、年龄、BMI 比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 使用 3.2% 枸橼酸钠抗凝真空采血管及含肝素钠的抗凝真空采血管采集受试者的血液标本, 采血量均为 3 mL。将血液标本置于离心机中以 2 000 r/min 的转速离心 10 min, 从这两个采血管中各分离出 1 mL 血浆置于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。枸橼酸钠抗凝血浆用于检测受试者血液中的凝血指标水平, 肝素钠抗凝血浆用于检测受试者的炎症因子水平。所有患者均在入院 24 h 内, 健康体检者于体检时完成标本采集及检测。

1.2.2 指标检测 本研究选取的炎症因子主要包括 IL-1 β 、IL-17, 凝血指标包括 F XIII 、纤维蛋白原(FIB)、

D-二聚体、抗凝血酶(AT)及血浆中纤溶酶原(PLG)。炎症因子的检测采用固相竞争酶联免疫吸附技术,试剂、耗材均由杭州联科生物技术股份有限公司提供。使用 ACLTOP 全自动凝血仪检测受试者的凝血指标水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件对数据进行统计分析。正态分布的计量变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,非正态分布的计量变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组凝血指标水平比较 出血性脑卒中组患者的 FⅢ及 PLG 水平均显著低于健康对照组 ($P <$

0.05),缺血性脑卒中组患者的 FⅢ水平高于健康对照组 ($P < 0.05$),PLG 水平显著低于健康对照组 ($P < 0.05$)。出血性脑卒中组及缺血性脑卒中组患者的 FIB 及 D-二聚体水平显著高于健康对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。出血性脑卒中组患者的 D-二聚体水平显著高于缺血性脑卒中组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组 AT 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组炎症因子水平比较 缺血性脑卒中组及出血性脑卒中组患者的 IL-1 β 及 IL-17 水平显著高于健康对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。出血性脑卒中组患者的 IL-1 β 及 IL-17 水平显著高于缺血性脑卒中组患者,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组凝血指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FⅢ($\bar{x} \pm s, \%$)	FIB($\bar{x} \pm s, g/L$)	D-二聚体	AT($\bar{x} \pm s, \%$)	PLG($\bar{x} \pm s, \%$)
				[$M(P_{25}, P_{75}), ng/mL$]		
缺血性脑卒中组	80	109.54 \pm 10.23*	3.56 \pm 0.25*	0.27(0.11,0.62)*	90.73 \pm 11.35	80.53 \pm 9.84*
出血性脑卒中组	46	74.24 \pm 13.58*#	3.32 \pm 0.24*	0.62(0.13,1.12)*#	92.46 \pm 14.56	74.75 \pm 10.43*
健康对照组	90	97.03 \pm 12.45	2.79 \pm 0.27	0.05(0.02,0.08)	94.56 \pm 10.57	87.56 \pm 12.48

注:与健康对照组相比,* $P < 0.05$;与缺血性脑卒中组相比,# $P < 0.05$

表 2 3 组炎症因子水平比较 [$M(P_{25} \sim P_{75}, pg/mL)$]

组别	n	IL-1 β	IL-17
缺血性脑卒中组	80	27.16(19.58,35.87)*	78.19(57.79,96.63)*
出血性脑卒中组	46	32.87(24.55,42.68)*#	89.98(63.69,100.52)*#
健康对照组	90	15.17(9.68,21.82)	18.25(15.86,20.62)

注:与健康对照组相比,* $P < 0.05$;与缺血性脑卒中组相比,# $P < 0.05$

3 讨论

脑卒中是中老年人常见的心血管疾病之一,分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中。因脑卒中的发病率及致残率较高,该病的预防和治疗已成为医疗领域关注的热点。动脉粥样硬化是脑卒中常见的病理学及病因学机制。诸多研究证实,凝血指标的变化及炎症因子水平的升高与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关。因此,探讨凝血指标、炎症因子在脑卒中患者血液中的变化具有重要的临床意义。

