

## 脑梗死患者血浆组织型纤溶酶原激活物 和抑制物活性的变化及意义

杜小平<sup>1</sup>, 万卫民<sup>2</sup>, 杨期东<sup>1</sup>, 张乐<sup>1</sup>, 刘尊敬<sup>1</sup>

(1. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南省长沙市 410008; 2. 南华大学医疗中心, 湖南省衡阳市 421001)

**[关键词]** 神经病学; 动脉硬化性脑梗死; 病例对照研究; 组织型纤溶酶原激活物; 组织型纤溶酶原激活物抑制物

**[摘要]** 为了探讨动脉硬化性脑梗死患者急性期和恢复期的组织型纤溶酶原激活物及其抑制物活性的变化及其意义, 采用发色底物法检测 91 例脑梗死患者和 40 例健康老年人的血浆组织型纤溶酶原激活物和抑制物 1 活性, 对脑梗死患者的梗死体积和神经功能缺损进行了计算和评分, 结果发现, 脑梗死组急性期和恢复期的组织型纤溶酶原激活物活性分别为  $0.26 \pm 0.14$  和  $0.21 \pm 0.11$  kIU/L, 显著低于健康组 ( $P < 0.01$ ); 纤溶酶原激活物抑制物 1 活性分别为  $0.90 \pm 0.25$  和  $0.98 \pm 0.12$  kAU/L, 显著高于健康组 ( $P < 0.01$ ); 脑梗死体积为  $8.75 \pm 1.21$  cm<sup>3</sup>; 急性期神经功能缺损评分为  $18.56 \pm 3.62$ ; 组织型纤溶酶原激活物活性与脑梗死体积和神经功能缺损程度负相关 ( $r = -0.5133$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = -0.4914$ ,  $P < 0.05$ ), 纤溶酶原激活物抑制物 1 活性与脑梗死体积和神经功能缺损程度正相关 ( $r = 0.5621$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = 0.5342$ ,  $P < 0.05$ )。结果提示, 脑梗死患者急性期和恢复期血浆纤溶活性显著降低, 提示组织型纤溶酶原激活物与抑制物 1 在动脉硬化性脑梗死的病理过程中发挥了重要的作用。

[中国分类号] R741

[文献标识码] A

### The Plasmatic Activity Changes of Tissue-type Plasminogen Activator and Type 1 Plasminogen Activator Inhibitor in Patients with Arteriosclerotic Cerebral Infarction and Its Clinical Significance

DU Xiao-Ping, WAN Wei-Min, YANG Qi-Dong, ZHANG Le, and LIU Zun-Jing

(Institute of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**[KEY WORDS]** Arteriosclerotic Cerebral Infarction; Tissue-type Plasminogen Activator; Type 1 Plasminogen Activator Inhibitor

**[ABSTRACT]** **Aim** To explore the dynamic changes of the plasmatic activities of tPA and PAI-1 and its clinical significance by observing the plasmatic activity of tPA and PAI-1 in acute and recovery phases of the patients with arteriosclerotic cerebral infarction (ACI). **Methods** The plasmatic activities of tPA and PAI-1 were determined by Chromogenic Substrate methods in 91 patients with ACI and 40 normal old ages as control, while the infarction volume and the neurological damage score in those with ACI were measured. **Results** The plasmatic activities of tPA in acute and recovery periods of the patients with ACI was  $0.26 \pm 0.14$  and  $0.21 \pm 0.11$  kIU/L respectively and was significantly lower than those of the control subjects ( $P < 0.01$ ), and the plasmatic activities of PAI-1 in acute and recovery periods of the patients with ACI were  $0.90 \pm 0.25$  and  $0.98 \pm 0.12$  kAU/L respectively and were significantly higher than those of the control subjects ( $P < 0.01$ ), while the infarction volume and the neurological damage score in those with ACI were  $8.75 \pm 1.21$  cm<sup>3</sup> and  $18.56 \pm 3.62$  respectively, and the plasmatic activity of tPA was negatively related to the infarction volume and the neurological damage score in those with ACI ( $r = -0.5133$ ,  $P < 0.05$  and  $r = -0.4914$ ,  $P < 0.05$  respectively), and the plasmatic activity of PAI-1 was positively related to the infarction volume and the neurological damage score in those with ACI ( $r = 0.5621$ ,  $P < 0.05$  and  $r = 0.5342$ ,  $P < 0.05$  respectively). **Conclusions** The fibrinolysis activities of the acute and recovery periods of the patients with ACI decline significantly, which suggests that tPA and PAI-1 play an important role in the pathological process of arteriosclerotic cerebral infarction.

