

脑梗死患者血清 SAA、hs-CRP 与颅内动脉粥样硬化狭窄程度的相关性

陈艳男, 徐 劲

(安徽医科大学附属巢湖医院神经内科, 安徽 合肥 230001)

摘要:目的 探讨脑梗死患者血清淀粉样蛋白 A 水平(SAA)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与颅内动脉粥样硬化狭窄程度的相关性。方法 选取 2020 年 11 月-2021 年 7 月安徽医科大学附属巢湖医院收治的脑梗死患者 137 例作为试验组,另选取同期就诊于我院头晕合并颅内动脉粥样硬化患者 53 例作为对照组,比较试验组与对照组及试验组不同颅内动脉粥样硬化狭窄程度患者血清 SAA、hs-CRP 水平,分析脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度的影响因素,另采用 ROC 曲线分析血清 SAA、hs-CRP 诊断脑梗死颅内动脉粥样硬化狭窄程度的诊断效能。结果 试验组血清 SAA、hs-CRP 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同颅内动脉粥样硬化狭窄程度患者 SAA、hs-CRP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且随着颅内动脉粥样硬化狭窄程度增加,血清 SAA、hs-CRP 水平随之升高;有序 Logistic 回归分析显示,血清 SAA、hs-CRP 是脑梗死患者颅内动脉粥样硬化的危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,血清 SAA、hs-CRP 预测颅内动脉粥样硬化的截断点分别为 2.25 ml/L,1.21 mg/L, AUC 均 >0.7 。结论 血清 SAA、hs-CRP 均参与脑梗死发病,是影响脑梗死患者颅内动脉粥样硬化发生的危险因素,可能成为预测颅内动脉粥样硬化的生物标志物,对早期干预具有重要临床意义。

关键词:脑梗死;淀粉样蛋白 A;超敏 C 反应蛋白;颅内动脉粥样硬化性狭窄

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.09.030

文章编号:1006-1959(2022)09-0120-04

Correlation Between Serum SAA, hs-CRP and Intracranial Atherosclerotic Stenosis in Patients with Cerebral Infarction

CHEN Yan-nan, XU Jin

(Department of Neurology, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum amyloid A (SAA), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and intracranial atherosclerotic stenosis in patients with cerebral infarction. Methods A total of 137 patients with cerebral infarction admitted to Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University from November 2020 to July 2021 were selected as the experimental group, and 53 patients with dizziness and intracranial atherosclerosis admitted to our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum SAA and hs-CRP were compared between the experimental group and the control group and patients with different degrees of intracranial atherosclerosis stenosis in the experimental group. The influencing factors of intracranial atherosclerosis stenosis in patients with cerebral infarction were analyzed. ROC curve was used to analyze the diagnostic efficiency of serum SAA and hs-CRP in the diagnosis of intracranial atherosclerosis stenosis in cerebral infarction. Results The levels of serum SAA and hs-CRP in the experimental group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There were significant differences in the levels of SAA and hs-CRP among patients with different degrees of intracranial atherosclerosis stenosis ($P<0.05$), and with the increase of intracranial atherosclerosis stenosis, serum SAA and hs-CRP levels increased. Logistic regression analysis showed that serum SAA and hs-CRP were risk factors for intracranial atherosclerosis in patients with cerebral infarction ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the cut-off points of serum SAA and hs-CRP for predicting intracranial atherosclerosis were 2.25 ml/L, 1.21 mg/L, AUC >0.7 . Conclusion Serum SAA and hs-CRP are involved in the pathogenesis of cerebral infarction, which are risk factors for intracranial atherosclerosis in patients with cerebral infarction. They may become biomarkers for predicting intracranial atherosclerosis, and have important clinical significance for early intervention.

