

• 论 著 •

血清褪黑素、细胞角蛋白-18 裂解片段水平 与急性脑梗死患者预后的关系*

郑宗菊¹, 鄢宗仁^{1△}, 秦 枫²

1. 重庆市巴南区人民医院神经内科, 重庆 401320; 2. 重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400010

摘 要:目的 探讨急性脑梗死(ACI)患者血清褪黑素、细胞角蛋白-18 裂解片段(CCK-18)水平及其预后的关系。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 10 月在重庆市巴南区人民医院行介入治疗的 ACI 患者 136 例, 对治疗后患者进行为期 3 个月的随访, 根据改良 Rankin 评分表(mRS)评分将患者分为预后良好组(50 例)与预后不良组(86 例); 同时, 选择同期体检健康人群 100 例作为对照组。检测及比较各组血清褪黑素、CCK-18 水平差异。应用多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者预后的危险因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清褪黑素、CCK-18 水平对 ACI 患者预后的预测价值。**结果** ACI 组患者血清褪黑素、CCK-18 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 预后不良组血清褪黑素、CCK-18 水平、美国国立卫生院评分神经功能缺损(NIHSS 评分)均高于预后良好组, 发病至溶栓时间长于预后良好组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ACI 患者血清褪黑素、CCK-18 水平与 NIHSS 评分均呈正相关($r = 0.458, 0.513, P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清褪黑素和 CCK-18 水平升高是影响 ACI 患者预后不良的重要危险因素($P < 0.05$)。血清褪黑素、CCK-18 及联合检测预测 ACI 患者预后不良的曲线下面积分别为 0.873、0.858、0.945。**结论** 血清褪黑素、CCK-18 水平升高与 ACI 患者的预后不良有关, 联合检测血清褪黑素、CCK-18 对判断 ACI 患者的预后状态具有重要临床价值。

关键词:褪黑素; 细胞角蛋白-18 裂解片段; 急性脑梗死; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.06.009

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2021)06-0677-04

文献标志码:A

Relationship between serum melatonin and CCK-18 levels and prognosis of patients with acute cerebral infarction*

ZHENG Zongju¹, YAN Zongren^{1△}, QIN Feng²

1. Department of Neurology, People's Hospital of Banan District of Chongqing, Chongqing 401320, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum melatonin, cytokeratin-18 cleavage fragment (CCK-18) levels and prognosis in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 136 patients with ACI who underwent interventional therapy in People's Hospital of Chongqing Banan District from January 2017 to October 2019 were selected. After a 3-month follow-up, the patients were divided into good prognosis group (50 cases) and poor prognosis group (86 cases) according to Modified Rankin Scale (mRS) score. At the same time, 100 healthy people were selected as the control group during the same period. Multivariate Logistic regression analysis was used to determine the risk factors for the prognosis of ACI patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum melatonin and CCK-18 levels in the prognosis of ACI patients. **Results** The levels of serum melatonin and CCK-18 in the ACI group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum melatonin, CCK-18, the NIH Stroke Scale (NIHSS) score were

* 基金项目: 重庆科技计划项目(2016BN003)。

作者简介: 郑宗菊, 女, 医师, 主要从事脑卒中方向的研究。△ 通信作者, E-mail: waixeyisheng1985@163.com。

本文引用格式: 郑宗菊, 鄢宗仁, 秦枫. 血清褪黑素、细胞角蛋白-18 裂解片段水平与急性脑梗死患者预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(6): 677-680.

higher than those in the good prognosis group, and time from onset to thrombolysis in the poor prognosis group was longer than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum melatonin and CCCK-18 in ACI patients were positively correlated with NIH-SS scores ($r = 0.458, 0.513, P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated serum melatonin and CCCK-18 levels were important risk factors affecting the poor prognosis of ACI patients ($P < 0.05$). The area under curve of single and combined detection of serum melatonin and CCCK-18 for predicting patients with poor prognosis were 0.873, 0.858, 0.945, respectively. **Conclusion** Elevated levels of serum melatonin and CCCK-18 are related to the poor prognosis of ACI patients. The combined detection of serum melatonin and CCCK-18 is of great clinical value in judging the prognosis status of ACI patients.

