

基底节区脑出血患者血清 VEGF 和 CRP 水平及其临床意义

刘 慧, 谢 明

(南华大学附属第一医院神经内科, 湖南 衡阳 421001)

摘 要: **目的** 探讨血管内皮生长因子和 C 反应蛋白在急性基底节区脑出血患者中的动态变化及其临床意义。**方法** 在 85 例急性基底节区脑出血患者和 75 例健康对照者中, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附技术测定脑出血发生 24 h、3 天、7 天、14 天时血清 VEGF 的水平, 用散射比浊法测定脑出血发生 24 h 内血清 CRP 水平, 并分析它们与病情程度及出血部位的关系。**结果** 急性脑出血组血清 VEGF 和 CRP 水平均明显高于健康对照组 ($P < 0.05$)。脑出血发生后 24 h 内血清 VEGF 水平开始升高, 在 7 天时达到高峰, 14 天时仍维持较高水平。血清 VEGF 水平与病情严重程度密切相关, 但与出血部位不相关。CRP 异常率为 68.24% (58/85), 随病情呈程度轻、中、重度的增加, 血清 CRP 水平及异常率也逐渐增加。**结论** 急性基底节区脑出血患者血清 VEGF 及 CRP 水平与病情严重程度相关, 但与出血部位并不相关。

关键词: 急性脑出血; 血管内皮生长因子; C 反应蛋白; 出血部位

中图分类号: R743.34 文献标识码: A

Clinical Significance and Levels of Serum VEGF and CRP in the Patients with Cerebral Hemorrhage of the Basal Ganglia Territory

LIU Hui, XIE Ming

(Department of Internal Medicine, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To explore the levels of Vascular endothelial growth factor and C-reactive protein in the patients with acute cerebral hemorrhage of the basal ganglia territory, and study their clinical significance during different phases. **Method** The serum VEGF levels were determined at 24h, 3d, 7d and 14d after the onset of disease by enzyme linked immunosorbent assay and the serum CRP levels were measured by scatter turbidimetry within 24h after onset of disease in all subjects. The relationships between serum VEGF or CRP and the pathogenetic condition or bleeding site were analyzed. **Results** The levels of VEGF and CRP in the patients with acute cerebral hemorrhage of the basal ganglia territory were much higher than those in control group ($P < 0.05$). The levels of serum VEGF gradually increased after the onset of acute cerebral hemorrhage and reached the peak at 7 d, and did not return to normal level at 14 d, and it was related to the severity of the disease but not to bleeding site. The abnormal rate of case group was 68.24%, and along with the increase of severity of disease situation from light to moderate till severe, the CRP levels and its abnormal rate were elevated (mild level: 48.15% (16.77 ± 1.57), moderate level: 65.52% (33.73 ± 3.44), severe level: 89.66% (41.42 ± 5.62)). **Conclusions** The serum VEGF and CRP levels might be related to the volume of hemorrhage but not to bleeding site.

Key words: acute cerebral hemorrhage; vascular endothelial growth factor; C-reactive protein; bleeding site

目前我国正逐渐步入人口老龄化时期,脑出血已成为中老年高血压患者一种最为常见的严重脑部急症之一,每年因脑出血死亡的患者约占全部疾病死亡的20%左右。脑出血是指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血,以起病急,病情变化快,致残率、病死率高及预后差为特点,最常见的病因是高血压、脑动脉硬化、颅内血管畸形等,因而探讨脑出血后血肿周围组织的继发性损伤及修复机制是目前临床和实验研究的热点。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)具有保护神经元、营养胶质细胞、促进新生血管形成等作用,在缺血性疾病中能通过促进内皮细胞增生,从而促进侧支循环的建立,改善缺血、缺氧状况^[1-2]。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)通常作为独特的炎性标记物来检测,也是脑部血管疾病的相关性因素^[3]。本研究通过对VEGF和CRP在急性脑出血后的变化水平进行研究,以探讨其在脑出血后病理生理过程中的作用及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

在2011年1月~2012年6月间,收集于本院诊治的24 h内急性自发性脑出血患者116例,根据出血部位不同分为基底节区脑出血及非基底节区脑出血(包括脑叶出血、脑桥出血、小脑出血、脑室出血等)。本文研究对象为急性基底节区脑出血患者85例为急性脑出血组,其中男45例,女40例,平均年龄 63.77 ± 12.92 岁。急性脑出血的诊断采用1995年全国第四届脑血管病学术会议制定的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准^[4]对患者进行诊断,首次发病并在发病24 h内经头颅CT确诊。排除慢性炎症反应疾病、凝血功能障碍、混合性卒中、脑颅脑外伤、脑血管畸形、原发性脑室出血、蛛网膜下腔出血、混合性出血、出血性梗死,近1月内接受免疫抑制剂治疗或激素治疗,合并严重肝肾功能不全或重症糖尿病的患者。健康对照组为本院健康查体者共75例,其中男40例,女35例,平均年龄 59.45 ± 13.12 岁,年龄、性别都与急性脑出血组相匹配,两组间比较,差异均无显著性($P > 0.05$)。本研究符合人体试验委员会所制定的伦理学标准,并取得受试者或其家属的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及血清VEGF和CRP的检测 分别于发病后24 h、3天、7天、14天肘静脉取血5 mL,肝素钠抗凝,静置后离心收集血清。健康对照组清晨空腹取血1次。采用双抗体夹心酶联免疫吸附技术(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清VEGF水平,试剂购自美国密理博公司,严格按照说明书进行操作。CRP检测采用免疫散射比浊法,患者发病24 h内测定,按本院标准 < 8 mg/L为阴性, ≥ 8 mg/L为阳性。

