

感染早期诊断中具有较高的临床价值,值得进一步的推广与探究。

参考文献

- [1] 李汨.联合检测降钙素原和超敏 C 反应蛋白对上呼吸道感染早期诊断的临床价值[J].中国当代医药,2014,21(1):126-128.
- [2] 温晓红.血清降钙素原与超敏 C 反应蛋白、白细胞计数在儿童急性呼吸道感染中的早期诊断价值[J].中国现代医生,2016,54(11):101-103.
- [3] 方红伟,李峰.血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白以及白细胞介素 6 在小儿急性上呼吸道感染中的临床诊断价值[J].新疆医学,2014,44(6):16-18.
- [4] 盛红玲,姜元培,马燕,等.血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白及白细胞介素-6 在小儿急性上呼吸道感染中的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2016,37(9):1207-1209.
- [5] 黄红华,丁凯宏,班副植,等.血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6 检测对急性上呼吸道感染患儿的临床意义[J].国际检验医学杂志,2013,34(14):1906-1908.
- [6] JESPERSEN L, TARNOW I, ESKESEN D, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* subsp *paracasei*, Lcasei 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. The American Journal of Clinical Nutrition; Official Journal of the American Society for Clinical Nutrition, 2015, 101(6): 1188-1196.
- [7] 刘婉文.降钙素原联合超敏 C 反应蛋白用于手足口病继发细菌感染性疾病早期诊断临床评价[J].中国药业, 2017, 26(14): 76-78.
- [8] 李英.血清降钙素原与超敏 C 反应蛋白检测在急性呼吸道感染患儿中的应用价值分析[J].中外医学研究, 2017, 15(21): 46-48.
- [9] 冯广满,梁勇明.新生儿感染早期诊断指标降钙素原与超敏 C 反应蛋白的临床价值[J].国际检验医学杂志, 2016, 37(19): 2752-2754.
- [10] 胡素侠,张荣波.降钙素原和超敏 C 反应蛋白检测用于感染性疾病诊断评估的价值[J].中国基层医药, 2014, 21(8): 1185-1186.
- [11] 陈秋莹,舒铭,陈莹梅,等.血清降钙素原与超敏 C 反应蛋白联合检测在真菌性感染诊断中的应用[J].检验医学与临床, 2016, 13(1): 130-131.
- [12] 李宏奎.降钙素原与超敏 C 反应蛋白联合检测在感染性疾病诊断中的应用[J].中国初级卫生保健, 2013, 27(3): 123-124.
- [13] 黄杰,陈鑫,王占科,等.检测血清降钙素原与超敏 C 反应蛋白在诊断儿童急性呼吸道感染中应用价值[J].临床和实验医学杂志, 2013, 12(20): 1645-1646.
- [14] PRAZMA-CHARLENE M, GERN-JAMES E, WEINSTEIN-STEVEN F, et al. The association between seasonal asthma exacerbations and viral respiratory infections in a pediatric population receiving inhaled corticosteroid therapy with or without long-acting beta-adrenoceptor agonist: A randomized study[J]. Respiratory Medicine, 2015, 109(10): 1280-1286.
- [15] 蔡巧青,江丽,陈细英,等.血清 PCT、IL-6 联合超敏 CRP 检测对产后革兰氏阴性杆菌感染早期诊断的价值[J].海南医学, 2016, 27(17): 2778-2780.

(收稿日期:2018-08-10 修回日期:2018-10-26)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.02.027

Toll 样受体 4 在急性脑梗死的作用及其与 TpP、Fn 的相关性

孟卫东¹,刘信成²,张云平¹,初瑞雪^{1△}

(1.山东省聊城市人民医院检验科 252000;2.山东省聊城市江北水城旅游度假区湖西街道办事处社区卫生服务中心 252000)

