

【文章编号】1006-6233(2020)01-0084-05

颅脑损伤患者血清 HIF-1 α VEGF 水平及与损伤程度和预后的关系

戴 领¹, 卜 莉²

(1.四川省攀枝花市中心医院急诊科, 四川 攀枝花 617067

2.北京航天总医院急诊科, 北京 100076)

【摘要】目的:探讨颅脑损伤患者血清 HIF-1 α 、VEGF 水平表达与疾病损伤程度以及预后的关系。**方法:**选择2017年2月至2018年12月在攀枝花市中心医院收治的198例颅脑损伤患者作为研究组,并根据格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分将颅脑损伤分为轻度组62例、中度组76例、重度组60例。并根据治疗后3个月的日常生活能力分级将颅脑损伤分为预后良好组140例和预后不良组58例。并选用同期体检健康者70例作为对照组。患者入院后的第1天、第3天、第7天采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测 HIF-1 α 、VEGF 水平表达,比较不同组 HIF-1 α 、VEGF 水平表达以及与预后的关系。**结果:**研究组血清 HIF-1 α 、VEGF 水平明显高于对照组($P < 0.05$);三组颅脑损伤患者各时间点血清 HIF-1 α 、VEGF 水平比较均有差异($P < 0.001$),重度组血清 HIF-1 α 、VEGF 水平在入院第1d、3d、7d均明显高于中度组、轻度组(重度组>中度组>轻度组, $P < 0.001$);预后不良组血清 HIF-1 α 、VEGF 水平均明显高于预后良好组($P < 0.001$);采用 Logistic 回归分析,结果显示中度($OR = 3.39, 95\%CI: 2.66 \sim 4.32$)、重度($OR = 5.19, 95\%CI: 3.89 \sim 6.92$)、血清 HIF-1 $\alpha \geq 62.24ng/mL$ ($OR = 3.48, 95\%CI: 2.47 \sim 4.90$)、VEGF $\geq 160.91pg/mL$ ($OR = 4.67, 95\%CI: 2.81 \sim 7.76$)为颅脑损伤患者预后的危险因素。**结论:**血清 HIF-1 α 、VEGF 水平在颅脑损伤患者中的表达水平升高,且在预后不良患者中表达水平升至更高,因此血清 HIF-1 α 、VEGF 水平与颅脑损伤患者的预后有重要关系。

【关键词】 颅脑损伤; HIF-1 α ; VEGF; 预后

【文献标识码】 A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2020.01.020

Serum Levels of HIF-1 α and VEGF in Patients with Craniocerebral Injury and Their Relationship with Severity Degree and Prognosis

DAI Ling, et al

(Panzhihua Central Hospital of Sichuan Province, Sichuan Panzhihua 617067, China)

【Abstract】Objective: To investigate the serum levels of HIF-1 α and VEGF in patients with craniocerebral injury and their relationship with severity degree and prognosis. **Methods:** 198 patients with craniocerebral injury (study group) and 70 cases of health examinees (control group) in Panzhihua Central Hospital from February 2017 to December 2018 were selected. The study group was re-divided into four subgroups according to the Glasgow Coma Scale (GCS) and post-treatment daily living ability, namely mild group ($n = 62$), moderate group ($n = 76$), severe group ($n = 60$), good prognosis group ($n = 140$) and poor prognosis group ($n = 58$). The levels of HIF-1 α and VEGF were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on the 1st, 3rd and 7th day after admission, and their relationship with prognosis were compared. **Results:** The serum levels of HIF-1 α and VEGF in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum HIF-1 α and VEGF on the 1st, 3rd and 7th day after admission ranking in a descending order severe group, moderate group and mild group ($P < 0.001$). The serum levels of HIF-1 α and VEGF in the poor prognosis group were significantly higher than those in the prognosis group ($P < 0.001$). Logistic regression analysis showed moderate degree ($OR = 3.39, 95\%CI: 2.66 \sim 4.32$), severe degree ($OR = 5.19, 95\%CI: 3.89 \sim 6.92$), serum HIF-1 $\alpha \geq 62.24ng/ml$ ($OR = 3.48, 95\%CI: 2.47 \sim 4.90$), and VEGF $\geq 160.91pg/ml$ ($OR = 4.67, 95\%CI: 2.81 \sim 7.76$) were risk factors for good prognosis in patients

