

CRP、PCT 及 CCR5 与急性脑出血预后的关系*

黄德庆 高玉广 邓海霞 何乾超 黄树武 张元侃 廖昭海 陀鹏

(广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023)

【摘要】 目的 探讨 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、趋化因子受体 5(CCR5)与急性脑出血严重程度和预后的相关性。方法 选取我院急性脑出血患者 120 例纳入观察组,另选取健康体检者 120 例纳入对照组。依据美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分将观察组中患者分为重度组(26 例)、中度组(64 例)和轻度组(30 例)。对患者出院 2 个月后进行随访,根据改良 Rankin 评分量表(mRS)评价其神经功能水平分为预后良好组和预后不良组。对各组数据进行比较,通过 Pearson 法评价 CRP、PCT、CCR5 与 mRS 评分的相关性;采用 Logistic 回归分析急性脑出血患者的不良预后影响相关因素。结果 中、重度组的 CRP、PCT、CCR5 值明显高于对照组($P < 0.05$),轻度组 CRP、PCT、CCR5 值与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。CRP、PCT、CCR5 与 mRS 评分呈正相关,CCR5 是发生中重度急性脑出血和预后不良的危险因素($OR = 0.68, P < 0.05$)。结论 CRP、PCT、CCR5 可以反应急性脑出血患者的严重程度,也是评估脑出血预后的预测因子。

【关键词】 脑出血;C 反应蛋白;降钙素原;趋化因子受体 5

【中图分类号】 R743.34 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.06.013

Association of C-reactive protein, procalcitonin, chemokine receptor 5 with prognosis of acute cerebral hemorrhage

HUANG Deqing, GAO Yuguang, DENG Haixia, HE Qianchao, HUANG Shuwu, ZHANG Yuankan, LIAO Zhaohai, TUO Peng

(The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the association of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), chemokine receptor 5 (CCR5) and the severity and prognosis of acute cerebral hemorrhage. **Methods** 120 patients with acute cerebral hemorrhage were included in the observation group, and another 120 healthy subjects were taken as the control group. The patients were grouped according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), followed up 2 months after discharge, and the neurological function was evaluated according to the modified Rankin Scale (MRS), and the patients were divided into two groups: good prognosis group and poor prognosis group. The correlation between CRP, PCT, CCR5 and MRS score was evaluated by Pearson method. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage. **Results** The values of CRP, PCT and CCR5 in acute cerebral hemorrhage were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). CRP, PCT and CCR5 were positively correlated with the MRS score, and CCR5 was a risk factor for the occurrence of moderate and severe acute cerebral hemorrhage and poor prognosis ($OR: 0.68, P < 0.05$). **Conclusion** CRP, PCT and CCR5 can reflect the severity of patients with acute cerebral hemorrhage, and are also predictors for evaluating the prognosis of cerebral hemorrhage.

【Key words】 Intracerebral hemorrhage; CRP; PCT; CCR5

脑出血在西方国家约占急性脑卒中的 15%^[1-2], 而我国的脑出血比例更高, 占脑卒中的 18.8%~

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860789); 广西壮族自治区中医药管理局自筹经费科研课题(GZZC2020036); 广西教育厅高校中青年教师科研基础能力提升项目(2020KY07015); 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(20210943); 广西中医药重点学科建设项目(GZXK-20-47); 广西医疗卫生重点学科建设项目

通信作者: 高玉广, E-mail: 441530192@qq.com

引用本文: 黄德庆, 高玉广, 邓海霞, 等. CRP、PCT 及 CCR5 与急性脑出血预后的关系[J]. 西部医学, 2022, 34(6): 843-846. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.06.013

