

血清 α -1 抗胰蛋白酶与青年急性缺血性脑卒中患者病情严重程度和短期预后的相关性

郭留芹

河南省安阳市人民医院神经内科 455000

【摘要】 目的 探讨血清 α -1 抗胰蛋白酶与青年急性缺血性脑卒中患者病情严重程度和短期预后的相关性。方法 选取安阳市人民医院 2008 年 4 月至 2021 年 1 月神经内科收治的 60 名首次青年急性缺血性脑卒中(AIS)患者为病例组 选择同期本院健康体检者 76 例为正常对照组。病例组患者在入院时按照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分分为轻度组 20 例 中度组 30 例 重度组 10 例。按照发病至手术时间的不同分为 <24 h 组 32 例 ≥ 24 h 且 ≤ 72 h 组 18 例 >72 h 组 10 例。所有参与者均在入院时测定血清 α -1 抗胰蛋白酶水平。比较不同组研究对象血清 α -1 抗胰蛋白酶水平 采用多因素 Logistic 回归分析探讨预后的影响因素。结果 病例组血清 α -1 抗胰蛋白酶水平高于正常对照组 ($P < 0.05$)。随着疾病严重程度增加 血清 α -1 抗胰蛋白酶水平逐渐升高 ($P < 0.05$)。随着发病至手术时间段延长 青年 AIS 患者血清 α -1 抗胰蛋白酶水平逐渐升高 ($P < 0.05$)。预后不良组血清 α -1 抗胰蛋白酶、IL-4、IL-8、IL-12、TNF- α 、hs-CRP 水平高于预后良好组 IFN- γ 水平低于预后良好组 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示 高水平 α -1 抗胰蛋白酶、疾病越严重、发病至治疗时间越长是青年 AIS 患者预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。结论 青年 AIS 患者血清 α -1 抗胰蛋白酶水平升高 且与患者病情严重程度和短期预后相关 高水平 α -1 抗胰蛋白酶为青年 AIS 患者预后不良的危险因素。

【关键词】 血清 α -1 抗胰蛋白酶; 青年; 急性缺血性脑卒中; 短期预后

DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2022.05.003

Association of serum α -1 antitrypsin with disease severity and short-term prognosis in young patients with acute ischemic stroke

Guo Liuqin

Department of Neurology, Anyang People's Hospital, Anyang 455000, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum α -1 antitrypsin and the severity and short-term prognosis of young patients with acute ischemic stroke. **Methods** Sixty first-time young patients with acute ischemic stroke (AIS) treated in the Department of Neurology of Anyang People's Hospital from April 2008 to January 2021 were selected as the case group, and 76 cases of physical examination in Anyang People's Hospital in the same period were selected as the normal control group. The patients in the case group were divided into mild group (20 cases), moderate group (30 cases) and severe group (10 cases) according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). According to the time from onset to operation, the patients were divided into <24 h group ($n = 32$), ≥ 24 h and ≤ 72 h group ($n = 18$) and >72 h group ($n = 10$). Serum alpha-1 antitrypsin levels were measured at admission for all participants. The serum α -1 antitrypsin levels of subjects in different groups were compared, and multivariate Logistic regression analysis was used to explore the prognostic factors. **Results** The serum α -1 antitrypsin level in case group was higher than that in control group ($P < 0.05$). With the increase of disease severity, serum α -1 antitrypsin level increased gradually ($P < 0.05$). With the extension of time from onset to operation, serum α -1 antitrypsin level in young AIS patients gradually increased ($P < 0.05$). The serum levels of α -1 antitrypsin, IL-4, IL-8, IL-12, TNF- α and hs-CRP in the poor prognosis group were higher than those in the normal control group, and the levels of IFN- γ were lower than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that high level of α -1 antitrypsin, more serious disease and longer time from onset to treatment were risk factors for poor prognosis in young AIS patients ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum α -1 antitrypsin level is increased in young AIS patients,

which is associated with the severity of the disease and short-term prognosis. High α -1 antitrypsin level is a risk factor for poor prognosis in young AIS patients.