【基金项目】四川省卫生和计划生育委员会科研课题,(编号:16PJ169)

【通讯作者】卜 莉

with craniocerebral injury. **Conclusion:** The levels of serum HIF-1 α and VEGF increased in patients with brain injury, and even higher in patients with poor prognosis. Therefore, the levels of serum HIF-1 α and VEGF have an important relationship with the prognosis of patients with brain injury.

[Key words] Craniocerebral injury; HIF-1 α ; VEGF; Prognosis

颅脑损伤是临床常见的一种急症外伤,其主要病理学变化包括脑缺血、局部脑组织缺血以及缺氧改变,一般颅脑损伤患者90%~95%有脑出血,其分类根据解剖部位可分为头皮损伤、颅骨损伤、脑损伤,具有较高的致死率和致残率^[1]。严重的影响患者的家庭生活,因此,早期的快速诊断以及及时治疗对与颅脑损伤患者的后期康复有着重要作用。有相关研究表明,血清HIF-1 α (缺氧诱导因子1 α)以及VEGF(血管内皮生长因子)与颅脑损伤的严重程度密切相关^[2]。血清HIF-1 α 是具有转录活性的核蛋白,主要和缺氧适应、炎症发展、肿瘤生长等相关的约100种靶基因相关。并且能够在缺氧状态下,使细胞持续分化和修复上皮组织,并促进血管的新生^[3]。VEGF是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,可以诱导体内血管新生,并在炎症的发生以及发展过程中也起重要作用,能够有效的促进血管再生^[4]。本次研究主要是检测血清HIF-1 α 、VEGF水平与颅脑损伤患者的严重程度以及预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择2017年2月至2018年12月在攀枝花市中心医院收治的198例颅脑损伤患者作为研究组,并选用同期体检健康者70例作为对照组。其中研究组男性100例,女性98例;年龄21~66岁,平均(36.74 \pm 14.25)岁。对照组男性40例,女性30例;年龄20~65岁,平均(37.24 \pm 15.42)岁。并根据格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分将颅脑损伤分为轻度组(13~15分)62例、中度组(9~12)76、重度组(3~8分)60例。并根据治疗后3个月的日常生活能力分级将颅脑损伤分为预后良好组(III~V)140例和预后不良组(I~

II)58例。颅脑损伤患者的纳入标准:①符合颅脑损伤的诊断标准^[5];②伤后6h内入院者;③患者及家属知情并同意参与本研究。排除标准:①严重肝肾功能不全患者;②心血管性疾病、恶性肿瘤;③合并其他重要脏器损伤者;④既往有精神病史。本研究经攀枝花市中心医院伦理委员会批准。

1.2 标本采集与检测:获得患者的知情同意之后,受伤患者均于发病后12h、24h、48h以及72h,使用无抗凝剂的采血管抽取外周静脉血5mL,于室温下放置30min,在4 $^{\circ}$ C下以3500r/min离心10min,使用1.5mL PE管取清液,存放至-70 $^{\circ}$ C冰箱内备用。严格按照由美国ADL公司生产的酶联免疫吸附法测定HIF-1 α 、VEGF水平以及由南京建成生物工程研究所生产的CRP试剂说明书进行操作。

1.3 评估标准:对患者的预后根据格拉斯哥评分(GCS)标准^[6]进行评分,其中死亡为1分;生存为2分,但仅存在眼睛可睁开,正常睡眠周期;重度残疾为3分,患者意识清醒,但生活无法自理;轻度残疾为4分,生理残疾但生活自理;恢复良好为5分,身体轻度缺陷但生活自理。

