

血清 VEGF、SAA、hs-CRP 联合检测对急性脑梗死的诊断价值

秦 爽, 霍 豆, 邢瑞青, 张小宁, 吴永昌, 陈慧昱, 彭道荣[△]

(空军军医大学西京医院全军检验医学研究所, 陕西西安 710032)

摘要:目的 探讨血清血管内皮细胞生长因子(VEGF)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平与急性脑梗死(ACI)的相关性,为 ACI 的诊治提供依据。**方法** 选择 2017 年 8—10 月该院收治的 ACI 患者 76 例作为 ACI 组,另选择同期在该院进行体检的健康者 32 例作为对照组(NC 组)。采用散射比浊法进行 SAA 和 hs-CRP 水平的检测。采用双抗体夹心法(ELISA)对 VEGF 进行测定。比较各组检测指标的差异,采用约登指数评价各指标及联合检测的诊断价值。**结果** ACI 组患者 SAA、hs-CRP 和 VEGF 水平均明显高于 NC 组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。VEGF 与 SAA、hs-CRP 呈正相关($r = 0.434, 0.631, P = 0.000, 0.000$)。血清 VEGF、SAA、hs-CRP 诊断 ACI 的最佳诊断临界点分别为 161.93 pg/mL、3.81 mg/L、4.63 mg/L,灵敏度分别为 93.55%、65.91%、64.44%,特异度分别为 60.00%、93.75%、90.32%,联合检测以 hs-CRP 和 VEGF 联合为最优,优于单项检测及其他联合,hs-CRP 与 VEGF 联合检测灵敏度为 96.67%,特异度为 95.65%,约登指数 0.92。**结论** VEGF、SAA、hs-CRP 水平在 ACI 患者血清中升高,其表达对于 ACI 的诊断具有重要价值,VEGF 与 SAA、hs-CRP 呈正相关,可能有协同作用。VEGF 可能参与脑梗死的病理过程。hs-CRP 与 VEGF 联合检测对脑梗死的诊断具有较高的临床价值。

关键词:血管内皮生长因子; 血清淀粉样蛋白 A; 超敏 C 反应蛋白; 急性脑梗死; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.02.025

中图法分类号:R446.11+2

文章编号:1673-4130(2019)02-0222-04

文献标识码:A

Diagnostic value of combined detection of VEGF, SAA and hs-CRP for acute cerebral infarction

QIN Shuang, HUO Dou, XING Ruiqing, ZHANG Xiaoning, WU Yongchang,

CHEN Huiyu, PENG Daorong[△]

(Research Institute of Clinical Laboratory Medicine, Xijing Hospital of Air

Force Medical University, the People's Liberation Army, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correction between the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), serum amyloid A (SAA), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and acute cerebral infarction (ACI), and to provide the basis for the diagnosis and treatment of ACI. **Methods** A total of 76 patients with ACI in the hospital from August to October 2017 were selected as ACI group. In addition, 32 healthy subjects underwent physical examination in the same period in this hospital were selected as negative control group (NC group). The levels of SAA and hs-CRP were detected by nephelometry, while the level of VEGF was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The differences of detection indexes between two groups were compared, and the diagnostic value of each index and the combined test were evaluated with the Youden index. **Results** The levels of SAA, hs-CRP and VEGF in ACI group, were significantly higher than those of NC group ($P < 0.01$). The levels of VEGF was positively correlated with SAA and hs-CRP ($r = 0.434$ and $0.631, P = 0.000$ and 0.000). The optimal diagnostic critical points of VEGF, SAA and hs-CRP in the diagnosis of ACI were 161.93 pg/mL, 3.81 mg/L and 4.63 mg/L, and the sensitivities were 93.55%, 65.91% and 64.44%, the specificities were 60.00%, 93.75% and 90.32%, respectively. Combined detection with hs-CRP and VEGF was superior to single index detection and other joint detection. The sensitivity, specificity and Youden index of combined detection with hs-CRP and VEGF were 96.67%, 95.65% and 0.92 respectively. **Conclusion** The levels of VEGF, SAA and hs-CRP increase in patients with ACI, and they play important roles in the diagnosis of ACI. VEGF are positively related to SAA and hs-CRP, and there may be an synergistic effect exist. VEGF may be involved in the pathological process of cerebral infarction. The combined detection

作者简介:秦爽,女,技师,主要从事临床免疫学检验研究。 [△] **通信作者,** E-mail:myspdr@fmmu.edu.cn.