动脉硬化性脑梗死是指在脑的大中动脉粥样硬

化基础上的脑血栓形成, 其发病机制较为复杂, 除与动脉粥样硬化的危险因素如高血压、高血脂和胰岛素抵抗等有关外<sup>[1-3]</sup>, 还涉及纤维蛋白溶解系统的功能异常。文献[4]报道, 在脑梗死的发生发展过程中, 存在着以血浆组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, tPA)活性降低和组织型纤溶酶原激活物抑制剂(type 1 plasminogen activator inhibi-

[收稿日期] 2003-10-20 [修回日期] 2004-02-23

**[作者简介]** 杜小平, 硕士, 副主任医师, 副教授, 主要从事脑血管病和神经心理方面的研究, 现在湘雅医院神经内科工作。万卫民, 学士, 副主任医师, 主要从事内科的临床工作, 现任南华大学医疗中心主任。杨期东, 硕士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事脑血管病和痴呆等变性疾病的研究, 现为湘雅医院神经内科主任, 神经病学研究所所长。张乐, 博士, 主治医师, 现在湘雅医院神经内科工作。刘尊敬, 博士研究生。

tor, PAI-1)活性增高为特征的低纤溶状态。本文测定了动脉硬化性脑梗死患者急性期和恢复期的血浆 tPA 和 PAI-1 的活性,以探讨脑梗死患者急性期和恢复期的血浆 tPA 和 PAI-1 活性的变化及其意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

**1.1.1 脑梗死组** 研究对象为在我院住院的动脉硬化性脑梗死患者,均经头部 CT 或 MRI 所证实,共 91 例,男 53 例,女 38 例,年龄  $62 \pm 3$  岁。

**1.1.2 对照组** 在我院健康检查的人群中选择年龄、性别、吸烟和饮酒与研究组匹配的健康老年人 40 例,男 22 例,女 18 例,年龄  $61 \pm 4$  岁。

**1.1.3 排除标准** 排除心源性和动脉炎所致的脑梗死,脑梗死患者 ECG 上无缺血改变,无肝肾疾病、糖尿病和恶性肿瘤,未服抗凝溶栓药、 $\beta$ -受体阻断剂、利尿剂和降脂药,近 2 周内无感染。

### 1.2 血压测定和血标本采集

所有受试者(脑梗死患者急性期于发病后 3 天内,恢复期于发病后 3~4 周内)均于清晨 6~8 时于平卧位测量右上臂血压后,抽取肘静脉血 8 mL,留取 1.8 mL 血液加入抗凝管(含 0.13 mmol/L 枸橼酸钠液 0.2 mL),于 4℃ 条件下 2.5 kr/min 离心 10 min,取 0.3 mL 血浆与等量酸化液混合,待测 tPA 活性,取 0.6 mL 血浆(不酸化)待测 PAI-1 活性。待测血浆均于 -70℃ 冰箱保存,一次性测定 tPA 和 PAI-1 活性。余下的 6.2 mL 血液室温下静置,取血清于 -70℃ 冰箱保存,一次性测定血脂、血糖和胰岛素。