FⅢ、FIB、D-二聚体、AT 及 PLG 是反映个体凝血功能的重要因子。FⅢ是一种在肝脏生成的转谷氨酰胺酶,在循环系统中常以酶原的形式存在,其作用是催化可溶性纤维蛋白单体分子间的交联反应。研究表明,FⅢ与脑卒中的发生、发展及预后均有着密切的关系^[5]。FⅢ在凝血过程的终末阶段发挥效应,FⅢ水平降低时表现为不稳定的纤维蛋白凝块形成,易引发出血,即有可能发生出血性脑卒中。当 FⅢ水平升高时,纤溶酶降解纤维蛋白的能力降低,致使血液处于高凝状态,继而诱发血栓,即有可能发生缺血性脑卒中,使脑组织进一步缺血、缺氧。出血性脑卒中发生时,机体会消耗一部分的 FⅢ,其水平低于健康对照者^[6]。本研究结果显示,出血性脑卒中组患者的 FⅢ水平 [(74.24 \pm 13.58)%] 低于健康对照组 [(97.03 \pm

12.45)%],缺血性脑卒中组患者的 FⅢ水平 [(109.54 \pm 10.23)%] 高于健康对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),这与卫锐等^[7]的结论一致。有研究证实,FⅢ水平与脑组织梗死灶、神经损伤及患者的康复情况相关^[8],未来可拓宽其在生物学领域与影像学方面的研究^[9]。

FIB 是由肝细胞合成的一种蛋白质,能够促进凝血功能的激活,以及脑血管血栓的形成,是血浆中含量最高的凝血因子。AT 为一种丝氨酸蛋白抑制物,可灭活多种凝血因子,是对抗血栓形成的重要物质,在脑血栓形成时,其含量会相对降低。在本研究中,两组脑卒中患者的 FIB 水平较健康对照组升高 ($P < 0.05$),而 AT 水平较健康对照组略有降低,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),这说明 FIB 在预测和诊断脑血管疾病方面更具一定的参考价值。

D-二聚体是交联纤维蛋白的降解产物,当继发性纤溶亢进或血栓形成时,D-二聚体的水平往往会升高。本研究发现,缺血性脑卒中组患者的 D-二聚体水平高于健康对照组,此结果提示,与健康对照者相比,缺血性脑卒中患者有着更高的 D-二聚体水平。出血性脑卒中患者的 D-二聚体水平高于缺血性脑卒中患者,这提示相较于缺血性脑卒中,出血性脑卒中患者更容易发生纤溶亢进。未来可在这一方面进行更深入的探讨。D-二聚体水平的变化可以间接预测脑卒中的进展趋势,这与国外学者 HAHN 等^[10]的结论一致。缺血性脑卒中及出血性脑卒中患者的 PLG 水平低于健康对照者,这提示 PLG 水平的降低可以间接预测脑卒中的发生、发展,这与 MARTIN-FERNANDEZ 等^[11]的结论一致。

IL-1 β 、IL-17 是常见的免疫应答介质,在继发性

损伤的过程中发挥重要功能,可修复损伤的神经元。本研究结果证实,缺血性脑卒中及出血性脑卒中患者的 IL-1 β 及 IL-17 水平高于健康对照者。推测原因可能与脑卒中患者脑血管异常,血液流速低且易伴发血栓,血管内皮损伤,激发炎症有关。未来可针对此现象验证抗感染药物是否有助于改善脑卒中患者的病情。而在姜文理等^[6]的研究中也发现,脑卒中患者炎症因子水平升高,且 PLG 水平降低,D-二聚体水平升高。该研究认为在脑卒中患者中存在凝血因子紊乱及炎症状态,这与本研究结果基本一致。

综上所述,F VIII 、FIB、D-二聚体、PLG、IL-1 β 及 IL-17 检测对脑卒中具有较高的临床应用价值,可以早期辅助其他诊断方法更好地判断患者的疾病,其中,F VIII 、D-二聚体、IL-1 β 、IL-17 可以辅助判断脑卒中类型,有助于医师进行个体化治疗。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [2] 卢晓萍. 脑卒中患者凝血指标、炎症因子水平的变化情况及其关系研究[J]. 全科医学临床与教育, 2018, 16(3): 298-300.
- [3] KOBBERVIG C, WILLIAMS E. F VIII polymorphisms, fibrin clot structure and thrombotic risk[J]. Biophys Chem, 2004, 112(2/3): 223-228.

