

急性脑梗死患者相关生化指标检测的临床意义

李 武 谢小兵

(湖南中医药大学第一附属医院检验科 湖南 长沙 410007)

摘要 目的:探讨急性脑梗死(ACI)患者治疗前后 Hcy、ET-1、hs-CRP、TXA₂ 水平和凝血纤溶指标的变化及临床意义。方法:分别采用 ELISA 法、发色底物法、凝血酶法、放射免疫法和免疫透射比浊法对 68 例 ACI 患者治疗前后 Hcy、ET-1、hs-CRP、TXA₂ 和各凝血纤溶指标水平进行检测,并以 30 例正常健康人作为对照组。结果:① ACI 患者治疗前血浆 Hcy、ET-1 和血清 hs-CRP、TXA₂ 含量高于对照组($P<0.01$),经过治疗,含量均明显下降,其中血浆 Hcy、ET-1 恢复至正常水平,与对照组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。② 轻、中、重型组间血浆 ET-1 和血清 hs-CRP、TXA₂ 含量逐渐增加,组间差异有显著性($P<0.01$ 或 0.05),而中重型患者血浆 Hcy 含量明显高于轻型患者($P<0.01$)。③ 经过治疗,ACI 患者血浆 vWF、GMP-140、Fg 和 F1+2 含量较治疗前显著下降,而血浆 PS 活性、PC 活性与 AT 水平较治疗前明显上升 ($P<0.01$),其中血浆 PS 和 PC 活性与对照组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。④ ACI 患者血浆中 tPA 水平低于对照组,血浆 PAI-1 含量高于对照组($P<0.01$)。治疗后血浆 tPA 增加,与对照组间差异无统计学意义($P>0.05$),PAI-1 减少,但仍显著高于对照组($P<0.05$)。结论:检测急性脑梗死(ACI)患者 Hcy、ET-1、hs-CRP、TXA₂ 和凝血纤溶指标水平的变化对于指导用药、病情观察和预后评估均有重要的临床意义。

关键词:急性脑梗死;同型半胱氨酸;C 反应蛋白;内皮素-1;血栓素 A₂;凝血;纤溶

中图分类号:R446.11, R743.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2011)02-283-04

Clinical significance of changes in biochemical indexes in patients with acute cerebral infarction

LI Wu, XIE Xiao-bing

(Dept of clinical laboratory, The First Hospital Affiliated to Hunan University of traditional Chinese medicine, Changsha 410007, China)

ABSTRACT Objective: To study the significance of Hcy, ET-1, hs-CRP, TXA₂, parameters of coagulation and fibrinolysis in patients with acute cerebral infarction (ACI) before and after treatment. **Methods:** ELISA, chromogenic substrate assay, Clauss assay, radioimmune and immune turbidimetric method were used to determine levels of Hcy, ET-1, hs-CRP, TXA₂, parameters of coagulation and fibrinolysis in 68 case with ACI before and after treatment, as well as in 30 control normal cases. **Results:** ① Before treatment, the levels of plasma Hcy, ET-1 and serum hs-CRP, TXA₂ significantly increased in patients with ACI, higher than those in control group ($P<0.01$), which decreased after treatment, especially plasma Hcy and ET-1 ($P>0.05$). ② The levels of plasma ET-1 and serum hs-CRP, TXA₂ gradually increased from minor to severe grade ($P<0.01$ or 0.05), while the level of plasma Hcy in modest and severe grade was significantly higher than minor grade ($P<0.01$). ③ After treatment, the levels of plasma vWF, GMP-140, Fg and F1+2 were significantly lower than those before treatment, but plasma PS, PC and AT higher than before treatment ($P<0.01$), and there was no difference in levels of PS, PA between ACI patients and control group ($P>0.05$). ④ The concentration of plasma tPA was significantly lower than control group, while plasma PAI-1 higher than control before treatment ($P<0.01$ or 0.05). After treatment, tPA increased and PAI-1 decreased, but the level of PAI-1 remained significantly different from control ($P<0.05$). **Conclusion:** Levels of Hcy, ET-1, hs-CRP, TXA₂, parameters of coagulation and fibrinolysis could guide drug therapy, evaluate disease severity and its prognosis in patients with ACI.