本文引用格式:秦爽,霍豆,邢瑞青,等.血清 VEGF、SAA、hs-CRP 联合检测对急性脑梗死的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2019,40(2):

of hs-CRP and VEGF is of high clinical value in the diagnosis of cerebral infarction.

Key words: vascular endothelial growth factor; serum amyloid A; hypersensitive C-reactive protein; acute cerebral infarction; diagnostic value

急性脑梗死(ACI)是临床上一种发病率和致残率均较高的疾病之一^[1],且近年来随着人们生活和饮食习惯的不规律性,该病的发病率呈上升趋势^[2]。目前认为,ACI的常见病因是动脉粥样硬化,炎性反应在其发生、发展过程中也起重要作用^[3]。早期的炎性反应及损伤作用已引起了许多学者的关注^[4]。血清淀粉样蛋白 A(SAA)主要由肝细胞合成,是一种急性时相反应蛋白,研究发现 SAA 在脑梗死中有一定的作用,许多脑梗死患者 SSA 明显上升^[5]。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与 ACI 的密切关联主要体现在发生炎性反应时,hs-CRP 通过经典途径激活补体系统,损伤血管内膜,导致动脉粥样硬化,形成脑梗死的危险因素。因此,hs-CRP 不仅是一种炎症标记物,而且在缺血事件的发生、发展中,可作为独立评价指标^[6]。血管内皮生长因子(VEGF)也称血管通透性因子(VPF)或促血管素,它能增加微血管与小静脉血管的通透性。VEGF 能特异的作用于血管内皮细胞,并促进血管内皮细胞的增殖^[7]。新近研究发现 VEGF 与 ACI 发生关系密切^[8]。本研究旨在探讨 ACI 患者血清中 VEGF、血清 SAA 及 hs-CRP 水平与 ACI 的关系及在 ACI 诊断中的临床价值,为本地区 ACI 的诊治提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 8 月至 2017 年 10 月本院收治的 76 例 ACI 患者(ACI 组),男 56 例,女 20 例,年龄 15~87 岁,平均(59.99±15.42)岁。所有患者的临床诊断均符合全国第四次脑血管病学术会议修订的脑梗死的诊断标准^[9],且经头部 CT 或 MRI 证实。另选择同期在本院进行体检的健康者 32 例作为对照组(NC 组),其中男 22 例,女 10 例,年龄 11~94 岁,平均(60.41±17.50)岁。两组年龄、性别构成等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集患者入院第 2 天清晨空腹肘静脉血 3~5 mL,室温下待血液自然凝固 10 min,3 000 r/min 离心 20 min,吸取上层血清,冻存于-20℃冰箱内待测,保存时间不超过 1 个月。

1.2.2 血清 SAA、hs-CRP 检测 应用西门子 BN II 特定蛋白全自动免疫分析仪及其配套 SAA 及 hs-CRP 检测试剂盒,采用散射比浊法进行 SAA 和 hs-CRP 的检测,具体操作严格按照仪器操作规程进行。

1.2.3 血清 VEGF 检测 应用帝肯全自动酶联免疫分析仪(Freedom EVOlyzer)及北京建平金星生物科技的 VEGF 测定试剂盒,采用双抗夹心 ELISA 法进行 VEGF 测定。VEGF 测定严格按照试剂的操作说

明书及仪器的操作规程进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理。计量资料均进行正态性检验,如为正态分布,则用 $\bar{x}\pm s$ 表示,如为非正态分布,则用中位数(M)和四分位间距(P_{25}, P_{75})表示;正态分布资料组间差异的比较采用独立样本 t 检验分析。两个变量间相关性分析采用 Pearson 相关分析(当 $|r|\leq 0.3$ 时,说明相关程度较弱;若 $0.3<|r|\leq 0.6$ 时,中度正相关;若 $0.6<|r|\leq 0.8$ 时,高度正相关;若 $|r|>0.8$ 时,显著正相关);采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 VEGF、SAA、hs-CRP 检测对 ACI 的诊断价值,曲线下面积(AUC)越接近 1,表明准确性越高,诊断效能越好。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACI 组与 NC 组 VEGF、SAA、hs-CRP 水平的比较 ACI 组 VEGF、SAA、hs-CRP 水平均高于 NC 组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 ACI 组和 NC 组 VEGF、SAA、hs-CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF(pg/mL)	SAA(mg/L)	hs-CRP(mg/L)
ACI 组	76	206.16±132.15	64.13±179.44	11.44±25.29
NC 组	32	109.36±42.39	3.53±3.48	1.26±1.05
<i>t</i>		5.724	3.501	2.943
<i>P</i>		0.005	0.000	0.000

