

急性脑梗死患者颈动脉硬化与 C 反应蛋白及纤维蛋白原的相关性

梁燕琼¹, 彭若宇¹, 周立峰³, 吴月英³, 赵素玲³, 姚海延², 周沅枰¹

(广州邮电医院 1. 心内科; 2. 神经科; 3. 超声科, 广东省广州市 510630)

[关键词] 内科学; 脑梗死; 动脉粥样硬化; 斑块; 超声检测; 高敏 C 反应蛋白; 纤维蛋白原

[摘要] 目的 探讨急性脑梗死患者高敏 C 反应蛋白和纤维蛋白原的变化与颈动脉粥样硬化超声指标之间的关系。方法 应用高频多普勒超声检测颈动脉内膜—中膜厚度、斑块总积分和血流速度; 同时检测其血 C 反应蛋白和纤维蛋白原浓度; 连续观察 103 例, 其中急性脑梗死组 33 例, 慢性脑梗死组 34 例, 年龄相匹配的正常对照组 36 例。各项数据用 SPSS10 软件统计分析。结果 颈动脉内膜—中膜厚度和斑块发生率急性组和慢性组较对照组增加 (P 均 < 0.01), 而急性组和慢性组间差异无显著性 ($P > 0.05$); 慢性组颈动脉斑块积分较急性组显著增加 ($P > 0.05$); C 反应蛋白浓度急性组 (19.54 ± 37.96 mg/L) 较慢性组 (4.01 ± 7.22 mg/L) 和对照组 (1.66 ± 1.17 mg/L) 增高 (P 均 < 0.01); 慢性组较对照组增高但差异无显著性 ($P > 0.05$)。急性组、慢性组和对照组间 C 反应蛋白浓度 95% 的可信范围分别为 $1.24 \sim 2.08$ mg/L、 $4.52 \sim 34.56$ mg/L 和 $1.42 \sim 6.62$ mg/L。急性组血浆纤维蛋白原浓度依次大于慢性组和对照组, 但差异无显著性 ($P > 0.05$)。多元逐步回归分析表明: 血 C 反应蛋白浓度与纤维蛋白原和斑块总积分呈正相关, 与血流阻力指数呈负相关。血纤维蛋白原浓度与高密度脂蛋白胆固醇浓度呈负相关。结论 脑梗死患者急性期纤维蛋白原血浓度变化不敏感; C 反应蛋白血浓度升高与颈动脉内膜—中膜厚度无关, 与纤维蛋白原血浓度和斑块总积分关系密切。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation of High-Sensitivity C-Reactive Protein, Fibrinogen and Ultrasonic Index of Carotid Atherosclerosis in Patients with Acute Cerebral Infarction

LIANG Yarr-Qiong¹, PENG Ruor-Yu¹, ZHOU Lir-Feng³, WU Yue-Ying³, ZHAO Sur-Lin³, YAO Har-Yan², and ZHOU Yuan-Nan¹

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Neurology; 3. Department of Ultrasound, Guangzhou Post and Telegraph Hospital, Guangzhou 510630, China)

[KEY WORDS] Acute Cerebral Infarction; Carotid Atherosclerosis; Ultrasonography; Plaque Score; High Sensitivity C-Reactive Protein; Fibrinogen