Key words: acute cerebral infarction; Hcy; hs-CRP; ET-1; TXA₂; coagulation; fibrinolysis

Chinese Library Classification: R446.11, R743.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)02-283-04

前言

近年来,随着社会人口老龄化程度的加剧,急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)发病率呈逐年上升趋势,且表现出较高的致死、致残率,可见急性脑梗死的早发现早治疗,对于降低患者死亡率,减轻神经系统功能损伤,减少后遗症的发生有着重要意义^[1-2]。研究表明,内皮细胞损伤与血栓形成是急性脑

梗死病程进展的主要因素,因此本研究中,对于多个与 ACI 患者血栓形成密切相关的生化指标进行了检测分析,以探讨其在急性脑梗死诊断、病情监测和预后评估中的临床价值^[3]。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 3 月至 2010 年 10 月于我院神经内科住院治疗的 68 例急性脑梗死患者,均为发病后 72h 内入院,符合第四届全国脑血管会议制定的诊断标准,经颅脑 CT 或 MRI 扫描证实,并排除心、肝、肾严重功能障碍者,肿瘤、严重感染者,其中

作者简介:李武,女,主管检验师,研究方向:临床检验;

手机,13808425896, Email: 13348613518@189.cn

(收稿日期:2011-11-18 接受日期:2011-12-12)

男 42 例,女 26 例,年龄 57~79 岁(平均 62.3 ± 7.9 岁),包括基底节区梗死 38 例,额叶梗死 10 例,颞叶梗死 8 例,顶叶梗死 5 例,脑干梗死 4 例,小脑梗死 3 例,根据病情程度与神经功能缺损程度评分(NHSS)分为轻型 30 例($0 < \text{NHSS} \leq 15$ 分)、中型 26 例($15 < \text{NHSS} \leq 30$ 分)和重型 12 例($31 < \text{NHSS} \leq 45$ 分)。同时选取 30 例健康体检合格者作为对照组,其中男 19 例,女 11 例,年龄 55~77 岁(平均 64.5 ± 8.2 岁)。两组在性别、年龄等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 标本采集

分别于入院及出院时空腹采集 ACI 患者静脉血 5ml,其中 3ml 静脉血经枸橼酸钠抗凝后, $3000 \times g$ 离心 10min,分离上层血浆,余 2ml 未抗凝静置 30min, $3000 \times g$ 离心 10min,分离上层血清, -20°C 保存所有样本。对照组患者则于体验时空腹采血,处理方法相同。

1.3 方法

血浆同型半胱氨酸(Hcy)、血管性血友病因子(vWF)、P-选择素(GMP-140)、凝血酶原片段(F_{1+2})、总蛋白 S(PS)和血清血栓素 A_2 (TXA_2)测定采用 ELISA 法,以 ELX800 型酶标仪检测,血浆抗凝血酶(AT)、蛋白 C(PC)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)测定采用发色底物

法,以 ACL-200 全自动凝血分析仪测定,试剂均购自晶美公司;血浆纤维蛋白原(Fg)测定采用凝血酶法,以 Sysmex CA-500 全自动血凝仪检测,试剂购自 Dade Behring 公司;血浆内皮素-1(ET-1)测定采用放射免疫法,试剂盒购自北方免疫试剂研究所;血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)测定采用免疫透射比浊法,以 Hi7170 自动生化分析仪检测,试剂盒购自 Beckman 公司。以上所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理

实验数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{X} \pm S$)表示检测结果,采用 t 检验,相关性分析则采用直线回归,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACI 组与对照组间血浆 Hcy、ET-1 和血清 hs-CRP、 TXA_2 比较

ACI 患者治疗前血浆 Hcy、ET-1 和血清 hs-CRP、 TXA_2 含量显著高于对照组($P < 0.01$),经过治疗,上述各项指标水平均明显下降($P < 0.01$),其中血浆 Hcy、ET-1 恢复至正常水平,与对照组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 ACI 组与对照组血浆 Hcy、ET-1 和血清 hs-CRP、 TXA_2 比较($\bar{X} \pm S$)

Table 1 Comparison of plasma Hcy, ET-1 and serum hs-CRP, TXA_2 between ACI and control group

