

• 论 著 •

Hcy、TIMP-1、CCCK-18 与高血压性脑出血病情及预后的相关性分析*

田 焜,王丽丽,赵 青,冉 芳,蒋扬清[△]

河北省沧州市人民医院神经内科二区,河北沧州 061000

摘 要:**目的** 分析血清同型半胱氨酸(Hcy)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)、caspase 切割的细胞角蛋白 18(CCCK-18)水平与高血压性脑出血(HICH)患者病情严重程度及预后评估的相关性。**方法** 将该院 2018 年 1 月至 2019 年 8 月收治的 80 例 HICH 患者作为观察组,同期在该院体检的 50 例体检健康者作为对照组。患者治疗 3 个月后采用改良 Rankin 量表对预后质量进行评估;检测并比较观察组与对照组不同病情严重程度、不同预后质量患者血清中 Hcy、TIMP-1、CCCK-18 水平;采用 Logistic 回归模型分析 Hcy、TIMP-1、CCCK-18 水平与 HICH 患者病情及预后的相关性。**结果** 观察组患者血清 Hcy、TIMP-1、CCCK-18 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着 HICH 患者病情严重程度的升高,患者血清中 Hcy、TIMP-1、CCCK-18 水平随之升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后不佳组患者血清中 Hcy、TIMP-1、CCCK-18 水平明显高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。患者血清中 Hcy、TIMP-1 及 CCCK-18 水平升高是影响 HICH 患者病情严重程度和预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** Hcy、TIMP-1、CCCK-18 水平与 HICH 患者病情和预后密切相关,且均为影响患者病情严重程度及预后的独立因素。

关键词:同型半胱氨酸; 基质金属蛋白酶组织抑制剂-1; caspase 切割的细胞角蛋白 18; 高血压脑出血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.013

中图法分类号:R743.2;R446

文章编号:1673-4130(2021)03-0309-04

文献标志码:A

Correlation between Hcy, TIMP-1, CCCK-18 and severity and prognosis of hypertensive intracerebral hemorrhage*

TIAN Xuan, WANG Lili, ZHAO Qing, RAN Fang, JIANG Yangqing[△]

Second Department of Neurology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: Objective To analyze the correlation between the levels of serum homocysteine (Hcy), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), caspase cleaved cytokeratin-18 (CCCK-18) and the severity and prognosis of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). **Methods** Eighty cases of HICH patients in the hospital from January 2018 to August 2019 were selected as observation group and 50 cases of healthy people as control group. After 3 months of treatment, the quality of prognosis was evaluated by modified Rankin scale, and the levels of Hcy, TIMP-1 and CCCK-18 in serum were detected in the observation group and control group, patients with different disease severity, and patients with different prognosis quality. Logistic regression model was used to analyze the correlation between the expression of Hcy, TIMP-1, CCCK-18 and the severity and prognosis of HICH patients. **Results** The levels of Hcy, TIMP-1 and CCCK-18 in the observation group were significantly HICHer than those in the control group ($P<0.05$). With the increase of the severity of HICH patients, the levels of Hcy, TIMP-1 and CCCK-18 in serum of patients increased significantly ($P<0.05$). The levels of Hcy, TIMP-1 and CCCK-18 in poor prognosis group were significantly HICHer than those in good prognosis group ($P<0.05$). HICH serum Hcy, TIMP-1 and CCCK-18 levels were independent risk factors that affect the severity of disease and the quality of prognosis of HICH patients ($P<0.05$). **Conclusion** Hcy, TIMP-1 and CCCK-18 are closely related to the severity and prognosis of HICH patients, and they are all independent factors affecting the severity of disease and the quality of prognosis.

Key words: homocysteine; tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1; caspase cleaved cytokeratin 18; hypertensive intracerebral hemorrhage

* 基金项目:沧州市科学技术研究与发展指导计划(162302074)。

作者简介:田焜,男,主治医师,主要从事脑血管病、神经介入、头痛研究。 [△] 通信作者, E-mail: feastfulhw@126.com。

本文引用格式:田焜,王丽丽,赵青,等. Hcy、TIMP-1、CCCK-18 与高血压性脑出血病情及预后的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 309-311.

