

补体成分 3 与脑梗死早期进展间的关系

陈黔妹 沈扬 樊东升 曹贵方 夏一鲁 董春萍 杨春祥 董文翊 何雯

[摘要] 目的 探讨补体成分 3(C_3)与缺血性进展性卒中间的关系。方法 对 168 例发病 24 h 内续贯住院的脑梗死患者进行前瞻性研究。在入院后第 2 天或第 3 天晨抽取静脉血检测血浆 C_3 及其他生化指标,进行单因素及 Logistic 多元回归分析,了解 C_3 与进展性卒中之间的关系。结果 68 例患者(40.48%)在住院 72 h 内病情进展,进展性卒中患者血浆 C_3 水平为(1.28 ± 0.20) g/L,明显高于非进展性卒中患者的(1.16 ± 0.25) g/L($P = 0.000$);随 C_3 水平的升高,进展性卒中的发生率呈明显升高趋势($P = 0.001$)。Logistic 回归分析显示, C_3 与进展性卒中呈明显相关($OR = 7.247$; 95%CI = $1.52 \sim 36.39$; $P = 0.013$)。结论 C_3 升高在进展性脑卒中的发病中可能具有重要意义。

[关键词] 脑梗死;进展性卒中;补体成分 3

Relationship between complement 3 and progression of early cerebral infarction CHEN Qian-mei, SHEN Yang, FAN Dong-sheng, et al. The Department of Neurology, The First Hospital of Hsinghua University, Beijing 100016, China

[Abstract] Objective To investigate the relationship between complement-3 (C_3) and progression of early cerebral infarction. Methods 168 consecutive patients with acute cerebral infarction within the first 24 hours from onset were recruited. Fasting venous blood sample was drawn on the morning of the second or the third day after admission. C_3 and other clinical chemistry variables were measured. The relationship of C_3 and progressing stroke (PS) was analyzed by Logistic regression. Results 68 cases (40.48%) were considered as PS. Level of serum C_3 in PS patients was 1.28 ± 0.20 g/L higher than in those with non-PS (1.16 ± 0.25 g/L, $P = 0.000$). A higher C_3 accompanied a higher tendency of prevalence of PS ($P = 0.001$). Logistic regression analysis showed that C_3 was significantly correlated with PS (OR for each 1.0 g/L = 7.27 ; 95% CI = $1.52 \sim 36.39$; $P = 0.013$). Conclusion Elevated serum C_3 may play an important role in the prevalence of PS.

[Key words] cerebral infarction; progressing stroke; complement-3 (C_3)

中图分类号:R743.3 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)10-0790-03

[本文著录格式] 陈黔妹,沈扬,樊东升,等.补体成分 3 与脑梗死早期进展间的关系[J].中国康复理论与实践,2005,11(10):790-792.

进展性卒中(progressing stroke, PS)约占缺血性脑卒中的 26%~43%,是脑卒中死亡和致残的主要原因^[1-3]。但有关 PS 的原因和机制,目前尚不完全清楚。既往的研究表明,糖尿病、高血糖、发热及炎症反应与卒中进展有密切关系^[3-5]。 C_3 为免疫系统的组成成分,其升高不但与炎症反应密切相关,而且与细胞代谢功能障碍、胰岛素抵抗有关,并且 C_3 升高还是心脑血管病的重要危险因素^[6]。目前,尚未见有关 C_3 与 PS 的关系的报道。本研究应用多因素分析的方法研究 C_3 与 PS 之间的关系,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 研究对象 2003 年 8 月~2004 年 10 月在清华大学第一附属医院神经内科续贯住院的脑梗死患者,均符合第四届全国脑血管病会议修订的标准,并经头颅 CT 证实。所有患者均在发病 24 h 内住院,按缺血性脑卒

中指南进行诊治,不应用钙离子拮抗剂及溶栓治疗。有意识障碍或存在严重合并症而不能完成检查及神经功能评定的患者、心源性脑栓塞患者、存在严重肝病或感染者、严重营养不良或合并有免疫性疾病者不纳入本研究。符合本研究标准的脑梗死患者共 168 例,其中男性 114 例、女性 54 例,年龄最小 35 岁,最大 89 岁,平均(63.84 ± 10.68)岁。