[ABSTRACT] **Aim** To explore the correlation of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), fibrinogen (Fg) and the ultrasound indexes of carotid atherosclerosis in acute cerebral infarction. **Methods** The blood concentration of hs-CRP and Fg were tested while the carotid arteries were examined by color Doppler and B-ultrasound in 103 subjects which were divided into the following groups: acute cerebral infarction group (ACI, $n = 33$), old cerebral infarction group (OCI, $n = 34$), normal controls ($n = 36$). **Results** The results showed that the carotid intima-media thickness (IMT) were significantly increased in all of the diseased groups than those in controls (P all < 0.01). The total plaque score (TPS) was thicker in the group of OCI (8.65 ± 5.76 mm) than in the group of ACI (4.68 ± 2.98 mm) ($P < 0.01$) and also in control (3.71 ± 1.35 mm) ($P < 0.05$). The incidence rate of atherosclerous plaque of carotid artery was higher in group of ACI (72.72%) than those in group of OCI (70.59%) ($P < 0.05$) and control (16.67%) ($P < 0.05$). IMT, TPS and the incidence rate of atherosclerous plaque were different between ACI group and OCI group. The serum concentration of hs-CRP in the groups of ACI (19.54 ± 37.96 mg/L) was higher than that in the group of OCI (4.01 ± 7.22 mg/L) and also in control (1.66 ± 1.17 mg/L) (all $P < 0.01$); there was no difference in the group OCI and control ($P > 0.05$). The 95% confident interval of plasma hs-CRP was $1.24 \sim 2.08$ mg/L; $4.52 \sim 34.56$ mg/L; $1.42 \sim 6.62$ mg/L respectively in the ACI, OCI and control. Plasma concentration of Fg was not different in the three groups ($P > 0.05$). Multiple regression stepwise analysis revealed that the serum concentration of hs-CRP was positively correlated with the plasma concentration of Fg and TPS; and it was negatively correlated with resistant index. There was negative correlation between the plasma concentration of Fg and high density lipoprotein cholesterol. **Conclusions** In the acute phase of cerebral infarction, the change in the plasma of Fg was not sensitive. The concentration of hs-CRP elevated was not correlated with IMT thickening, while closely correlated with the plasma Fg and the total plaque score.

颈动脉粥样硬化是脑梗死的主要原因之一, 不稳定性动脉粥样斑块及在此基础上形成的血栓是引

[收稿日期] 2004-08-09

[修回日期] 2005-03-30

[作者简介] 梁燕琼, 主治医师, 主要从事心血管病研究, 电话为 020-38283613-3400。彭若宇, 主任医师, 主要从事心血管内科工作, E-mail 为 ruoyupeng@163.com。周立峰, 副主任医师, 主要从事心血管超声研究。

起脑梗死的重要发病机制^[1,2]。近年研究表明,高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)等急性炎症指标升高与不稳定性斑块密切相关,是斑块破裂的临床标记物^[3,4]。我们选择急性和慢性脑梗死患者对比观察其颈动脉超声结构和功能改变与 hs-CRP 及 Fg 变化的关系,以期对心脑血管病尽早防治。

1 对象与方法

1.1 对象

选择按照 1995 年全国脑血管会议标准^[5]确诊的我院 2002 年 10 月~2004 年 5 月连续住院的脑梗死患者。入院 24 h 内经头颅 CT 确诊 67 例,平均 68 ± 12 岁(46~84 岁)。其中急性脑梗死 33 例,男性 19 例,女性 14 例,起病至入院时间在 3~38 h;慢性脑梗死 34 例,男性 23 例,女性 11 例,起病 3 月以上。另设 36 例同龄健康人作为对照组,其中男性 20 例,女性 16 例,无心脑血管病史,经检查未发现感染性疾病、局部炎症、风湿病和肿瘤。

1.2 血液生物化学指标的测定

抽取禁食 12 h 静脉血,离心取血浆。用美国贝克曼 CX-4 自动分析仪测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平。用美国贝克曼 CX-9 自动分析仪采用免疫透射比浊法测定高敏 C 反应蛋白水平,试剂为美国 ORION 产品,由上海基恩公司提供。1:9 枸橼酸钠抗凝,离心取血浆,用日本 SYSMEX-CA50 型血凝仪按照 Clauss 法测定血浆纤维蛋白原水平,试剂为美国 DADE BEHRING 产品,由香港威士达公司提供。

1.3 颈动脉超声检测

使用美国 ATL HDI 3000 型多普勒超声显像仪,探头频率 7.5~10 MHz。检测双侧颈动脉,取颈总动脉部近心端 20 mm 和颈动脉分叉处上端 10 mm 颈内动脉。于动脉后壁非斑块处测量颈动脉结构指标,包括颈总动脉和颈内动脉内径以及内膜-中膜厚度(intima-media thickness, IMT)。自动测量并计算功能指标,包括收缩期血流峰值、舒张期血流峰值、搏动指数和阻力指数;取右侧检测参数统计分析;斑块计分采用 Crouse 方法,斑块总分和斑块发生率取双侧颈动脉数据。