- [4] 陈艳, 胡发云, 吴波. 《中国脑血管疾病分类 2015》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(12): 865-868.
- [5] 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.
- [6] 姜文理, 金佩佩, 任懿倩, 等. 凝血因子 VIII 和细胞因子水平与脑卒中的相关性分析[J]. 检验医学, 2017, 32(6): 467-470.
- [7] 卫锐, 蒲传强. 血浆凝血因子 X III 、IL-17 水平与脑梗死相关性及其预后的研究分析[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(10): 1638-1641.
- [8] 韦深, 唐万兵, 李梅笑, 等. 血浆凝血因子 VIII 、IL-17 水平与脑梗死相关性及其预后的研究[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版), 2013, 26(6): 819-821.
- [9] 潘英武, 叶映月. 凝血功能和 D-二聚体在心脑血管病患者预后判断中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(16): 88-90.
- [10] HAHN C, HILL M D. Early anti-coagulation after ischemic stroke due to atrial fibrillation is safe and prevents recurrent stroke[J]. Can J Neurol Sci, 2015, 42(2): 1-4.
- [11] MARTIN-FERNANDEZ L, MARCO P, CORRALES I, et al. The unravelling of the genetic architecture of plasminogen deficiency and its relation to thrombotic disease[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 39255.

(收稿日期: 2019-02-26 修回日期: 2019-05-02)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 22. 032

凝血、纤溶与抗凝指标在慢性肝衰竭患者中的变化及相关性

蒋 雯, 郑泽美, 李 军 Δ
湖北省武汉市第三医院, 湖北武汉 430070

摘要:目的 探讨凝血、纤溶与抗凝指标在慢性肝衰竭患者中变化及相关性。方法 选取该院 2016 年 1 月至 2018 年 6 月收治的慢性肝衰竭患者 120 例纳入观察组, 并给予治疗。同期选择健康体检者 120 例纳入对照组。于观察组患者治疗前后, 健康体检者体检时清晨空腹抽取静脉血 3 mL, 分别检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D)、蛋白 C 活性(PC:A)、凝血酶原活动度(PTA)、凝血因子 V(FV)、人凝血因子 VII(FVII)、人凝血因子 VIII(FVIII)、抗凝血酶 III(AT-III)、血浆中纤溶酶原(PLG)水平, 分析以上指标的相关性。结果 治疗前观察组患者 PT、APTT、FVIII 水平高于对照组($P < 0.05$), PTA、FV、FVII 水平低于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组患者 PT、APTT、FVIII 水平低于治疗前($P < 0.05$), PTA、FV、FVII 水平高于治疗前($P < 0.05$)。治疗前观察组 PC:A 水平低于对照组($P < 0.05$), AT-III 水平高于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组 PC:A 水平较治疗前升高($P < 0.05$), AT-III 水平较治疗前降低($P < 0.05$)。治疗前观察组 D-D 水平高于对照组($P < 0.05$), PLG 水平低于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组 D-D 水平低于治疗前, 但高于对照组($P < 0.05$); PLG 水平高于治疗前, 但低于对照组($P < 0.05$)。FV 分别与 PT、PTA、APTT、PLG、PC:A 具有显著相关性($P < 0.05$), FVII 分别与 PTA、PT、APTT、PLG 分别与 AT-III、FV、FVIII、PTA、PT、APTT 具有显著相关性($P < 0.05$)。结论 慢性肝衰竭患者的凝血、纤溶与抗凝指标关系复杂, 治疗前后检测这些指标能有效指导诊断, 改善预后。

关键词: 凝血酶原时间; 活化部分凝血活酶时间; D-二聚体; 蛋白 C 活性; 凝血因子; 慢性肝衰竭

中图分类号: R575.3; R446.11+1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)22-3340-04

慢性肝衰竭是临床常见疾病^[1], 好发于中老年群体^[2], 无性别差异。研究发现, 慢性肝衰竭患者凝血

功能异常, 抗凝及纤溶系统存在明显异常^[3]。慢性肝衰竭患者预后较差, 及早发现和治疗是改善预后的有

Δ 通信作者, E-mail: 124326827@qq.com.