

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.04.032

2 型糖尿病脑梗死患者血浆血栓调节蛋白水平及其临床意义

王 蓉 王 宏[△] 赵鸿雁 段新辉 申 静

(石河子大学医学院第一附属医院神经内科 新疆 石河子 832002)

摘要 目的: 探讨血浆可溶性血栓调节蛋白(soluble thrombomodulin, sTM)与2型糖尿病脑梗死(type2 diabetes mellitus cerebral infarction, DMCI)的关系及其临床意义。**方法:** 选择2011年12月至2012年8月我科收治的急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者60例,其中DMCI患者30例,非2型糖尿病合并脑梗死(non-diabetes mellitus cerebral infarction, NDMCI)患者30例,以及同期健康体检者30例。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测其血浆sTM水平,并按美国国立卫生研究所脑卒中评分(NIHSS)进行临床神经功能缺损评估。**结果:** (1)与正常对照组相比,DMCI组及NDMCI组患者血浆sTM水平均明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$);(2)DMCI组患者血浆sTM水平和NIHSS评分均较NDMCI组显著升高,差异有统计学意义($P<0.01$);(3)DMCI组和NDMCI组患者血浆sTM水平与NIHSS评分呈显著正相关, ($r=0.785, P<0.001$)。**结论:** 2型糖尿病脑梗死患者血浆sTM水平较正常人群显著升高,且与其神经功能缺损的严重程度呈显著正相关,检测血浆sTM水平可有助于评估2型糖尿病合并脑梗死的分期、严重程度及其转归。

关键词: 可溶性血栓调节蛋白; 脑梗死; 2型糖尿病; 神经功能缺损

中图分类号: R743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)04-731-04

Plasma Thrombomodulin Level and its Clinical Significance in Cerebral Infarction in Diabetes

WANG Rong, WANG Hong[△], ZHAO Hong-yan, DUAN Xin-hui, SHEN Jing

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Medical College Shihezi University, Shihezi, Xinjiang, 832002, China)

ABSTRACT Objective: To explore changes and clinical significance of plasma soluble thrombomodulin (sTM) level in diabetes mellitus cerebral infarction (DMCI). **Methods:** from December 2011 to August 2012, 60 Acute Cerebral Infarction patients treated in our hospital were selected and their data were collected, 30 cases with type2 diabetes mellitus (DM) and 30 Non-type2 diabetes mellitus cerebral infarction (NDM) cases, and 30 healthy subjects over the same period were as control, the plasma sTM level were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the severities of neurological impairment were assessed by the National Institute of Health Stroke Scale score (NIHSS). **Results:** (1) As compared to healthy subjects, the plasma level of sTM both in DMCI group and NDMCI group were higher ($P<0.01$). (2) The level of DMCI plasma sTM and NIHSS scores compared with NDMCI group increased significantly, the difference was statistically significant ($P<0.01$). (3) The plasma level of sTM and NIHSS score is significantly positive correlation in DMCI group and NDMCI group ($r=0.786, P<0.001$). **Conclusion:** The plasma level of sTM in DMCI group is increased significantly than normal group, and it is significant positive correlation with severity of neurological impairment. It suggested that the plasma level of sTM can be helpful in assessing the stage, severity and outcome of type 2 diabetes mellitus cerebral infarction.

Key words: Soluble thrombomodulin; Cerebral Infarction; Diabetes Mellitus; Neurological impairment

Chinese Library Classification(CLC): R743.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)04-731-04

前言

脑梗死是各种原因致脑部血流供应障碍,脑组织缺血、缺氧性坏死,出现相应神经功能缺失,其中50%~70%遗留严重残疾。2型糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是心脑血管疾病的危险因素之一,2型糖尿病合并脑梗死达3.6%~6.2%,已经成为2型糖尿病致残致死的主要原因之一,且2型糖尿病脑梗死的发病率日益上升^[1]。多种因素参与了2型糖尿病脑梗死的发生,