摘要:目的 探讨 Toll 样受体 4(TLR4)在急性脑梗死中的作用及其与血栓前体蛋白(TpP)、细胞纤维连接蛋白(Fn)的相关性。**方法** 选择 2017 年 5 月至 2018 年 4 月聊城市人民医院神经内科收治的急性脑梗死患者 95 例作为观察组,收集同期该院健康体检者 90 例作为对照组。同时检测 2 组研究对象的 TLR4 表达及 TpP、Fn 水平,并对结果进行比较分析。**结果** 观察组 TLR4 表达及 TpP、Fn 水平均明显高于对照组($P<0.05$);TLR4 表达与 TpP、Fn 水平变化在急性脑梗死中呈正相关关系($P<0.05$)。**结论** TLR4 表达与急性脑梗死密切相关,对急性脑梗死的预防、诊断、治疗具有重要作用,TLR4 表达与 TpP、Fn 水平变化在急性脑梗死中呈正相关关系,联合检测 TLR4 表达及 TpP、Fn 水平对疾病的早发现、早诊断、早治疗及预防具有重要的临床价值。

关键词:Toll 样受体 4; 急性脑梗死; 血栓前体蛋白; 细胞纤维连接蛋白

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)02-0229-03

急性脑梗死是指脑供血突然中断导致的脑组织坏死,是神经系统的常见病和多发病。其病理生理改

变主要是炎症反应、细胞能量代谢障碍、部分细胞凋亡等。Toll 样受体(TLRs)是一类表达于细胞膜上的受体家族,在先天性免疫和获得性免疫系统中起到识别微生物的作用^[1]。TLR4 是 TLRs 家族的重要亚型之一,典型的模式识别受体,主要表达于单核-巨噬细胞,识别内外源促炎因子,介导炎症反应,参与诱导生成细菌脂多糖(LPS),是诱导失控炎症反应的主要因素之一^[2-4]。现探讨 TLR4 在急性脑梗死中的作用及与前体蛋白(TpP)、细胞纤维连接蛋白(Fn)的相关性,为临床应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 5 月至 2018 年 4 月聊城市人民医院神经内科急性脑梗死患者 95 例,男 50 例,女 45 例,年龄 58~75 岁,平均年龄(65±8)岁,作为观察组。所有病例符合《第四届全国脑血管病学术会议》制定的诊断标准,经 CT、MRI 证实。排出标准:肺栓塞、急性心肌梗死、下肢静脉血栓、急性肝缺血病变、自身免疫性疾病、使用激素或免疫抑制剂者、不依从或不能完成本课题涉及指标测定者。收集同期该院健康体检者 90 例,男 50 例,女 40 例,年龄 57~78 岁,平均年龄(67±7)岁,作为对照组。2 组研究对象的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,并经该院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 2 组研究对象次日清晨抽取空腹静脉血 4 mL,其中 2 mL EDTA-K₂ 抗凝用于 TLR4 检测,2 mL 枸橼酸钠抗凝用于 TpP、Fn 检测。

1.2.2 TLR4 测定 取 100 μ L EDTA-K₂ 抗凝血,加入 20 μ L PE 标记鼠抗人 TLR4 单抗(美国 Biolegend 公司生产),混匀后置室温孵育 30 min,用标本处理仪进行细胞固定和破膜,离心弃去上清液,Stain buffer 重悬后上流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司生产的 Fc500 型流式细胞仪)检测。

1.2.3 TpP、Fn 测定 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA),所选试剂均购自美国 ABS 公司,严格按试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较应用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

观察组 TLR4 蛋白表达量(即荧光强度)及表达阳性率均显著高于对照组($P<0.05$)。观察组 TpP、Fn 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组 TLR4 表达与 TpP、Fn 升高水平经相关性分析呈正相关[相关系数(r)分别为 0.837、0.789, $P<0.05$]。见表 1。

表 1 2 组研究对象各指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(n)	TLR4 水平(荧光强度)	TLR4 阳性率(%)	TpP(mg/L)	Fn(μ g/L)
对照组	90	2.31±1.93	7.23±5.13	3.11±1.07	217.01±52.03
观察组	95	12.06±4.11*	17.34±6.73*	458.31±57.24*	69.47±12.48*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3 讨论