47.6%^[3]。目前脑出血药物治疗(重组Ⅶa因子、氨甲环酸和神经保护剂)仍存在不少问题及疗效欠佳,因此,研究其发病机制和治疗靶点,对开发新药、采取有针对性的治疗措施、提高生存率至关重要。C反应蛋白(CRP)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)是机体在炎症、感染等反应中产生的一种急性反应蛋白,能敏感反应机体炎症状态。*Nature* 杂志刊登的一项研究表明,靶向 CRP 治疗可以为治疗心脑血管疾病提供新的治疗策略^[4]。CRP 与急性脑出血有高度相关的联系^[5]。*Surg Infect (Larchmt)* 杂志也指出降钙素原可用于评估脑出血的预后^[6]。2019 年 *Cell* 杂志上刊登的 1 项研究表明,趋化因子受体 5(Chemokine receptor, CCR5)是脑卒中和创伤性脑损伤后神经修复的重要靶点,也是首个报道的与脑卒中康复有关的基因,降低 CCR5 表达可以有助于脑卒中的康复,上述的因子在急性脑出血中的作用逐渐被关注。本文探讨 CRP、PCT、CCR5 与急性脑出血严重程度和预后的相关性,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 8 月~2021 年 6 月到广西中医药大学第一附属医院诊断为急性脑出血的患者 120 纳入观察组,另选取非脑出血的体检者 120 例纳入对照组。住院 48 h 后收集观察组患者美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)等基础资料,根据 NIHSS 评分分为重度组(NIHSS≥15 分)26 例、中度组(7 分≤NIHSS<15 分)64 例和轻度组(NIHSS<7 分)30 例;出院 2 个月后,对患者进行随访,其中 85 例为有效随访对象,随访率为 70.83%,依据改良 Rankin 评分量表(Modified Rankin Scale, mRS)进行分组, mRS 评分≤2 分纳入预后良好组(50 例), mRS 评分>2 分纳入预后不良组(35 例)。本研究经过医院伦理委员会审核通过,患者均知情同意。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①符合脑出血诊断标准^[3]并经过 CT 证实。②发病后 48 h 内。③存在神经功能缺损。④患者或家属知情同意并签署知情同意书。排除标准:①合并有脑梗死或者脑肿瘤疾病者。②血液疾病者。③近期有消化道出血病史者或者近期有较大的外科手术者。④恶性肿瘤、放疗、化疗及器官移植者。⑤各器官障碍者。⑥严重感染者。⑦精神疾病患者。⑧依从性较差者。

1.3 观察指标 采用 ELISA 法对患者静脉血抽检,检测脑出血患者(发病后 48 h 内、发病后 2 个月)以及健康人群的 CRP、PCT、CCR5 值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计软件进行统

计分析,以 Excel 建立数据库,计量资料以均数±加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组数据资料比较时,先进行正态分布及方差齐性检验,当属于正态分布且方差齐时,两组样本数据比较采用 *t* 检验,3 组及 3 组以上的样本数据比较采用 ANOVA 分析;当非正态分布或者方差不齐时,两组样本数据比较采用 U 检验,3 组及 3 组以上的样本数据比较采用 H 检验;计数资料用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组一般资料比较 观察组与对照组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 一般临床资料比较($\bar{x} \pm s, n(\times 10^{-2})$)

组别	n	年龄(岁)	性别(男/女)	吸烟史	饮酒史
观察组	85	50.4±8.5	49/36	38(44.7)	15(17.7)
对照组	120	51.9±7.6	65/55	60(50.0)	20(16.67)
P		0.19	0.92	0.45	0.85

2.2 不同程度脑出血患者的 CRP、PCT、CCR5 值与对照组比较 中、重度组的 CRP、PCT、CCR5 值均高于对照组($P < 0.05$);重度组的 CRP、PCT、CCR5 值均高于中度组($P < 0.05$);轻度组的 CRP、PCT、CCR5 值与对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同程度的脑出血组与对照组各指标比较($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