其中凝血功能异常发挥了十分重要的作用。TM作为机体抗凝血系统的重要成分,直接影响凝血—抗凝机制的平衡,与缺血性脑血管病的发病密切相关。本组实验通过检测2型糖尿病合并脑梗死患者血浆sTM水平,并进一步分析其与神经功能缺损的相关性,旨在探讨sTM在2型糖尿病合并脑梗死发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例选择: 选择2011年12月至2012年8月入住石河子大学医学院第一附属医院神经内科的急性脑梗死患者60例,其中非2型糖尿病脑梗死患者30例,男16例,女14例,年龄55岁~80岁,平均年龄 61.27 ± 11.91 岁;2型糖尿病脑梗死患

作者简介:王蓉(1985-),女,硕士研究生,研究方向:脑血管病变,电话:13565541869, E-mail: wr10902@163.com

[△]通讯作者:王宏,电话:0993-2858492, E-mail: wang832000@sina.com (收稿日期:2013-05-07 接受日期:2013-05-30)

者 30 例,男 17 例,女 13 例,年龄 50 岁~80 岁,平均年龄 62.67 ± 9.91 岁。2 型糖尿病的诊断符合 WHO1999 年诊断标准^[2],脑梗死诊断均符合 1995 年中华医学会全国第四届脑血管病会议修订的诊断标准^[3],均经头颅 CT 或 MRI 确诊。排除标准为:(1)既往脑卒中病史;(2)存在急性炎症、肿瘤、严重肝、肾、心脏及血液系统疾病病史;(3)手术及外伤史;(4)慢性肌肉疾病史;(5)自身免疫性疾病;(6)就诊前 1 月服用他汀类药物。对照组为同期本院健康体检者 30 例,男 15 例,女 15 例,平均年龄 61.13 ± 11.9 岁,经头颅 CT 或 MRI 检查正常。

1.2 方法

1.2.1 sTM 测定 病例组于入院后禁食 10h 采清晨空腹肘静脉血 4mL,对照组在体检当日晨采集空腹肘静脉血 4mL,血液样本置于混有 EDTA 抗凝管中,1h 内以 3000r/min 离心 15min,分离血浆,独立 EP 管分装,存于 -70℃ 冰箱保存。待标本齐全后 37℃ 解冻,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清 sTM 水平,试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供,实验方法按说明书进行。

1.2.2 血脂检测 所有受试者均常规行血脂(总胆固醇 TC、甘油

三酯 TG、低密度脂蛋白 LDL、高密度脂蛋白 HDL)及凝血功能(凝血酶原时间 PT、部分凝血活酶时间 APTT、凝血时间 TT、纤维蛋白原 FIB)检测。

1.2.3 神经功能缺损评分 病例组入院后均进行神经功能缺损评分,采用美国国立卫生研究所脑卒中评分(NIHSS),分值越大,卒中程度越重,预后越差。

1.3 统计学分析

统计学方法采用 SPSS17.0 软件进行处理,计量资料以均数±标准差($\bar{X} \pm S$)表示,多组间均数的比较采用单因素方差分析,方差不齐者行秩和检验;相关性分析采用单因素直线相关分析;计数资料以率(%)表示,行×列 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床特征比较

三组年龄、性别等指标方面差异均无显著性, $P > 0.05$,TC, TG,LDL,HDL,PT,APTT,TT,FIB 差异有统计学意义, $P < 0.05$, (见表 1)。

表 1 各组一般临床特征比较(或%)

Table1 Comparison of the general clinical feature among three groups(or %)

项目 (Project)	2 型糖尿病脑梗死组 (Type 2 Diabetes mellitus cerebral infarction) (n=30)		非 2 型糖尿病脑梗死组(Non-type 2 diabetes mellitus cerebral infarction) (n=30)		统计量 (Statistic)	P 值 (P values)
	正常对照组 (Normal control group) (n=30)					
年龄(岁)Age(years)	61.13± 11.9	62.67± 9.91	61.27± 11.91	0.170	>0.05	
性别(女 / 男)Gender (female or male)	50.0 %/50.0 %	46.7 %/53.3 %	53.3 %/46.7%	0.667	>0.05	
总胆固醇(Total cholesterol, TC)(mmol/l)	4.31± 0.582	4.94± 0.917	4.27± 0.869	10.702	<0.05	
甘油三酯(Triglycerides,TG)(mmol/l)	1.36± 0.357	1.73± 0.566	1.34± 0.439	8.058	<0.05	
低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)(mmol/l)	2.50± 0.758	2.93± 0.623	2.45± 0.762	4.017	<0.05	
高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)(mmol/l)	1.33± 0.411	1.18± 0.287	1.09± 0.254	4.355	>0.05	
凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)(s)	12.243± 0.912	11.41± 0.1145	11.91± 0.865	5.494	<0.05	
活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)(s)	29.68± 2.198	27.50± 2.618	28.86± 2.518	6.050	<0.05	
凝血时间(Clotting time, TT) (s)	15.50± 1.349	14.32± 1.069	14.82± 1.157	7.384	<0.05	
纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB) (g/l)	2.95± 0.430	3.31± 0.659	3.23± 0.619	3.259	<0.05	