1.2 方法 所有患者均在入院时及住院 72 h 应用斯堪的那维亚量表(Scandinavian Stroke Scale, SSS)进行神经功能评分,若住院 72 h 的 SSS 评分较住院时下降 2 分或以上则诊断为 PS^[1]。所有患者在病程 3~7 d 须行头颅 CT 检查,以确定梗死灶的部位、大小。危险因素(性别、年龄、吸烟、饮酒)及既往病史(冠心病、糖尿病、高血压等)以向患者及其家属询问或病历记录为依据,同时记录患者入院当天的血压及最高体温。患者于入院第 2 天或第 3 天晨空腹抽取肘静脉血,当日测定。 C_3 测定采用免疫浊度法,于采血后在 Mouldar 自动免疫生化分析仪上进行。此外还测定补体成分 C_4 、免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血糖、血脂(包括总胆固醇、甘

作者单位:100016 北京市,清华大学第一附属医院神经内科(陈黔妹、曹贵方、夏一鲁、董春萍、杨春祥、董文翊、何雯);100083 北京市,北京大学第三医院神经内科(沈扬、樊东升)。作者简介:陈黔妹(1970-),男,湖南邵阳市人,硕士,主治医师,主要从事脑血管病研究。

油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白)、纤维蛋白原、血沉、白细胞分类及计数。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS 10.0 统计软件处理,两组比较时,计数资料进行 χ^2 检验,计量资料进行独立样本 t 检验。以是否进展为因变量,单因素分析有显著意义的指标为自变量进行 Logistic 回归分析,并计算 OR 值(比数比)及 95 %可信区间(confidence interval, CI)。在回归模型中,分类资料的赋值如下:有冠心病 = 1,无冠心病 = 0;有糖尿病 = 1,无糖尿病 = 0;大面积梗死(梗死灶直径 ≥ 30 mm) = 2,中小面积梗死(梗死灶直径 20 ~ 30 mm) = 1,腔隙性梗死(梗死灶直径 ≤ 20 mm) = 0。用直线相关法计算 C_3 与有关指标间的相关性,并进行显著性检验。对不服从正态分布的指标如 CRP 进行对数转换。

2 结果

2.1 梗死灶直径相关指标的单因素分析 168 例患者中,共有 PS 68 例(40.48%)。PS 患者的血糖、胆固醇、低密度脂蛋白、中性粒及嗜酸粒细胞计数、 C_3 、入院时 SSS 评分、CRP(对数转换后)及是否合并糖尿病、冠心病等与非 PS 患者有显著性差异(见表 1、表 2)。

表 1 PS 与非 PS 患者的临床及影像学指标比较

临床特点	PS(n=68)	非 PS(n=100)	P
男性	44(64.7)	70(70.0)	0.471
年龄(岁)	65.47±10.43	62.73±10.76	0.103
吸烟	27(39.7)	52(52.0)	0.117
饮酒	12(17.6)	25(25.0)	0.257
冠心病	22(32.4)	19(19.0)	0.048
糖尿病	27(42.6)	24(24.0)	0.011
中风史	18(26.5)	27(27.0)	0.939
梗死部位			
皮层	16(23.5)	15(15.0)	0.348
皮层下	46(67.6)	77(77.0)	
脑干	6(8.8)	8(8.0)	
梗死面积			
腔隙性梗死	39(57.4)	84(84.0)	0.010
中小面积梗死	14(20.6)	6(6.0)	
大面积梗死	15(22.1)	10(10.0)	
收缩压(mm Hg)	156.64±29.19	151.37±23.59	0.201
舒张压(mm Hg)	90.95±14.06	90.55±14.84	0.860
体温(℃)	36.83±0.50	36.74±0.41	0.209
SSS 评分	43.78±12.54	48.62±10.65	0.008