Group	n	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP(mg/L)	TXA_2 (ng/L)	ET-1(ng/L)
ACI					
Pre-treated	68	$22.5 \pm 3.4^\Delta$	$14.8 \pm 1.9^\Delta$	$184.2 \pm 18.7^\Delta$	$74.9 \pm 14.3^\Delta$
Post-treated	68	$9.2 \pm 1.8^*$	$6.1 \pm 1.4^{\bullet*}$	$98.1 \pm 12.0^{\bullet*}$	$46.5 \pm 8.7^*$
Control	30	8.9 ± 1.6	1.6 ± 1.0	45.2 ± 6.6	48.4 ± 9.2

Note : $^\Delta P < 0.01$ $^\bullet P < 0.05$ compared with control group; * $P < 0.01$ compared with pre-treated group

2.2 轻、中、重型 ACI 患者间血浆 Hcy、ET-1 和血清 hs-CRP、 TXA_2 比较

血浆 Hcy、ET-1 和血清 hs-CRP、 TXA_2 含量随着急性脑梗死患者病情的加重均逐渐升高,其中轻、中、重型组间血浆

ET-1 和血清 hs-CRP、 TXA_2 差异比较有统计学意义($P < 0.01$ 或 0.05),而中重型患者血浆 Hcy 含量显著高于轻型患者($P < 0.01$)(表 2)。

表 2 轻、中、重型 ACI 患者血浆 Hcy、ET-1 和血清 hs-CRP、 TXA_2 比较($\bar{X} \pm S$)

Table 2 Comparison of plasma Hcy, ET-1 and serum hs-CRP, TXA_2 between minor, modest and severe ACI

Group	n	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP(mg/L)	TXA_2 (ng/L)	ET-1(ng/L)
Minor grade	30	12.8 ± 2.5	9.6 ± 2.1	87.7 ± 8.4	56.9 ± 10.5
Modest grade	26	$23.4 \pm 3.2^\Delta$	$15.0 \pm 3.7^{\bullet*}$	$146.3 \pm 16.7^{\Delta\bullet}$	$78.2 \pm 9.3^{\bullet*}$
Severe grade	12	$29.5 \pm 3.7^\Delta$	$19.2 \pm 4.9^\Delta$	$232.5 \pm 22.6^\Delta$	$94.2 \pm 6.2^\Delta$

Note : $^\Delta P < 0.01$ $^\bullet P < 0.05$ compared with minor grade group; $\#P < 0.01$ * $P < 0.05$ compared with severe grade group

2.3 ACI 组与对照组间患者凝血指标比较

经过治疗,ACI 患者高凝状态得以纠正,血浆 vWF、GMP-140、Fg 和 F_{1+2} 含量较治疗前显著下降,而血浆 PS 活性、

PC 活性与 AT 水平较治疗前明显上升($P < 0.01$),其中除血浆 PS 和 PC 活性可恢复至正常水平外,其余检测指标仍高于正常对照组($P < 0.01$ 或 0.05)(表 3)。

表 3 ACI 组与对照组血浆凝血指标比较($\bar{X} \pm S$)

Table 3 Comparison of the plasma parameters of coagulation between ACI and control group

Group	n	vWF (%)	GMP-140 (mg/L)	Fg (ng/L)	F ₁₊₂ (μg/L)	PS (%)	PC (%)	AT (%)
ACI								
Pre-treated	68	298.6± 24.2 [▲]	26.1± 5.8 [▲]	3.8± 0.9 [▲]	3.3± 0.7 [▲]	86.1± 11.3 [▲]	88.6± 15.2 [▲]	64.0± 14.1 [▲]
Post-treated	68	89.9± 11.5 ^{●#}	13.7± 4.5 ^{▲#}	3.0± 0.7 ^{●#}	1.2± 0.5 ^{▲#}	109.4± 26.5 [#]	114.± 20.7 [#]	88.4± 10.0 ^{●#}
Control	30	77.4± 8.3	7.8± 1.7	2.5± 0.4	0.6± 0.2	112.7± 17.4	120.2± 16.7	97.5± 10.1

Note : [▲]P<0.01 [●]P<0.05 compared with control group; [#]P<0.01 compared with pre-treated group

2.4 ACI 组与对照组间患者纤溶指标比较

ACI 患者血浆中 tPA 水平低于对照组,而血浆 PAI-1 含量高于对照组(P<0.01)。经过治疗,患者血浆 tPA 增加,与对照组

间差异无统计学意义(P>0.05),PAI-1 减少,但仍显著高于对照组(P<0.05)(表 4)。

表 4 ACI 组与对照组血浆纤溶指标比较($\bar{X} \pm S$)