注:表 1 中 TG,TC 采用秩和检验,方差不齐者采用方差分析。

Note: The data of TG, TC adopts Kruskal-Wallis Test in table 1 and variance homogeneity were drawn by analysis of variance.

2.2 各组血浆 sTM 水平及临床神经功能缺损评分比较

病例组(非 2 型糖尿病脑梗死组和 2 型糖尿病脑梗死组)血浆 sTM 水平均明显高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$);与非 2 型糖尿病的脑梗塞患者相比,2 型糖尿病脑梗塞患者的血浆 sTM 水平和 NIHSS 评分均较非 2 型糖尿病脑梗塞组显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.001$) (见表 2)。

2.3 2 型糖尿病脑梗死患者血浆 sTM 水平与其临床神经功能缺

损评分相关性

本试验病例组血浆 sTM 水平与临床神经功能缺损评分(NIHSS)呈显著正相关($r = 0.756$, $P < 0.001$)。

3 讨论

2 型糖尿病是脑梗死的独立危险因素,可与脑梗死并发或使单发脑梗死的发生风险增加 2-5 倍^[4]。长期的高血糖可引起

表 2 各组血浆 sTM 水平及临床神经功能缺损评分的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the plasma sTM level and NIHSS score among three groups($\bar{x} \pm s$)

项目 (Project)	正常对照组(Normal control group) (n=30)	2 型糖尿病脑梗死组 (Diabetes mellitus cerebral infarction) (n=40)	非 2 型糖尿病脑梗死组 (Non-diabetes mellitus cerebral infarction) (n=58)	统计量(Statistic)	P 值 (P values)
可溶性血栓调节蛋白 Soluble thrombomodulin (sTM) (ng/ml)	0.60± 0.254	14.53± 4.651	3.73± 0.968	63.059	<0.001
美国国立卫生研究所 卒中评分 National Institute of Health Stroke Scale score (NIHSS 评分)(分, score)		12.27± 2.727	9.80± 3.187	16.098	<0.001

注:表 2 中 sTM 分采用秩和检验。

Note: The data of sTM adopts Kruskal-Wallis Test in table2.

各种组织蛋白非糖氧化,脂质堆积产生的大量中间产物和自由基诱发血管内皮损伤^[5],从而引起单核细胞浸润、泡沫细胞沉积、促进粥样斑块形成及使粥样斑块不稳定化,进而增加脑梗死的风险^[6]。Genthe 等^[7]指出 2 型糖尿病脑梗死患者或脑梗死合并血糖高患者与非 2 型糖尿病脑梗死患者相比,血栓更易形成。亦有研究报道^[8],2 型糖尿病患者中,80%患者死于血栓形成,这也是 2 型糖尿病脑梗死患者预后不良的可能机制。内皮细胞损伤可能是 2 型糖尿病脑梗死发生的始动环节,内皮细胞通过调节促凝 - 抗凝分子、促黏附 - 抗黏附分子、血管收缩 - 血管舒张机制的平衡来影响血栓的形成。TM 是由血管内皮细胞表达、产生的凝血酶受体,目前多项研究指出 TM 是反映或衡量血管内皮细胞损伤的特异性标记物^[9],当血管内皮细胞受损时 TM 便从细胞膜中脱落释放到血中,引起血浆 sTM 浓度升高。