注:表中计数资料为 n(%);计量资料为($\bar{x}\pm s$)。

2.2 C_3 与其他因素间的相关性分析 将单因素分析中对 PS 有显著意义的计量指标与 C_3 进行相关分析显示, C_3 与血糖($r=0.213$, $P<0.001$)、胆固醇($r=0.399$, $P<0.001$)、低密度脂蛋白($r=0.401$, $P<0.001$)、JgCRP($r=0.462$, $P<0.001$)存在显著相关关系。

2.3 C_3 水平与 PS 发生率 随着血浆 C_3 水平的升高,PS 的发生率呈显著递增趋势(见表 3)。

2.4 Logistic 多元回归分析 见表 4。

表 2 PS 与非 PS 患者的实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

实验室指标	PS(n=68)	非 PS(n=100)	P
血糖(mmol/L)	7.70±2.99	6.32±3.00	0.004
胆固醇(mmol/L)	5.43±0.96	5.02±0.98	0.008
甘油三酯(mmol/L)	1.74±1.01	1.65±0.93	0.573
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.19±0.30	1.18±0.37	0.849
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.44±0.84	3.11±0.85	0.016
CRP(g/L)	14.7±20.44	11.14±33.87	0.439
白细胞计数和分类			
白细胞总数($10^9/L$)	7.97±2.48	7.34±2.36	0.099
中性粒细胞($10^9/L$)	5.55±2.73	4.77±2.24	0.044
单核细胞($10^9/L$)	0.464±0.15	0.431±0.16	0.199
淋巴细胞($10^9/L$)	0.46±0.74	0.43±0.68	0.669
嗜酸粒细胞($10^9/L$)	0.11±0.16	0.16±0.09	0.017
嗜碱粒细胞($10^9/L$)	0.035±0.03	0.037±0.03	0.610
血沉(mm/h)	12.41±15.79	10.79±13.98	0.490
纤维蛋白原(g/L)	3.22±0.85	2.98±0.78	0.067
IgG(g/L)	11.87±2.60	11.85±3.18	0.979
IgA(g/L)	2.84±1.30	2.76±1.32	0.705
IgM(g/L)	0.91±0.44	0.93±0.41	0.703
C_3 (g/L)	1.28±0.20	1.16±0.25	0.000
C_4 (g/L)	0.310±0.10	0.289±0.09	0.058
IgCRP ^a	0.850±0.55	0.561±0.63	0.002

注:a:经对数转换后的 CRP 值。

表 3 不同 C_3 浓度与 PS 间的关系

C_3 浓度(g/L)	<1.00	1.00~	1.20~	1.40~
病例数	32	51	50	35
PS 数	5	17	26	20
PS %	19.0	33.3	52.0	57.1

注: $\chi^2=16.07$, $P=0.001$ 。

表 4 PS 的 Logistic 多元回归分析

变量	β	Wald	P	EXP(95%CI)
C_3	2.005	6.115	0.013	7.247(1.152~36.393)
糖尿病	0.910	5.666	0.017	2.484(1.174~5.253)
中小面积梗死	1.395	5.782	0.016	4.037(1.294~12.589)
大面积梗死	1.119	4.869	0.027	3.061(1.133~8.266)
常数项	-2.152	4.238	0.040	

3 讨论

PS 的病因及病理生理机制目前尚不完全清楚。 C_3 不仅是补体系统中含量最高的成分及 3 条激活途径的中心和枢纽,而且是心脑血管疾病的重要危险因素^[6],也是与传统心血管疾病危险因素关系最密切的急性反应蛋白^[7],其升高与代谢综合征、胰岛素抵抗明显相关。本研究应用多因素回归分析的方法了解 C_3 与 PS 的关系,结果显示 C_3 对 PS 的 OR 值为 7.247。相关分析显示, C_3 与多个单因素分析中对 PS 有显著意义的因素存在相关关系。因此,我们推测, C_3 在脑梗死的病理损害中可能处于重要地位,有可能通过多种途径和机制导致病情加重。另外,我们还发现,随着 C_3 的升高,PS 的发生率也随之升高,呈明显的剂量效应关系。而有关的动物实验也表明,补体缺陷动物在脑缺血时,脑组织的受损程度明显减轻,给予外源补体成分^[8]后,脑细胞受损程度加重。那么,是否可通过降

