

进展性脑梗死患者循环内皮细胞数量及与糖化血红蛋白、同型半胱氨酸水平的相关性

李嘉民, 张笑娣, 王慧, 赵会颖, 李立新

石家庄市第一医院神经内科, 河北 石家庄 050011

摘要: **目的** 探讨进展性脑梗死(SIP)患者外周血循环内皮细胞(CECs)、糖化血红蛋白(HbA1c)、同型半胱氨酸(Hcy)的含量变化及其临床意义。**方法** 选取 2014 年 11 月至 2016 年 4 月在石家庄市第一医院神经内科确诊的 SIP 患者 50 例(SIP 组)、非进展性脑梗死(NSIP)患者 50 例(NSIP 组),并选择同一时期进行体检的正常健康成人 24 例作为对照组。运用流式细胞仪法测定 SIP 组及 NSIP 组发病第 1 天和第 7 天外周血中 CECs 的含量,用 HbA1c 分析仪、氨基酸分析仪分别测定脑梗死患者 HbA1c、Hcy 含量,并与 24 例健康对照组进行比较。**结果** SIP 组及 NSIP 组发病第 1 天 CECs、HbA1c 明显高于正常对照组(P 均 <0.05),但 3 组 Hcy 水平无显著差异(P 均 >0.05); SIP 组 HbA1c、第 7 天 CECs 水平明显高于 NSIP 组, SIP 组和 NSIP 组发病第 7 天外周血 CECs 水平较发病第 1 天均明显升高(P 均 <0.05)。SIP 组发病第 7 天外周血 CECs 水平与 HbA1c($r=0.714, P=0.000$)、Hcy($r=0.819, P=0.000$)均呈明显正相关, NSIP 组发病第 7 天 CECs 水平与 Hcy 呈正相关($r=0.55, P=0.000$),与 HbA1c 无相关性($r=0.161, P=0.265$)。**结论** 血管内皮损伤在脑梗死发病机制中发挥重要作用, HbA1c、Hcy 含量的升高可能是脑梗死急性期病情进展的重要因素。

关键词: 进展性脑梗死; 循环内皮细胞; 糖化血红蛋白; 同型半胱氨酸

中图分类号: R 743.3 R 446.11 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)06-0732-03

Circulating endothelial cell quantity in patients with stroke in progression and its association with HbA1c and Hcy levels

LI Jia-min, ZHANG Xiao-di, WANG Hui, ZHAO Hui-ying, LI Li-xin

Department of Neurology, First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050011, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes of circulating endothelial cells (CECs) quantity and contents of glycosylated hemoglobin (HbA1c) and homocysteine (Hcy) in peripheral blood and the clinical significance in patients with stroke in progression (SIP). **Methods** Fifty patients with SIP (SIP group) and 50 patients with stroke in non-progression (NSIP, NSIP group) diagnosed between November 2014 and April 2016 in department of neurology of First Hospital of Shijiazhuang were selected, and 24 healthy adults during the same period were selected as control group. Flow cytometer was used to detect the quantities of CECs of peripheral blood in the first day and seventh day in SIP group and NSIP group. HbA1c analyzer and amino-acid analyzer were used to respectively detect HbA1c and Hcy contents. Above results were compared in three groups. **Results** In the first day of onset, levels of CECs and HbA1c in SIP group and NSIP group were all significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$), but there were no significant differences in Hcy levels in three groups (all $P > 0.05$). Levels of HbA1c and CECs at the seventh day in SIP group were significantly higher than those in NSIP group (all $P < 0.05$). CECs levels in peripheral blood at the seventh day of onset in SIP group and NSIP group were significantly higher than that at the first day of onset (all $P < 0.05$). In SIP group, CECs levels in peripheral blood at the seventh day of onset was positively correlated with HbA1c ($r=0.714, P=0.000$) and Hcy ($r=0.819, P=0.000$). In NSIP group, CECs levels in peripheral blood at the seventh day of onset was positively correlated with Hcy ($r=0.55, P=0.000$) while not correlated with HbA1c ($r=0.161, P=0.265$). **Conclusion** Vascular endothelial injury plays an important role in the pathogenesis of cerebral infarction, and the increase of HbA1c and Hcy may be the important factors in the progression of cerebral infarction at acute stage.