### 1.3 检测方法

采用发色底物法在 D-G-3022A 型酶联免疫检测仪(华东电子管厂生产)上测定 tPA 和 PAI-1 活性:试剂盒由福建太阳生物技术公司提供,按王结义等<sup>[5]</sup>的方法测定。用葡萄糖氧化酶法测定血糖,试剂由上海科化-东菱诊断用品有限公司提供,批内 CV 为 0.87%,批间 CV 为 1.10%。用放射免疫法测定胰岛素,试剂盒由中国原子能研究院提供,可测范围为 5~160 Miu/L,批内 CV < 10%,批间 CV < 15%。采用氧化酶法测定甘油三酯(triglyceride, TG);酶法测定总胆固醇(total cholesterol, TC);测定 HDL 时先用沉淀剂沉淀,再用酶法测定上清液中的 HDL 胆固醇;LDLC 由公式  $LDLC = TC - HDLC - TG/5$  求出;采用免疫法测定载脂蛋白 A 和载脂蛋白 B;免疫比浊法测定脂蛋白(a);试剂均由日本第一株式会社提供。

### 1.4 胰岛素敏感性指数、神经功能缺损评分和脑梗

### 死体积计算

胰岛素敏感指数(insulin sensitive index, ISI)采用李光伟等<sup>[6]</sup>提出的空腹血糖与胰岛素乘积的倒数的自然对数;按第四届全国脑血管病学术会议修订的神经功能缺损程度标准<sup>[7]</sup>于入院一周内对患者进行评分;根据头部 CT 所示梗死灶,按长×宽×层面厚度× $\pi/6$  计算脑梗死体积( $\text{cm}^3$ )。

### 1.5 统计学方法

计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS70 软件行  $\chi^2$  检验、方差分析和直线相关分析。

## 2 结果

### 2.1 两组危险因素比较

脑梗死组与对照组在年龄、性别、吸烟和饮酒等方面具有可比性( $P > 0.05$ ),脑梗死组(急性期和恢复期)的收缩压、舒张压显著高于对照组,空腹血清 CHO、LDL、TG、LP(a)、载脂蛋白 B、血糖和胰岛素浓度显著高于对照组,载脂蛋白 AI、HDL 和 ISI 显著低于对照组,其差异均具有显著性( $P < 0.05$ )(表 1, Table 1),提示脑梗死患者存在高血压、高脂血症和胰岛素抵抗等危险因素。

表 1. 脑梗死组与对照组的危险因素比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. The comparison of the risk factor of the cerebral infarction and control group

危险因素	对照组(n=40)		脑梗死组(n=91)
	急性期	恢复期	
收缩压(mm Hg)	122 ± 12	153 ± 22 <sup>b</sup>	140 ± 15 <sup>b</sup>
舒张压(mm Hg)	78 ± 7	95 ± 15 <sup>b</sup>	87 ± 10 <sup>b</sup>
TC(mmol/L)	4.46 ± 0.83	5.03 ± 1.35 <sup>a</sup>	5.27 ± 1.15 <sup>b</sup>
LDLC(μmol/L)	2.71 ± 0.87	3.00 ± 1.19 <sup>b</sup>	3.26 ± 1.16 <sup>b</sup>
TG(mmol/L)	1.05 ± 0.34	1.74 ± 0.87 <sup>a</sup>	2.08 ± 1.56 <sup>b</sup>
HDL(mmol/L)	1.42 ± 0.30	1.26 ± 0.44 <sup>a</sup>	1.16 ± 0.36 <sup>b</sup>
载脂蛋白 AI(g/L)	1.51 ± 0.12	1.44 ± 0.19 <sup>a</sup>	1.40 ± 0.18 <sup>a</sup>
载脂蛋白 B(g/L)	1.07 ± 0.25	1.23 ± 0.25 <sup>a</sup>	1.15 ± 0.21
脂蛋白(a)(mg/L)	144 ± 120	248 ± 200 <sup>b</sup>	212 ± 189 <sup>b</sup>
FSG(mmol/L)	5.06 ± 1.30	6.69 ± 3.76 <sup>b</sup>	5.29 ± 1.29 <sup>a</sup>
FTNS(Miu/L)	6.95 ± 2.76	13.99 ± 9.53 <sup>b</sup>	13.32 ± 12.21 <sup>a</sup>
ISI	-3.46 ± 0.48	-4.48 ± 0.74 <sup>b</sup>	-3.90 ± 0.92 <sup>a</sup>

