

• 论 著 •

血清 CXC 趋化因子配体 16 水平与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块关系研究

王锦芳

(海门人民医院急诊科, 江苏南通 226100)

摘要:目的 探讨急性脑梗死(ACI)患者血清 CXC 趋化因子配体 16(CXCL16)水平与颈动脉粥样硬化的相关性。方法 选取 36 例 ACI 患者为 ACI 组,同期体检者 30 例为对照组,检测血脂、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和血清 CXCL16 水平,并应用彩色多普勒超声检查颈动脉粥样硬化斑块及颈动脉内膜-中膜厚度(IMT)变化情况。结果 ACI 组血清 CXCL16 水平 $[3.58(1.06\sim 12.83)\text{ng/L}]$ 高于对照组 $[1.57(0.61\sim 3.34)\text{ng/L}]$,差异有统计学意义($P<0.05$);ACI 组颈动脉 IMT $[(1.19\pm 0.36)\text{mm}]$ 高于对照组 $[(1.01\pm 0.18)\text{mm}]$,差异有统计学意义($P<0.05$);ACI 组中,不稳定性斑块患者 CXCL16 水平高于稳定性斑块患者,差异有统计学意义($P<0.05$),血清 CXCL16 水平与颈动脉 IMT 和 hs-CRP 水平均呈正相关($r=0.497, P<0.05; r=0.442, P<0.05$);多元线性逐步回归分析显示, CXCL16 是动脉粥样硬化斑块形成的重要危险因素之一。结论 高血清 CXCL16 和 hs-CRP 水平为颈动脉粥样硬化斑块形成的独立危险因素, CXCL16 与颈动脉粥样硬化斑块的易损性密切相关。

关键词: CXC 趋化因子配体 16; C 反应蛋白; 急性脑梗死

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.18.029

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)18-2686-03

Study on relationship between serum CXC chemokine ligand 16 levels and the carotid atherosclerotic plaque in patients with acute cerebral infarction

Wang Jinfang

(Department of Emergency Medicine, Haimen People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226100, China)

Abstract: **Objective** To explore the correlation between serum levels of CXC chemokine ligand 16(CXCL16) and carotid artery atherosclerosis in patients with acute cerebral infarction(ACI). **Methods** A total of 36 cases of patients with ACI were enrolled in ACI group, and 30 individuals received physical examination were enrolled into control group. Levels of blood lipid, high-sensitive C-reactive protein(hs-CRP) and serum CXCL16 were detected, and the carotid atherosclerotic plaques and changes of carotid intimal-medial thickness(IMT) were examined by using the Color Doppler ultrasonography. **Results** The serum levels of CXCL16 in ACI group $[3.58(1.06-12.83)\text{ng/L}]$ was higher than that in control group $[1.57(0.61-3.34)\text{ng/L}]$, had statistically significant difference($P<0.05$). The carotid IMT were higher in ACI group $[(1.19\pm 0.36)\text{mm}]$ than that in control group $[(1.01\pm 0.18)\text{mm}]$, had statistically significant difference($P<0.05$). In ACI group, the serum level of CXCL16 was higher in patients with vulnerable plaques than that in patients with stable plaques, had statistically significant difference($P<0.05$). Serum levels of CXCL16 were correlated with carotid IMT and levels of hs-CRP($r=0.497, P<0.05; r=0.442, P<0.05$). Multiple linear stepwise regression analysis showed that CXCL16 was one of the independent risk factors for the development of carotid atherosclerotic plaques. **Conclusion** High serum levels of CXCL16 and hs-CRP might be independent risk factors for the development of carotid atherosclerotic plaques, and CXCL16 might be closely correlated to the vulnerability of carotid atherosclerosis plaques.

Key words: CXC chemokine ligand 16; C-reactive protein; acute cerebral infarction

急性脑梗死(ACI)好发于老年人群,其预后与年龄存在一定的相关性,高龄患者预后相对较差。我国社会正在步入老年化,高龄 ACI 患者也逐渐增多,应该对老年 ACI 引起重视。ACI 的发病基础主要是动脉粥样硬化,近年来研究认为动脉粥样硬化是血管内膜的炎性反应, CXC 趋化因子配体 16(CXCL16)是近年在人动脉粥样硬化损伤部位巨噬细胞中发现的一种新的趋化因子,而趋化因子又是联系炎症与动脉粥样硬化发生的枢纽^[1-2]。动脉粥样硬化主要累及体循环大、中动脉,颈动脉是最易累及的大血管之一,颈动脉内膜-中膜厚度(IMT)、斑块情况可作为 ACI 的早期指征。因此,本研究旨在探讨 ACI 患者血清 CXCL16 水平与动脉粥样硬化斑块的关系,为缺血性心脑血管疾病的防治提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 5 月至 2014 年 1 月在本医院急诊科住