【Keywords】 Serum α -1 antitrypsin; Youth; Acute ischemic stroke; Short term prognosis

DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2022.05.003

由脑栓塞或动脉血栓形成引起的急性缺血性卒中(AIS)占脑血管疾病的80%~85%,是所有卒中的主要亚型^[1]。AIS后的炎症被认为是大脑缺血后损伤不可避免的病理过程^[2]。这种现象可能归因于大脑中几种促炎和抗炎细胞因子释放的动态变化^[3]。 α -1抗胰蛋白酶在修复脑损伤、抑制中风后炎症中发挥作用,并具有诱导星形胶质细胞神经营养因子的能力^[4]; α -1抗胰蛋白酶可增强不稳定型心绞痛患者单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)的表达,并与高脂血症和动脉粥样硬化有关^[5]; α -1抗胰蛋白酶为一种抗炎细胞因子,有助于抑制促炎细胞因子并抑制细胞因子受体表达和受体激活^[6]。本研究探讨血清 α -1抗胰蛋白酶与青年AIS患者严重程度和短期预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取2008年4月至2021年1月我院神经内科收治的60名首次青年(<45岁)AIS患者为研究对象。60例青年AIS按照格拉斯哥昏迷评分(GCS)水平分为三组:轻度组(12~14分为轻度意识障碍)20例、中度组(9~11分为中度意识障碍)30例、重度组(8分以下为昏迷)10例;同时根据AIS发生至手术时间长短分为<24h组32例、 ≥ 24 h且 ≤ 72 h组18例、>72h组10例。同期选择本院年龄相仿的健康体检者76例为正常对照组。本研究符合《赫尔辛基宣言》,且患者知情同意。两组一般资料比较,差异未见统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 基本临床资料收集:由经过培训神经科医师收集所有受试者在卒中发病后最初24h内的以下基本临床信息:性别、年龄、吸烟习惯、酗酒、高血压、糖尿病(DM)、高脂血症、心血管疾病、入院时的血压(SBP)、舒张压(DBP)和生化指标。神经科医师在入院和出院24h内使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分来衡量AIS患者的严重程度。分为:轻度,小于5分:不影响日常活动,症状较轻;中度,5~15分:影响正常的生活活动,肢体或语言或感觉障碍活动部分受限制;重度,大于15分:严重影响日常生活,症状较重,需要卧床休息。病例组患者在入院时根据NIHSS评分分为轻度组20例,中度组30例,重度组10例。

1.2.2 血清 α -1抗胰蛋白酶水平检测:所有参与者的血样均在入院后24h内采集。使用人 α -1抗胰蛋白

酶磁珠面板试剂盒(武汉赛培生物科技有限公司)测量血清 α -1抗胰蛋白酶水平。所有程序均根据制造商的说明进行,并使用xPONENT软件分析数据。

1.2.3 血清IL-4、IL-8、IL-12、IFN- γ 、TNF- α 、hs-CRP水平测定:清晨空腹抽取所有研究对象肘静脉血10ml,室温静置30min,离心(3000rpm)10min后分离血清,采用MK3-3酶标仪测定白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-12(IL-12)、 γ -干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP),Elisa试剂盒购于武汉赛培生物科技有限公司。

1.2.4 随访预后:在卒中发作后3个月,通过电话访谈或门诊服务评估短期预后结果,使用改良的Rankin量表(mRS)评估,mRS评分3~6分者纳入预后不良组,32例;mRS评分0~2分者纳入预后良好组,28例。

1.3 统计学方法:采用SPSS 23.0统计学软件分析处理数据,定性资料(%)采用 χ^2 检验;符合正态分布的定量资料($\bar{x} \pm s$)采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较:两组基础资料比较,差异未见统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组血清 α -1抗胰蛋白酶水平比较:病例组 α -1抗胰蛋白酶水平 $[(5.98 \pm 2.18) \text{ mg/dl}]$ 高于对照组 $[(0.95 \pm 0.34) \text{ mg/dl}]$,差异有统计学意义($t = 16.964, P < 0.05$)。

2.3 轻度组、中度组、重度组患者血清 α -1抗胰蛋白酶水平比较:随着疾病严重程度增加, α -1抗胰蛋白酶逐渐增加($F = 26.984, P < 0.05$)。见表2。

2.4 不同时间段患者 α -1抗胰蛋白酶水平比较:随着时间段延长, α -1抗胰蛋白酶逐渐增加($F = 36.541, P < 0.05$)。见表3。

2.5 不同预后组 α -1抗胰蛋白酶及炎症指标比较:预后不良组血清 α -1抗胰蛋白酶、IL-4、IL-8、IL-12、TNF- α 、hs-CRP高于预后良好组,IFN- γ 低于预后良好组($P < 0.05$)。见表4。

2.6 青年AIS患者预后不良多因素Logistic回归分析:以是否预后不良为应变量(是=1,否=0),单因素分析有意义的因素为自变量进行多因素logistic回归分析,结果发现高水平 α -1抗胰蛋白酶、疾病越严重、发病至治疗时间越长是青年AIS患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。见表5。