Key words: Cerebral infarction; Amyloid A; High sensitivity C-reactive protein; Intracranial artery atherosclerotic stenosis

脑梗死(cerebral infarction, CI)是一种常见且严重的脑血管病并发症,其发病率逐年上升,且已成为近 30 年我国居民死亡的十大原因之首^[1],而颅内动脉粥样硬化(intracranial atherosclerotic stenosis)是其最常见的病因。研究显示^[2,3],动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是由脂质驱动,炎症细胞和炎症因子相互作用导致的血管损伤的一种慢性炎症性疾病。血清淀粉样蛋白 A(amyloid A, SAA)和超敏 C 反

应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)作为临床常应用的炎症指标,已被大量研究证实均参与 AS 的发生、发展^[4-6]。本研究旨在探讨血清 SAA、hs-CRP 水平与脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 11 月-2021 年 7 月安徽医科大学附属巢湖医院神经内科收治的脑梗死患者 137 例作为试验组,其中男 87 例,女 50 例;年龄 40~85 岁,平均年龄(66.58 ± 10.46)岁。另外选取同期我院收治的头晕合并颅内动脉粥样硬化患者 53 例作为对照组,其中男 33 例,女 20 例;年龄 46~89 岁,平均年龄(66.87 ± 8.84)岁。两组性别、年龄比较,

作者简介:陈艳男(1992.5-),女,河南台前县人,硕士研究生,主要从事脑血管疾病的研究

通讯作者:徐劲(1964.10-),男,安徽庐江县人,硕士,主任医师,主要从事神经内科疾病的相关研究

差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过我院医学伦理委员会批准,患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中脑梗死的诊断标准^[7],并经头颅 CT 或 MRI 确诊;②TOAST 分型考虑大动脉粥样硬化型;③年龄 ≥ 40 岁;④临床资料完整。

1.2.2 排除标准 ①入院后采取静脉溶栓治疗;②既往心血管疾病、静脉系统血栓栓塞、DIC 及其他不明原因的非动脉粥样硬化所致脑梗死;③严重的肝肾功能不全、造影剂过敏和甲状腺功能障碍;④活动性动脉炎及其他免疫系统疾病;⑤中枢神经系统脱髓鞘疾病;⑥严重精神障碍者;⑦妊娠及哺乳期妇女及其他严重全身疾病。

1.3 方法

1.3.1 头颈部 CT 血管造影检查 应用美国 GE Light Speed 64 排 128 层高端智能螺旋 CT(GE64)扫描仪及双筒高压注射器对患者进行头颈部高分辨 CTA 检查,并评估颅内动脉(颈内动脉颅内段、大脑中动脉 M1 和 M2 段、大脑前动脉 A1 和 A2 段、大脑后动脉 P1 和 P2 段、基底动脉)狭窄程度。以损伤最严重的责任动脉作为研究目标,参照 Samuels 分级将脑血管狭窄程度分为无狭窄($\leq 30\%$)、轻度狭窄($31\% \sim 50\%$)、中度狭窄($51\% \sim 70\%$)、重度狭窄($71\% \sim 99\%$)。

1.3.2 SAA 及 hs-CRP 检测 采集患者入院次日晨起空腹肘部静脉血 10 ml,并置于枸橼酸钠抗凝试管中,以 3000 r/min 离心 10 min,分离血清,采用免疫比浊法检测 SAA 及 hs-CRP 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析,数据均行 Kolmogorov-Smirnov 正态检验,符合正态分布或近似的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析检验,多组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用有序 Logistic 回归分析脑梗死患者颅内动脉粥样硬化的危险因素;采用 ROC 曲线分析 SAA、hs-CRP 评估脑梗死患者颅内动脉粥样硬化的截断点,并分析各指标的诊断价值。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 SAA、hs-CRP 水平比较 试验组血清 SAA、hs-CRP 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 SAA、hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SAA(ml/L)	hs-CRP(mg/L)
试验组	107	4.73 \pm 2.06	1.84 \pm 1.32
对照组	53	3.47 \pm 1.62	1.31 \pm 1.13
<i>t</i>		3.899	3.570
<i>P</i>		0.000	0.013

2.2 试验组不同颅内动脉粥样硬化狭窄程度患者 SAA、hs-CRP 水平比较 137 例脑梗死患者中 107 例患者存在颅内血管狭窄。不同颅内动脉粥样硬化狭窄程度患者 SAA、hs-CRP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且随着颅内动脉狭窄程度增加,血清 SAA、hs-CRP 水平随之升高,见表 2。

