

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.10.006

血清 VILIP-1、尿酸、CRP、NSE 水平与脑梗死患者预后的关系研究

郑守冰, 林振中, 叶小香

广东省汕尾市第二人民医院/汕尾逸挥基金医院检验科, 广东汕尾 516600

摘要:目的 探讨血清视锥蛋白样蛋白-1(VILIP-1)、血尿酸(UA)、C反应蛋白(CRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)的水平与脑梗死患者预后的关系。方法 选取2018年11月至2019年4月该院收治的首次发病脑梗死患者90例为试验组,选取同期来该院体检的健康者90例为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血浆VILIP-1水平,酶法测定血清UA水平,免疫透射比浊法检测CRP水平,电化学发光法测定血清NSE水平。然后在患者接受治疗的第1天及第90天分别进行Rankin评分。结果 试验组患者血清VILIP-1、UA、CRP、NSE水平均明显高于对照组($P<0.05$);经统计学分析,随着脑卒中病情的加重及梗死面积的扩大,血清VILIP-1、UA、CRP、NSE水平升高($P<0.05$);预后良好的患者血清VILIP-1、UA、CRP、NSE水平明显低于预后不良的患者($P<0.05$);ROC曲线分析结果显示,VILIP-1的临界值、灵敏度和特异度分别为7.27 $\mu\text{g/L}$ 、0.835、0.807,UA的临界值、灵敏度和特异度分别为326.42 $\mu\text{mol/L}$ 、0.693、0.722,CRP的临界值、灵敏度和特异度分别为1.85 mg/L 、0.685、0.713,NSE的临界值、灵敏度和特异度分别为20.65 ng/L 、0.785、0.862,4项指标联合检测的曲线下面积最大,为0.922。结论 血清VILIP-1、UA、CRP、NSE异常表达参与了急性脑梗死发病过程,且与患者脑损伤严重程度、预后密切相关,早期联合检测可作为预测急性脑梗死预后的重要标志物。

关键词:视锥蛋白样蛋白-1; 血尿酸; C反应蛋白; 脑梗死; 神经功能缺损

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)10-1332-04

Study on relationship between serum VILIP-1, uric acid, CRP and NSE levels with prognosis in patients with cerebral infarction

ZHENG Shoubing, LIN Zhenzhong, YE Xiaoxiang

Department of Clinical Laboratory, Shanwei Municipal Second People's Hospital /

Shanwei Yihui Fund Hospital, Shanwei, Guangdong 516600, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between levels of serum visinin-like protein-1 (VILIP-1), serum uric acid (UA), C-reactive protein (CRP) and neuron-specific enolase (NSE) with the prognosis in the patients with cerebral infarction. **Methods** Ninety patients with first onset of cerebral infarction in this hospital from November 2018 to April 2019 were selected as the experimental group, and contemporaneous 90 healthy people undergoing the physical examination in this hospital were selected as the control group. The levels of plasma VILIP-1, serum UA, CRP and NSE were measured by adopting the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), immunoturbidimetry and electrochemiluminescence respectively. Then the Rankin scoring was conducted on 1, 90 d of treatment. **Results** The levels of serum VILIP-1, UA, CRP and NSE in the experimental group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$); the statistical analysis showed that with the aggravation of stroke and the expansion of infarction area, the levels of serum VILIP-1, UA, CRP and NSE were increased ($P<0.05$); the levels of serum VILIP-1, UA, CRP and NSE in the patients with good prognosis were significantly lower than those in the patients with poor prognosis after intervention ($P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the critical value, sensitivity and specificity of VILIP-1 were 7.27 $\mu\text{g/L}$, 0.835 and 0.807 respectively, which of UA were 326.42 $\mu\text{mol/L}$, 0.693 and 0.722 respectively, which of CRP were 1.85 mg/L , 0.685 and 0.713 respectively, which of NSE were 20.65 ng/L , 0.785 and 0.862 respectively, and the maximum area under the curve of 4-item combined detection was 0.922. **Conclusion** Abnormal expression of serum VILIP-1, UA, CRP and NSE is involved in the pathogenesis process of acute cerebral infarction, moreover their expressions are closely correlated with the severity of cerebral injury and prognosis. The early combined detection may serve as the important marker for predicting the prognosis of acute cerebral infarction.