高血压性脑出血(HICH)是常见的神经内科危重疾病,该病具有进展快、发病急骤、致残率和致死率高的特点^[1]。HICH 患者脑内小动脉血管壁弹性显著降低,当情绪波动或过度劳累导致血压上升可能引起动脉破裂出血^[2]。HICH 患者脑部存在大量血肿,易导致代谢、神经及血液循环紊乱,出现继发性脑损伤^[3]。HICH 患者 3 个月内的病死率为 2.5%~17.0%,且约 1/3 患者可能遗留神经功能障碍^[4]。同型半胱氨酸(Hcy)是体内重要的蛋氨酸和半胱氨酸代谢产物,基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)可调节基质金属蛋白酶激活和释放,caspase 切割的细胞角蛋白 18(CCK-18)是半胱天冬酶的代谢产物^[5]。本研究选择本院收治的 HICH 患者作为研究对象,分析 Hcy、TIMP-1 和 CCK-18 水平与 HICH 患者病情及预后的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 1 月至 2019 年 8 月本院收治的 80 例 HICH 患者作为观察组,选择同期 50 例体检健康者作为对照组。观察组中男 46 例,女 34 例;患者年龄(66.42±9.43)岁;合并血脂异常 29 例,糖尿病 18 例,冠心病 6 例。HICH 患者根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分分为不同疾病严重程度,其中 NIHSS 评分 1~14 分 32 例(轻度组),15~20 分 29 例(中度组),21~42 分 19 例(重度组)。对照组男 28 例,女 22 例;年龄(65.98±8.79)岁。观察组与对照组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会审议并批准,研究对象均对本研究知情并签署知情同意书。纳入标准:(1)患者检查结果符合 HICH 诊断标准^[6];(2)经影像学检查符合 HICH;(3)患者发病 24 h 内入院;(4)有明确高血压病史。排除标准:(1)存在颅内肿瘤;(2)缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作;(3)有开颅手术病史;(4)有恶性肿瘤、肝肾功能异常、凝血功能异常或阿尔兹海默等其他疾病;(5)失访或申请退出本研究。

1.2 方法 观察组患者均在入组后采取吸氧和心电监护,并注重保持患者呼吸道通畅,给予依达拉奉注射液、甘露醇注射液、奥美拉唑注射液等药物进行常规治疗。所有患者均在治疗 3 个月后采用改良 Rankin 量表(mRS)对患者的预后进行评估,其中 mRS≤2 分为预后良好组(53 例),mRS>2 分为预后不佳组(27 例)。入组后采集所有研究对象空腹静脉血,离心收集血清,再采用酶联免疫吸附试验法检测 Hcy、TIMP-1、CCK-18 水平,试剂盒均购自联科生物科技有限公司,并严格遵照试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间采用两独立样本 t 检验,

多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归模型分析 Hcy、TIMP-1、CCK-18 水平与 HICH 患者病情及预后的相关性;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组血清中各指标检测结果比较 观察组血清中 Hcy、TIMP-1、CCK-18 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 观察组和对照组血清中各指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	TIMP-1 (ng/mL)	CCK-18 (U/L)
观察组	80	19.89±2.84	289.04±38.49	265.83±37.02
对照组	50	10.87±2.67	81.93±17.94	165.83±21.43
<i>t</i>		12.326	41.459	19.494
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度患者血清中各指标检测结果比较 随着 HICH 患者病情严重程度的升高,患者血清中 Hcy、TIMP-1、CCK-18 水平随之升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同病情严重程度患者血清中各指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	TIMP-1 (ng/mL)	CCK-18 (U/L)
轻度组	32	16.85±2.19	253.84±23.12	243.28±27.47
中度组	29	19.93±2.43	291.42±29.98	266.02±29.02
重度组	19	24.95±2.72	344.69±37.33	303.52±32.35