Key words: Stroke in progression; Circulating endothelial cells; Glycosylated hemoglobin; Homocysteine

循环内皮细胞(CECs)是指外周血中测得的血管内皮细胞(VEC),其数量的变化可反映血管内皮受损的程度,是目前唯一可作为活体组织中反映VEC损伤的直接而特异的标志物^[1-3]。早有研究证实血糖与血同型半胱氨酸(Hcy)是脑血管病发病的危险因素。本研究分别观察了50例进展性脑梗死(SIP)及非进展性脑梗死(NSIP)患者外周血中CECs数量和糖化血红蛋白(HbA1c)、血Hcy含量的变化,探讨血管内皮损伤与脑梗死的关系及HbA1c、Hcy含量在脑梗死急性期对病情演变的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2014年11月至2016年4月在石家庄市第一医院神经内科确诊的SIP患者50例,其中男性28例,女性22例;年龄32~89岁(65.17±12.59)岁。入选标准:(1)根据全国第四届脑血管病会议制定的标准,结合患者临床症状、体征和影像学检查结果确诊为缺血性脑梗死;(2)发病后经过1周的常规治疗,神经功能缺损症状仍在逐渐加重,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分增加≥3分;(3)出现病情加重后复查头颅CT除外梗死后出血。50例NSIP为同期完全脑梗死患者,男23例,女27例;年龄32~96(66.62±14.23)岁。NSIP组病例均符合:(1)根据全国第四届脑血管病会议制定的标准,结合患者临床症状、体征和影像学检查结果确诊为缺血性脑梗死;(2)起病6h内其症状即达到高峰,继续常规治疗后其神经功能趋于稳定,NIHSS评分增加≤2分。脑梗死病例入选的排除标准:严重内科疾病;存在感染、败血症的患者;患有严重的代谢性疾病的患者;患有良恶性肿瘤、自身免疫病的患者;患有严重肝肾功能不全的患者;近6个月来有外伤史、手术史的患者。正常对照组选择同一时期在我院体检科进行体检的正常健康成年人24例,男性13例,女性11例;年龄33~80(60.76±15.22)岁,体检结果的各项化验指标均无明显异常。本实验研究已通过了医院伦理委员会的讨论。

1.2 研究方法 SIP组及NSIP组患者,分别在发病第1天、第7天抽取晨起空腹血4ml,抽取外周血样本用于流式细胞仪检测外周血中CECs含量,同期同

样方法检测正常对照组外周血CECs含量。并用糖化血红蛋白分析仪、氨基酸分析仪分别测定脑梗死组及对照组的HbA1c、Hcy含量。

1.3 CECs检测 将EDTA-K2抗凝的静脉血样本放于混匀器混匀,取100 μl样本,加入已加入20 μl CD146-PE抗体和10 μl CD45-PC5抗体的专用流式管中,放于混匀器混匀,室温避光孵育20 min后加500 μl溶血素,室温避光孵育10 min。1 500 r/min离心5 min,倒去上清,加入100 μl缓冲液,混匀,上机检测。对照管取100 μl标本加入到已加入20 μl IgG2a-PE抗体和10 μl CD45-PC5抗体的专用流式管中,混匀,室温避光孵育20 min后加500 μl溶血素,室温避光孵育10 min。1500 r/min离心5 min,倒去上清,加入100 μl缓冲液,混匀,上机检测。最后应用EXPO32软件对所有的数据进行分析。

1.4 统计学方法 用SPSS 21.0统计软件进行统计与分析。计量数据的分布特征符合正态性采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立样本组间数据的比较采用 t 检验,两相关样本间数据比较应用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组HbA1c、Hcy及CECs水平的比较 SIP组及NSIP组发病第1天CECs、HbA1c明显高于正常对照组(P 均 < 0.05),但3组Hcy水平无显著差异(P 均 > 0.05);SIP组HbA1c、第7天CECs水平明显高于NSIP组,SIP组和NSIP组发病第7天外周血CECs水平较发病第1日均明显升高(P 均 < 0.05)。见表1。