Key words: melatonin; cytokeratin-18 cleavage fragment; acute cerebral infarction; prognosis

急性脑梗死(ACI)是因脑组织血流灌注减少或中断所导致的脑组织缺血、缺氧和坏死,具有发病率高、致死率高、病死率高和预后差等特点^[1-2]。当前,随着人口老龄化的进展,ACI 发病率也呈逐渐上升趋势,严重威胁着人们的生命健康安全。褪黑素是一种由松果体分泌的神经调节激素,具有抗氧化、清除自由基和抑制脂质过氧化反应的作用^[3]。研究发现,自发性脑出血死亡患者的血清褪黑素水平高于存活患者,血清褪黑素可作为自发性脑出血患者死亡的预测因子^[4]。细胞角蛋白(CK)主要分布于上皮组织,在细胞凋亡过程中 CK 可在半胱天冬酶的裂解作用下生成细胞角蛋白-18 裂解片段(CCCK-18)^[5]。研究结果表明,血清 CCCK-18 水平与创伤性脑损伤患者预后不良有关,其水平变化可预测创伤性脑损伤患者的早期病死率^[6]。目前,国内关于血清褪黑素、CCCK-18 与急性脑梗死关系的研究较少。因此,本研究旨在探讨 ACI 患者血清褪黑素、CCCK-18 水平,分析血清褪黑素、CCCK-18 水平与 ACI 患者预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 10 月在重庆市巴南区人民医院行介入治疗的 ACI 患者 136 例为 ACI 组,其中男 89 例,女 47 例;年龄 35~78 岁,平均(60.83 ± 7.29)岁;体质指数(24.66 ± 3.25) kg/m^2 ;高血压 40 例,糖尿病 51 例,冠状动脉粥样硬化性心脏病 28 例,高血脂 76 例;饮酒史 58 例;吸烟史 82 例。纳入标准:(1)所有患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》的诊断标准^[7];(2)均经头颅 MRI 或 CT 影像学检查确诊;(3)均为首次发病;(4)发病至入院时间小于 12 h;(5)所有患者及家属均签署知情同意书。排除标准:(1)出血性脑梗死或脑出血患者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)合并严重心、肝、肾功能障碍者;(4)合并血液系统疾病者;(5)临床资料不完整者。对出院患者进行为期 3 个月的随访,根据改良 Rankin 评分表(mRS)评估患者功能转归^[8],

其中 $\text{mRS} \leq 2$ 分为预后良好组(86 例), $\text{mRS} > 2$ 分为预后不良组(50 例)。同时,选取重庆市巴南区人民医院体检健康人群 100 例为对照组,其中男 59 例,女 41 例;年龄 32~75 岁,平均(58.96 ± 6.71)岁;体质指数(24.02 ± 2.89) kg/m^2 ;高血压 34 例,糖尿病 31 例,冠状动脉粥样硬化性心脏病 25 例,高血脂 63 例;饮酒史 52 例;吸烟史 60 例。两组患者的年龄、性别、体质指数等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得重庆市巴南区人民医院医学伦理委员会讨论通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者的临床资料,包括年龄、性别、体质指数、高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血脂、饮酒史、吸烟史、发病至溶栓时间、美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS 评分)等。

1.2.2 血清褪黑素、CCCK-18 检测 所有研究对象均在入院时空腹状态下抽取外周静脉血 5 mL,离心 10 min($3\,000\text{ r}/\text{min}$),分离上层血清,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测各组血清褪黑素、CCCK-18 水平,褪黑素 ELISA 检测试剂盒购自德国 IBL 公司,CCCK-18 ELISA 检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,检测过程严格按照试剂盒的说明操作进行。

1.3 统计学处理 应用 SPSS20.0 软件分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检测;相关性分析采用 Pearson 相关;影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清褪黑素、CCCK-18 对 ACI 患者预后的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACI 组与对照组血清褪黑素、CCCK-18 水平比较 ACI 组血清褪黑素、CCCK-18 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 ACI 患者不同预后临床指标比较 ACI 预后不

良组 NIHSS 评分、血清褪黑素和 CCCK-18 水平高于预后良好组,发病至溶栓时间长于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,ACI 患者的血清褪黑素、CCCK-18 与 NIHSS 评分呈正相关($r=0.458,0.513,P<0.05$)。

2.4 血清褪黑素、CCCK-18 对 ACI 患者预后的预测价值 血清褪黑素预测 ACI 患者预后的 AUC 为 0.873(95%CI:0.791~0.956, $P<0.001$),灵敏度和特异度分别为 82.1%和 71.0%;血清 CCCK-18 的 AUC 为 0.858(95%CI:0.771~0.945, $P<0.001$),

灵敏度和特异度分别为 79.5%和 77.4%;联合检测的 AUC 为 0.945(95%CI:0.899~0.992, $P<0.001$),灵敏度和特异度分别为 87.2%和 83.9%,见图 1。

表 1 ACI 组与对照组血清褪黑素、CCCK-18 水平比较($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	褪黑素(pg/mL)	CCCK-18(U/L)
ACI 组	136	3.29±0.88	286.70±35.69
对照组	100	1.04±0.13	82.41±20.37
<i>t</i>		5.118	12.629
<i>P</i>		0.001	<0.001