表 1 对照组与病例组基础资料比较

指标	单位	对照组(n = 76)	病例组(n = 60)	χ^2 / t 值	P 值
性别	男	40	32	0.656	0.174
	女	36	28		
吸烟	是	34	31	1.215	0.125
	否	42	29		
饮酒	是	30	22	0.854	0.125
	否	46	38		
年龄(年 $\bar{x} \pm s$)		37.42 \pm 3.48	37.39 \pm 3.44	1.632	0.365
收缩压(mmHg $\bar{x} \pm s$)		123.36 \pm 22.23	122.75 \pm 19.85	1.254	0.456
舒张压(mmHg $\bar{x} \pm s$)		66.26 \pm 12.38	69.76 \pm 14.91	1.326	0.269
BMI(kg/m ² $\bar{x} \pm s$)		22.41 \pm 2.42	22.25 \pm 2.80	1.235	0.324

注: BMI 为体质指数, 1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 不同程度青年 AIS 患者 α -1 抗胰蛋白酶水平比较

组别	例数	α -1 抗胰蛋白酶(mg/dl)
轻度组	20	4.25 \pm 0.73
中度组	30	5.63 \pm 0.62
重度组	10	7.15 \pm 0.63

注: AIS 为急性缺血性脑卒中

表 3 不同时间段青年 AIS 患者 α -1 抗胰蛋白酶水平比较

组别	例数	α -1 抗胰蛋白酶(mg/dl)
<24 h 组	32	4.23 \pm 0.54
\geq 24 h 且 \leq 72 h 组	18	5.41 \pm 0.63
>72 h 组	10	7.32 \pm 0.62

注: AIS 为急性缺血性脑卒中

表 4 不同预后组 α -1 抗胰蛋白酶及炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	预后良好组(n = 28)	预后不良组(n = 32)	t 值	P 值
α -1 抗胰蛋白酶(mg/dl)	4.34 \pm 1.01	6.25 \pm 1.05	19.364	<0.001
IL-4(pg/ml)	16.54 \pm 2.32	19.56 \pm 1.50	18.475	<0.001
IL-8(pg/ml)	7.43 \pm 1.34	10.65 \pm 2.65	19.854	<0.001
IL-12(pg/ml)	9.49 \pm 1.92	11.23 \pm 1.23	20.247	<0.001
IFN- γ (pg/ml)	48.45 \pm 3.34	43.36 \pm 2.40	19.547	<0.001
TNF- α (pg/ml)	36.35 \pm 2.46	42.32 \pm 2.90	15.634	<0.001
hs-CRP(μ mol/L)	353.16 \pm 3.15	372.63 \pm 4.19	24.547	<0.001

注: IL-4 为白细胞介素-4, IL-8 为白细胞介素-8, IL-12 为白细胞介素-12, IFN- γ 为 γ -干扰素, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白

表 5 青年 AIS 患者预后不良多因素 Logistic 回归分析

独立变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P 值	OR(95% CI)
α -1 抗胰蛋白酶(参照组为 <4.34 mg/dl)	0.810	0.398	27.453	<0.001	2.48(1.17 ~ 5.23)
严重程度(参照组为轻度)	0.798	0.374	23.095	<0.001	2.21(1.09 ~ 4.65)
发病至治疗时间(参照组为 <24 h)	1.615	0.387	19.572	<0.001	5.12(2.38 ~ 10.88)

注: AIS 为急性缺血性脑卒中

3 讨论

大量证据表明炎症是缺血性卒中病理生理过程的主要促成因素^[7]。促炎和抗炎细胞因子之间的密切平衡与 AIS 患者的易感性和功能有关。血清 α-1 抗胰蛋白酶是选择性免疫细胞的产物,作为多种免疫和炎症反应的多效调节剂^[8]。越来越多的研究支持血清 α-1 抗胰蛋白酶诱导抗 Ox-LDL 抗体的产生并通过增强 Th2 型免疫反应发挥抗动脉粥样硬化作用^[9]。本研究结果显示:病例组 α-1 抗胰蛋白酶高于正常对照组,随严重程度增加和脑损伤时间段延长,α-1 抗胰蛋白酶逐渐增加($P < 0.05$)。结果提示青年 AIS 患者血清 α-1 抗胰蛋白酶升高,且血清 α-1 抗胰蛋白酶与患者严重程度相关。作为促炎细胞因子,血清 α-1 抗胰蛋白酶可以促进星形胶质细胞释放 CCL20 和 Th17 细胞迁移到中枢神经系统^[10]。与 TNF-α 和 IL-1β 一样,血清 α-1 抗胰蛋白酶可能会直接损害脑组织,因为它们会持续促炎作用^[11]。血清 α-1 抗胰蛋白酶高表达在源自缺血性中风患者的(PBMC)中显著更高。上述机制也可能是血清 α-1 抗胰蛋白酶与青年 AIS 患者严重程度具有相关性的机制。