2.2 SIP组和NSIP组第7天CECs水平与HbA1c、Hcy的相关性 SIP组发病第7天外周血CECs水平与HbA1c($r = 0.714, P = 0.000$)、Hcy($r = 0.819, P = 0.000$)均呈明显正相关,NSIP组发病第7天CECs水平与Hcy呈正相关($r = 0.55, P = 0.000$),与HbA1c无相关性($r = 0.161, P = 0.265$)。

3 讨论

急性脑梗死是脑细胞的缺血缺氧坏死,是由于脑动脉血供的急剧减少或中断,使相应的脑细胞持续性

表1 SIP组、NSIP组与对照组HbA1c、Hcy,发病第1天与发病第7天CECs水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HbA1c(%)	Hcy(μmol/L)	第1天CECs(个/ml)	第7天CECs(个/ml)
NSIP组	50	6.55±0.71 ^{*#}	19.90±7.40	2082.04±786.50 [*]	2788.18±1257.00 ^{#&}
SIP组	50	7.09±0.93 [*]	22.32±7.80	2180.54±805.68 [*]	3772.88±1400.42 ^{&}
对照组	24	5.85±0.59	22.63±9.11	1450.9±1024.16	-

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与SIP组比较,[#] $P < 0.05$;与第1天CECs比较,[&] $P < 0.01$ 。

缺血和永久性死亡。大多数脑梗死的发病原因是动脉粥样硬化,最终的病理生理表现是颅内动脉血栓形成。有关研究证实血管内皮的损伤是脑血管病发病的病理基础^[4-5]。因此能造成血管内皮损伤的因素对血管内皮的作用可能是脑梗死发病发展的重要机制。脑梗死发展为 SIP 与多种因素有关。

3.1 脑梗死急性期 CECs 的变化 在本研究中,我们发现 SIP 组、NSIP 组第 1 天所测的 CECs 水平均明显高于正常对照组,这与国外 Woywodt 等^[6]研究者结果一致,与国内李安民^[7]研究一致。本研究结果显示 SIP 组、NSIP 组发病第 7 天 CECs 水平均明显高于发病第 1 天。有关研究提示在急性脑梗死发生后外周血中 CECs 水平的升高可能与原发病灶的持续的炎症反应在活动期相关^[6]。由于脑梗死之后炎症反应产生各种炎性介质是缺血中心及缺血半暗带神经元损伤的重要机制之一,此炎症反应不仅存在于神经元内,同样存在于梗死部位脑血管的组织,同样在病变血管内皮发生缺血缺氧的一系列改变,这些都可以促进 VEC 的坏死脱落形成 CECs。在脑梗死急性期有血管内皮的缺血缺氧坏死,脱落形成 CECs,致使在发病第 1 天到第 7 天在不断升高,但是不能确定外周血 CECs 水平升高到高峰。但 SIP 组第 7 天 CECs 水平明显高于 NSIP 组,而两组发病第 1 天 CECs 水平差异无统计学意义,SIP 患者 CECs 升高更明显,提示血管内皮损伤持续加重。