Key words: cone-like protein-1; serum uric acid; C-reactive protein; cerebral infarction; neurological deficit

脑梗死是常见的脑血管疾病,主要特征为神经功能损伤^[1-2]。脑梗死发病后预后差,病死率高,因此,早期正确的病情评估及制订针对性的治疗方案意义重大,对患者预后积极影响。现阶段临床主要结合病史、体格检查及影像学检查等综合诊断及评估病情,存在延误病情的风险,一旦晚确诊可能发生患者致残或致死等不良结局^[3-5]。血清学指标是极敏感的指标,在多种疾病早期鉴别诊断中发挥重要作用,且具有检测方便的特点。因此,寻求敏感的血清学指标对脑梗死作出快速诊断,评估患者病情,监测患者预后具有重要价值。视锥蛋白样蛋白 1(VILIP-1)在脑部损伤及部分神经退行性疾病发病过程中有重要作用^[6]。C 反应蛋白(CRP)和血尿酸(UA)水平与脑卒中的发生、发展密切相关,而且与神经功能缺损程度一致^[7]。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是神经元标志酶,脑组织受损后的神经元可释放 NSE 入血,并与神经功能损伤程度具有相关性^[8]。为此,本研究探讨了血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平与脑梗死患者预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 11 月至 2019 年 4 月本院收治的 90 例脑梗死患者为试验组研究对象。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[9]中脑梗死的诊断标准,经头颅 CT、MRI 检查确诊;(2)首次发病者,发病后 48 h 内入院;(3)年龄≥18 岁,男女均可;(4)预计生存期≥6 个月;(5)自愿参与本研究。排除标准:(1)短暂性脑缺血发作,外伤所致脑梗死;(2)有精神疾病或认知障碍史;(3)既往有脑梗死病史;(4)不能配合检查,大动脉炎、脑血管畸形、动脉夹层、心源性栓塞、恶性肿瘤、严重肝肾损害、各种感染、严重贫血、周围血管闭塞性疾病和精神性疾病等患者;(5)有药物、酒精依赖史。试验组中男 53 例,女 37 例;年龄 34~72 岁,平均(55.92±6.03)岁;平均发病至入院时间(25.01±5.64)h;入院时根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[10]标准评定患者病情程度,其中 NIHSS 评分≤4 分作为轻度组(34 例),NIHSS 评分>4~20 分作为中度组(29 例),

NIHSS 评分>20 分评定为重度组(27 例);入院时根据颅脑 MRI 检查测定脑梗死面积,其中脑梗死灶最大层面直径<1.5 cm 为腔隙性梗死组(31 例),梗死灶最大层面直径 1.5~5.0 cm 为中等面积脑梗死组(43 例),梗死灶最大层面直径>5.0 cm 为大面积脑梗死组(16 例)。选取同期来院体检的健康者 90 例为对照组,其中男 57 例,女 33 例;年龄 33~69 岁,平均(54.87±5.98)岁。两组研究对象性别、年龄资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有患者入院后均给予对症支持治疗。试验组患者于入院次日清晨采集肘部静脉血 4 mL,注入 3 个抗凝管中,一管混匀后以 3 000 r/min 离心 10 min,分离的血浆标本冻存于-80℃冰箱,采用 ELISA 测定血浆 VILIP-1 水平,酶法测定血清 UA 水平,免疫透射比浊法检测 CRP 水平,电化学发光法测定血清 NSE 水平。另 2 管血送检验科进行常规检查。试验组患者于接受治疗第 1 天和第 90 天采用改良的 Rankin 量表(mRS)^[11]对患者功能恢复情况进行评定,mRS 0~2 分为预后良好,mRS 3~6 分为预后不良。对照组于查体时采集清晨空腹静脉血 4 mL,检测方法与试验组相同。

1.3 统计学处理 使用 SPSS19.0 软件进行处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 等级相关分析对病情严重程度与 VILIP-1、UA、CRP、NSE 的相关性进行分析。采用 ROC 曲线下面积(AUC)评估血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 对脑梗死预后的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平比较 试验组患者血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平均明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同神经功能损伤程度患者血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平比较 随着神经功能损伤程度的加重,脑梗死患者血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平升高($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组研究对象血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VILIP-1($\mu\text{g/L}$)	UA($\mu\text{mol/L}$)	CRP(mg/L)	NSE(ng/L)
试验组	90	9.41±1.23	388.72±64.83	5.65±1.62	35.35±4.73
对照组	90	1.06±0.28	295.36±44.34	2.50±0.74	4.02±1.28
<i>t</i>		62.796	11.277	16.779	60.656
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同脑梗死面积患者血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平比较 随着脑梗死面积的增加,脑梗死患者血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平升高($P<0.05$)。见表 3。

2.4 不同预后患者血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水

平比较 经评估,90 例脑梗死患者中预后良好 60 例,预后不良 30 例。预后良好的患者血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平明显低于预后不良的患者($P<0.05$)。见表 4。

表 2 不同神经功能损伤程度患者血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VILIP-1($\mu\text{g/L}$)	UA($\mu\text{mol/L}$)	CRP(mg/L)	NSE(ng/L)
轻度组	34	4.32±1.09	300.45±46.71	2.81±0.89	8.24±2.72
中度组	29	8.17±1.38	355.22±62.59	4.13±1.36	21.23±2.48
重度组	27	13.79±1.36	437.88±74.55	8.69±2.85	47.42±3.18
<i>F</i>		7.479	11.567	6.816	10.135
<i>P</i>		<0.001	0.001	0.002	<0.001