2.2 血清 VEGF 与 SAA、hs-CRP 水平的相关性 ACI 患者的血清中,VEGF 与 SAA、hs-CRP 水平呈正相关($r=0.434, 0.631, P=0.000, 0.000$)。

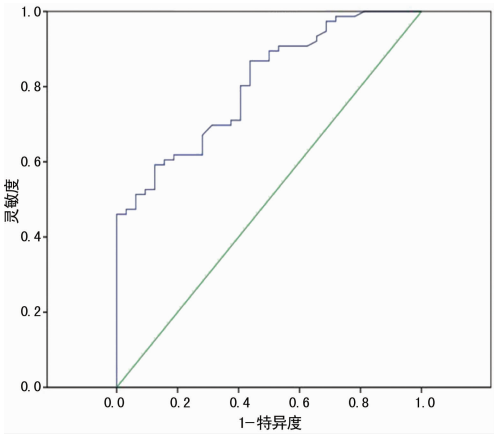


图 1 VEGF 的 ROC 曲线

2.3 VEGF、SAA、hs-CRP 检测对 ACI 的诊断价值评价 ROC 曲线分析结果显示,VEGF 的 AUC 明显大于 hs-CRP,更有诊断价值;VEGF 的灵敏度最高,但在特异度方面,与 VEGF、SAA 均比 hs-CRP 略差。

见图 1~3。VEGF、SAA、hs-CRP 的诊断截断点和正确诊断指数见表 2。

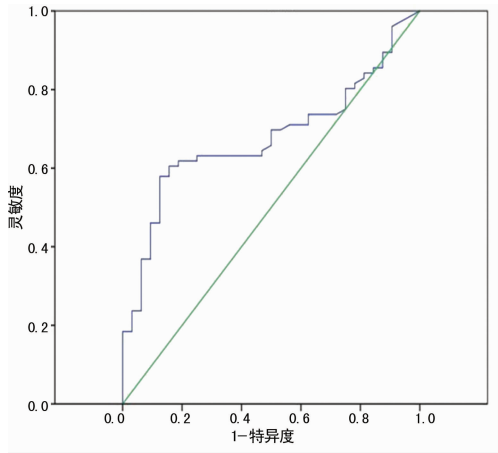


图 2 SAA 的 ROC 曲线

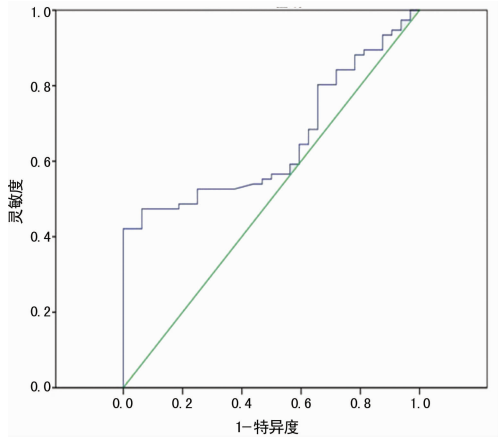


图 3 hs-CRP 的 ROC 曲线

表 2 VEGF、SAA、hs-CRP ROC 曲线分析结果

指标	AUC	95%CI	最佳诊断临界点	P
VEGF	0.805	0.722~0.888	161.93	0.000
SAA	0.677	0.576~0.779	3.81	0.004
hs-CRP	0.651	0.549~0.754	4.63	0.013

表 4 VEGF、SAA、hs-CRP 检测对 ACI 的诊断价值

组别	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	约登指数
SAA	65.91	93.75	93.55	66.67	0.60
hs-CRP	64.44	90.32	90.63	63.64	0.55
VEGF	93.55	60.00	61.70	93.10	0.54
SAA+hs-CRP	61.70	96.55	96.67	60.87	0.58
SAA+VEGF	90.63	97.73	96.67	93.48	0.88
hs-CRP+VEGF	96.67	95.65	93.55	97.78	0.92
SAA+hs-CRP+VEGF	100.00	62.22	64.58	100.00	0.62

2.4 VEGF、SAA、hs-CRP 单项及联合检测对 ACI 的诊断价值 单项检测中, VEGF 的灵敏度最高为 93.55%; SAA 的特异度最高为 93.75%; VEGF、

SAA、hs-CRP 3 项联合检测灵敏度为 100.00%, 而特异度仅为 62.22%, 准确度为 0.62; 在 2 项联合检测中, hs-CRP+VEGF 的灵敏度为 96.67%, 特异度为 95.65%, 约登指数达到 0.92, 优于其他 2 项及 3 项联合检测。见表 4。