表 2 试验组不同颅内血管狭窄程度患者 SAA、hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

狭窄程度	<i>n</i>	SAA(ml/L)	hs-CRP(mg/L)
无狭窄	30	2.56 \pm 1.60	0.74 \pm 0.77
轻度狭窄	26	3.10 \pm 1.50	0.76 \pm 0.70
中度狭窄	28	4.36 \pm 1.57	1.51 \pm 1.17
重度狭窄	53	5.76 \pm 2.07	2.48 \pm 1.21
<i>F</i>		26.185	25.776
<i>P</i>		0.000	0.000

2.3 脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度的影响因素分析 有序 Logistic 回归分析显示,血清 SAA、hs-CRP 是脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度的危险因素($P<0.05$),见表 3。

2.4 血清 SAA、hs-CRP 水平评估脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度的诊断效能 ROC 曲线分析显示,血清 SAA、hs-CRP 在脑梗死患者颅内动脉粥样硬化的截断值分别为 2.25 ml/L、1.21 mg/L;血清 SAA、hs-CRP 预测脑梗死患者颅内动脉粥样硬化的 AUC 均 >0.7 ,具有一定预测价值;其中血清 hs-CRP 诊断脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度的灵敏度高于血清 SAA,但血清 SAA 诊断脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度的特异度高于血清 hs-CRP,见表 4、图 1。

表 3 脑梗死患者颅内动脉粥样硬化的影响因素分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
SAA	0.591	0.114	26.945	0.000	1.805	1.444~2.256
hs-CRP	0.869	0.183	22.425	0.000	2.384	1.664~3.415

表4 血清SAA、hs-CRP水平评估脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度的诊断效能

变量	AUC	标准误	P	灵敏度	特异度	约登指数	95%CI
SAA	0.804	0.047	0.000	0.600	0.888	0.488	0.712~0.896
hs-CRP	0.754	0.045	0.000	0.833	0.626	0.459	0.666~0.842

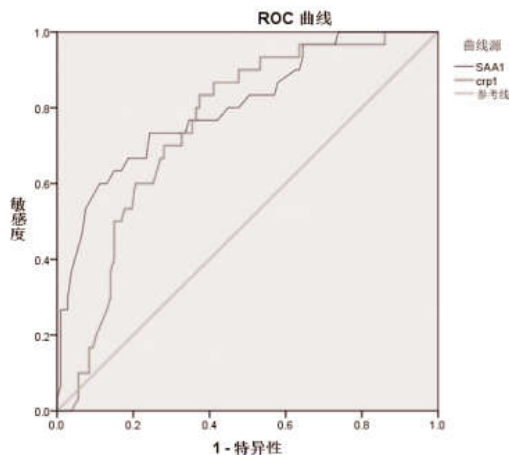


图1 血清SAA、hs-CRP与脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度的ROC曲线分析

3 讨论

SAA是一个高度保守的多基因急性期蛋白,由人类11号染色体上的4个基因组成。研究认为^[8,9],肝脏是炎症期合成SAA的主要部位,在小鼠和人类的AS病变中均可检测到SAA mRNA和蛋白。既往关于小鼠模型的研究表明^[10,11],SAA的过度表达会导致AS,SAA的缺乏或者抑制会减弱AS的进展。hs-CRP是具有代表性的炎症急性期蛋白之一,主要在肝脏细胞中合成,以五聚体形式存在于循环中。相关研究发现^[12],CRP蛋白mRNA在AS斑块的水平明显高于肝脏和正常血管。另有研究表明^[13],血清SAA与hs-CRP作为炎症标志物,在健康受试者中呈低水平表达,但在感染或组织损伤时会迅速上升。目前临床普遍认为^[10,14],炎症反应是AS主要原因,且血清SAA、hs-CRP水平与颈动脉硬化程度及心血管疾病相关。