院的 ACI 患者 36 例纳入 ACI 组,男 21 例,女 15 例;年龄 61~93 岁,平均 (75 ± 7) 岁;均经头颅 CT 或磁共振成像(MRI)检查,排除脑出血、心源性脑梗死等;均为首次发病,病程小于或等于 48 h;诊断符合全国第 4 届脑血管病学术会议修订的诊断标准。按 ACI 组危险因素的频数配比,选择同期体检者 30 例纳入对照组,男 18 例,女 12 例;年龄 61~88 岁,平均 (73 ± 8) 岁;均为有脑梗死危险因素(如高龄、高血压、冠心病、血脂异常、糖尿病等)而未发生脑梗死的患者。入组的所有受试者排除近期有急性感染、肿瘤,近期使用过抗感染、溶栓等药物治疗,明显的心、肝、肾功能异常等。

1.2 方法

1.2.1 血液标本的采集与检测 患者清晨采集空腹静脉血 5 mL 置入真空管, $4\,000\times g$ 离心 5 min,所有标本均无溶血、脂血,收集血清于一 70℃ 冰箱保存。人 CXCL16 定量检测试剂

盒由美国 R&D Systems 公司提供,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定,仪器为荷兰 WellscanMK2 酶标仪;同时留取静脉血测定血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白(a)[Lp(a)]、空腹血糖(FPG)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),仪器为日本日立 7600 全自动生化分析仪,检验过程严格按试剂和仪器操作说明书进行。

1.2.2 颈动脉超声检查 应用美国 GE 公司 Vivid7 型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 7.5 MHz,由超声科医师专人操作,从颈总动脉起始处至颈内动脉入颅显示不清为止,观察颈动脉各段内膜改变、斑块形态和回声特点,主要指标为 IMT、斑块分类(包括扁平斑、硬斑、软斑、复合斑,其中扁平斑和硬斑属于稳定性斑块,软斑和复合斑属于不稳定性斑块)。

表 1 两组各血清学指标及颈动脉 IMT 比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	TG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	TC ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HDL-C ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	LDL-C ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
ACI 组	36	75±7	1.77±1.40	4.61±0.93	1.15±0.29*	2.86±0.79
对照组	30	73±8	1.50±1.10	4.95±0.54	1.30±0.19	2.87±0.53
<i>t/U</i>		1.225	0.831	-1.865	-2.582	-0.084
<i>P</i>		0.225	0.409	0.067	0.012	0.993

续表 1 两组各血清学指标及颈动脉 IMT 比较

组别	<i>n</i>	Lp(a) ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	FPG ($\bar{x}\pm s$,mol/L)	hs-CRP[M(<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),mg/L]	CXCL16[M(<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),ng/L]	颈动脉 IMT ($\bar{x}\pm s$,mm)
ACI 组	36	228.3±174.0	6.94±2.43*	1.66(1.31~2.13)*	3.58(1.06~12.83)*	1.19±0.36*
对照组	30	200.0±128.7	5.16±0.75	1.31(1.09~1.80)	1.57(0.61~3.34)	1.01±0.18
<i>t/U</i>		0.740	4.150	363.0	355.0	2.522
<i>P</i>		0.462	<0.01	0.023	0.017	0.015

*:*P*<0.05,与对照组比较。

2.2 稳定性斑块与不稳定性斑块患者血清 CXCL16 水平比较 检出不稳定性斑块患者 21 例,血清 CXCL16 水平为 4.22(2.16~13.11)ng/L,明显高于稳定性斑块患者(9 例)血清 CXCL16 水平[2.87(0.98~7.52)ng/L],差异有统计学意义(*U*=572.0,*P*<0.05)。

2.3 Spearman 相关性分析 在对照组中,血清 CXCL16 水平与年龄呈正相关(*r*=0.356,*P*<0.05);在 ACI 组中,血清 CXCL16 水平与颈动脉 IMT 和 hs-CRP 水平均呈正相关(*r*=0.497,*P*<0.05;*r*=0.442,*P*<0.05)。

2.4 ACI 患者血清 CXCL16 水平与颈动脉粥样硬化的关系 以 CXCL16 水平为因变量,其他指标为自变量,进行多元逐步回归分析,显示 hs-CRP 进入回归方程,标准化回归系数 *R*=0.698,方差分析显示差异有统计学意义(*P*<0.05),血清 CXCL16 与 hs-CRP 水平关系密切。以颈动脉 IMT 为因变量,其他指标为自变量,进行多元逐步回归分析,显示 CXCL16、hs-CRP 进入回归方程,标准化回归系数 *R* 分别为 0.640、0.712,方差分析显示差异有统计学意义(*P*<0.05),是形成颈动脉粥样硬化的主要血清学因素。