表 2 ACI 患者不同预后临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	褪黑素(pg/mL)	CCCK-18(U/L)	NIHSS 评分(分)	发病至溶栓时间(h)
预后不良组	50	4.57±1.16	335.72±39.24	16.11±4.46	7.25±3.60
预后良好组	86	2.48±0.43	219.61±27.05	12.20±3.75	4.68±2.15
<i>t</i>		5.296	5.477	4.523	4.031
<i>P</i>		0.001	0.001	0.002	0.005

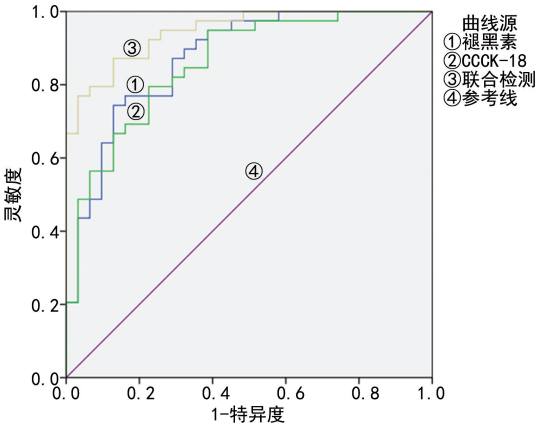


图 1 血清褪黑素、CCCK-18 预测 ACI 患者预后的 ROC 曲线

2.5 影响 ACI 患者预后不良的影响因素分析 以患者 3 个月预后不良为因变量,以 NIHSS 评分、发病至溶栓时间、血清褪黑素和 CCCK-18 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,NIHSS 评分、血清褪黑素、CCCK-18 水平升高和发病至溶栓时间延长是影响 ACI 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 影响 ACI 患者预后不良的影响因素分析

自变量	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
发病至溶栓时间延长	0.021	0.055	4.185	0.026	1.027	0.710~1.938
NIHSS 评分升高	0.363	0.127	5.906	0.001	1.153	0.823~2.866
褪黑素水平升高	0.441	0.259	6.113	0.001	1.238	1.029~3.150
CCCK-18 水平升高	0.373	0.180	5.864	0.001	1.011	0.851~2.441

3 讨论

ACI 是神经系统常见的急重症之一,多发于中老年人,是由动脉粥样硬化、栓子形成等原因导致血管腔隙变窄甚至堵塞,影响局部脑供血并造成相应脑组织坏死的一种综合征,主要表现为头晕、头痛、半身不遂和语言障碍等。研究发现,大约 70% 脑梗死患者会出现不同程度的生活能力缺陷,导致患者生活无法自理,给患者及家庭带来了沉重负担^[9]。同时,有报道称,ACI 患者 1 年内出现死亡和残疾的概率高达 45%,而老年患者的预后更差^[10]。目前,随着人们生活方式的转变和生活节奏的加快,ACI 发病率呈现年轻化的趋势。因此,寻找早期评估 ACI 发生及预后状况判断的生物标志物对提高 ACI 患者治疗和改善预后具有重要意义。

褪黑素主要由松果体分泌,存在于多种细胞、组织和器官,如淋巴细胞、骨髓、胸腺、胃肠道等。褪黑素是一种有效的抗氧化剂,可作为自由基清除剂来调节多种分子途径,包括在不同病理条件下的氧化应激、炎症、细胞凋亡和细胞死亡^[11]。褪黑素也可通过减少促炎细胞因子[如白细胞介素(IL)-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]和增加抗炎细胞因子(如 IL-10)来减少神经炎症反应。严彩霞等^[12]研究发现,在严重创伤性脑损伤患者的血清中,可出现内源性褪黑素大量产生,其可通过稳定内皮的渗透性,来减少神经元的死亡。MARSEGLIA 等^[13]报道称,血清褪黑素与脑损伤的严重程度有关,其水平变化可作为损伤脑组织对氧化应激或炎症的反应。LORENTE 等^[14]研究发

现,血清褪黑素水平升高与脑梗死患者的预后不良有关,其是脑梗死患者短期预后不良的危险因素。CCCK-18 是中间丝状家族的一种蛋白质,存在于大多数上皮细胞(如肠道、泌尿道或呼吸道等)和实质细胞(如肝细胞等)中。血液循环中 CCCK-18 水平变化与脑细胞的凋亡、坏死和自噬有关。血清 CCCK-18 水平与损伤后局部脑实质缺血性梗死的发生有关,是反映脑实质细胞凋亡程度的重要标志。研究证实,血清 CCCK-18 水平升高与单纯硬膜外血肿并脑疝患者术后继发大面积脑梗死密切相关^[15]。