b:  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

### 2.2 两组血浆组织型纤溶酶原激活物及其抑制物活性的比较

脑梗死患者急性期和恢复期血浆 tPA 活性低于对照组,恢复期血浆 tPA 活性又低于急性期( $P < 0.01$ ),而急性期和恢复期血浆 PAI-1 活性高于对照

组,恢复期血浆 PAI-1 活性又高于急性期 ( $P < 0.01$ ),差异均具有显著性 ( $P < 0.01$ ) (表 2, Table 2)。

表 2. 脑梗死组与对照组的血浆组织型纤溶酶原激活物及其抑制物活性的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. The comparison of the activities of the plasma tPA and PAI-1 in the acute and recovery phases of the cerebral infarction and control group

分组	例数	tPA(kU/L)		PAI-1(kAU/L)	
		急性期	恢复期	急性期	恢复期
对照	40			0.35 ± 5.60	0.73 ± 8.24
CI	91	0.26 ± 0.14 <sup>b</sup>	0.21 ± 0.11 <sup>bd</sup>	0.90 ± 0.25 <sup>b</sup>	0.98 ± 0.12 <sup>bd</sup>

b:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; d:  $P < 0.01$ , 与急性期比较。

### 2.3 脑梗死体积和神经功能缺损评分的比较及相关分析

脑梗死患者的脑梗死体积为  $8.75 \pm 1.21 \text{ cm}^3$ ; 急性期神经功能缺损评分为  $18.56 \pm 3.62$ 。tPA 活性与脑梗死体积负相关 ( $r = -0.5133, P < 0.05$ ), 与神经功能缺损程度负相关 ( $r = -0.4914, P < 0.05$ ); PAI-1 活性与脑梗死体积正相关 ( $r = 0.5621, P < 0.05$ ), 与神经功能缺损程度正相关 ( $r = 0.5342, P < 0.05$ ); PAI-1 活性与 ISI 负相关 (急性期和恢复期  $r$  分别为 0.8482 和 0.6614,  $P < 0.01$ ), 与 TG 正相关 (急性期和恢复期  $r$  分别为 0.2841 和 0.7384,  $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

组织型纤溶酶原激活物 (tPA) 和 PAI-1 为纤溶系统的关键因子, 两者的活性决定血液的纤溶状态。tPA 激活纤溶酶原使之成为纤溶酶, 后者降解交叉联结的纤维蛋白, 有利于血栓的降解。PAI-1 与 tPA 以 1:1 结合成复合物后, 使 tPA 失去活性。tPA 活性降低和 PAI-1 活性增高使机体处于低纤溶状态, 有利于血栓的形成。本研究表明, 与对照组比较, 脑梗死患者急性期和恢复期的血浆 tPA 活性显著降低, PAI-1 活性显著增高, 提示动脉硬化性脑梗死患者存在着以血浆 tPA 活性降低和 PAI-1 活性增高为特征的低纤溶状态, 这与 Hosomil 等<sup>[4]</sup>的报道一致。

一般认为脑梗死患者急性期血浆纤溶活性降低的原因可能为<sup>[4,8]</sup>: ①虽然脑血栓形成后纤维蛋白刺激血管内皮合成与释放 tPA, 但被 PAI-1 所灭活; ②脑血栓形成后启动纤溶机制, 消耗大量 tPA; ③凝血酶异常增高刺激增殖的血管平滑肌细胞合成与释放 PAI-1; ④血小板活化后  $\alpha$  颗粒释放 PAI-1; ⑤ PAI-1