2.3 不同预后质量患者血清中各指标检测结果比较 预后不佳组患者血清中 Hcy、TIMP-1 及 CCK-18 水平显著高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后质量患者血清中各指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

预后质量	<i>n</i>	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	TIMP-1 (ng/mL)	CCK-18 (U/L)
预后良好组	53	17.32±2.09	257.43±30.02	238.99±28.48
预后不佳组	27	24.93±2.74	351.09±28.39	318.52±29.02
<i>t</i>		11.177	29.538	24.665
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 各指标与 HICH 患者病情和预后的 Logistic 回归模型分析结果 Logistic 回归模型分析结果显示,患者血清中 Hcy、TIMP-1、CCK-18 水平升高是影响 HICH 患者病情严重程度和预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 各指标与 HICH 患者病情和预后的 Logistic 回归模型分析结果

指标	<i>b</i>	<i>SE</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
严重程度						
Hcy	0.618	0.209	8.743	0.003	1.855	1.232~2.794
TIMP-1	0.598	0.231	6.702	0.010	1.818	1.156~2.860
CCCK-18	0.632	0.283	4.987	0.026	1.881	1.080~3.276
预后						
Hcy	0.695	0.209	11.058	0.001	2.004	1.330~3.018
TIMP-1	0.712	0.229	9.667	0.002	2.038	1.301~3.193
CCCK-18	0.648	0.232	7.801	0.005	1.912	1.213~3.012

3 讨 论

高血压常导致患者出现脑血管细胞损伤,一般情况下脑血管平滑肌细胞痉挛可能加速 HICH 的发生。有研究指出,若患者合并有高血脂或糖尿病等基础疾病,HICH 患者的临床发病率可能进一步上升^[7]。HICH 的发生不仅可能导致患者出现中枢神经系统并发症,还可能导致患者短期致死风险升高^[8]。现阶段临床中缺乏对 HICH 进行鉴别诊断的特异性诊断指标,目前临床中采用影像学检查评估 HICH 的灵敏度较低,且存在明显的滞后性^[9]。选择合理、恰当的指标对 HICH 患者的病情及预后进行评估,对指导临床医生采取合理、有效的临床方案干预,提高患者生活质量具有十分重要的临床意义^[10]。

近年来随着分子生物学技术的发展,在 HICH 病理变化过程中生物因子逐渐受到人们的广泛重视。当体内血压持续性升高后可能导致 Hcy 水平升高,产生大量氧自由基,损伤血管内皮,并导致内膜中层增厚和血管腔狭窄,诱发 HICH^[11]。高 Hcy 可能是诱发 HICH 发生和发展的重要病理学基础^[12]。TIMP-1 是体内重要的金属蛋白酶家族调控因子,其可随体内基质金属蛋白酶水平的上升出现反馈性上升,参与神经纤维间质分解。基质金属蛋白酶可有效利用细胞间质成分浸润,加速胶原纤维分解及细胞炎症因子扩散^[13]。此外,TIMP-1 的异常表达可能加速神经鞘膜组织损伤,破坏神经电冲动传递的完整性。有研究结果显示,血液中 CCCK-18 可作为神经系统疾病预后评估的生物标志物之一,血肿体积及 NIHSS 评分是循环 CCCK-18 的独立影响因素^[14]。有学者指出,CCCK-18 的水平升高可能与患者病情严重程度及临床预后密切相关^[15]。

本研究结果显示,HICH 患者血清中 Hcy、TIMP-1、CCCK-18 水平明显高于健康者。对不同病情严重程度患者血清中各指标的检测结果显示,随着患者病情加重其血清中 Hcy、TIMP-1、CCCK-18 水平明显升高,且预后不佳组患者血清中各指标水平显著

