

. 实验研究 .

# 人血浆 CXC 趋化因子配体 16 水平与颅内 动脉狭窄的关系

向 飞 向春晖 汪 逵 周 晗

**【摘要】**目的 探讨人血浆 CXC 趋化因子配体 16(CXCL16)与颅内动脉狭窄的关系。方法 2012 年 1 月至 2014 年 1 月收治脑动脉狭窄致缺血性脑血管病患者 100 例,其颅内动脉狭窄 54 例,颅外动脉狭窄 18 例,颅内外动脉狭窄 28 例;轻度狭窄 23 例,中度狭窄 35 例,重度狭窄 42 例。另选择脑动脉正常健康体检者 15 例作为对照。酶联免疫吸附法检测血浆 CXCL16 浓度。结果 与对照组 CXCL16 浓度 $[1.15\pm 0.11]\text{ng/ml}$ 比较,脑血管狭窄组血浆 CXCL16 浓度 $[3.25\pm 0.24]\text{ng/ml}$ 显著升高( $P<0.05$ );单纯颅内动脉狭窄组、单纯颅外动脉狭窄组、颅内外动脉狭窄组比较,血浆 CXCL16 浓度差异不具有统计学意义( $P>0.05$ );轻度脑动脉狭窄组、中度脑动脉狭窄组、重度脑动脉狭窄组 CXCL16 浓度分别为 $[3.02\pm 0.11]\text{ng/ml}$ 、 $[3.17\pm 0.07]\text{ng/ml}$ 和 $[3.36\pm 0.12]\text{ng/ml}$ ,逐渐升高( $P<0.05$ ),均明显高于对照组( $P<0.05$ )。结论 人血浆 CXCL16 水平可能与脑血管狭窄有关,对脑动脉狭窄程度和脑血管事件的发生可能有一定的辅助预测作用。

**【关键词】** 颅内外动脉狭窄;CXC 趋化因子配体 16;血浆水平;关系

**【文章编号】** 1009-153X(2015)07-0416-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743; R 446.11\*2

## Relationship between human plasma CXCL16 level and stenoses of intracranial and extracranial arteries

XIANG Fei, XIANG Chun-hui, WANG Kui, ZHOU Han. Department of Neurosurgery, Central Hospital, Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between human plasma CXC chemokine ligand 16 (CXCL16) and stenoses of intracranial and extracranial arteries. **Methods** The plasma levels of CXCL16 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 54 patients with stenoses of intracranial arteries, 18 with stenoses of extracranial arteries, 28 with stenoses of intra- and extracranial arteries and 15 healthful subjects. The relationships of the plasma levels of CXCL16 with the stenoses of the above-mentioned arteries were analyzed. **Results** The plasma levels of CXCL16  $[3.25\pm 0.24]\text{ng/ml}$  were significantly higher in the patients with cerebrovascular stenoses than that  $[1.15\pm 0.17]\text{ng/ml}$  in the healthful subjects ( $P<0.05$ ). The plasma levels of CXCL16 were significantly higher in the patients with stenoses of intracranial arteries, ones with stenoses of extracranial arteries and ones with stenoses of intra- and extracranial arteries respectively than that in the healthful subjects ( $P<0.05$ ). There were insignificant differences in the plasma levels of CXCL16 among the patients with stenoses of different cerebral arteries ( $P>0.05$ ). The plasma levels of CXCL16  $[3.36\pm 0.12]\text{ng/ml}$  was significantly higher in the patients with severe stenoses of the cerebral arteries than that  $[3.17\pm 0.07]\text{ng/ml}$  in the patients with medial stenoses of cerebral arteries ( $P<0.05$ ), which was significantly higher than that  $[3.02\pm 0.11]\text{ng/ml}$  in the patients with mild stenoses of cerebral arteries ( $P<0.05$ ). **Conclusion** It is suggested that the plasma level of CXCL16 is helpful to the prediction of severity of cerebral artery stenosis.

**【Key words】** Intracranial and extracranial arteries; Stenosis; CXCL16; Plasma level

脑动脉狭窄是造成缺血性脑血管病的一个重要原因<sup>[1]</sup>,脑动脉狭窄的最重要病理基础是动脉粥样硬化。研究发现人体动脉粥样硬化损伤部位的 CXC 趋化因子配体(CXC-chemokine ligand 16, CXCL16)同时具备趋化因子、清道夫受体和粘附因子三大功能。目前认为 CXCL16 可能与冠心病等发病及严重

程度相关。本研究探讨人血浆 CXCL16 水平与颅内  
外动脉狭窄之间的相关性。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2014 年 1 月收治脑动脉狭窄致缺血性脑血管病患者 100 例,其中男 61 例,女 39 例;年龄 38~79 岁,平均 $(57\pm 10)$ 岁;病程 1.5 h~8 d。脑梗死 84 例,短暂性脑缺血发作病例 16 例。脑动脉狭窄的诊断以全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准为依据,并以头颅 MRI 检查予

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.07.011

作者单位:445000 湖北,恩施土家族苗族自治州中心医院神经外科  
(向 飞、向春晖、汪 逵、周 晗)