本研究结果显示,试验组血清SAA、hs-CRP水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);137例脑梗死患者中107例患者存在颅内动脉粥样硬化狭窄。不同颅内动脉粥样硬化狭窄程度患者SAA、hs-CRP水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),表明血清SAA、hs-CRP水平均参与了脑梗死的发病,且随着颅内动脉粥样硬化狭窄程度增加,血清SAA、hs-CRP水平随之升高。血清SAA、hs-CRP是影响脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度的危险因素($P<0.05$),血清SAA致AS发生的可能机制有^[15,16]:①SAA能够发挥其载脂蛋白的特性代替ApoA-1与HDL结合,可能将保护动脉粥样硬化的HDL转化成功能失调的HDL,使其失去抗炎特性;②SAA可

显著上调MCP-1和VCAM-1的表达,通过其升高诱导血浆IL-6和TNF- α 显著升高,加重炎症反应,促使内皮功能障碍;③血清SAA可激活NLRP3炎症体,改变血管功能,并增加血栓形成;④SAA可通过TGF- β 使血管中二聚糖含量增加,血管壁脂质沉积增加;而血清hs-CRP水平与颅内动脉粥样硬化狭窄程度的结果与既往研究一致^[17,18]。hs-CRP被认为是与AS关系最密切的炎症指标之一,目前已被证明的机制是其可通过促进内皮细胞粘附分子(如VCAM-1和MCP-1)的表达,介导巨噬细胞中LDL的摄取和促进细胞内胆固醇酯的积累及抑制内皮细胞中NO的活性来促进AS的进展^[19]。Danenberg HD等^[20]研究表明,在转基因CRP小鼠中,人的CRP基因表达直接增强了动脉损伤和内皮损伤,导致血管内血栓形成等机制。以上因素共同促进了AS和血栓的发生,加速了脑动脉的狭窄,进而导致脑血管疾病发生。

本研究通过有序Logistic回归分析显示,脑梗死患者血清SAA、hs-CRP水平是脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度的危险因素,血清SAA、hs-CRP诊断脑梗死患者颅内动脉粥样硬化的截断值分别为2.25 ml/L、1.21 mg/L;血清SAA、hs-CRP预测脑梗死患者颅内动脉粥样硬化的AUC均 >0.7 ,具有一定预测价值;其中血清hs-CRP诊断脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度的灵敏度高于血清SAA,但血清SAA诊断脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度的特异度高于血清hs-CRP,通过以上分析表明血清SAA、hs-CRP水平在预测脑梗死患者颅内动脉粥样硬化方面具有一定的价值。

Ridker PM 等^[21]研究发现,接受 Canakinumab (抗 IL-1b 的人类单克隆抗体)治疗的患者 CRP 水平降低,且可减少血管炎症,减少心血管事件。另有研究指出^[22-24],临床上可采用药物或其他治疗方法降低 SAA 水平,进而降低脑梗死的发生率。以上研究提示,降低血清 SAA、hs-CRP 水平可能是抑制 AS 的治疗靶点,但仍需要临床进一步研究证实。

综上所述,血清 SAA、hs-CRP 水平可反映脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄程度,是颅内动脉粥样硬化病变形成的危险因素。早期检测脑梗死患者 SAA、hs-CRP 水平有助于评估脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄情况,对早期干预具有重要意义。但本研究样本量偏小,且有地区局限性,在一定程度上可能出现选择偏倚,需进一步扩大样本量进行研究。

参考文献:

- [1]Zhou M,Wang H,Zeng X,et al.Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J].Lancet, 2019,394(10204):1145–1158.
- [2]Kong Q,Ma X.Contributing Mechanisms of Aortic Atheroma in Ischemic Cerebrovascular Disease[J].J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015,24(12):2653–2659.
- [3]Geovanini GR,Libby P.Atherosclerosis and inflammation: overview and updates [J].Clin Sci (Lond),2018,132 (12):1243–1252.
- [4]Chami B,Barrie N,Cai X,et al.Serum amyloid A receptor blockade and incorporation into high-density lipoprotein modulates its pro-inflammatory and pro-thrombotic activities on vascular endothelial cells[J].Int J Mol Sci,2015,16(5):11101–11124.
- [5]Ran F,Liu F,Zhang Y,et al.Serum Uric Acid and High-Sensitivity C-Reactive Protein as Predictors of Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Infarction [J].Dement Geriatr Cogn Disord,2020,49(3):235–242.
- [6]Wang S,Song X,Wang Y,et al.Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels predict poor outcomes among patients with acute cardioembolic stroke [J].Ann Palliat Med,2021,10(3): 2907–2916.
- [7]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.
- [8]Chait A,Wang S,Goodspeed L,et al.Sexually Dimorphic Relationships Among Saa3 (Serum Amyloid A3), Inflammation, and Cholesterol Metabolism Modulate Atherosclerosis in Mice [J].Arterioscler Thromb Vasc Biol,2021,41(6):e299–e313.
- [9]Malle E,Sodin-Semrl S,Kovacevic A.Serum amyloid A: an acute-phase protein involved in tumour pathogenesis[J].Cell Mol Life Sci,2009,66(1):9–26.
- [10]Thompson JC,Jayne C,Thompson J,et al.A brief elevation of

serum amyloid A is sufficient to increase atherosclerosis[J].J Lipid Res,2015,56(2):286–293.

- [11]Dong Z,Wu T,Qin W,et al.Serum amyloid A directly accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J].Mol Med,2011,17(11–12):1357–1364.
- [12]Fu Y,Wu Y,Liu E.C-reactive protein and cardiovascular disease: From animal studies to the clinic (Review)[J].Exp Ther Med,2020,20(2):1211–1219.
- [13]林国辉,孙瑞琳,王燕,等.淀粉样蛋白 A 和超敏 C-反应蛋白与血清降钙素原对原发性肺癌患者肺部感染的诊断效果[J].中华医院感染学杂志,2020,30(2):180–183.
- [14]Badimon L,Pena E,Arderiu G,et al.C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis [J].Front Immunol,2018(9): 430.
- [15]Chami B,Hossain F,Hambly TW,et al.Serum Amyloid A Stimulates Vascular and Renal Dysfunction in Apolipoprotein E-Deficient Mice Fed a Normal Chow Diet[J].Front Immunol, 2019(10):380.
- [16]Shridas P,De Beer MC,Webb NR.High-density lipoprotein inhibits serum amyloid A-mediated reactive oxygen species generation and NLRP3 inflammasome activation[J].J Biol Chem, 2018,293(34):13257–13269.
- [17]郝攀.脑梗死颅内血管狭窄与血清 hs-CRP、UA 相关性[J].深圳中西医结合杂志,2019,29(2):30–31.
- [18]曾国勇,曾祥俊,田云飞.急性脑梗死血清 hs-CRP 脂蛋白(a)及 D-二聚体水平与颅内动脉狭窄的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(9):766–770.
- [19]Stancel N,Chen CC,Ke LY,et al.Interplay between CRP, Atherogenic LDL, and LOX-1 and Its Potential Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis[J].Clin Chem,2016,62(2):320–327.
- [20]Dananberg HD,Szalai AJ,Swaminathan RV,et al.Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice[J].Circulation,2003,108(5):512–515.
- [21]Ridker PM,Everett BM,Thuren T,et al.Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease[J].N Engl J Med,2017,377(12):1119–1131.
- [22]Tao L,ShiChuan W,DeTai Z,et al.Evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A2, serum amyloid A, and fibrinogen as diagnostic biomarkers for patients with acute cerebral infarction[J].J Clin Lab Anal,2020,34(3):e23084.
- [23]Yang Y,Xue T,Zhu J,et al.Serum lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts the formation of carotid artery plaque and its vulnerability in anterior circulation cerebral infarction[J].Clin Neurol Neurosurg,2017(160):40–45.
- [24]Villapol S,Kryndushkin D,Balarezo MG,et al.Hepatic expression of serum amyloid A1 is induced by traumatic brain injury and modulated by telmisartan [J].Am J Pathol,2015,185(10): 2641–2652.

收稿日期:2021-11-08;修回日期:2021-12-06

编辑/杜帆