组别	n	CRP (mg/L)	PCT (mg/L)	CCR5(mg/L)
轻度组	30	8.34±2.43	0.04±0.01	10.50±3.02
中度组	64	22.30±3.70	3.31±0.94	15.48±2.83
重度组	26	24.19±4.03	8.39±1.35	20.98±3.02
对照组	120	8.14±1.31	0.05±0.01	10.02±2.84
F		613.49	395.94	93.63
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后的急性脑出血患者的各项指标比较 预后良好组的 CRP、PCT、CCR5 值均低于预后不良组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同预后的急性脑出血患者的各项指标比较($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

组别	n	CRP	PCT	CCR5
预后良好组	50	5.60±3.53	0.05±0.01	7.58±1.74
预后不良组	35	11.50±2.28	0.12±0.05	9.85±1.65
T		9.355	8.169	6.046
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 脑出血预后因素的多因素分析 *logistic* 回归分析示:CRP、PCT、CCR5 与脑出血预后有关($P < 0.05$)。CCR5 是影响预后的重要因素。见表 4。

表 4 急性脑出血预后的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of prognosis of acute intracerebral hemorrhage

因素	<i>b</i>	SE(<i>b</i>)	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
CRP	-0.64	0.26	5.98	0.01	0.53	0.31~0.88
PCT	-1.27	0.51	6.16	0.01	0.28	0.10~0.77
CCR5	-0.39	0.18	4.52	0.03	0.68	0.47~0.97

3 讨论

脑出血发病急,进展快,死亡率高,且在我国发病人数逐年上升,寻找脑出血的有效治疗靶点和积极预防脑出血是当务之急,探索脑出血不良预后因素成为该领域的研究热点之一^[8-9]。脑出血后,神经细胞发生铁死亡和损伤相关分子的释放,引起受相关脑区域的局部炎症。这种局灶性的炎症反应通过加剧血脑屏障的损伤,导致微血管衰竭,脑水肿,同时加重氧化应激和直接诱导神经细胞死亡而加重继发性脑损伤。除了局限于受损大脑区域的炎症之外,越来越多的临床证据提示中风后的炎症反应发生并持续整个大脑。全脑炎症会不断影响中风后病变的发展,并影响患者的长期神经功能,并提出随着中风后脑部炎症机制的不断阐述,调节这种炎症可作为中风的潜在治疗策略^[10]。

CRP 是微生物入侵机体或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞所合成的急性时相蛋白。CRP 是炎症反应的标志性产物,近年来,CRP 成为研究热点^[4-5,11],CRP 被用于评估脑出血及危重症患者的预后及死亡率^[12-16],在本项目的研究中,脑出血患者的 CRP 会升高,且 CRP 的升高的程度与患者的神经功能受损程度正相关,CRP 越高,患者的神经功能受损越严重,CRP 是脑出血疾病的危险指标,在随访过程中,CRP 水平也与急性脑出血患者的预后存在相关性,CRP 水平越高,患者的病情越严重,神经功能缺损更为突出,预后康复时间也更长,这类病重的患者出院后大部分仍需要长期卧床,容易合并肺部慢性感染和褥疮等疾病^[17-18],这类患者往往预后不良。

PCT 是降钙素的前肽,是一种蛋白质,当脓毒症、重症感染、多脏器功能衰竭时,其在血浆内的水平会升高,可以反应患者全身炎症反应的活跃情况^[19]。近年来,PCT 被用于颅脑损伤中的诊断和评估患者住院后的死亡率^[20-24],逐渐成为科学家们关注的热点。本项目研究中,脑出血发生后,脑组织发生损伤,出血周

围会引起炎性水肿,患者的 PCT 会升高,且 PCT 的值越高,患者神经功能受损越重,预后越差,当患者接受治疗后,患者的神经功能缺损会改善,PCT 也会随之下降^[25];对照组 PCT 的含量非常低。脑出血常常伴随脑水肿产生,PCT 也作为脑水肿的早期生物标志物,其可以反应脑水肿的严重程度^[26]。PCT 也可以预测脑出血后引发的有害此联反应^[27]。