近期多项研究表明关于卒中早期血清 α-1 抗胰蛋白酶水平升高的来源存在争议。一方面,血清 α-1 抗胰蛋白酶在脑缺血急性期会进一步加重脑损伤的恶化,抵消神经干细胞的增殖。另一方面,血清 α-1 抗胰蛋白酶会恢复和增强神经胶质细胞,防止胶原沉积,修复亚急性期的脑损伤。先前的研究报告指出,循环血清 α-1 抗胰蛋白酶与脑梗死体积或中风严重程度密切相关。本研究表明,预后不良组血清 α-1 抗胰蛋白酶高于正常对照组,IFN-γ 低于预后良好组;高水平 α-1 抗胰蛋白酶、疾病越严重、发病至治疗时间越长是青年 AIS 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。然而,一些研究表明血清 α-1 抗胰蛋白酶有利于长期预后,因为血清 α-1 抗胰蛋白酶可以促进脑缺血后血管生成相关基因的早期转录变化,提供长期的组织学和功能保护。此外,作为一种多效性细胞因子,血清 α-1 抗胰蛋白酶可作为前 B 细胞生长或抗凋亡的调节剂,维持成熟 T 细胞的稳态增殖,可能通过抑制信号转导有效减轻神经炎症和某些自身免疫反应^[12]。与对照组相比,心血管动脉粥样硬化患者(尤其是急性心肌梗死和心绞痛患者)的血清 α-1 抗胰蛋白酶上调。这一现象需要

进一步的分子生物学研究。我们发现严重卒中和预后不良的患者血清 α-1 抗胰蛋白酶水平显著升高。

综上所述,血清 α-1 抗胰蛋白酶与青年 AIS 患者严重程度和短期预后相关,高水平 α-1 抗胰蛋白酶为青年 AIS 患者预后不良危险因素。

参考文献

- [1] 孔侦宇,姬松波,李振科,等.神经介入联合静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的效果观察[J].中国实用医刊,2021,48(20):42-45. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20210613-02027.
- [2] 何明月,陆菁菁.炎症与急性缺血性脑卒中出血转化研究进展[J].中华神经科杂志,2020,53(9):732-735. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20191129-00748.
- [3] 吴月,殷梅.炎症反应与急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2020,20(12):890-894. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.12.010.
- [4] 付群.慢性阻塞性肺疾病患者血清 α-1 抗胰蛋白酶和白三烯的临床研究[J].中国实用医刊,2008,35(13):25-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2008.13.013.
- [5] 李继军,夏利民,宋凯,等.alpha-1 抗胰蛋白酶在 Stanford A 型主动脉夹层血管重构中的作用及分子机制的研究[J].中国免疫学杂志,2018,34(12):1870-1874. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.12.023.
- [6] 朱驰,金宁,马俊,等.alpha-1 抗胰蛋白酶在缺血性脑卒中短期神经功能、生活能力及再复发评估综合预后中的应用价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(23):2855-2860. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.23.008.
- [7] 康勉利,申振亚,王丽君.阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的临床效果[J].中国实用医刊,2020,47(7):112-114. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20191110-08005.
- [8] 齐亚飞,阿迪拉·阿尔肯,比拉力·艾山,等.alpha-1 抗胰蛋白酶抑制脂多糖诱导肺泡上皮细胞炎症因子的分泌[J].新疆医科大学学报,2017,40(8):1061-1064.
- [9] 谭迎,钟建开.alpha-1 抗胰蛋白酶与动脉粥样硬化及冠心病关系的研究进展[J].山东医药,2018,58(17):94-97. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.17.030.
- [10] Sandford AJ. Alpha-1 Antitrypsin Mutations: Is One Too Many[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(5): 505-506. DOI: 10.1164/rccm.201911-2209ED.
- [11] 黄达,刘燕,黄照河.alpha-1 抗胰蛋白酶的研究进展及与心血管疾病的关系[J].右江医学,2021,49(5):382-385. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2021.05.013.
- [12] 王雪婷,吕昕,龚婧,等.alpha-1 抗胰蛋白酶对急性呼吸窘迫综合征大鼠机械通气肺损伤的治疗作用[J].中国呼吸与危重监护杂志,2020,19(1):47-52. DOI: 10.7507/1671-6205.201904015.

(收稿日期:2021-12-25)

(本文编辑:张亚敏)