急性脑梗死是一种常见的脑血管疾病,发病机制极为复杂,患者发病与含有细胞参与的急性炎症反应及与机体发生缺血-再灌注引起的血管损伤关系密切^[5-6]。急性脑梗死发生后,脑组织中血液循环状态差,氧气供应不足,导致脑血管内皮部分通透性改变,脑组织的坏死物质释放,吸引淋巴细胞、巨噬细胞等凝集,促进效应细胞引起炎症反应,均使 TLR4 得到充分表达^[7-8]。本研究结果表明,观察组 TLR4 表达阳性率和表达水平均明显高于对照组,说明 TLR4 的高度表达与急性脑梗死密切相关。Toll 样受体在调节免疫应答、促进免疫细胞成熟分化和参与促炎因子反应中都起到了重要作用,TLR4 识别配体后,通过髓样分化因子 88(MyD88)依赖性和非依赖性转导通路,介导核因子- κ B(NF- κ B)活化,致炎性因子产生^[1]。TLR4 通过 TLR4/核因子处理 NF- κ B 通路调节机体炎症反应,TLR4 的大量释放,一方面有利于机体的防御反应,另一方面可能诱发全身炎症综合征,过激的

炎症反应会导致神经元死亡^[9-10]。

血栓前体蛋白是纤维蛋白的直接前体,在纤维蛋白原的转变过程中生成的一种多聚体,其水平升高表明患者发生急性心肌梗死的危险增加,可作为凝血因子被激活的标志物,是凝血活化的特异性指标,为血栓病诊断与治疗提供参考^[11-13]。本研究结果显示,急性脑梗死患者 TpP 水平明显高于对照组($P<0.05$),与王燕嬉^[14]研究结果一致。TpP 是急性血栓形成的特异性灵敏指标,是诊断脑梗死的超早期灵敏指标,且随时间延长水平发生改变,明显高于 D-二聚体,6 h 内 D-二聚体水平只有轻度升高^[14-15]。

纤维连接蛋白是一种多功能糖蛋白,是构成细胞基质(ECM)的主要成分之一,由动脉壁的血管内皮细胞和成纤维细胞分泌,与心脑血管疾病有关,升高可以损伤血管内皮,进而参与脑出血的神经细胞损伤^[16]。纤维连接蛋白具有多种生物活性,参与机体的细胞连接黏附、增殖分化、上皮组织修复及排列规律化、机体免疫调节等多种生理活动^[17]。作为血小板整

合素的配体,参与血小板黏附和聚集反应,使之黏附、聚集于内膜上,形成附壁血栓,加速止血^[18]。本研究结果显示,急性脑梗死患者的纤维连接蛋白显著高于对照组($P<0.05$),与相关报道一致^[19-21]。说明纤维连接蛋白的水平变化与急性心肌梗死的发生密切相关,其水平升高提示疾病发生的风险增加。

本研究证实急性脑梗死患者 TLR4 表达水平和表达阳性率、TpP、Fn 水平明显高于对照组($P<0.05$),经相关性分析呈正相关($r=0.837、0.789, P<0.05$),说明三者的水平变化与急性心肌梗死密切相关。血栓前体蛋白前体是血栓的直接前体,纤维连接蛋白直接参与血栓形成,TLR4 作为一个重要的炎症受体,是介导 LPS 应答的最主要受体,三者联合检测对急性脑梗死的早发现、早诊断、早治疗,以及预防疾病的发生具有重要的临床价值。