CCR5 属于 G 蛋白偶联受体的超家族,过往的研究多将 CCR5 与“艾滋病”关联。CCR5 被认为是 HIV 病毒入侵免疫细胞的主要辅助受体之一。CCR5 的主要存在大脑的小胶质细胞中,大脑皮层神经元的 CCR5 表达量极其少。最新研究表明,CCR5 是脑卒中和创伤性脑损伤后神经修复的重要靶点,也是首个被发现的与人类中风恢复有关联的基因^[7]。CCR5 也被用于预测缺血性中风患者的预后^[28-29]。在本项目研究中,脑出血患者的 CCR5 高于对照组,神经功能缺损越严重,CCR5 值越高,预后越差。另有实验研究证实,抑制 CCR5 表达,可减少中风和脑外伤患者的神经功能缺损,改善患者的认知功能和预后^[30-31]。

4 结论

CRP、PCT、CCR5 可反应急性脑出血患者的严重程度,也是评估脑出血预后的预测因子,可为脑出血的诊疗提供新思路。

【参考文献】

- [1] TSIVGOULIS G, PATOUSI A, PIKILIDOU M, *et al.* Stroke Incidence and Outcomes in Northeastern Greece: The Evros Stroke Registry[J]. *Stroke*, 2018,49(2):288-295.
- [2] SEDOVA P, BROWN RD, ZVOLSKY M, *et al.* Incidence of Hospitalized Stroke in the Czech Republic: The National Registry of Hospitalized Patients[J]. *JStroke Cerebrovasc Dis*, 2017,26(5):979-986.
- [3] 中华医学会神经病学分会. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. *中华神经科杂志*, 2019,52(12):994-1006
- [4] PEPYS M B, HIRSCHFIELD G M, TENNENT G A, *et al.* Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2006,440(7088):1217-1221.
- [5] DI NAPOLI M, PARRY-JONES A R, SMITH C J, *et al.* C-reactive protein predicts hematoma growth in intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2014,45(1):59-65.
- [6] DENG S X, GAO J M, ZHAO Z Y, *et al.* Albumin/Procalcitonin Ratio Is a Sensitive Early Marker of Nosocomial Blood Stream Infection in Patients with Intra-Cerebral Hemorrhage [J]. *Surg Infect(Larchmt)*, 2019,20(8):643-649.
- [7] JOY M T, BEN ASSAYAG E, SHABASHOV-STONE D, *et al.* CCR5 Is a Therapeutic Target for Recovery after Stroke and Traumatic Brain Injury [J]. *Cell*, 2019,176(5):1143-1157.
- [8] 林存山,杨晓莉,候清,等. 高血压脑出血患者外周血 NLRP3 及