3 讨 论

CXCL16 是属于 CXC 趋化因子家族的重要成员,以可溶性和跨膜结合蛋白两种形式表达,具有趋化因子、清道夫受体

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理与统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;非正态分布计量资料以中位数及四分位数 *M*(*P*₂₅~*P*₇₅)表示,两两比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;相关性分析采用 Spearman 相关性分析;血清 CXCL16 水平影响因素和形成颈动脉 IMT 的主要因素用多元逐步回归分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组各血清学指标及颈动脉 IMT 比较 ACI 组患者血清 CXCL16、hs-CRP 水平,FPG 水平及劲动脉 IMT 均高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。其余各指标比较见表 1。

及黏附分子等分子的属性,在动脉粥样硬化的发生、发展中起重要作用^[3-4]。研究表明,动脉粥样硬化损伤部位的促炎递质能促进 CXCL16 表达上调,以此通过巨噬细胞易化低密度脂蛋白的上调,导致泡沫细胞的形成,促进细胞间黏附,并诱导促炎因子基因的转录,促进平滑肌细胞的增殖和斑块的形成^[5-6]。因此笔者推测,CXCL16、hs-CRP 及血脂水平等多因素的共同作用,放大了炎性效应,促使了动脉粥样硬化的发生、发展;而动脉粥样硬化斑块的脱落,易导致 ACI 的发生,尤以颈动脉显著。

本研究结果显示,ACI 组患者血清 CXCL16、hs-CRP 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),说明二者参与了动脉粥样硬化斑块的形成及发展,与 ACI 的发生及病情进展密切相关。不稳定性斑块患者血清 CXCL16 水平明显高于稳定性斑块患者,差异有统计学意义(*P*<0.05),表明 CXCL16 与动脉粥样硬化程度及斑块的稳定性相关,进一步证实了 CXCL16 在动脉粥样硬化及粥样斑块的形成过程中发挥着重要作用,可能是 CXCL16 水平的升高,放大了炎性效应,促进斑块的不稳定性,从而引发 ACI。相关性分析和多元逐步回归分析都显示血清 CXCL16 水平与 hs-CRP 密切相关,可能是炎性反应本身的瀑布效应引起结果的逐层扩大,也可能是 CXCL16 由膜结合型向分泌型转化,进而影响相(下转第 2690 页)

98.0%。

3.2 临床适用性 常见致病性念珠菌主要有白色念珠菌、热带念珠菌和光滑念珠菌^[10]。传统培养念珠菌所使用的沙保弱培养基(SDA)为通用性培养基,适合大多数酵母菌生长,但不同种属菌落形态差别较小,不易于分离,且需通过较复杂的生化鉴定才能确定^[11]。API 20C Aux 酵母菌鉴定系统成本相对较高,鉴定所需时间长,标本培养 24 h 后,再鉴定 48~72 h,还需配备软件。科玛嘉显色培养基不仅缩短鉴定时间,而且价格便宜,操作简便,鉴定结果准确可靠,适合我国大、中、小型实验室使用,尤其适合基层临床微生物实验室使用。它不仅满足了临床要求,又弥补了基层医院微生物实验室的实验设备不足之处^[12]。

3.3 该评价的局限性 检索的文献不够全面。检索的范围局限在已经发表的文献,对于未公开发表的研究,如会议论文无法获取,可能漏检了一些灰色文献。此外,出版社更愿意出版阳性结果的文章,这都可能产生发表偏移。纳入研究的文献样本量小且质量普遍不高,7 篇文献中只有 3 篇用了质控菌株作对照。

3.4 研究建议 今后的研究应为大样本量,应提高诊断性试验文章的质量。研究设计时应该纳入各种类型标本(血液、尿液、胸腔积液、腹水、分泌物、痰液等),同时表明研究的纳入标准。此外,研究中也应该报道不确定的中间结果。

参考文献

[1] 蔡芷荷,卢勉飞,叶青华,等.念珠菌显色培养基检测效果初步评价[J].中国卫生检验杂志,2013,23(6):1465-1468.

[2] 刘辉,李桂珍,刘琳,等.科玛嘉真菌显色培养基的临床应用[J].实验与检验医学,2013,31(2):190-191.

[3] Ainscough S,Kibbler CC. An evaluation of the cost-effectiveness of using CHROMagar for yeast identification in a routine microbiology laboratory[J]. J Med Microbiol,1998,47(7):623-628.