3.2 CECs 水平与 HbA1c、Hcy 的相关性分析 本研究结果显示 SIP 组 HbA1c 均明显高于对照组和 NSIP 组,且 HbA1c 水平与 SIP 组发病第 7 天 CECs 水平呈明显正相关,而 NSIP 组第 7 天 CECs 水平与 HbA1c 水平无明显相关性。已有研究显示入院时血糖及 HbA1c 与脑卒中的预后相关^[8-9]。已有研究显示高血糖不仅可直接诱导内皮细胞凋亡,且长期高血糖能引起氧化应激反应,导致内皮损伤^[10];再者 HbA1c 水平的增高可使氧离曲线左移、组织缺氧、微循环障碍,并且血浆清蛋白糖基化会加剧动脉粥样硬化的发生^[11]。因此,HbA1c 水平不仅能反映患者的血糖水平,也同时提示血管内皮的损伤的存在,可间接反映急性脑梗死患者血管内皮损伤情况及预后。本研究显示 SIP 患者 CECs 水平与 HbA1c 水平呈明显相关性,提示血糖升高可能是脑梗死病情进展因素之一。该研究结果显示 SIP 组、NSIP 组发病第 7 天外周血 CECs 水平与 Hcy 水平均呈正相关,但 SIP 组相关系数明显高于 NSIP 组。Hcy 是一种含硫氨基酸,是两种氨基酸(半胱氨酸和蛋氨酸)代谢过程中的一种重

要产物。已有研究证明,血浆 Hcy 水平升高可促进心脑血管疾病的发生^[12];高 Hcy 作为促进脑梗死发生发展的危险因素^[13]。Hcy 水平升高,可进一步促进全身 AS 的发生以及血栓形成^[14-15]。本研究结果显示反应血管内皮损伤的 CECs 水平与 Hcy 水平呈正相关,Hcy 可能是促进脑梗死恶化的因素之一。

因此在急性脑梗死急性期积极控制血糖、降低 Hcy,可以降低脑血管的损伤程度,防治脑梗死病情恶化,改善脑梗死的预后。

参考文献

- [1] Hladovec J, Prerovsky I. Endothelial lesion in hypertension[J]. *Cor Vasa*, 1989, 31(1): 51-54.
- [2] Eleftheriou D, Ganesan V, Hong Y, et al. Endothelial injury in childhood stroke with cerebral arteriopathy: a cross-sectional study[J]. *Neurology*, 2012, 79(21): 2089-2096.
- [3] Bawany FI, Khan MS, Khan A. Circulating endothelial cells: a new predictor of myocardial infarction[J]. *J Pak Med Assoc*, 2014, 64(7): 855.
- [4] Frijns CJ, Kappelle LJ, van Gijn J, et al. Soluble adhesion molecules reflect endothelial cell activation in ischemic stroke and in carotid atherosclerosis[J]. *Stroke*, 1997, 28(11): 2214-2218.
- [5] Nomura E, Kohriyama T, Kozuka K, et al. Sequential changes in von Willebrand factor and soluble thrombomodulin in acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2001, 10(6): 257-264.
- [6] Woywodt A, Gerdes S, Ahl B, et al. Circulating endothelial cells and stroke: influence of stroke subtypes and changes during the course of disease[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(6): 452-458.
- [7] 李安民. 急性脑梗死患者循环内皮细胞含量变化的对比分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13(19): 22-24.
- [8] 苏燕玲, 马兰. 急性脑梗死与糖化血红蛋白的相关性分析[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(19): 2116.
- [9] 刘伟民, 陈薇, 张艳. 急性脑梗死患者血糖水平对病情及早期预后的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(29): 3265-3267.
- [10] 陈巧凤, 迟玉君. IMT 联合 HCY、HbA1c 及血脂指标检测在脑梗死中的意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2015(8): 1100-1101.
- [11] 朱佳杰, 柴欣楼, 张永生. 2 型糖尿病血管内皮损伤与内质网应激[J]. *生理科学进展*, 2014, 45(1): 72-74.
- [12] Feng SQ, Ye P, Luo IM, et al. Associations of plasma homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein levels with arterial stiffness in Chinese population: a community-based study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(1): 44-49.
- [13] 曾军, 王一波, 孙立民, 等. 高血压患者颈动脉内膜中层厚度与血清同型半胱氨酸及超敏 C 反应蛋白的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(14): 3042-3043.
- [14] 常悦. Hcy 水平与脑梗死患者颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(3): 54-56.
- [15] 江名芳, 云强, 刘云彪, 等. 急性脑梗死患者血浆 Hcy 水平及相关因素分析[J]. *山东医药*, 2013, 53(14): 21-23.