表 3 不同脑梗死面积患者血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VILIP-1($\mu\text{g/L}$)	UA($\mu\text{mol/L}$)	CRP(mg/L)	NSE(ng/L)
腔隙性梗死组	31	3.23±1.06	298.82±46.03	2.85±0.92	10.19±2.05
中等面积脑梗死组	43	7.06±1.09	357.06±67.31	4.36±1.35	22.65±3.11
大面积脑梗死组	16	14.40±1.54	442.43±76.51	9.17±2.88	35.14±3.06
<i>F</i>		5.849	13.806	6.372	10.494
<i>P</i>		0.004	<0.001	0.003	<0.001

表 4 不同预后患者血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平比较($\bar{x}\pm s$)

预后情况	<i>n</i>	VILIP-1($\mu\text{g/L}$)	UA($\mu\text{mol/L}$)	CRP(mg/L)	NSE(ng/L)
预后良好	60	7.30±1.35	307.64±50.26	2.62±0.84	12.02±2.51
预后不良	30	12.45±1.18	386.31±69.84	5.57±1.83	34.73±3.22
<i>t</i>		6.493	11.517	8.398	8.761
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 ROC 曲线分析结果 VILIP-1 的临界值、灵敏度和特异度分别为 7.27 $\mu\text{g/L}$ 、0.835、0.807, UA 的临界值、灵敏度和特异度分别为 326.42 $\mu\text{mol/L}$ 、0.693、0.722,CRP 的临界值、灵敏度和特异度分别为 1.85 mg/L 、0.685、0.713,NSE 的临界值、灵敏度和特异度分别为 20.65 ng/L 、0.785、0.862,4 项指标联合检测的 AUC 最大,为 0.922,见表 5。

表 5 ROC 曲线分析结果

检测指标	AUC	标准误	<i>P</i>	95%CI
VILIP-1	0.813	0.035	<0.05	0.722~0.899
UA	0.746	0.041	<0.05	0.687~0.873
CRP	0.603	0.044	<0.05	0.815~0.964
NSE	0.792	0.037	<0.05	0.701~0.869
VILIP-1+UA+CRP+NSE	0.922	0.028	<0.05	0.893~0.994

3 讨 论

VILIP-1 是主要在脑部神经细胞表达的小分子细胞质蛋白^[12]。有研究显示,VILIP-1 是诊断脑部损伤

和少数退行性疾病的敏感指标^[13]。有报道显示,VILIP-1 能够促进 tau 蛋白聚集,增强其神经毒性,而 tau 聚集后可诱导 VILIP-1 细胞损伤,从而加重脑细胞损伤^[14]。且临床观察发现,在严重持续缺血、缺氧的脑组织中 VILIP-1 水平增加,可激活大量炎症细胞,导致脑细胞死亡,加重脑功能损害,而抑制 VILIP-1 表达则可减轻脑梗死患者的脑组织损伤,促进神经功能恢复。

UA 是人体内嘌呤类化合物代谢的终产物,其产生过程中会伴有氧自由基产生,触发内皮损伤。同时多项研究表明血 UA 升高与脑血管疾病的发病相关,杜朝品^[15]研究显示,高 UA 可促进动脉粥样硬化斑块的形成和进展,从而加速脑卒中进展;同时高 UA 可激活血小板,启动凝血级联反应,促进血栓形成,堵塞脑血管,导致脑损伤的发生^[16]。

CRP 是机体非特异性炎症反应的敏感标志物。脑梗死的诱因较多,而发病的基础是血管内皮细胞受损后大量炎症因子释放,导致脑动脉硬化的形成,而

在脑梗死的发病过程中 CRP 全程参与,尤其是在卒中后神经功能损伤中发挥重要作用^[17]。有研究表明,炎症反应在脑卒中后继发性神经元损伤中起重要作用,可导致缺血区梗死面积的扩大和继发性脑损害的发展,CRP 水平升高的脑梗死患者更易发生死亡或新发血管事件^[18]。NSE 是一种存在于神经组织及神经内分泌系统中的糖酵解特异性蛋白。研究表明,NSE 参与了缺血性脑损伤疾病的发生、发展,并可作为评判神经损伤程度及评估预后的关键标志物^[19]。