Esmon CT^[10]等首次确认并提出 TM,成人的多种细胞和组织包括星形胶质细胞、角质化细胞、中性粒细胞、单核细胞和血小板等均有 TM 的表达,Olivot 等发现 TM 在大脑皮质表达最高^[11]。TM 有两种形式:固定型(膜型)和溶解型(sTM),在正常生理状态下,血管内皮细胞不分泌和释放 TM。膜型 TM 在机体生理性止血及病理性血栓形成的过程中起重要作用,可通过结合凝血酶,快速活化蛋白 C 及活化凝血酶活化的纤溶抑制剂,结合凝血酶使凝血酶失去促凝活性,TM-凝血酶可特意的结合并激活蛋白 C,使激活蛋白 C 的效率提高 20000 倍以上,TM-凝血酶 - 蛋白 C 复合物能阻止血小板活化,同时灭活凝血因子 V a 和 VIII a,抑制纤溶酶原激活物抑制物。膜型 TM 不仅具有抗凝和促纤溶作用,还具有调节炎症的作用^[12,13],目前国内外已设计并开发了基于 TM 的抗炎治疗措施^[14]。一项研究显示重组 TM 胞外区治疗弥散性血管内凝血大大优于低剂量肝素治愈率,且治疗期间病人的出血指数明显低于低剂量肝素组^[15],临床已用于治疗弥漫性血管内凝血。在血管内皮细胞损伤时,TM 从血管内皮细胞释放入血,使血浆 sTM 浓度升高,内皮损伤越严重,sTM 浓度越高。多项研究表明各种内皮细胞损伤性疾病中,如房颤、烧伤、急性肺损伤等^[16],均可在血浆、尿液、关节滑液中检测到 sTM 的升高。sTM 不能单独完全活化蛋白 C 途径,

膜型 TM 在活化 PC 方面起关键作用,而膜型 TM 与 sTM 呈负相关性,故可推测血浆中 sTM 升高代表膜型 TM 减少,导致机体抗凝机制受抑,血液高凝,进而促进血栓形成。

膜型 TM 不易检测,而血浆 sTM 较易检测,国内外多位学者已做了相关的研究。纪蒙^[17]等学者经研究显示脑梗死急性期患者血浆 sTM 水平升高,提示预后不良。冯璞^[18]等学者也提出急性脑梗死患者血浆 sTM 浓度明显升高,Zhang^[19]等学者经多因素回归分析后显示血浆 sTM 水平增加是急性脑梗死的独立危险因素。本组研究结果显示 2 型糖尿病脑梗死及非 2 型糖尿病脑梗死患者血浆 sTM 水平均显著高于对照组,与国内外的多数研究结果一致。2 型糖尿病脑梗死患者血浆 sTM 水平明显高于非 2 型糖尿病脑梗死患者,表明其血管内皮受损更重,机体抗凝机制受抑更明显,患者的血液呈现高凝状态,血流缓慢,血液淤滞,进一步促进血栓形成,引发脑血管意外。且 2 型糖尿病脑梗死患者的 NIHSS 评分亦显著高于非 2 型糖尿病脑梗死患者,提示 2 型糖尿病合并脑梗死患者神经功能损害更严重。而 2 型糖尿病合并脑梗死患者血浆 sTM 水平与 NIHSS 评分呈显著正相关,即血浆 sTM 水平越高,患者的神经功能缺损程度越严重。因此,检测血浆 sTM 水平可能有助于评估 2 型糖尿病合并脑梗死的分期、严重程度及其转归。

脑卒中发生后,内皮损伤、炎症介质、细胞毒素等的释放、血小板的活化均促进了 sTM 的释放,体内抗凝系统受阻,导致血液高凝,形成血栓。血浆 sTM 水平检测可作为脑梗死,尤其是 2 型糖尿病脑梗死早期血管损伤的评价指标,对脑梗死的分期、严重程度及其转归判断有一定的临床意义,同时还可为炎症相关疾病临床用药提供指导依据。

参考文献(References)

- [1] Li G, Xu X, Wang D, et al. Microglial activation during acute cerebral infarction in the presence of diabetes mellitus[J]. Neurol Sci, 2011, 32 (6): 1075-1079
- [2] 陈灏珠,陈晓红,张建宏,等.实用内科学[M]. 12 版. 北京:人民卫生出版社, 2005: 1026-1029
- Chen Hao-zhu, Chen Xiao-hong, Zhang Jian-hong, et al. Parctical science [M]. Beijing: Pepole's Health Publishing House, 2005:

1026-1029

- [3] 中华神经科学会中华神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380
- The Neuroscience Society to The Neurosurgery. Various types of cerebrovascular disease diagnostic points [J]. Journal of Neurology, 1996, 29(6): 379-380
- [4] 黄劭, 刘殿阁, 宋文娟, 等. 2 型糖尿病肾病微炎症反应与急性脑梗死关系的研究[J]. 现代医学, 2010, 38(6): 603-606
- Huang Ju, Liu Dian-ge, Song Wen-juan, et al. Type 2 diabetic nephropathy micro-inflammatory response in patients with a acute cerebral infarction[J]. Modern Medicine, 2010, 38(6): 603-606
- [5] 耿静, 宋敏, 葛志明. 糖尿病心肌病的研究进展[J]. 中国心血管病研究杂志, 2007, 5(6): 468-471
- Geng Jing, Song Min, Ge Zhi-ming. Research progress of diabetic cardiomyopathy [J]. Chinese Journal Cardiovascular Disease Research, 2007, 5(6): 468-471
- [6] Leach CA, Hickey DM, Iff RJ, et al. Lipoprotein-associated PLA2 inhibition-A novel, nonlipid lowering strategy for atherosclerosis therapy[J]. Farmaco, 2001, 56(1-2): 45-50
- [7] Gentile NT, Vaidyula VR, Kanamalla U, et al. Factor VII a and tissue factor procoagulant activity in diabetes mellitus after acute ischemic stroke: Impact of hyperglycemia [J]. Thrombosis and Haemostasis, 2007, 98(5): 1007-1013
- [8] Bogdanov VY, Osterud B. Cardiovascular complications of diabetes mellitus: The Tissue Factor perspective[J]. Thrombosis Research, 2010, 125(2): 112-118
- [9] 李爱茜, 杨文东. 血浆同型半胱氨酸和血栓调节蛋白与 2 型糖尿病血管内皮损伤的关系[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(9): 537-538
- Li Ai-qian, Yang Wen-dong. the relationship of plasma homocysteine and thrombomodulin protein and type 2 diabetes vascular endothelial injury[J]. Laboratory Medicine and Clinical, 2008, 5(9): 537-538
- [10] Esmon CT, Owen WG. Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1981, 78(4): 2249-2252
- [11] Olivot JM, Labreuche J, De Broucker T, et al. Thrombomodulin gene polymorphism in brain infarction and mortality after stroke [J]. Neurol, 2008, 255(4): 514-519
- [12] Weiler H. Regulation of inflammation by the protein C system. Crit Care Med, 2010, 38: S18-S25
- [13] Abeyama K. The N-terminal domain of thrombomodulin sequester high-mobility group-b1 protein, a novel anti-inflammatory mechanism[J]. Clin Invest, 2005, 115: 1267-1274
- [14] 曾益军, 李媛, 何凤田. 血栓调节蛋白的抗炎功能[J]. 生命的化学, 2012, 32(3): 231-235
- Zeng Yi-jun, Li Yuan, He Feng-tian. The anti-inflammatory function of thrombomodulin[J]. Chemistry of Life, 2012, 32(3): 231-235
- [15] Saito H. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (art-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5: 31-41
- [16] Sharfuddin AA, et al. Soluble thrombomodulin protects ischemic kidneys[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20: 524-534
- [17] 纪蒙, 胡文立. 血栓调节蛋白与脑梗死面积的关系 [J]. 山东医药, 2010, 50(4): 24-25
- Ji Meng, Hu Wen-li. The relationship between thrombomodulin and infarct area[J]. Shandong Traditional Chinese Medicine, 2010, 50(4): 24-25
- [18] 冯璞, 张辉. 急性脑梗死血浆凝血酶调节蛋白的动态监测[J/CD]. [J]. 中国脑血管病杂志: 电子版, 2011, 5(4): 261-264
- Feng Pu, Zhang Hui. Plasma thrombomodulin dynamic monitoring of acute cerebral infarction [J/CD] [J]. Cerebrovascular Disease: electronic version, 2011, 5(4): 261-226
- [19] Zhang Xiao-ping MB, Yu Hu MD, 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