1.4 统计学处理

应用 SPSS10 软件进行数据处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行方差分析、相关分析和逐步回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组血压和血脂等一般资料的比较

对照组年龄和性别与脑梗死组比较差异无显著性。急性或慢性脑梗死组收缩压、舒张压和脉压均显著高于对照组($P < 0.01$)。急性组收缩压高于慢性组($P < 0.05$)。血脂水平 3 组间差异无显著性(表 1, Table 1)。

表 1. 急性和慢性脑梗死患者一般临床资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of variables among age, blood pressure and lipid in patients with cerebral infarction

指 标	对照组	急性组	慢性组
<i>n</i>	36	33	34
年龄 (years)	66 ± 8	68 ± 11	70 ± 7
收缩压 (mm Hg)	132 ± 9	155 ± 26 ^a	153 ± 27 ^a
舒张压 (mm Hg)	78 ± 6	90 ± 11 ^a	84 ± 11 ^{ab}
脉压 (mmol/L)	54 ± 8	66 ± 20 ^a	66 ± 20 ^a
TC (mmol/L)	4.94 ± 0.78	5.16 ± 1.25	5.11 ± 1.16
TG (mmol/L)	1.43 ± 0.69	2.06 ± 2.20	1.55 ± 0.67
HDLC (mmol/L)	1.38 ± 0.34	1.20 ± 0.35	1.26 ± 0.36
LDLC (mmol/L)	3.01 ± 0.82	3.07 ± 1.19	3.11 ± 0.91

a: $P < 0.01$, 与对照组比较; b: $P < 0.05$, 与急性组比较。

2.2 各组高敏 C 反应蛋白、纤维蛋白原浓度和颈动脉超声结构和功能的改变

急性组血清 hs-CRP 浓度较对照组和慢性组增高($P < 0.01$);慢性组比对照组增高,但差异无显著性($P > 0.05$)。虽然对照组 Fg 浓度明显低于急性组和慢性组,但 3 组间差异无显著性(P 均 > 0.05)。急性和慢性脑梗死组 IMT 比对照组增厚($P < 0.01$);慢性组 IMT 大于急性组,但差异无显著性($P > 0.05$)。慢性组斑块总计分大于急性组和对照组($P < 0.01$);急性组斑块总计分虽然大于对照组,但差异无显著性($P > 0.05$)。舒张末期血流速度在对照组、急性组和慢性组依次降低,慢性组比对照组降低($P < 0.05$);而急性组与慢性组间差异无显著性($P > 0.05$)。阻力指数在对照组、急性组和慢性组依次增高,慢性组比对照组增高($P < 0.05$);急性组与慢性组间无差异($P > 0.05$)(表 2, Table 2)。

表 2. 各组脑梗死患者颈动脉超声结构和功能改变与 C 反应蛋白、纤维蛋白原浓度的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of variables among hs-CRP, Fg concentrations, and changes in the construction and function of carotid atherosclerosis in patients with cerebral infarction

指 标	对照组	急性组	慢性组
IMT(mm)	0.97±0.18	1.66±0.56 ^b	1.78±0.77 ^b
斑块总计分(mm)	3.71±1.35	4.68±2.98	8.65±5.76 ^{ad}
斑块发生率	16.67%	72.72% ^b	70.59% ^b
Vd (cm/s)	18.6±5.1	16.8±8.4	14.9±5.0 ^a
阻力指数	0.64±0.06	0.68±0.10	0.70±0.08 ^b
hs-CRP (mg/L)	1.66±1.17	19.54±37.96 ^b	4.01±7.22 ^d
hs-CRP 95% 可信范围	1.24~ 2.08	4.52~ 34.56	1.41~ 6.62
Fg (g/L)	3.05±0.84	3.37±1.16	3.31±0.98

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

2.3 急性脑梗死患者血清高敏 C 反应蛋白的动态变化

急性组 9 例入院时 hs-CRP < 3 mg/L, 6~8 h hs-CRP 浓度迅速增加, 48~72 h 达到高峰。其中 1 例最高 hs-CRP 浓度为 193.2 mg/L, 入院时 hs-CRP 2.32 mg/L, CT 证实为大面积脑梗死。