本研究结果显示,试验组患者血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平高于对照组,表明 VILIP-1、UA、CRP、NSE 参与了脑梗死的发病过程。NIHSS 评分是评估脑梗死患者脑损伤程度的重要指标,梗死面积是评估患者病情严重程度的指标。本研究显示,随着神经功能损伤的加重,梗死面积的扩大,患者血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平持续升高,提示 VILIP-1、UA、CRP、NSE 参与神经功能损伤过程,是评估脑梗死患者病情严重程度的敏感指标。mRS 评分用于评估脑梗死患者治疗后神经功能康复状况,本研究显示,治疗 90 d 后,预后不良者血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平高于预后良好者,提示 VILIP-1、UA、CRP、NSE 可用于判断脑梗死患者的预后,VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平越高,患者预后越差。ROC 曲线结果表明,VILIP-1 的临界值、灵敏度和特异度分别为 7.27 $\mu\text{g/L}$ 、0.835、0.807,UA 的临界值、灵敏度和特异度分别为 326.42 $\mu\text{mol/L}$ 、0.693、0.722,CRP 的临界值、灵敏度和特异度分别为 1.85 mg/L 、0.685、0.713,NSE 的临界值、灵敏度和特异度分别为 20.65 ng/L 、0.785、0.862,4 项指标联合检测的 AUC 最大,为 0.922,提示 VILIP-1、UA、CRP、NSE 对急性脑梗死预后有良好的预测价值。

综上所述,血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 异常表达参与了脑梗死的发病过程,且与患者脑损伤严重程度、预后密切相关,早期联合检测可作为预测脑梗死预后的重要标志物。

参考文献

[1] RABINSTEIN A A. Treatment of acute ischemic stroke [J]. Continuum (Minneapolis), 2017, 23(1): 62-81.

[2] HE W, QIU H, ZHU J, et al. The effect of uric acid on sleep quality after acute ischemic stroke [J]. J Clin Neurosci, 2019, 13(19): 31064-31067.

[3] ERBGUTH F. Stroke mimics and stroke chameleons: differential diagnosis of stroke [J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2017, 85(12): 747-764.

[4] COUTTS S B. Diagnosis and management of transient ischemic attack [J]. Continuum (Minneapolis), 2017, 23(1): 82-92.

[5] 赵梦婷, 白立红, 李永杰, 等. 超微血流显像技术对老年人

进展性缺血性脑卒中的诊断价值[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(2): 217-219.

[6] ALGIN A, ERDOGAN M O, AYDIN I, et al. Clinical usefulness of brain-derived neurotrophic factor and visinin-like protein-1 in early diagnostic tests for acute stroke [J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(11): 2051-2054.

[7] 朱春梅. C-反应蛋白、尿酸水平与急性缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 吉林医学, 2015, 36(2): 318.

[8] GÓJSKA-GRYMAJŁO A, ZIELIŃSKI M, WARDOWSKA A, et al. CXCR7+ and CXCR4+ stem cells and neuron specific enolase in acute ischemic stroke patients [J]. Neurochem Int, 2018, 120: 134-139.

[9] 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.

[10] OLIVATO S, NIZZOLI S, CAVAZZUTI M, et al. e-NIHSS: an expanded national institutes of health stroke scale weighted for anterior and posterior circulation strokes [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(12): 2953-2957.

[11] 马艳, 寻璐, 贾晓静. 和肽素与急性缺血性脑卒中预后的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 34(3): 537-538.

[12] BRADLEY-WHITMAN M A, ROBERTS K N, ABNER E L, et al. A novel method for the rapid detection of post-translationally modified visinin-like protein 1 in rat models of brain injury [J]. Brain Inj, 2018, 32(3): 363-380.

[13] STEJSKAL D, SPOROVA L, SVESTAK M, et al. Determination of serum visinin like protein-1 and its potential for the diagnosis of brain injury due to the stroke: a pilot study [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2011, 155(3): 263-268.

[14] GROBLEWSKA M, MUSZYŃSKI P, WOJTULEWSKA SUPRON A, et al. The role of visinin-like protein-1 in the pathophysiology of Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 47(1): 17-32.

[15] 杜朝品. 高尿酸血症与缺血性脑卒中急性期和远期预后的相关性研究[J]. 贵州医药, 2018, 42(12): 1488-1489.

[16] 郝美美, 陈晨, 袁兴运, 等. 尿酸与急性缺血性脑卒中早期预后关系的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(5): 515-518.

[17] BUSTAMANTE A, VILAR-BERGUA A, GUETTIER S, et al. C-reactive protein in the detection of post-stroke infections: systematic review and individual participant data analysis [J]. J Neurochem, 2017, 141(2): 305-314.

[18] 何菊芳, 李婷婷, 孙晓运, 等. 氧化应激及炎症反应与缺血性脑卒中的关系[J]. 武警医学, 2016, 27(12): 1234-1236.

[19] KOZAK H H, UGUZ F, KILINÇ I, et al. Delirium in patients with acute ischemic stroke admitted to the non-intensive stroke unit: incidence and association between clinical features and inflammatory markers [J]. Neurol Neurochir Pol, 2017, 51(1): 38-44.