Table 4 Comparison of plasma fibrinolytic between ACI and control group

Group	n	tPA (IU/L)	PAI-1(IU/L)
ACI			
Pre-treated	68	0.36± 0.21 [▲]	0.89± 0.17 [▲]
Post-treated	68	0.79± 0.33 [#]	0.47± 0.11 ^{●#}
Control	30	0.82± 0.26	0.41± 0.09

Note : [▲]P<0.01 [●]P<0.05 compared with control group; [#]P<0.01 compared with pre-treated group

2.5 血浆 Hcy 水平和血浆 ET-1、血清 hs-CRP、TXA₂ 水平相关性比较

分析结果显示,急性脑梗死患者血浆 Hcy 水平和血浆 ET-1、血清 hs-CRP、血清 TXA₂ 水平均呈正相关,其中 RET-1=0.4278, Rhs-CRP=0.6121, RTXA₂=0.5632, P<0.01。

3 讨论

研究认为含硫氨基酸 Hcy 在体内的高水平表达是缺血性脑病的独立危险因素,可促进血管平滑肌细胞增生,造成血管壁增厚,弹性减弱,并通过自由基氧化等作用损伤血管内皮,诱使血小板粘附、活化与血栓素 A₂ 释放,从而促进脑血栓的形成与脑梗死的发生发展,而升高的 TXA₂ 又可刺激血管内皮细胞中 ET 的合成与释放,引起血管强烈收缩或痉挛,进一步增加脑血管疾病的发生机率^[4-6]。本研究结果表明,ACI 患者治疗前血浆 Hcy、ET-1 和血清 TXA₂ 含量均显著高于正常对照组(P<0.01),并且随着患者病情程度的加重而逐渐增加,中重型急性脑梗死患者 Hcy、ET-1 和 TXA₂ 含量要显著高于轻型患者(P<0.05 或 0.01),经过治疗,3 指标水平下降,其中血浆 Hcy、ET-1 可恢复至正常水平,与对照组间比较差异无统计学意义(P>0.05),且 Hcy 分别和 ET-1、TXA₂ 间呈正相关,提示 Hcy 水平的增高为诱发急性脑梗死的重要因素,而诱导上调的 ET-1 和 TXA₂ 表达和释放为其可能的作用机制之一。

hs-CRP 为肝脏产生的急性时相蛋白,研究发现,在多种疾病中,hs-CRP 水平的高低可直接有效地反映患者病情轻重^[7,8]。本研究结果表明,急性脑梗死患者发病后,血清 hs-CRP 水平明显升高(P<0.01),并在轻、中、重型患者间比较差异有统计学意

义(P<0.01 或 0.05),经过治疗后,hs-CRP 水平显著下降(P<0.01),但仍高于正常对照组水平(P<0.05),说明 hs-CRP 参与了 ACI 的发生发展,而 hs-CRP 与 Hcy 间的相关性则提示两者联合检测有可能进一步提高患者病情评估的准确性,以及时监测疾病进展情况。

vWF 可介导血小板粘附于损伤的血管内皮细胞表面,启动凝血反应,导致血栓形成,其主要由血管内皮细胞表达,因此血浆中 vWF 含量的增加可作为血管内皮细胞受损的重要标志物^[9]。GMP-140 静息状态下存在于血小板颗粒中,当血小板激活后,大量释放于血浆中,被认为是血小板活化的特异性分子标志^[10]。纤维蛋白原是血栓的主要组成,而 F₁₊₂ 是凝血酶自 Fg 上水解下来的小片段,为凝血酶活化的特异性分子标志物^[11]。本研究中,急性脑梗死患者血浆中 vWF、GMP-140、Fg 和 F₁₊₂ 含量相较于对照组明显升高(P<0.01),治疗后,各凝血指标均逐渐向正常水平恢复,表明 ACI 患者体内血小板处于被激活的状态,机体则处于高凝状态,且经过治疗该状态可得以纠正,减少血栓形成机率。

tPA 和 PAI-1 是促进纤维蛋白溶解的关键酶,其中 tPA 作为启动因子可特异性激活血凝块中纤溶酶原生成纤溶酶,以溶解血栓中的 Fg,而 PAI-1 通过与 tPA 结合抑制其活性,维持机体凝血纤溶系统间的稳定,本研究发现 ACI 患者血浆中纤溶指标 tPA 水平低于正常组,tPA 抑制物 PAI-1 水平高于正常组(P<0.01),提示患者纤溶系统活性较低,利于血栓形成,而 tPA 的增加与 PAI-1 的减少则表明治疗对于促凝血纤溶系统稳态恢复的有效^[12]。机体凝血功能的增强可反馈激活抗凝系统,引起 AT 的大量消耗,而 PC 活化后可促进纤维蛋白溶解,并灭活