应激性释放。Lindgren 等<sup>[8]</sup>认为血浆纤溶活性降低是缺血性脑卒中的高危因素。血浆低纤溶势必导致高凝, 从而促进在动脉粥样硬化 (As) 基础上的脑血栓形成, 并妨碍脑梗死区闭塞血管的再通<sup>[8]</sup>, 影响脑梗死的范围和程度<sup>[7]</sup>。本研究结果与此相符合。脑梗死患者急性期的血浆 tPA 和 PAI-1 活性与脑梗死体积和神经功能缺损评分显著相关, 血浆纤溶活性越低, 预后越差, 提示在急性期测定患者的血浆纤溶活性, 有助于判断预后<sup>[10]</sup>, 同时也可作为 tPA 溶栓治疗提供依据。

恢复期的血浆纤溶活性排除了急性应激反应和消耗反应, 但与急性期比较, 脑梗死患者的血浆 tPA 活性显著降低, 血浆 PAI-1 活性显著增高, 这与龙浩等<sup>[10]</sup>的报道相符合。据研究恢复期的血浆纤溶活性反映了脑梗死患者发病前的血浆低纤溶状态<sup>[11]</sup>, 其形成主要与 As 有关: ①As 使内膜受损, tPA 合成与释放减少; ②As 处的 PAI-1 mRNA 明显分布于动脉内膜接近于管腔处, 含量亦显著增高; ③增殖的血管平滑肌细胞合成与释放更多的 PAI-1, 且其上的低密度脂蛋白受体相关蛋白 (LRP) 表达异常, 而 LRP 为 tPA 和 PAI-1 复合物降解中的关键成分, 故 PAI-1 降解减少。Altes 等<sup>[12]</sup>认为脑梗死患者恢复期的血浆纤溶活性主要是 PAI-1 活性增高所致, 本文结果尚不能说明这一点, 但迄今的研究表明 PAI-1 活性增高主要与 As 有关<sup>[13]</sup>。在 As 的发生中, 血管平滑肌细胞进入新内皮后部分将纤维化, 而 PAI-1 活性增高则抑制该细胞进入新内皮, 这样形成的 As 斑块富含脂类而较少纤维, 容易破裂。破裂的 As 斑块粘附聚集血小板, 从而触发血栓形成<sup>[13-16]</sup>。恢复期血浆纤溶活性为什么低于急性期, 目前尚不能解释, 但却提示这类患者随时可能再次发生脑梗死。

近年的研究表明, 以血浆 PAI-1 活性增高为特征的低纤溶活性还与 PAI-1 基因的多态性和代谢性危险因素如胰岛素抵抗等密切相关<sup>[1,13,17,18]</sup>。本研究表明脑梗死患者存在着高血压、高血脂和胰岛素抵抗等危险因素, 而且脑梗死患者的血浆 PAI-1 活性与胰岛素抵抗和血 TG 浓度显著相关, 这与 Kain 等<sup>[17]</sup>的报道相一致, 提示胰岛素抵抗在脑梗死的低纤溶状态中发挥了重要的作用。其机制在于代偿性高胰岛素血症通过基因调节促进 PAI-1 的生物合成和增加 PAI-1 的活性<sup>[18]</sup>, 而胰岛素抵抗又与高 TG 血症密切相关。胰岛素抵抗与 PAI-1 活性的相关性, 本文作者将专题深入讨论。

本研究结果表明动脉硬化性脑梗死患者发病前后存在着低纤溶活性, 这提示及时采取干预措施, 提

高这类患者的血浆纤溶活性,具有十分重要的意义:未发病前可能会延缓 As 的进程并降低脑梗死的发病率,发病后可能改善脑梗死患者的预后并降低复发率,这可以从发病后 3 h 内采用重组型组织型纤溶酶原激活物(tPA)经动脉或静脉溶栓治疗脑梗死取得较好的疗效的实例予以证实<sup>[19]</sup>。一些研究还提示,增加体力活动和降低体重可提高血浆纤溶活性,这就为 As 和动脉硬化性脑梗死的防治提供了新的思路<sup>[1]</sup>。