- IL-1 β 和 IL-18 水平与预后的关系[J]. 西部医学, 2020, 32(6): 854-858.
- [9] 夏百里,董烜玮,崔昌盛,等. 脑肠肽 Ghrelin 和 ICAM-1 表达与基底节脑出血患者神经功能缺损及预后的关系[J]. 西部医学, 2021, 33(4):541-544.
- [10] SHI K B, TIAN D C, LI Z GUO, *et al.* Global brain inflammation in stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11):1058-1066.
- [11] ANNEMIEKE GELUK, PAUL CORSTJENS. CRP: tell-tale biomarker or common denominator [J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(12):1225-1227.
- [12] YUJI NISHIMOTO, TAKAO KATO, TAKESHI MORIMOTO, *et al.* C-reactive protein at discharge and 1-year mortality in hospitalised patients with acute decompensated heart failure: an observational study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12):e041068.
- [13] 余骄阳,戴海斌. 自发性脑出血患者 C 反应蛋白水平与血肿量及远期神经功能缺损的关系[J]. 中华全科医学, 2020, 18(1): 23-25, 40.
- [14] 韩大东,吴小芳,吴跃刚. 急性脑出血患者 C 反应蛋白水平与预后的关系[J]. 中国医药科学, 2020, 10(3):261-264.
- [15] 王丹丹,王晶,王安心,等. 超敏 C 反应蛋白与新发脑出血关系研究[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7):664-669.
- [16] 张丽英,肖毅,张红,等. 乳酸清除率、C 反应蛋白和 CURB-65 评分在评估急诊重症肺炎预后中的作用[J]. 北京医学, 2021, 43(5):460-462, 465.
- [17] LU YU XUE, SAREN GAOWA, WEI WANG, *et al.* Ventilator-associated pneumonia in patients with cerebral hemorrhage: Impact on mortality and microbiological characterization [J]. *Med Clin (Barc)*, 2020, 154(10):400-405.
- [18] SU F U, HUI HAN, CHAOFENG FAN, *et al.* Clinical nursing pathway improves the nursing satisfaction in patients with acute cerebral hemorrhage: A randomized controlled trial protocol [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(44):e22989.
- [19] EVDOKIA KYRIAZOPOULOU, LYDIA LIASKOU-ANTONIOU, GEORGE ADAMIS, *et al.* Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in Sepsis. A Randomized Trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(2):202-210.
- [20] KESHAV GOYAL, GAURAV SINGH TOMAR, KANGANA SENGAR, *et al.* Prognostic Value of Serially Estimated Serum Procalcitonin Levels in Traumatic Brain Injury Patients With or Without Extra Cranial Injury on Early In-hospital Mortality: A Longitudinal Observational Study[J]. *Neurocrit Care*, 2021, 34(1):182-192.
- [21] CRISTINA SÁNCHEZ CARABIAS, PEDRO A GOMEZ, IRENE PANERO, *et al.* Chitinase-3-Like Protein 1, Serum Amyloid A1, C-Reactive Protein, and Procalcitonin Are Promising Biomarkers for Intracranial Severity Assessment of Traumatic Brain Injury: Relationship with Glasgow Coma Scale and Computed Tomography Volumetry [J]. *World Neurosurg*, 2020, 134:120-143.
- [22] 华杰,陈再丰. 降钙素原与颅脑损伤病情严重程度及预后的关系[J]. 浙江创伤外科, 2021, 26(2):284-285.
- [23] 荣亮,郑鲲,吴勇,等. 急性颅脑损伤病人血糖和血清中降钙素原变化及其与预后的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(13):1661-1663, 1665.
- [24] 吴晓翔,朱瑞金. 颅脑损伤患者血浆降钙素原与预后的相关性分析[J]. 山西医药杂志, 2017, 47(17):2053-2055.
- [25] 高玉广,黄德庆,刘泰,等. 健神利水方对急性脑出血患者 C 反应蛋白、降钙素原的影响研究[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(13):978-982
- [26] ZHANG Y, LIU G, WANG Y, *et al.* Procalcitonin as a Biomarker for Malignant Cerebral Edema in Massive Cerebral Infarction[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):993.
- [27] MICHAEL VELDEMAN, DANIEL LEPORE, ANKE HÖLLIG, *et al.* Procalcitonin in the context of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2020, 4:1-9.
- [28] ZHANG JIRU, LIU G, CHEN D, *et al.* The combination of CC chemokine receptor type 5 (CCR5) and Treg cells predicts prognosis in patients with ischemic stroke[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 349:577404.
- [29] 何宏媛,楚世峰,陈乃宏. CCR5 在神经系统疾病中作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6):760-764.
- [30] YAEL FRIEDMAN LEVI, SIGAL LIRAZ ZALTSMAN, CHEN SHEMESH, *et al.* Pharmacological blockers of CCR5 and CXCR4 improve recovery after traumatic brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2021, 338:113604.
- [31] SUNING PING, XUECHENG QIU, MICHELE KYLE, *et al.* Brain-derived CCR5 Contributes to Neuroprotection and Brain Repair after Experimental Stroke[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(1): 72-92.

(收稿日期:2021-07-18;修回日期:2021-12-24;编辑:王小菊)