活化的凝血因子,PS 无直接抗凝作用,但却能以辅因子的形式增强 PC 的抗凝作用,因些本研究中 ACI 患者 PS 和 PC 活性与 AT 水平均显著低于对照组 ($P<0.01$),且治疗后,PS、PC 活性可恢复至正常^[13]。

综上所述,患者体内高水平的 hs-CRP、Hcy 与高凝状态是引起急性脑梗死发生的危险因素,其中通过 hs-CRP 与 Hcy 的可对患者病情进行评估与监测,而对于凝血和纤溶指标的检测对于抗凝药物的应用具有重要的临床指导意义。

参考文献(References)

- [1] Starling AJ, Wellik KE, Hoffman Snyder CR, et al. Surgical decompression improves mortality and morbidity after large territory acute cerebral infarction: a critically appraised topic [J]. *Neurologist*, 2011, 17(1):63-66
- [2] 张小宁,余妍,王菁,等.血清 S100 β 蛋白和 NSE 水平与急性脑梗死患者预后关系的探讨 [J]. *现代生物医学进展*, 2008, 8(12): 2502-2504
Zhang Xiao-ning, Yu Yan, Wang Jing, et al. Correlation between levels of serum S-100 β protein and neuron specific enolase and prognosis of acute cerebral infarction [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2008, 8(12):2502-2504
- [3] Ohta Y, Takamatsu K, Fukushima T, et al. Efficacy of the free radical scavenger, edaravone, for motor palsy of acute lacunar infarction [J]. *Intern Med*, 2009;48(8):593-596
- [4] 房宇. 脑梗死患者同型半胱氨酸与血脂相关性的研究[J]. *现代生物医学进展*, 2006, 6(11): 78-79
Fang Yu. Correlation analysis between homocysteine and blood-fat in patients with cerebral infarction [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2006, 6(11): 78-79
- [5] Lee JY, Lee KY, Suh SH. Different meaning of vessel signs in acute cerebral infarction [J]. *Neurology*, 2010, 75(7):668
- [6] Ohta Y, Takamatsu K, Fukushima T, et al. Efficacy of the free radical scavenger, edaravone, for motor palsy of acute lacunar infarction [J]. *Intern Med*, 2009, 48(8):593-596
- [7] Camerlingo M, Valente L, Tognozzi M, et al. C-reactive protein levels in the first three hours after acute cerebral infarction [J]. *Int J Neurosci*, 2011, 121(2):65-68
- [8] Terruzzi A, Valente L, Mariani R, et al. C-reactive protein and aetiological subtypes of cerebral infarction [J]. *Neurol Sci*, 2008, 29(4): 245-249
- [9] Zhang X, Hu Y, Hong M, et al. Plasma thrombomodulin, fibrinogen, and activity of tissue factor as risk factors for acute cerebral infarction [J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 128(2):287-292
- [10] Cao YJ, Wang YM, Zhang J, et al. The effects of antiplatelet agents on platelet-leukocyte aggregations in patients with acute cerebral infarction [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 27(2):233-238
- [11] Meng R, Ji X, Li B, et al. Dynamical levels of plasma F (1+2) and D-dimer in patients with acute cerebral infarction during intravenous urokinase thrombolysis [J]. *Neurol Res*, 2009, 31(4):367-370
- [12] Lin CH, Chen M, Sun MC. Circulating apoptotic factors in patients with acute cerebral infarction [J]. *Clin Biochem*, 2010, 43(9):761-763
- [13] 张本平, 梁庆成. 蛋白 C、蛋白 S 活性与缺血性脑血管病的相关性研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2007, 41(4):365-367
Zhang Ben-ping, Liang Qing-cheng. Relationship between activities of protein C, protein S and ischemic cerebrovascular diseases [J]. *Journal of Harbin Medical University*, 2007, 41(4):365-367