1.4 统计学分析:运用SPSS19.0进行统计学数据处理量,血清HIF-1 α 、VEGF与损伤程度等计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验比较。计数资料比较使用例数、百分比描述,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床资料及HIF-1 α 、VEGF比较:主要对年龄、性别、高血压、糖尿病、高血脂、体重指数等方面进行比较,无明显差异($P>0.05$),但研究组血清HIF-1 α 、VEGF水平明显高于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床资料及HIF-1 α VEGF比较

临床资料	研究组(n=198)	对照组(n=70)	χ^2/t	P
性别				
男	100	40	0.913	0.339
女	98	30		
年龄(岁)	36.74 \pm 14.25	37.24 \pm 15.42	0.247	0.805

糖尿病	20	2	3.601	0.058
高血压	24	3	3.505	0.061
高血脂	23	3	3.172	0.075
体重指数	23.54±2.6	24.25±3.2	1.845	0.066
HIF-1α (ng/mL)	70.24±5.11	32.41±3.41	4.412	0.034
VEGF (pg/mL)	141.13±38.74	68.34±20.32	14.995	<0.001

2.2 比较各组患者不同时间点血清 HIF-1α 水平的比较:三组颅脑损伤患者各时间点血清 HIF-1α 水平比较均有差异 (P<0.001), 重度组血清 HIF-1α 水平

在入院第 1d、3d、7d 均明显高于中度组、轻度组 (重度组>中度组>轻度组, P<0.001), 见表 2。

表 2 比较患者不同时间点血清 HIF-1α 水平的比较 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

分组	例数	HIF-1α		
		1d	3d	7d
轻度组	62	57.24±3.64	54.21±5.74	50.75±6.38
中度组	76	72.32±5.64 [#]	78.24±7.21 [#]	74.54±7.42 [#]
重度组	60	82.24±6.21 ^{#*}	92.21±6.01 ^{#*}	90.26±6.91 ^{#*}
F		246.27	277.56	471.51
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较, #P<0.05;与中度组比较, *P<0.05

2.3 比较各组患者不同时间点血清 VEGF 水平的比较:三组颅脑损伤患者在各时间点血清 VEGF 水平比较均有差异 (P<0.05), 重度组血清 VEGF 水平在入院

第 1d、3d、7d 均明显高于中度组、轻度组 (重度组>中度组>轻度组, P<0.05), 其中轻度、中度组第 3 天开始下降, 重度组一直处于较高水平, 见表 3。

表 3 比较各组患者不同时间点血清 VEGF 水平的比较 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

分组	例数	VEGF		
		1d	3d	7d
轻度组	62	124.24±24.21	102.34±25.24	90.12±20.14
中度组	76	145.24±39.27 [#]	132.47±35.24 [#]	124.64±24.26 [#]
重度组	60	210.24±60.24 ^{#*}	227.21±54.21 ^{#*}	240.21±62.41 ^{#*}
F		65.82	166.42	247.82
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较, #P<0.05;与中度组比较, *P<0.05

2.4 不同预后颅脑损伤患者入院 1d 血清 HIF-1α、VEGF 水平比较:其中预后不良组血清 HIF-1α、VEGF

水平均明显高于预后良好组 (P<0.001), 见表 4。

表 4 不同预后颅脑损伤患者血清 HIF-1 α VEGF 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	VEGF (pg/mL)	HIF-1 α (ng/mL)
预后不良组	140	182.25 \pm 54.26	85.24 \pm 5.64
预后良好组	58	142.24 \pm 56.24	54.24 \pm 4.56
t		4.672	5.520
P		<0.001	<0.001

2.5 颅脑损伤患者预后 Logistic 回归分析:以颅脑损伤患者预后为因变量(无=0、有=1),进行 Logistic 回归分析,结果显示:中度/重度、血清 HIF-1 α \geq 62.