以证实。排除有心脏病变、肝肾功能不良、甲状腺病变、恶性肿瘤的病例,以及服用 B 族维生素、左旋多巴、茶碱等药物的病例。根据 DSA 结果,将 100 例患者分成单纯颅内动脉狭窄组(54 例),单纯颅外动脉狭窄组(18 例)及颅内外动脉狭窄组(28 例);同时,选择脑动脉正常的健康体检者 15 例作为对照组。4 组性别,年龄无统计学差异( $P>0.05$ )。

1.2 标本采集与检测 所有患者均在入院当日或次日清晨采集外周静脉血 5 ml,采血后使用乙二胺四乙酸抗凝管收集,立即予以 1 000 转/min 离心 15 min 后,取血浆置于低温冻存。采用酶联免疫吸附法检测血清 CXCL16 浓度。CXCL16 检测酶联免疫吸附试剂盒购自美国 R & D systems 公司,所有步骤严格参照试剂盒操作说明进行。设置酶标仪(美国 Biotek ELX800)波长 450 nm 测吸光度,结合标准品浓度画出标准曲线,进一步计算样品的浓度。

1.3 脑动脉狭窄程度判断标准 根据北美症状性颈动脉狭窄试验法计算狭窄率( $\%$ )= $[1-(\text{最窄处直径}/\text{狭窄远段颈内动脉直径})]\times 100\%$ ;轻度狭窄为 0%~50%,中度狭窄为 51%~69%,重度狭窄为 70%~99%,闭塞为 100%。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件处理;计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用  $t$  检验; $P<0.05$  为差异显著。

## 2 结果

2.1 脑动脉狭窄组和对照组血浆 CXCL16 浓度比较 与对照组[(1.15±0.17)ng/ml]比较,脑动脉狭窄组血浆 CXCL16 浓度[(3.25±0.24)ng/ml]显著升高( $P<0.05$ );而且,颅内动脉狭窄组[(3.24±0.01)ng/ml]、颅外动脉狭窄组[(3.17±0.17)ng/ml]、颅内外动脉狭窄组[(3.25±0.02)ng/ml]血浆 CXCL16 浓度均显著增高( $P<0.05$ )。

2.2 血浆 CXCL16 浓度水平与脑动脉狭窄程度之间关系 脑动脉轻度狭窄 23 例,血浆 CXCL16 浓度为(3.02±0.11)ng/ml;中度狭窄 35 例,血浆 CXCL16 浓度为(3.17±0.07)ng/ml;重度狭窄 42 例,血浆 CXCL16 浓度为(3.36±0.12)ng/ml。与对照组比较,3 组 CXCL16 浓度显著升高( $P<0.05$ ),而且随着狭窄程度的升高,血浆 CXCL16 水平也显著升高( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

脑动脉狭窄的原因有多种,而动脉粥样硬化是最常见的原因,但动脉粥样硬化的原因至今尚不完全明确,一般认为其可能是多种因素综合作用的结

果。趋化因子主要有 CC、CXC、C、CX3C 四大家族,人类编码 CXCL16/SR-PSOX 的基因定位于 17p13 染色体,其表达的蛋白以脂溶性膜结合型及水溶性分泌型两种形式存在。最近研究表明 CXCL16 在动脉粥样硬化病变处,常常在动脉平滑肌细胞、血管内皮细胞及巨噬细胞上表达,而在正常动脉组织中失表达<sup>[2-4]</sup>。多种炎性介质能够上调 CXCL16 的表达,促进与氧化型低密度脂蛋白的粘合及泡沫细胞的形成<sup>[5]</sup>。除此之外, CXCL16 可增加主动脉平滑肌细胞增殖,这种增殖主要为细胞间粘附和诱导细胞核因子- $\kappa$ B 依赖,进而有可能在动脉粥样硬化病变的发生、发展中发挥着至关重要的作用<sup>[6]</sup>。大量研究发现 CXCL16 与动脉粥样硬化引发的许多疾病密切相关<sup>[7-12]</sup>。有研究报道,糖尿病、血脂异常可能是单纯颅内动脉狭窄和单纯颅外动脉狭窄的共同危险因素,而单纯颅外动脉狭窄的危险因素主要有高龄、冠心病,高血压是单纯颅内动脉狭窄的危险因素。本研究显示脑动脉狭窄患者血浆 CXCL16 水平显著高于无脑动脉狭窄患者,这说明 CXCL16 可能是脑动脉狭窄的一个危险因素。而对于不同部位的脑动脉狭窄,患者血浆 CXCL16 水平并不存在明显统计学差异,这说明 CXCL16 可能是颅内、颅外、颅内外动脉狭窄的共同危险因素。而对于不同程度的脑动脉狭窄,我们发现随着狭窄程度的升高,患者血浆 CXCL16 水平也明显升高,这说明 CXCL16 可能与脑动脉狭窄程度存在关联。