[4] Willinger B,Hillowoth C,Selitsch B,et al. Performance of candida

ID,a new chromogenic medium for presumptive identification of Candida species,in comparison to CHROMagar Candida[J]. J Clin Microbiol,2001,39(10):3793-3795.

[5] Alfonso C,López M,Arechavala A,et al. Identificación presuntiva de Candida spp. y de otras levaduras de importancia clínica;utilidad de Brilliance Candida Agar[J]. Rev Iberoam Micol,2010,27(2):90-93.

[6] Murray CK,Beckius ML,Green JA,et al. Use of chromogenic medium in the isolation of yeasts from clinical specimens[J]. J Med Microbiol,2005,54(Pt 10):981-985.

[7] Daef E,Moharram A,Eldin SS,et al. Evaluation of chromogenic media and seminested PCR in the identification of Candida species [J]. Braz J Microbiol,2014,45(1):255-262.

[8] Ghelardi E,Pichierri G,Castagna B,et al. Efficacy of chromogenic candida Agar for isolation and presumptive identification of pathogenic yeast species[J]. Clin Microbiol Infect,2008,14(2):141-147.

[9] Madhavan P,Jamal F,Chong PP,et al. Identification of local clinical Candida isolates using CHROMagar Candida™ as a primary identification method for various Candida species [J]. Trop Biomed,2011,28(2):269-274.

[10] 王世恒,史燕顺,张帆. 255 株真菌菌株鉴定与药敏分析[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(20):2410-2411.

[11] 邱荣敏,赵玮,卢佳璇,等. 科玛嘉念珠菌培养基在儿童牙菌斑中白色念珠菌分离培养的应用[J]. 实用口腔医学杂志,2011,27(3):382-384.

[12] 王丽. 科玛嘉念珠菌显色培养基的临床应用评价[J]. 中国当代医药,2011,18(28):80-81.

(收稿日期:2015-07-08)



(上接第 2687 页)

炎性因子及急性反应蛋白的表达,血清 hs-CRP 水平也发生变化^[7]。本研究结果还显示,CXCL16、hs-CRP 与颈动脉 IMT 密切相关,是形成颈动脉粥样硬化的主要血清学因素,可能是这两种炎性介质及其他因素的共同作用,放大了炎性效应,促使了动脉粥样硬化的发生、发展,尤其是粥样硬化斑块的破裂、脱落,引发了 ACI。这与孔祥锋等^[8]研究发现的 hs-CRP 与 ACI 相关相一致。此外,其他炎性介质也是并发 ACI 的原因^[9]。

综上所述,高血清 CXCL16 和 hs-CRP 水平为颈动脉粥样硬化斑块形成的独立危险因素,CXCL16 与颈动脉粥样硬化斑块易损性密切相关。

参考文献

[1] Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk:rationale for screening and primary prevention[J]. Am J Cardiol,2003,92(4B):17K-22K.

[2] Zhuge X,Murayama T,Arai H,et al. CXCL16 is a novel angiogenic factor for human umbilical vein endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun,2005,331(4):1295-1300.

[3] Lehrke M,Millington SC,Lefterova M,et al. CXCL16 is a marker of inflammation,atherosclerosis,and acute coronary syndromes in

humans[J]. J Am Coll Cardiol,2007,49(4):442-449.

[4] Zhang L,Ran L,Garcia GE,et al. Chemokine CXCL16 regulates neutrophil and macrophage infiltration into injured muscle,promoting muscle regeneration[J]. Am J Pathol,2009,175(6):2518-2527.

[5] Lin Z,Gong Q,Zhou Z,et al. Increased plasma CXCL16 levels in patients with chronic kidney diseases[J]. Eur J Clin Invest,2011,41(8):836-845.

[3] Ruth JH,Arendt MD,Amin MA,et al. Expression and function of CXCL16 in a novel model of gout[J]. Arthritis Rheum,2010,62(8):2536-2544.

[6] Uza N,Nakase H,Yamamoto S,et al. SR-PSOX/CXCL16 plays a critical role in the progression of colonic inflammation[J]. Gut,2011,60(11):1494-1505.

[7] 王克迪,刘志忠,王瑞珉,等. CXCL16 基因多态性与 C 反应蛋白的相关性研究[J]. 检验医学,2011,26(1):1-4.

[8] 孔祥锋,陈明,王萍. 高敏 C-反应蛋白及颈动脉粥样硬化与急性脑梗死的关系[J]. 中华老年医学杂志,2010,29(8):629-631.

[9] 蔡爱民. 老年 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者的预后与血糖血脂及血液流变学的关系[J]. 中华老年医学杂志,2011,30(6):506-507.

(收稿日期:2015-07-08)