#### [参考文献]

- [1] 杜小平,杨期东. 胰岛素抵抗与脑梗死及其代谢性危险因素. 国外医学神经病学神经外科学分册, 1998, 25: 264-266
- [2] 刘楠,郑安,陈玉玲,范林,黄华品,郑祥雄. 急性脑梗死患者清胰岛素样生长因子 1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 3 水平的变化. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (4): 338-340
- [3] 张楠,秦震. 脑梗死患者载脂蛋白 B 基因 3' 端小卫星区多态性与血脂水平的关系. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (4): 306-309
- [4] Hosomi N, Lucero J, Heo JH, Kozioł JA, Copeland BR, del Zappo GJ. Rapid differential endogenous plasminogen activator expression after acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*, 2001, 32: 1 341-348
- [5] 王结义,贾海燕,宋海燕. 人血浆组织型纤溶酶原激活物及其抑制物活性的测定. 中华医学检验杂志, 1989, 12 (3): 163-166
- [6] 李光伟,潘孝云,Stephens Lillioja, Peter H Bennett. 检测胰岛素敏感性的一项新指数. 中华内科杂志, 1993, 32 (10): 656-660
- [7] 陈清棠(执笔). 脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准. 中华神经科杂志, 1996, 29 (6): 381-383
- [8] Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, Astedt B, Johansson BB. Tissue Plasminogen activator and Plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke*, 1996, 27: 1 066-071
- [9] Tabrizi P, Wang L, Seeds N, Mccomb JG, Yamada S, Griffin JH, et al. Tissue plasminogen activator(tPA) deficiency exacerbates cerebrovascular fibrin deposition and brain injury in a murine stroke model: studies in tPA-deficient mice and wild-type mice on a matched genetic background. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 2 801-806
- [10] 龙洁,曲辉,白云,于学英. 脑血栓形成患者血浆组织纤溶酶原激活物及其快速抑制物的变化及临床意义. 中华神经科杂志, 1998, 31 (5): 267-270
- [11] Amman V, Nilsson A, Stenme S, Risberg B, Rymo L. Expression of plasminogen activator inhibitor-1 mRNA in healthy, atherosclerotic and thrombotic human arteries and veins. *Thromb Res*, 1994, 76: 487-499
- [12] Altes A, Abllan MF, Mateo J, Avila A, Marti-Vilalta JL. Hemostatic disturbances in acute ischemic strokes: a study of 86 patients. *Acta Haematol*, 1995, 94: 10-15
- [13] Sobel BE. The potential influence of insulin and plasminogen activator inhibitor type 1 on the formation of vulnerable atherosclerotic plaques associated with type 2 diabetes. *Proc Assoc Am Physic*, 1999, 111: 313-318
- [14] 叶显华,袁洪. 老年高血压病患者早期肾损害中组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制剂的作用. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (3): 257-258
- [15] 黄秋霞,姜德谦. 冠心病患者血清甘油三酯水平与纤溶激活系统的关系. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (4): 313-315
- [16] 孙文清,王佐,吴孟汝,易光辉,谭小进,戴爱国,等. 冠心病高脂血症患者 L-精氨酸、硝酸根、亚硝酸根及组织型纤溶酶原激活物水平的变化. 中国动脉硬化杂志, 1997, 5 (4): 331-333
- [17] Kain K, Catto AJ, Grant PJ. Clustering of thrombotic factors with insulin resistance in South Asian patients with ischaemic stroke. *Thromb Haemost*, 2002, 88: 950-953
- [18] Samad F, Pandey M, Bell PA, Loskutoff DJ. Insulin continues to induce plasminogen activator inhibitor -1 gene expression in insulin-resistant mice and adipocytes. *Mol Med*, 2000, 6: 680-692
- [19] Devin LB, Karen CJM, Douglas PWP, Clarke HJ. Predicting major neurological improvement with intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment of stroke. *Stroke*, 2004, 35: 147-150

(此文编辑 胡必利)