2.4 高敏 C 反应蛋白和纤维蛋白原浓度与临床相关因素的关系

分别以血清 hs-CRP (y_1) 与血浆 Fg (y_2) 浓度作为因变量, 以收缩压、舒张压、脉压、TC、TG、HDL、LDL、IMT、TPS、Vs 和阻力指数作为自变量进行多元逐步回归分析。结果发现, 血清 hs-CRP 与 Fg 和 TPS 正相关, 与阻力指数负相关; 血浆 Fg 浓度与 HDL 浓度负相关(表 3, Table 3)。

表 3. 血 C 反应蛋白、纤维蛋白原浓度与相关因素的多元逐步回归分析

Table 3. The multiple regression stepwise analysis of hs-CRP, Fg concentrations withcorrelative factors

因变量	自变量	β 值	t 值	P 值
Hs-CRP (y_1)	阻力指数	0.696	4.425	0.000
	纤维蛋白原	0.403	2.649	0.015
	斑块总计分	0.342	2.191	0.042
Fg(y_2)	HDL	-0.458	-2.42	0.024

3 讨论

本研究连续观察结果表明: 脑梗死急性组患者与慢性组 hs-CRP 与 Fg 浓度均比对照组升高, 急性组较慢性组 hs-CRP 差异有显著性, 而 Fg 并不敏感, 与文献[4, 6]报道相符。据我们部分病例 hs-CRP 动态观察, 患者发病 6~8 h hs-CRP 浓度迅速增加, 48~72 h 达到高峰。说明 hs-CRP 动态观察更有特异性意义。文献[7]报道, hs-CRP 含量与缺血性脑梗死的发生率呈正相关。CRP 在经冠状动脉造影证实的冠心病患者中血清含量是正常人的 2 倍, 在心肌梗死患者中是正常人的 4 倍^[8]。急性脑梗死组 hs-CRP 95% 可信范围在 4.52~34.56 mg/L, 正常值在 3 mg/L 以下。有理由认为如果 hs-CRP 浓度超过 3 mg/L, 排除引起 CRP 增高的其它炎症疾病, 而且短期内迅速升高, 应考虑急性心脑血管病的可能。由于高敏感性检测技术的出现使 CRP 在动脉粥样硬化相关性中的研究不断深入, 对于存在动脉粥样硬化的患者, hs-CRP 水平是患者危险分层及不良预后判断的良好指标^[9]。hs-CRP 是一种炎症指标, 其水平与冠状动脉、脑动脉和外周动脉粥样硬化的存在和严重性有明显的相关性^[7]。

近年研究表明: 动脉粥样硬化是脂质沉积于动脉壁形成局部斑块的过程, 此过程经由炎症反应介导。此炎症反应的特点是: 出现单核/巨噬细胞、活化 T 细胞, 分布尤其多见于血管分支及流出口; 抗体及细胞免疫应答两者都能调控炎症反应及动脉粥样硬化的发生与发展; 动脉粥样硬化斑块的破裂造成血栓, 其过程也有大量炎症细胞和炎症介质的参与。本组资料发现, 急性脑梗死患者中部分病例血清 hs-CRP 浓度低于 3 mg/L, 而在短期内迅速升高。提示 hs-CRP 炎症反应在急性心脑血管事件的发生发展中有重要作用。Torzewski 等^[10]发现早期动脉粥样硬化斑块中有大量的 CRP 沉积, 并可见大量的补体终末反应蛋白沉积。CRP 可以激活经典的补体激活途径。病理资料显示急性心肌梗死患者死亡后尸检发现, 在梗死心肌处有 CRP 和激活补体的共同存在, 而在未受累的正常心肌处未见这一现象^[11]。Xi 等^[12]在脑出血大鼠的研究发现, 其补体系统被激活。用药理学方法来阻断补体激活从而减轻脑水肿。因而 CRP 在脑卒中的发生中不仅是一个炎症的伴随效应, 而且可能通过补体激活途径损伤血管内皮并引起斑块破裂, 参与脑卒中的形成; 当脑卒中发生后, 增高的 CRP 可能与损伤部位的磷脂结合, 从而进一步加重缺血或出血部位的炎症损伤。