高于预后良好组。进一步采用 Logistic 回归模型分析 Hcy、TIMP-1、CCCK-18 与 HICH 病情及预后的关系,结果显示,HICH 患者血清中 Hcy、TIMP-1、CCCK-18 水平升高是影响 HICH 患者病情严重程度及预后的独立危险因素。分析认为,HICH 可能导致患者机体出现全身炎症反应综合征,导致大量炎症细胞因子释放并激活脑细胞的凋亡通路,Hcy、TIMP-1、CCCK-18 可能参与细胞凋亡过程。此外,随着 Hcy、TIMP-1、CCCK-18 水平升高,可能进一步加剧患者脑组织功能的破坏,导致神经纤维细胞的电生理稳定性降低,并加重神经功能缺损,对患者的病情及预后造成严重不良影响。本研究结果提示,在 HICH 患者入组后可及时检测患者血清中 Hcy、TIMP-1、CCCK-18 水平,对评估和预测患者病情严重程度及预后,指导医护人员采用合理方案进行干预、治疗具有十分重要的临床意义。但本研究临床样本数少,未对患者长期随访,有待后续深入分析。

综上所述,Hcy、TIMP-1、CCCK-18 水平升高是影响 HICH 患者病情严重程度及预后的独立危险因素。

参考文献

[1]

HAN M,DING S,ZHANG Y,et al. Serum copper homeostasis in hypertensive intracerebral hemorrhage and its clinical significance[J]. Biol Trace Elem Res,2018,185(1):56-62.

[2]

RIVERA-LARA L,MURTHY S B,NEKOOVAGHT-TAK S,et al. Influence of bleeding pattern on ischemic lesions after spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhage with intraventricular hemorrhage[J]. Neurocritical Care,2018,29(2):180-188.

[3]

HSIN-HSI T,MARCO P,LI-KAI T,et al. Distribution of lacunar infarcts in asians with intracerebral hemorrhage;a magnetic resonance imaging and amyloid positron emission tomography study[J]. Stroke,2018,49(6):118-122.

[4]

邓明,邸方,肖小华,等. 高血压脑出血术后再出血的危险因素探讨[J]. 安徽医药,2018,22(3):437-439.

[5]

GUIDOUX C,HAUW J J,KLEIN I K,et al. Amyloid angiopathy in brain hemorrhage;a postmortem neuropathological-magnetic resonance imaging study[J]. Cerebrovasc Dis,2018,45(3/4):124-131.

[6]

崔元孝. 脑血管病的分类与诊断标准[J]. 山东医药,2004,44(30):62-63.

[7]

饶明俐,王文志,黄如训. 中国脑血管病防治指南[J]. 北京:人民卫生出版社,2007:51-52.

[8]

CHOUDHARY A,GOYAL M K,SINGH R. Simultaneous bilateral hypertensive thalamic hemorrhage;a rare event[J]. Neurol India,2018,66(2):575-579.

[9]

PASI M,MARINI S,MOROTTI A,et al. Cerebellar hematoma location: implications for the underlying microangiopathy[J]. Stroke,2018,49(1):207-210.

(下转第 316 页)

物学行为机制。

参考文献

[1] MAHENDRAN R, LIM H A, TAN J Y S, et al. Evaluation of a brief pilot psychoeducational support group intervention for family caregivers of cancer patients: a quasi-experimental mixed-methods study[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2017, 15(1):17-19.

[2] 李小娟, 王骏, 李军, 等. 微小 RNA-488 靶向 6-磷酸果糖激酶-2/果糖双磷酸酶-2 同工酶 3 基因对前列腺癌细胞增殖与糖酵解的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(9):1535-1537.

[3] LIANG G, FANG X, YANG Y, et al. Silencing of CEMIP suppresses Wnt/ β -catenin/Snail signaling transduction and inhibits EMT program of colorectal cancer cells[J]. *Acta Histochemica*, 2018, 120(1):56-59.

[4] YANG Y, ZHANG N, ZHU J, et al. Downregulated connexin32 promotes EMT through the Wnt/ β -catenin pathway by targeting Snail expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(6):1977-1988.

[5] 底旺, 冀宏, 李清怀. 微小 RNA-1243 在甲状腺乳头状癌组织的表达及其对人甲状腺癌细胞株 TPC-1 增殖和迁移的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(11):2125-2127.