本研究结果显示,ACI 组患者血清褪黑素、CCCK-18 水平高于对照组,ACI 预后不良组血清褪黑素、CCCK-18 水平高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明血清褪黑素、CCCK-18 水平与急性脑梗死患者的预后状况密切相关。MOLNAR 等^[16]报道称,血清 CCCK-18 水平越高,脑梗死患者的死亡风险越大,提示血清 CCCK-18 水平升高是预测脑梗死患者预后不良的重要指标。Pearson 相关性分析结果显示,血清褪黑素、CCCK-18 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r = 0.458, 0.513, P < 0.05$),提示血清褪黑素、CCCK-18 水平越高,患者神经功能缺损程度越重,说明血清褪黑素、CCCK-18 在一定程度上可反映 ACI 患者病情严重程度,对 ACI 患者预后有一定的评估价值。ROC 曲线结果显示,血清褪黑素、CCCK-18 联合检测预测 ACI 患者预后的灵敏度和特异度均高于单项检测,说明联合检测对 ACI 患者预后的预测价值更高,更有助于指导临床治疗,改善患者预后。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清褪黑素和 CCCK-18 水平升高是 ACI 患者预后不良的重要危险因素,提示血清褪黑素和 CCCK-18 水平变化可作为 ACI 患者预后状况判断的生物学指标。

综上所述,ACI 患者血清褪黑素和 CCCK-18 水平明显升高,其水平变化与 ACI 患者预后不良密切相关,联合检测血清褪黑素和 CCCK-18 对判断 ACI 患者预后具有较高预测价值。但是,本研究样本数量不足,未来尚需大样本、多中心数据加以研究证实。

参考文献

- [1] 袁磊,杨牧,王晓丽. microRNA-24 表达与急性脑梗死进展的关联性研究[J]. 中国临床神经科学,2016,2(6):674-677.
- [2] 赵曼,赵雅,王禹,等. 血清 HCY、CysC 和 NT-proBNP 检测在急性脑梗死诊断及预后中的应用研究[J]. 现代检验医学杂志,2019,34(3):70-73.

- [3] 韦慧君,杜孟,白宏英. 血清褪黑素、谷胱甘肽与帕金森氧化应激的相关性[J]. 中国医学科学院学报,2019,41(2):183-187.
- [4] LEONARDO L, MARIA M, ABREU-GONZALEZ P, et al. The serum melatonin levels and mortality of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Brain Sci, 2019,9(10):263-267.
- [5] 李艳玲,赵施竹. 血清 CCCK-18 水平与重度自发性脑出血患者早期死亡率的相关性分析[J]. 临床医学研究与实践,2020,5(13):15-17.
- [6] LORENTE L, MARTIN M M, GONZALEZ-RIBERO A F, et al. High serum caspase-cleaved cytokeratin-18 levels and mortality of traumatic brain injury patients[J]. Brain Sci, 2019,9(10):269-274.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [8] 王辉. 血清 NSE、IMA 及 LPA 对急性脑梗死患者预后的评估价值[J]. 脑与神经疾病杂志,2020,28(2):91-95.
- [9] 潘晓帆,秦琳,周其达,等. 红细胞分布宽度对急性脑梗死患者预后的临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(11):94-98.
- [10] 朱娟,刘艳,陈进,等. 血清 miR-198 和 miR-30e-5p 表达早期诊断老年急性脑梗死和预测预后的临床价值[J]. 中国急救医学,2020,40(5):438-443.
- [11] TAMTAJI O R, MIRHOSSEINI N, REITER R J, et al. Melatonin, a calpain inhibitor in the central nervous system: current status and future perspectives [J]. J Cell Physiol, 2019,234(2):1001-1007.
- [12] 严彩霞,张丙宏. 血清褪黑素检测在早产儿脑损伤中的临床意义[J]. 大连医科大学学报,2018,3(40):243-246.
- [13] MARSEGLIA L, D'ANGELO G, MANTI S, et al. Melatonin secretion is increased in children with severe traumatic brain injury[J]. Int J Mol Sci, 2017,18(5):2-10.
- [14] LORENTE L, MQNICA A, SABATEL R, et al. Higher serum melatonin levels during the first week of malignant middle cerebral artery infarction in non-surviving patients [J]. Brain Sci, 2019,9(12):346-354.
- [15] 林洪,王文浩,郑雪峰,等. 血清 CCCK-18 增高与硬膜外血肿并脑疝患者术后继发大面积脑梗死的相关性分析[J]. 神经损伤与功能重建,2019,10(14):502-505.
- [16] MOLNAR T, BOROCZ K, BERKI T, et al. Subacute elevation of plasma level of caspase-cleaved cytokeratin-18 is associated with hemorrhagic transformation and functional outcome in ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019,28(3):719-727.