

脑梗死急性期和恢复期血管内皮细胞和纤溶功能的变化

刘培强, 王国伟, 郇 琴, 房淑欣

(山东省交通医院血栓中心, 山东省济南市 250031)

[关键词] 神经病学; 脑梗死血管内皮细胞和纤溶功能的变化; 酶标法; 血管内皮细胞; 纤溶功能; 脑梗死

[摘要] 观察脑梗死急性期患者和恢复期患者的血管内皮细胞和纤溶功能的变化。应用酶标法、免疫扩散法和发色底物法对 82 例脑梗死急性期患者和 124 例脑梗死恢复期患者进行血液学观察并与 92 例正常人对照。结果发现, 与对照组比较, 脑梗死急性期患者的血管性假血友病因子明显升高, 6-酮-前列腺素 F1 α 和组织型纤溶酶原激活物活性明显下降; 脑梗死恢复期患者的纤溶酶原、组织型纤溶酶原激活物抗原和组织型纤溶酶原激活物活性明显下降, 脑梗死急性期和恢复期患者的纤溶酶原激活物抑制剂均轻度升高。脑梗死恢复期患者的血管性假血友病因子、纤溶酶原、组织型纤溶酶原激活物抗原和组织型纤溶酶原激活物活性较脑梗死急性期患者明显下降, 但均未恢复正常。结果提示, 脑梗死急性期患者和恢复期患者都存在明显的血管内皮细胞和纤溶功能异常, 临床上不仅要重视脑梗死急性期的治疗, 对恢复期患者仍要积极治疗。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

脑梗死急性期和恢复期都存在明显的血液学变化, 并各有其特点。本文主要对血管内皮细胞(endothelial cell, EC)和纤溶功能方面的变化进行观察。

1 对象与方法

1.1 研究对象

脑梗死急性期患者 82 例, 男 46 例, 女 36 例, 年龄 64.5 ± 8.3 岁, 发病均在 1 个月以内; 脑梗死恢复期患者 124 例, 男 72 例, 女 52 例, 年龄 63.7 ± 8.2 岁, 病程 1~6 个月, 平均 4 个月; 所有患者均经颅脑 CT 或 MRI 确诊, 符合第四届全国脑血管疾病诊断标准^[1]。正常对照者 92 例, 男 47 例, 女 45 例, 年龄 62.4 ± 7.9 岁, 排除心脑血管病、糖尿病、肝肾疾病、血液系统疾病及肿瘤等慢性疾病。

1.2 方法

所有受检者均于入院次日晨由我院血栓与止血研究室采取空腹肘静脉血进行抗凝、离心等处理后备检。抽血前 2 周内均未用溶栓、抗凝、降纤类药物。每位患者只抽血 1 次。用酶标法测定血管性假血友病因子(von Willebrand factor, vWF)和 6-酮-前列腺素 F1 α (6-keto-PGF $_{1\alpha}$, 6-K-PGF $_{1\alpha}$), 以上两种试剂盒由苏州医学院血栓室生产; 用免疫扩散法测定纤溶

酶原, 用酶标法测定组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)抗原, 用发色底物法测定 tPA 活性和纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), 以上试剂盒分别由上海生物制品研究所和上海医科大学分子遗传室生产。

1.3 统计学处理

各组数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 t 检验。

2 结果

2.1 血管内皮细胞功能比较

与对照组相比, 脑梗死急性期患者 vWF 显著增高, 6-K-PGF $_{1\alpha}$ 显著降低($P < 0.01$); 而脑梗死恢复期患者虽有相似的变化, 但无显著性差异。与脑梗死急性期患者相比, 脑梗死恢复期患者 vWF 显著下降($P < 0.01$), 6-K-PGF $_{1\alpha}$ 稍有上升, 但无统计学差异(表 1)。

表 1. 脑梗死急性期和恢复期血管内皮细胞功能比较

分 组	vWF	6-K-PGF $_{1\alpha}$ (ng/L)
急性期	135% $\pm$ 46% ^a	18.2 $\pm$ 3.9 ^a
恢复期	118% $\pm$ 33% ^b	19.4 $\pm$ 3.6
对照组	111% $\pm$ 39%	20.7 $\pm$ 3.2

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

2.2 纤溶功能比较

与对照组比较, 脑梗死急性期患者 tPA 活性明显下降($P < 0.05$), tPA 抗原轻度降低, 纤溶酶原和

[收稿日期] 2004-02-01

[修回日期] 2004-06-28

[作者简介] 刘培强, 主治医师, 主要从事脑血管病的诊断和治疗, E-mail 为 lpt829@sohu.com。王国伟, 住院医师, 主要从事内科临床工作。郇 琴, 住院医师, 主要从事内科临床工作。

PAF-1 轻度升高, 但无统计学意义; 脑梗死恢复期患者纤溶酶原、tPA 抗原均显著下降 ($P < 0.01$), tPA 活性也明显下降 ($P < 0.05$), PAF-1 轻度升高, 但无统计学意义。与脑梗死急性期患者相比, 脑梗死恢复期患者纤溶酶原、tPA 抗原显著减低 ($P < 0.01$), tPA 活性也明显下降 ($P < 0.05$), PAF-1 略下降, 但无统计学意义(表 2)。