3 讨 论

VEGF 是一种特异性作用于血管内皮细胞的多功能细胞因子, 与脑血管病发生和发展密切相关^[10-12]。VEGF 与血管内皮细胞上的特异性受体 Flt-1 和 Flk-1 结合, 对血管内皮细胞产生类似于凝血酶、组织胺等激发剂的作用, 可增加血管的通透性, 诱导血管内皮细胞表达多种活性物质及细胞因子、组织因子等的释放, 改变细胞外基质, 有利于血内皮细胞生长刺激和趋化作用, 促进内皮细胞的分裂、增殖、迁移和细胞间的相互粘连, 有利于新血管特别是微血管的生成和侧支循环的建立, 使血流迅速恢复, 阻止组织的缺血和坏死, 并缩小缺血区域^[13]。本研究结果显示, ACI 组患者血清 VEGF 水平均较 NC 组明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 表明在脑组织中, VEGF 由神经元和血管细胞产生并作用于自身, 介导神经修复和血管再生^[14-16]。

SAA 是一种急性时相反应蛋白, 在预防机体或组织氧化损伤方面发挥着一定的功效^[17]。近年来有学者在对脑梗死患者进行血清 SAA 的检测发现, 缺血性卒中组患者 SAA 水平较对照组高, 且高水平风险明显比低水平风险高, 提示 SAA 能够独立预测缺血性卒中的发生^[18]。本研究结果显示, ACI 组患者的 SAA 水平显著高于 NC 组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$), 与上述研究相符, 证实 SAA 具有预测脑梗死发生的作用。另有学者在对进展 ACI 患者进行连续监测发现, SAA 水平与患者病情的轻重及治疗疗效相关^[19]。

hs-CRP 可与脂蛋白结合, 由经典途径激活补体系统, 产生大量的终末攻击复合物和终末蛋白 C5b-9, 造成血管内膜损伤, 使氧自由基大量释放, 引起血管痉挛、脂质代谢异常, 导致动脉粥样硬化的进一步加重。有研究表明, 动脉粥样硬化的早期斑块中沉积了大量的 hs-CRP^[20], 而 hs-CRP 为作为一种重要的炎症因子多用于诊断急性炎症, 这提示炎症介质在动脉粥样硬化形成中的重要地位。本研究结果显示, ACI 组患者的 hs-CRP 水平显著高于 NC 组, 且 VEGF 与 hs-CRP 呈高度正相关。因此, 推断二者之间可能存在某种相互促进的机制, 是 ACI 发生、发展的重要因素。

本研究中, VEGF 的 Pearson 单因素分析结果显示, VEGF 与 hs-CRP 呈高度正相关, 与 SAA 呈中度正相关。ROC 曲线分析结果显示, VEGF 曲线 AUC 在三者中最大, 最具诊断意义, 灵敏度较 SAA 和 hs-CRP 高, 特异度低于二者。本研究还发现, 单一的指

标检测都有其一定缺陷,灵敏度高的特异度差(VEGF),特异度高的灵敏度低(SAA、hs-CRP),而约登指数均低于 0.65,容易造成漏诊和误诊,一旦延误病情,对患者造成的危害巨大。通过联合检测发现,VEGF、SAA、hs-CRP 在诊断 ACI 中的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值,除 SAA+hs-CRP 灵敏度较单一指标略降,VEGF 灵敏度单一指标略优于 SAA+VEGF 外,其他联合均较单一指标有所提高,弥补了单一指标检测的不足。但联合检测有利、有弊,并非检测的指标越多越好,指标联合检测的最大意义在于增加了 ACI 的检出线索,为进一步明确诊断提供参考方向或为治疗提供有效手段,但在提高阳性率的同时也增加了假阳性的概率,因此,需要寻找最佳组合来提高检出率和降低患者经济负担。为了更好地评价联合检测的准确度,本研究使用约登指数进行评判。SAA+hs-CRP+VEGF 3 项联合检测虽然提高了灵敏度和阴性预测值,但是特异度和阳性预测值都大幅降低,约登指数较 SAA+VEGF 和 VEGF+CRP 联合降低了 0.26 和 0.30。因此,联合检测的项目并不是越多越好。hs-CRP+VEGF 是所有联合检测中最优的,hs-CRP+VEGF 联合检测可为 ACI 的诊断提供重要的参考价值,具有重要的实用意义。