1.2.2 脑出血部位分组及病情评估 根据脑出血在基底节区部位的不同分为壳核出血组、丘脑出血组及尾状核头出血组。入院24 h内用中国卒中量表(chinese stroke scale, CSS)对患者进行评分,根据评分结果将病情分为轻度组(1~15分)、中度组(16~30分)及重度组(31~45分)。

1.3 统计学处理

统计学处理均用SPSS17.0统计软件。计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,经正态性检验和方差齐性检验后用单因素方差分析对组间均数进行比较,计数资料使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 两组间血清VEGF和CRP水平的比较

急性基底节区脑出血组血清VEGF水平在病程24 h(144.26 ± 23.45 ng/L)、3天(169.12 ± 24.46 ng/L)、7天(237.33 ± 29.87 ng/L)、14天(119.42 ± 20.98 ng/L)均显著高于健康对照组VEGF水平(91.77 ± 22.56),差异均有显著性(均 $P < 0.01$),并且呈动态变化,即血清VEGF浓度于发病24 h内逐渐升高,于7天时达高峰,随后下降,但在14天时仍高于健康对照组。健康对照组血清CRP值(4.72 ± 1.73 mg/L)显著低于脑出血组(30.64 ± 3.21 mg/L),差异均有显著性($P < 0.01$)。

2.2 基底节区不同脑出血部位间血清VEGF及CRP水平的比较

85例急性基底节区脑出血患者中,壳核出血42例,占49.4%,丘脑出血25例,占29.4%,尾状核头出血18例,占21.2%,三组在24 h、3天、7天、14天时,血清VEGF水平及CRP水平间差异均无显著性(均 $P > 0.05$),见表1。

表 1 基底节区不同脑出血部位组间血清 VEGF 及 CRP 水平

出血部位	例数(%)	VEGF (ng/L)				CRP (mg/L)
		24 h	3 天	7 天	14 天	
壳核	42 (49.4)	149.82 ± 23.37	164.33 ± 23.67	227.31 ± 29.12	117.03 ± 20.82	31.75 ± 3.53
丘脑	25 (29.4)	139.48 ± 23.22	173.11 ± 24.45	238.48 ± 29.43	125.08 ± 19.75	32.08 ± 3.06
尾状核头	18 (21.2)	143.48 ± 24.03	169.92 ± 24.38	246.20 ± 29.68	116.15 ± 21.85	28.09 ± 2.98

2.3 不同病情程度急性基底节区脑出血患者血清 VEGF 和 CRP 水平的比较

急性基底节区脑出血患者血清 VEGF 水平在 24 h 及 3 天时随病情程度的加重而升高(均 $P < 0.05$),但在 14 天时三组间差异无显著性($P >$

0.05)。CRP 急性基底节区脑出血患者中的异常率为 68.24% (58/85),并随病情程度的加重而升高,但组间差异无显著性(均 $P > 0.05$)。三组血清 CRP 水平:轻度 < 中度 < 重度,差异具有显著性(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同病情程度脑出血患者血清 VEGF 及 CRP 的水平

病情程度	例数	异常(例,%)	CRP (mg/L)	VEGF (ng/L)			
				24 h	3 天	7 天	14 天
轻度	27	13 (48.15)	16.77 ± 1.57 ^a	113.54 ± 20.14 ^a	146.76 ± 23.65 ^a	200.45 ± 27.75 ^a	115.22 ± 19.43
中度	29	19 (65.52)	33.73 ± 3.44 ^b	152.19 ± 23.67 ^b	172.18 ± 24.13 ^b	259.43 ± 29.98	114.90 ± 19.98
重度	29	26 (89.66)	41.42 ± 5.62 ^c	167.05 ± 25.11 ^c	188.42 ± 25.12 ^c	252.11 ± 30.35 ^c	128.14 ± 20.45

与中度比较,a: $P < 0.05$;与重度比较,b: $P < 0.05$;与轻度比较,c: $P < 0.05$

3 讨 论

脑出血虽然只占有所有类型卒中的 12% ~ 15%,但其病死率却高居首位,基底节区是其最常见的出血部位^[5]。与缺血性脑血管病不同,急性脑出血后神经功能进一步恶化的主要是由继发性脑水肿和脑损伤所致。脑出血后脑水肿的形成涉及一系列机制,水肿形成随时间推移也经历了几个时期,人们对其病理生理学机制认识尚有不足,因而脑出血的治疗也没有取得突破性进展。