24ng/mL、VEGF \geq 160.91pg/mL 为颅脑损伤患者预后的危险因素,见表 5。

表 5 颅脑损伤患者预后采用 Logistic 回归分析比较

变量	回归系数	标准误	χ^2	P	OR(95%CI)
严重程度(参照组=轻度)			12.914	0.002	
中度	1.221	0.124	18.257	<0.001	3.39(2.66~4.32)
重度	1.647	0.147	19.634	<0.001	5.19(3.89~6.92)
VEGF(参照组<160.91pg/mL)	1.542	0.259	14.465	<0.001	4.67(2.81~7.76)
HIF-1 α (参照组<62.24ng/mL)	1.247	0.175	16.245	<0.001	3.48(2.47~4.90)

3 讨论

颅脑损伤是临床上神经外科常见的疾病,有较高的致死率和致残率。一般常发生于交通事故、高处坠落,或是难产和产钳所引起的婴儿颅脑损伤。其主要是继发性全身炎症反应综合征及多器官功能障碍综合征,增加血管通透性,导致有效循环血量下降,是脑水肿加重。并且使绝大多数患者出现意识丧失、头痛、呕吐、瞳孔改变等特征,并且病情发展快速,后期恢复较差,严重的威胁到患者的生命安全。而目前对于颅脑损伤患者的诊断主要采用 CT、MRI 检查,但这些检查受医院设备硬件影响,不能快速的得到结果,存在一定的缺陷。因此,为了能够在诊断和治疗上进一步的突破,有相关学者提出,血清 HIF-1 α 、VEGF 对于颅脑损伤的诊断和评估有者重要意义。

本次研究结果显示,研究组血清 HIF-1 α 、VEGF 水平明显高于对照组(P<0.05),表明 HIF-1 α 、VEGF 在颅脑损伤患者中水平升高;重度组血清 HIF-1 α 、VEGF 水平在入院第 1d、3d、7d 均明显高于中度组、轻度组,其中三组血清 HIF-1 α 水平根据疾病发生时间的延长先升高再降低,而轻度和中度组的血清 VEGF 水平于第 3 天逐渐下降,重度组一直处于较高水平,表

明患者血清 HIF-1 α 、VEGF 水平随着病情的加重而升高,能够反应颅脑损伤的损伤程度。预后不良组血清 HIF-1 α 、VEGF 水平均明显高于预后良好组,表示血清 HIF-1 α 、VEGF 水平增高,患者的疾病越严重,预后效果差。多因素回归分析显示血清 HIF-1 α \geq 62.24、VEGF \geq 160.91 是颅脑损伤患者预后的危险因素,因此血清 HIF-1 α 、VEGF 水平能够作为颅脑损伤预后的早期诊断的实验室依据,并能够反应机体的炎症程度。HIF-1 α 是属于 PAS 蛋白家族的一种,主要分为 HIF-1 α 1、HIF-1 α 2 和 HIF-1 α 3,并与许多 PAS 蛋白形成具有转录活性的异源二聚体。广泛存在于慢性缺氧细胞中,是诱导低氧基因和修复细胞氧内环境的一核心调节因子。能够保持氧感受器处于失活状态,经过白磷酸化导致 HIF-1 α 表达升高,复氧后减少。并在缺氧状态下与靶基因相结合,从而参与对细胞的保护与修复^[7]。VEGF 是高度保守的同源二聚体糖蛋白,是属于生长因子中的血小板衍生生长家族因子^[8]。二条分子量各为单链并以二硫键组成的二聚体,其分解的单体无活性,去除 N2 能够在细胞中起作用。可直接作用于血管内皮细胞,增加血管通透性、促进内皮细胞增殖分化以及新血管的形成,并对于血管的通透性

非常高,对于颅脑疾病患者早期可加重脑水肿的发生。主要是通过 VEGFR1、VEGFR2 传递各种信号,引起各种细胞的生理反应^[9]。

综上所述,颅脑损伤患者随着血清 HIF-1 α 、VEGF 表达水平量的增高,其病情更加严重,表示血清 HIF-1 α 、VEGF 水平与颅脑外伤的严重程度呈显著正相关,可作为判断患者预后的评价指标。

【参考文献】

[1] 马锦华,高静,王珊珊,等.西安市 2025 例颅脑损伤住院患者临床及流行病学特点[J].创伤外科杂志,2017,19(6):411~416.