综上所述,人血浆 CXCL16 水平可能与脑血管狭窄有关,对脑动脉狭窄程度可能有一定的辅助预测作用。

### 【参考文献】

- [1] 李琳,章军建,张临洪,等. 脑动脉狭窄相关性危险因素研究[J]. 中国临床神经外科杂志, 2005, 10(6): 432-433, 437.
- [2] Hofnagel O, Luechtenborg B, Plenz G, *et al.* Expression of the novel scavenger receptor SR-PSOX in cultured aortic smooth muscle cells and umbilical endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 2002, 22(4): 710-711.
- [3] Ma A, Pan X, Xing Y, *et al.* Elevation of serum CXCL16 level correlates well with atherosclerotic ischemic stroke [J]. *Arch Med Sci*, 2014, 10(1): 47-52.
- [4] Yi GW, Zeng QT. Circulating CXCL16 is related to the severity of coronary artery stenosis [J]. *Arch Med Res*, 2008,

39(5): 531-535.

[5] Wuttge DM, Zhou X, Sheikine Y, *et al.* CXCL16/SRP50 is an interferon gamma regulated chemokine and scavenger receptor expressed in atherosclerotic lesions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(4): 750-755.

[6] Chandrasekar B, Bysani S, Mummidi S. CXCL16 signals via Gi, phosphatidylinositol 3-Kinase, Akt, I Kappa B kinase and nuclear factor kappa B and induces cell-cell adhesion and aortic smooth muscle cell proliferation [J]. *Biol Chem*, 2004, 279(5): 3188-3196.

[7] 石志鸿, 辛颖, 刘彬, 等. 急性脑梗死患者巨噬细胞趋化因子配体 16 与颈动脉粥样硬化斑块不稳定性关系 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(2): 119-122.

[8] 马翠苓, 潘旭东, 马爱军, 等. 趋化因子 CXCL16 与动脉粥样硬化性卒中 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2012, 20(3): 223-

226.

[9] 王克迪, 刘志忠, 王瑞珉, 等. 血清 CXCL16 浓度与脑卒中患者颈动脉粥样硬化的相关性研究 [J]. *首都医科大学学报*, 2012, 33(2): 139-142.

[10] 程红, 尹琼. 冠心病患者血浆 CXCL16 与斑块稳定性相关性分析 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2013, 19(5): 556-560.

[11] 马翠苓, 潘旭东, 马爱军, 等. 大动脉粥样硬化性脑梗死患者趋化因子 CXCL16 水平与微栓子检测的相关性 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2012, 9(3): 118-122.

[12] 陈秀丽, 邓兵. 血清 CXCL16 趋化因子配体 16 水平与冠心病的相关性研究 [J]. *中国医药导报*, 2012, 36(9): 87-89, 92.

(2015-02-12 收稿, 2015-03-30 修回)

(上接第 415 页)

总之,本研究参照 Feeney 法自由落体 TBI 装置并适当改进,建立不同程度大鼠 TBI 模型,通过行为学及组织病理学观察发现,随着致伤冲击力的增加, TBI 的程度也相应增加。该模型制作方法简单、可控性好、可重复性好,可用于 TBI 的动物实验研究。

【参考文献】

[1] Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury [J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2010, 25(2): 72-80.

[2] Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, *et al.* Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat [J]. *Brain Res*, 1981, 211(1): 67-77.

[3] Petullo D, Masonic K, Lincoln C, *et al.* Model development and behavioral assessment of focal cerebral ischemia in rats [J]. *Life Sci*, 1999, 64(13): 1099-1108.

[4] Chen J, Li Y, Wang L, *et al.* Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats [J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 1005-1011.

[5] Smith DH, Okiyama K, Thomas MJ, *et al.* Evaluation of memory dysfunction following experimental brain injury using the Morris water maze [J]. *J Neurotrauma*, 1991, 8(4): 259-269.

[6] Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(2): 128-142.

[7] Wahab RA, Neuberger EJ, Lyeth BG, *et al.* Fluid percussion injury device for the precise control of injury parameters [J]. *J Neurosci Methods*, 2015.

[8] Blaha M, Schwab J, Vajnerova O, *et al.* Intracranial pressure and experimental model of diffuse brain injury in rats [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2010, 47(1): 7-10.

[9] Markgraf CG, Clifton GL, Aguirre M, *et al.* Injury severity and sensitivity to treatment after controlled cortical impact in rats [J]. *J Neurotrauma*, 2001, 18(2): 175-186.

[10] Marklund N, Hillered L. Animal modelling of traumatic brain injury in preclinical drug development: where do we go from here [J]? *Br J Pharmacol*, 2011, 164(4): 1207-1229.

[11] O'Connor WT, Smyth A, Gilchrist MD. Animal models of traumatic brain injury: a critical evaluation [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130(2): 106-113.

[12] Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, *et al.* Learning induces long-term potentiation in the hippocampus [J]. *Science*, 2006, 313(5790): 1093-1097.

[13] Kosaki Y, Lin TC, Horne MR, *et al.* The role of the hippocampus in passive and active spatial learning [J]. *Hippocampus*, 2014, 24(12): 1633-1652.

(2015-02-26 收稿, 2015-04-04 修回)