本组资料表明 hs-CRP 与 Fg、斑块总计分和阻

力指数正相关;与 IMT 无相关关系。以往认为动脉血管的狭窄程度在缺血性心脑血管疾病中起决定性作用,近年研究表明动脉斑块的不稳定性起重要作用。病理研究表明缺血性脑血管病颈动脉狭窄程度与对照组比较无明显差别,但斑块内脂质坏死中心明显增大,说明动脉狭窄程度并非脑卒中的主要因素,缺血性脑血管病与斑块的不稳定性密切相关^[13]。关于颈动脉斑块稳定性的研究多集中于斑块形成及发展的化学和生物学机制,而对物理因素的研究较少,颈动脉内血循环更大程度上是一种力学驱动。本组颈动脉高频多谱超声测定血流速度指标,结果发现 Vd、阻力指数较对照组有显著差异;hs-CRP 与阻力指数相关很可能与血流紊乱和切应力变化影响斑块的稳定性有关^[7]。

本研究脑梗死急性组 hs-CRP 显著升高且呈动态变化;IMT 在急性组和慢性组无显著性差异;斑块总计分慢性组比急性组显著增加;进一步说明缺血性脑梗死发生的主要因素在于斑块的不稳定性,与 IMT 和斑块总计分的关系并不密切。hs-CRP 是不稳定性斑块的标识之一。对于斑块不稳定的超声特征和性质如纤维帽的厚度改变和斑块脂质中心的状况确定,存在一定技术困难,仍有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, Crowther M, Jones L, Bell PR, et al. In-

creased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption. *Stroke*, 2000, **31**: 40-47

[2] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, **105**: 1 135-143

[3] Haidari M, Javadi E, Sadeghi B, Hajilooi M, Ghanbili J. Evaluation of C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, as a risk factor for stable coronary artery disease. *Clin Biochem*, 2001, **33**: 305-315

[4] Iyigun I, Bakirei Y. Plasma concentration of C-reactive protein and fibrinogen in ischemic stroke. *J Int Med Res*, 2002, **30** (6): 591-612

[5] 王新德. 各类脑血管疾病的诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, **29** (6): 379-380

[6] Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke*, 2001, **32**: 917-924

[7] Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, Elmer SP. Evaluation of C-reactive protein, an inflammation maker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **32**: 35-41

[8] Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Circulation*, 1998, **32**: 374-378

[9] Speidl WS, Graf S, Homaykewycz S, Nikfarjam M, Niessner A, Zorn G, et al. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. *Am Heart J*, 2002, **144**: 449-455

[10] Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18**: 1 392-398

[11] Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FW, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation*, 1997, **95** (1): 97-103

[12] Xi G, Hua Y, Keep RF, Younger JG, Hoff JT. Systematic complement depletion diminishes perihematomal brain edema in rats. *Stroke*, 2001, **32**: 133-138

[13] 石怀银, 韦立新, 周定标. 缺血性脑血管病患者颈内动脉狭窄程度的观察. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (6): 561-563

(此文编辑 朱雯霞)

• 读刊参考 •

新书推介——泛素蛋白酶水解系统(The Ubiquitin-Proteasome Proteolytic System)

[关键词] 泛素蛋白酶水解系统(Ubiquitin-proteasome proteolytic system)/生物化学(Biochemistry)/真核细胞(Eukaryotes)/细胞周期(Cell cycle)/胚胎形成(Embryogenesis)/细胞凋亡(Apoptosis)/信号转导(Signal transduction)/蛋白质(Protein)/人类疾病(Human diseases)

[摘要] 该书提供了泛素系统有关的信息,主题包括从基础细胞过程的调控到质量控制和疾病发病机制,从 26S 蛋白酶 X 射线结晶学到底物及其连接酶相互作用,机制为基础的药物生产,和特殊靶向得异常过程。

[分类] 酶学(Enzymology)

(胡必利 编译)