表 2. 脑梗死急性期和恢复期纤溶功能比较

分 组	纤溶酶原 (mg/L)	tPA 活性 (kIU/L)	tPA 抗原 (μg/L)	PAF-1 (kAU/L)
急性期	277 ± 158	1.7 ± 0.6 ^a	7.6 ± 7.3	9.0 ± 2.5
恢复期	209 ± 86 ^{bd}	1.2 ± 0.9 ^{ac}	4.1 ± 5.5 ^{bd}	8.5 ± 3.1
对照组	253 ± 35	2.1 ± 0.6	8.5 ± 2.5	8.0 ± 1.5

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与对照组比较; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$, 与急性期比较。

3 讨论

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 和 EC 受损是脑梗死发病的重要原因已被公认。EC 功能障碍又是 As 发病的早期事件, EC 是重要的多功能器官, 其功能紊乱或异常会导致血管舒缩异常、张力增加, 导致白细胞、血小板粘附与聚集, 使凝血活性增强和血栓形成。EC 功能障碍的存在对于 As 的发生和发展具有始动和促进作用^[2]。vWF 和 6-K-PGF1α 以往常被作为高凝和前列环素代谢的指标, 但由于二者都是由 EC 合成和分泌, 故将其作为 EC 功能的判断指标则意义更加广泛^[3,4]。本研究结果发现, 脑梗死急性期患者 vWF 显著增高, 6-K-PGF1α 明显下降, 脑梗死恢复期患者 vWF 仍较正常为高, 6-K-PGF1α 仍较正常为低。说明脑梗死急性期患者存在 EC 严重受损, 脑梗死恢复期患者的 EC 功能有所好转, 但仍不能恢复正常, 反映脑梗死恢复期患者血管 EC 呈持续性受伤的慢反应过程。因此, 临床上不仅要重视急性期的治疗, 对恢复期的患者仍要积极采用降血脂、抗氧化剂、钙拮抗剂、抗血栓素 A₂ 等治疗措施来改善血管 EC 功能^[2,5]。

纤溶酶原主要由肝脏和 EC 产生, 在 tPA 的激活下转变为纤溶酶, 发挥溶解血栓的作用。血浆中 tPA 和 PAF-1 主要由血管 EC 合成, 前者是纤溶系统的主要启动物质, 能激活纤溶酶原转变为纤溶酶, 同时特异性地结合于纤维蛋白凝块上, 加强纤溶效应。

后者可特异性抑制 tPA, 在纤溶系统中起调节作用。正常情况下 tPA 和 PAF-1 处于动态平衡状态, 二者对人体纤溶系统的调节起着保护血管的完整性和畅通血管通道的作用, 一旦其平衡失调, 可能导致血栓形成或出血发生^[6]。观察 tPA 活性和 PAF-1 的变化, 可以评价纤溶系统的功能, 而测定 tPA 抗原既能反映纤溶功能, 又能间接反映 EC 功能。本研究发现脑梗死急性期患者纤溶酶原有所上升, 脑梗死恢复期明显下降, 推测可能在急性期时由于血栓形成使肝脏反应性合成纤溶酶原增多, 为血栓溶解提供底物。而在恢复期, 这种反应消失, 加上患者一般普遍存在 As, EC 合成纤溶酶原的能力下降, 使纤溶酶原的产生减少。同时本研究发现, 两类患者的 tPA 活性和 tPA 抗原都有不同程度下降, 下降的原因考虑主要是由于脑梗死患者因 As 时 EC 功能受损, 产生 tPA 抗原减少所致, 同时血栓形成后自身溶栓机制的启动也消耗大量的 tPA^[7]。脑梗死恢复期 tPA 活性、tPA 抗原比脑梗死急性期时下降更明显, 可能是脑梗死急性期时 EC 反应性合成 tPA 抗原增多, 而脑梗死恢复期时这种反应减弱或消失。本研究结果还发现, 脑梗死急性期和脑梗死恢复期患者的 PAF-1 较正常升高, 这与许多研究报告相一致^[8,9]。两组患者血浆中均存在 tPA 含量和活性降低、PAF-1 活性增高, 提示两组患者的纤溶功能均下降, 血液处于相对高凝状态, 急性期应积极治疗, 恢复期也要采取干预措施, 预防脑梗死的再发生。

[参考文献]

- [1] 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29 (6): 379-380
- [2] 于光耀, 邓仲端. 血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化. 中国动脉硬化杂志, 1996, 4 (2): 145-147
- [3] Gimra JP, Meyer D, Verweij CL, Pannekoek H, Sixma JJ. Structure-function relationship of human von willebrand factor. Blood, 1987, 70: 605-611
- [4] Wennmalm A, Nowak J, Bjuro T. Excretion of thromboxane A₂ and prostacyclin metabolites before and after exercise testing in patients with and without signs of ischemic heart disease. Circulation, 1990, 82 (5): 1 737
- [5] 李建军. 血管内皮功能障碍及其检测与防治. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (2): 175-178
- [6] 刘泽霖, 贺石林, 李家增. 血栓性疾病的诊断与治疗. 北京: 人民卫生出版社, 2000; 82-90
- [7] Pizzo SV, Fuchs HE, Doman KA, Petruska DB, Berger H Jr. Release of tissue plasminogen activator and its fast-acting inhibitor in defective fibrinolysis. Arch Intern Med, 1986, 146: 188-191
- [8] 刘树杰, 杨露春, 王晓霞. 血浆 PAF-1 活性与脑梗死发病的关系. 卒中与神经疾病杂志, 1998, 5 (1): 4-6
- [9] 汪慧, 王芳, 何雯, 董文翎, 李淑荣, 邢万钟, 等. 脑梗死患者血浆 tPA、PAF-1 指标的观察. 中风与神经疾病杂志, 2003, 20 (3): 278

(此文编辑 文玉珊)