低补体水平或抗补体治疗阻止脑梗死患者病情加重, 我们的研究为临床治疗脑梗死提供了新思路。

C_3 导致 PS 的机制及两者的因果关系尚不得而知。我们推测, C_3 可能通过介导补体活化或炎症反应而促进病情的进展。正常情况下, 由于血脑屏障的存在, 使补体不能或很少进入脑内。脑缺血缺氧时, 由于局部理化特性改变、脑细胞受损破坏、血脑屏障破坏、脑磷脂暴露、纤溶凝血平衡紊乱等变化, 使补体通过多种方式被激活。补体活化后, 一方面可通过终末产物膜攻击复合物对细胞进行直接杀伤, 还可诱导内皮细胞表达 vWF 和组织因子^[9], 促进血小板的黏附, 使凝血活性增强, 血栓形成增多; 另一方面, 可通过其活性产物 C_{3a} 、 C_{5a} 介导炎症细胞滚动、黏附、渗出、游移到局部缺血部位, 并激活聚集在炎症部位的炎症细胞分泌大量的炎症介质和炎症因子, 包括毒性氧自由基、溶酶体酶、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β 、白细胞介素-6 等。这些炎症因子一方面可阻断外周胰岛素受体, 导致胰岛素抵抗及细胞代谢功能障碍, 另一方面刺激肝细胞、脂肪细胞及巨噬细胞分泌大量的急性反应蛋白如 CRP、 C_3 。而升高的 CRP^[10]又可作为补体激活的因素。这样, 补体激活—炎症反应—急性反应蛋白—补体激活就形成了一个反应环路, 一种恶性循环, 并伴随凝血/纤溶功能异常和细胞代谢功能障碍。以上可能是脑梗死病情不断进展的病理基础。

本研究是一个单中心、以住院患者为基础的研究, 为防止一些合并疾患对研究结果的影响, 设立了严格的纳入标准, 但这也使病例选择很难做到随机化, 而且病例数也相对较少。因此, 我们的研究结果还有待于通过多中心、随机试验进一步证实。

[参考文献]

- [1] Barber M, Wright F, Stott DJ, et al. Predictors of early neurological deterioration after ischaemic stroke: a case-control study[J]. Gerontology, 2004, 50(2): 102—109.
- [2] Da Valos A, Toni D, Iweins F, et al. Neurological deterioration in acute ischemic stroke. Potential predictors and associated factors in the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) II[J]. Stroke, 1999, 30: 2631—2636.
- [3] Birschel P, Ellul J, Barer D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition[J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 17(2-3): 242—252.
- [4] Vila N, Castillo J, Davalos A, et al. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke[J]. Stroke, 2000, 31(10): 2325—2329.
- [5] Castellanos M, Castillo J, Garcia MM, et al. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target[J]. Stroke, 2002, 33(4): 982—987.
- [6] Muscari A, Massarelli G, Bastagli L, et al. Relationship of serum C3 to fasting insulin, risk factors and previous ischaemic events in middle-aged men[J]. Eur Heart J, 2000, 21(13): 1081—1090.
- [7] Muscari A, Bastagli L, Poggiopollini G, et al. Different associations of C-reactive protein, fibrinogen and C3 with traditional risk factors in middle-aged men[J]. Int J Cardiol, 2002, 83(1): 63—71.
- [8] Imm MD, Feldhoff PW, Feldhoff RC, et al. The administration of complement component C9 augments post-ischemic cerebral infarction volume in neonatal rats[J]. Neurosci Lett, 2002, 325(3): 175—178.
- [9] Saadi S, Holzknecht RA, Patte CP, et al. Complement-mediated regulation of tissue factor activity in endothelium[J]. J Exp Med, 1995, 182(6): 1807—1814.
- [10] Nijmeijer R, Lagrand WK, Lubbers YT, et al. C-reactive protein activates complement in infarcted human myocardium[J]. Am J Pathol, 2003, 163: 269—275.

(收稿日期: 2005-03-28 修回日期: 2005-06-10)