VEGF 又称血管通透因子和血管调理素,是内皮细胞产生的特异性促有丝分裂原,具有促进内皮细胞增生、迁移、抑制凋亡、调节血管渗透性及加速新血管形成的作用。目前研究表明^[6],在生理性和病理条件下,缺氧诱导内皮细胞有丝分裂原、血管渗透因子和 VEGF 在脑血管新生的调节过程中起关键作用。动物实验也表明^[7],急性脑出血后 VEGF 表达可以促进血肿周围区内皮细胞增殖和新生血管形成,有助于在缺血组织中建立起侧支循环,尽早恢复血液供应,使缺血脑组织的有害影响减至最低程度。此外,VEGF 通过增加合成和释放一氧化氮及可溶性鸟苷酸环化酶的活性,有助于血脑屏障的破坏,加速血脑屏障的渗出,对脑神经组织起保护作用^[8]。

C 反应蛋白是由各种细胞因子诱导肝细胞产生一种急性相反应蛋白,参与局部或全身的炎症反应^[9]。随着人们对脑出血发病机制研究的不断深入,在血肿周围组织中存在一系列继发病理生理损伤的变化,其中包括炎性损伤反应^[10]。Rothoerl 等^[11]研究结果表明脑血肿周围组织存在继发的补体介导的免疫反应和及炎性细胞浸润,产生的细胞因子可以诱导肝细胞产生 CRP,CRP 经其受体活化后通过直接浸润、聚集或间接作用造成细胞损伤。此外 CRP 水平增高,可以导致血小板的凝集和释放功能异常,从而影响止血和凝血过程,产生的血肿对周围脑组织及微血管的压迫,使局部脑血流量进一步下降^[12-13]。

本研究结果显示,急性基底节区脑出血患者血清 VEGF 浓度于发病 24 h 内逐渐升高,于 7 天时达高峰,随后下降,但在 14 天时仍高于正常人。患者早期 CRP 异常率为显著上升,这说明在脑出血发生后机体炎症反应也立即启动,这种血管炎症性病理改变的反应,可能与脑组织损伤相关。此外,CRP 异常率随着病情严重程度升高而升高,血清 CRP 及 VEGF 水平也逐渐递增,这表明脑出血病情的严重程度可能与血清 CRP 和 VEGF 的含量相关,因而对于脑出血后高 CRP 和 VEGF 血清浓度的患者,要提高对疾病可能恶化的警惕性。对基底节出血患者进

一步细分为壳核出血、丘脑出血及尾状核头部位出血的三种情况,但并没有发现血清 CRP 和 VEGF 水平与此相关。

综上所述,脑出血后脑组织的损伤及修复是一个复杂的过程,血清 VEGF 和 CRP 可能在其发生及发展过程中发挥重要作用,并与病情严重程度相关。因此通过分析脑出血患者血清 VEGF 和 CRP 的水平,可以及时地掌握脑出血患者病情的程度及进展,这对尽早开展治疗,降低脑出血患者的病死率可能具有重要的意义。

参考文献:

- [1] Chu SH, Feng DF, Ma YB, et al. Expression of HGF and VEGF in the cerebral tissue of adult rats with chronic hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage[J]. Mol Med Report, 2011, 4(5): 785-791.
- [2] Kanazawa M, Igarashi H, Kawamura K, et al. Inhibition of VEGF signaling pathway attenuates hemorrhage after tPA treatment [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(6): 1461-1474.
- [3] Di Napoli M, Godoy DA, Campi V, et al. C-reactive protein level measurement improves mortality prediction when added to the spontaneous intracerebral hemorrhage score [J]. Stroke, 2011, 42(5): 1230-1236.
- [4] 中华医学会神经病学分会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(4): 379.
- [5] 唐宇平, 蔡定芳. 急性脑出血损伤的病理生理学机制 [J]. 国外医学脑血管疾病分册, 2005, 13(1): 11-15.
- [6] Plate KH, Scholz A, Dumont DJ. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited [J]. Acta Neuropathol, 2012, 124(6): 763-775.
- [7] 揣兰香, 张微微, 戴卫平, 等. 血管内皮生长因子和第八因子相关抗原在脑出血大鼠脑内的表达 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2003, 5(1): 53-56.
- [8] Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease [J]. Pediatr Res, 2010, 67(1): 1-8.
- [9] Yu H, Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerosis: from theory to therapy [J]. Clin Biochem, 2000, 33(8): 601-610.
- [10] Wang J, Doré S. Inflammation after intracerebral hemorrhage [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(5): 894-908.
- [11] Rothoerl RD, Axmann C, Pina AL, et al. Possible role of the C-reactive protein and white blood cell count in the pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2006, 18(1): 68-72.
- [12] Di Napoli M, Godoy DA, Campi V, et al. C-reactive protein in intracerebral hemorrhage: time course, tissue localization, and prognosis [J]. Neurology, 2012, 79(7): 690-699.
- [13] 巩法桃, 周广喜. 脑出血后不同时期脑水肿的形成机制与治疗对策 [J]. 国际脑血管病杂志, 2006, 14(10): 767-770.

(此文编辑: 蒋湘莲)