4 结 论

VEGF、SAA、hs-CRP 在 ACI 血清中升高,其表达对于 ACI 的诊断具有重要的价值。VEGF 与 SAA、hs-CRP 呈正相关。三者均参与了 ACI 的病理过程,在 ACI 的发生、发展及疗效观察中具有重要作用。ACI 患者血清 VEGF 和 hs-CRP 联合检测有着很好的临床应用价值和效果,可以作为临床中诊断 ACI 的一个重要方案。

参考文献

- [1] 李慧,王蓓,徐蓓.急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白检测的临床意义[J].中国医疗前沿,2010,5(20):23.
- [2] 周俊山,徐梦怡,陆敏.中青年急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平和超敏 C 反应蛋白与颈动脉粥样硬化的关系[J].脑与神经疾病杂志,2011,19(2):110-112.
- [3] 杨华,付家亮,胡玉婷,等.脑梗死患者血清超敏 C 反应蛋白 D-二聚体含量及颈动脉粥样硬化斑块的测定及分析[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(12):8-10.
- [4] 李艳志,胡定波,任利群,等.急性脑梗死患者同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白监测的临床意义[J].江苏医药,2010,36(3):278-280.
- [5] 李立新,陈贵发,吴修信,等.血清淀粉样蛋白 A 在急性脑梗死患者中的临床意义[J].吉林医学,2016,37(7):1728-1729.
- [6] 樊云峰.超敏 C 反应蛋白与急性缺血性脑卒中的相关性研究[J].临床荟萃,2010,25(4):339-340.

- [7] TISCHER E, GOSPODAROWICZ D, MITCHELL R, et al. Vascular endothelial growth factor: a new member of the platelet-derived growth factor gene family[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 165(3): 1198-1206.
- [8] 张德绸,白雪,唐红梅,等.急性脑梗死与短暂性脑缺血发作 VEGF、NO 含量相关性分析[J].中国社区医师,2016,32(6):7-8.
- [9] 中华神经科学会,中华神经外科学会.脑血管病分类及诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-383.
- [10] KIM J J, VAZIRI S A, RINI B I, et al. Association of VEGF and VEGFR2 single nucleotide polymorphisms with hypertension and clinical outcome in metastatic clear cell renal cell carcinoma patients treated with sunitinib [J]. Cancer, 2012, 118(7): 1946-1954.
- [11] LAMBRECHTS D, CLAES B, DELMAR P, et al. VEGF pathway genetic variants as biomarkers of treatment outcome with bevacizumab: an analysis of data from the AVITA and AVOREN randomised trials[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(7): 724-733.
- [12] SCARTOZZI M, BIANCONI M, FALOPPI L, et al. VEGF and VEGFR polymorphisms affect clinical outcome in advanced renal cell carcinoma patients receiving first-line sunitinib[J]. Br J Cancer, 2013, 108(5): 1126-1132.
- [13] CLARKIN C E, GERSTENFELD L C. VEGF and bone cell signalling: an essential vessel for communication[J]. Cell Biochem Funct, 2013, 31(1): 1-11.
- [14] YU W H, WANG W H, DONG X Q, et al. Prognostic significance of plasma copeptin detection compared with multiple biomarkers in intracerebral hemorrhage[J]. Clin Chim Acta, 2014, 433: 174-178.
- [15] SUN Y J, JIN K L, XIE L, et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia [J]. J Clin Invest, 2003, 111(12): 1843-1851.
- [16] REITMEIR R, KILIC E, REINBOTH B S, et al. Vascular endothelial growth factor induces contralesional corticobulbar plasticity and functional neurological recovery in the ischemic brain[J]. Acta Neuropathol, 2012, 123(2): 273-284.
- [17] 李静,范俊生,李艳丽.法舒地尔对急性脑梗死患者血清超敏 C 反应蛋白和淀粉样蛋白 A 的影响[J].中国基层医药,2013,20(1):49-51.
- [18] 魏衡,杜继臣,张绿明,等.血清淀粉样蛋白 A 与缺血性脑卒中及亚型的相关性研究[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2012,19(3):183-186.
- [19] 李文涛.进展性脑梗死患者血清 Hs-CRP、SAA 和 IL-18 水平表达及意义[J].系统医学,2016,1(12):5-7.
- [20] SUGIYAMA M, OHASHI M, TAKASE H, et al. Effects of atorvastatin on inflammation and oxidative stress[J]. Heart Vessels, 2005, 20(4): 133-136.