[6] BAGHERI A, KHORSHID H R K, MOWLA S J, et al. Altered miR-223 expression in sputum for diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2017, 9(4):189-195.

[7] FENG H T, LU J J, WANG Y T, et al. Osthole inhibited TGF β -induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) by suppressing NF- κ B mediated Snail activation in lung cancer A549 cells[J]. *Cell Adhesion Migration*, 2017, 11(5/6):464-475.

[8] TITLER M G, VISOVATTI M A, SHUMAN C, et al. Effectiveness of implementing a dyadic psychoeducational

intervention for cancer patients and family caregivers[J]. *Supportive Care Cancer*, 2017, 25(11):3395-3406.

[9] DING G, ZHOU L, SHEN T, et al. IFN- γ induces the up-regulation of RFXAP via inhibition of miR-212-3p in pancreatic cancer cells: a novel mechanism for IFN- γ response[J]. *Oncol Letters*, 2018, 15(3):3760-3765.

[10] 李耀辉, 刘春来. miRNA-212 在膀胱癌中的表达及其上调对癌细胞增殖、迁移、侵袭的影响与机制[J]. *山东医药*, 2018, 58(46):13-16.

[11] SHA M, WANG B, XIAO L, et al. Expression of miR-212 and miR-132 in serum of patients with primary liver cancer and their targeted regulation of GP73[J]. *J hepatol*, 2017, 25(12):920-926.

[12] 廖高源, 骆华, 刘琛, 等. 干扰 miR-21 调控人前列腺癌细胞株 PC-3 增殖、迁移及侵袭的实验研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 6(13):1379-1383.

[13] 汤利, 郭永连, 陈琳, 等. 长链非编码 RNA HOXA 末端转录本反义 RNA 在膀胱癌中的表达及其对膀胱癌细胞增殖、迁移与侵袭的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(4):682-684.

[14] SHKURNIKOV M Y, MAKAROVA Y A, KNYAZEV E N, et al. Plasma level of hsa-miR-619-5p microRNA is associated with prostatic cancer dissemination beyond the capsule[J]. *Exp Bio Med*, 2017, 163(4):475-477.

[15] 王晖, 徐雪莹, 张徐. miR-381 靶向 MAP3K2 抑制前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2019, 28(3):208-215.

[16] CAO M T, LIU H F, LIU Z G, et al. Curcumin downregulates the expression of Snail via suppressing Smad2 pathway to inhibit TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transitions in hepatoma cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(65):108498-108508.

(收稿日期:2020-05-01 修回日期:2020-09-03)

(上接第 311 页)

[10] 孙海悦, 张策, 杨超, 等. 基于大数据方法的高血压脑出血转归预测[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(16):3884-3888.

[11] PROKOPCHUK O, GRÜNWALD B, NITSCHKE U, et al. Elevated systemic levels of the matrix metalloproteinase inhibitor TIMP-1 correlate with clinical markers of cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer[J]. *Bmc Cancer*, 2018, 18(1):128-131.

[12] GHOSHAL-GUPTA S, KUTTIYANAWALLA A, LEE B R, et al. TIMP-1 downregulation modulates miR-125a-5p expression and triggers the apoptotic pathway[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10):8941-8956.

[13] 王澄仪, 谢明, 焦婷, 等. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子

在炎症发生发展中的作用[J]. *口腔生物医学*, 2018, 9(2):95-101.

[14] AABERG-JESSEN C, SØRENSEN M D, MATOS A L S A, et al. Co-expression of TIMP-1 and its cell surface binding partner CD63 in glioblastomas[J]. *Bmc Cancer*, 2018, 18(1):270-273.

[15] LIU Y, KONG J, XI Y M, et al. Effects of AAV2-mediated co-transfection of CTGF and TIMP1 genes on degenerative lumbar intervertebral discs in rhesus monkeys in vivo[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(4):1085-1096.

(收稿日期:2020-05-09 修回日期:2020-09-20)