[2] 廖吉连,程世翔,衣泰龙,等.基于转录组学的创伤性颅脑损伤基因表达变化[J].中华神经外科杂志,2017,33(1):72~77.

[3] Wang F, Wang K, Xu W, et al. SIRT5 desuccinylates and activates pyruvate kinase m² to block macrophage IL-1 β production and to prevent DSS-induced colitis in mice[J]. Cell Rep, 2017, 19(11):2331~2344.

[4] Wang X, Freire AV, Schermann G, et al. YAP/TAZ or-

chestrate VEGF signaling during developmental angiogenesis [J]. Dev Cell, 2017, 42(5):462~478.

[5] 梁鑫,李玉雄,张凌,等.颅脑损伤后脑脊液 NSEs100 β 水平动态变化与颅内压异常的关系研究[J].河北医学,2017,23(12):2072~2076.

[6] Kimura A, Tanaka N. Reverse shock index multiplied by glasgow coma scale score (rSIG) is a simple measure with high discriminant ability for mortality risk in trauma patients: an analysis of the Japan Trauma Data Bank[J]. Crit Care, 2018, 22(1):87.

[7] Duan C, Chen K, Yang G, et al. HIF-1 α regulates Cx40-dependent vasodilatation following hemorrhagic shock in rats [J]. Am Transl Res, 2017, 9(3):1277~1286.

[8] Jin H, Li D, Wang X, et al. VEGF and VEGFB play balancing roles in adipose differentiation, gene expression and function[J]. Endocrinology, 2018, 159(5):2036~2049.

[9] Byard RW, Donkin J, Vink R. The forensic implications of amphetamine intoxication in cases of inflicted blunt cranioce-rebral trauma[J].Forensic Sci, 2017, 63(1):151~153.

【文章编号】1006-6233(2020)01-0088-06

miR-23a 通过调节 PPP2R5E 促进人舌鳞癌细胞的增殖

陶亚东¹, 柳雪², 孙继红², 霍峰¹, 郭洪杰²

(1.承德医学院附属医院口腔科, 河北 承德 067000

2.承德医学院附属医院, 河北 承德 067000)

【摘要】目的:探讨 miR-23a 在人舌鳞癌细胞增殖中的作用机制。**方法:**收集舌鳞癌的临床组织标本,并培养舌鳞癌细胞系 Tca8113 和 CAL27。实时定量 PCR 检测 miR-23a 和 PPP2R5E 舌鳞癌组织中的表达。过表达或封闭 miR-23a 后,应用 MTT、平板集落形成实验和生长曲线实验检测 miR-23a 和 PPP2R5E 对舌鳞癌细胞增殖的影响。荧光素酶报告实验验证 miR-23a 对 PPP2R5E 的调控关系。**结果:**miR-23a 在舌鳞癌组织中的表达明显上调(P<0.01),而且可以促进舌鳞癌细胞增殖。生物信息学预测和荧光素报告实验显示 PPP2R5E 是 miR-23a 的直接靶基因。PPP2R5E 在舌鳞癌组织中表达降低,且抑制舌鳞癌细胞增殖。PPP2R5E 过表达可以逆转 miR-23a 对舌鳞癌细胞的促进增殖作用。**结论:**miR-23a 可以通过 PPP2R5E 促进舌鳞癌细胞的增殖,在舌鳞癌的发生发展中发挥致癌基因功能。

【关键词】 舌鳞癌; miR-23a; PPP2R5E 基因; 细胞增殖

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.01.021

MiR-23a Promoting Cell Proliferation of Human Tongue Squamous Cell Carcinoma Cell through Regulating PPP2R5E

TAO Yadong, et al

(Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Hebei Chengde 067000, China)

【基金项目】2016年承德市科学技术研究与发展计划项目,(编号:201606A043);河北省教育厅青年基金项目,(编号:QN2019079);承德医学院自然科学基金项目,(编号:201722)

【通讯作者】霍峰