参考文献

- [1] 吴亚希,杨丽霞. Toll 样受体 4 与心血管病的研究进展[J]. 心血管病学进展,2016,37(1):58-61.
- [2] SONG G, LI H, ZHANG Y, et al. Effects of pseudomonas aeruginosa and streptococcus mitis mixed infection on TLR4-mediated immune response in acute pneumonia mouse model[J]. BMC Microbiol, 2017, 17(1):82.
- [3] BHAN U, BALLINGER M N, ZENG X Y, et al. Cooperative interactions between TLR4 and TLR9 regulate interleukin 23 and 17 production in a murine model of gram negative bacterial pneumonia[J]. PLoS One, 2010, 5(3): e9896.
- [4] SAHNOUN S, SELLAMI A, CHAKROUN N, et al. Human sperm Toll-like receptor 4 (TLR4) mediates acro-some reaction, oxidative stress markers, and sperm parameters in response to bacterial lipopolysaccharide in infertile men[J]. J Assist Reprod Genet, 2017, 34(8):1067-1077.
- [5] GESUETE R, KOHAMA S G, STENZEL-POORE M P. Toll-like receptors and ische-mic brain injury[J]. J Neuro-pathol Exp Neurol, 2014, 72(5):378-386.
- [6] 马跃文,何曼,强琳. 跑台训练对大鼠脑缺血再灌注后脑组织 toll 样受体 2、toll 样受体 4 信号转导通路活性的影响[J]. 中国康复医学杂志,2013,28(4):305-310.
- [7] PRASAD S S, RUSSELL M, NOWAKOWSKA M. Neuroprotection induced in vitro by ischemic preconditioning and postconditioning: modulation of apoptosis and P13K Akt pathways[J]. J Mol Neur, 2011, 43(3):428-442.
- [8] JONES S A, MILLS K H, HARRIS J. Autophagy and inflammatory diseases[J]. Immunol Cell, 2013, 91(3):250-258.

- [9] JORDAN J. The role played by toll-like receptors in cerebral infarction processes[J]. Rev Neurol, 2011, 52(4):193-194.
- [10] CHILD N J, YANG I A, PULLETT M C, et al. Polymorphisms in Toll-like receptor 4 and the systemic inflammatory response syndrome[J]. Biochem Soc Trans, 2003, 31(Pt 3):652-653.
- [11] ZHENG H, MA H P, CHEN L, et al. Prethrombotic state and cardiac events in patients with coronary heart disease during noncardiac surgery[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2014, 20(1):84-90.
- [12] DEJONGH J, FRIELING J, LOWRY S, et al. Pharmacokinetics of recombinant human antithrombin in delivery and surgery patients with hereditary antithrombin deficiency[J]. Clin App Thrombosis-Hemostasis, 2014, 20(4):355-364.
- [13] JACOBSON R, MIGNEMI N, ROSE K, et al. The hyperglycemic byproduct methylglyoxal impairs anticoagulant activity through covalent adduction of antithrombin III[J]. Thromb Res, 2014, 134(6):1350-1357.
- [14] 王燕婷. 急性脑梗死患者血清内脂素, 高敏 C 反应蛋白及血栓前体蛋白与颈动脉粥样硬化斑块的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(6):2908-2909.
- [15] 刘路, 王琳琳, 申福新, 等. 血栓前体蛋白临床应用的研究进展[J]. 北京联合大学学报(自然科学版), 2012, 26(87):61-65.
- [16] GARLAND P, DURNFORD A J, OKEMEFUNA A I, et al. Heme-hemopexin scavenging is active in the brain and associates with outcome after subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2016, 24(6):90-93.
- [17] WILLIAMS C M, ENGLER A J, SLONE R, et al. Fibronectin expression modulates mammary epithelial cell proliferation during acinar differentiation[J]. Cancer Res, 2008, 68(9):3185-3192.
- [18] LUCENA S, AROCHA P G, GUERRERO B, et al. Fibronectin structure and functions associated to hemostasis[J]. Invest Clin, 2007, 48(2):249-262.
- [19] 董娜, 张雪青, 穆恩. 老年脑出血患者血清基质金属蛋白酶-9、细胞纤维连接蛋白水平及其与病情程度的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7):3178-3180.
- [20] 王健安, 黄成军. 脑出血患者血清细胞纤维连接蛋白的测定与临床意义[J]. 医学综述, 2015, 21(1):121-123.
- [21] 张冠妮, 杨友松. 脑出血患者血清基质金属蛋白酶-9、细胞纤维连接蛋白变化及其相关性研究[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(4):15-17.

(收稿日期:2018-08-08 修回日期:2018-10-24)