

吸烟对脑血栓患者血浆组织因子水平的影响

吴戈¹, 徐爱华², 万功山³

(1. 沈阳市第五人民医院神经内科, 辽宁省沈阳市 110023; 2 中国医科大学附属第一医院康复科, 辽宁省沈阳市 110001;

3 沈阳市第八人民医院, 辽宁省沈阳市 110024)

[KEY WORDS] SMOKING; Cerebral thrombosis; Tissue factor; Enzyme-linked immunosorbent assay

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the change of plasma tissue factor (TF) level in the ischemic smoker and the healthy smoker and discuss the influence of cigarette smoking on cerebral thrombosis. **Methods** Plasma TF levels of 45 smoking brain ischemic patients, 43 non-smoking brain ischemic patients, 42 healthy smokers and 45 healthy non-smokers were detected with two-layer antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The plasma TF level of smoking brain ischemic group was obviously higher than that of non-smoking brain ischemic group ($P < 0.01$) and healthy non-smoking group ($P < 0.01$); TF level of healthy smoking group was obviously higher than that of non-smoking healthy group ($P < 0.01$), and heavy smoking group was obviously higher than middle smoking group ($P < 0.05$), little smoking group ($P < 0.01$) and healthy group ($P < 0.01$). The smoking index was positively correlated with the plasma TF value ($r = 0.43$, $P < 0.01$). **Conclusion** The improvement of plasma TF level induced by smoking may be a pathway through which smoking induce brain atherosclerosis and cerebral thrombosis.

吸烟是脑动脉粥样硬化和脑血栓形成重要的、独立的和可干预的危险因素之一。组织因子 (tissue factor, TF) 是重要的凝血因子, 在脑血栓形成中具有重要作用。故研究吸烟对 TF 的影响对探讨脑血栓的发病机制及防治有重要的指导意义。本研究采用双抗体夹心酶联免疫分析法测定吸烟脑血栓形成患者及吸烟健康者血浆 TF 水平, 探讨 TF 水平变化在吸烟致脑血栓形成中的可能机制。

1 对象和方法

1.1 研究对象

吸烟健康组 42 例, 其中男 31 例, 女 11 例, 年龄

59.7 ± 16.2 岁; 不吸烟健康组 45 例, 其中男 33 例, 女 12 例, 年龄 57.25 ± 6.89 岁; 该两组受检者均来自我院健康体检者。吸烟脑血栓组 45 例, 男 35 例, 女 10 例, 年龄 58.23 ± 7.92 岁; 不吸烟脑血栓组 43 例, 男 31 例, 女 12 例, 年龄 59.11 ± 6.71 岁。脑血栓患者为 2005 年 3 月至 2008 年 3 月间住院患者, 其诊断符合第四届全国脑血管病会议修订的诊断标准^[1]。全部患者均经头颅 CT 或 MRI 扫描确诊为颈内动脉系统血栓, 发病在 3 天以内。按 Pullicino 提出的公式计算脑梗死体积, 大于 10 cm³ 为大梗死灶, 5~10 cm³ 为中梗死灶, 小于 5 cm³ 为小梗死灶。吸烟脑血栓组中大梗死灶 24 例, 中梗死灶 13 例, 小梗死灶为 8 例; 不吸烟脑血栓组中大梗死灶 15 例, 中梗死灶 13 例, 小梗死灶 15 例。按 WHO (1984) 关于吸烟调查方法标准的建议, 每天吸烟 1 支以上且超过 1 年以上者为吸烟。吸烟指数为每天吸烟支数

[收稿日期] 2010-01-15

[修回日期] 2010-02-16

[作者简介] 吴戈, 硕士, 副主任医师, 研究方向为脑血管疾病, E-mail 为 sywywug@126.com.

×吸烟年限(单位:支年),小于200支年为轻度吸烟,200~400支年为中度吸烟,大于500支年者为重度吸烟。87例吸烟者吸烟史为12~52年,平均 26.22 ± 9.83 年;每日吸烟3~25支,平均 18.75 ± 5.33 支。轻度吸烟21例,中度吸烟34例,重度吸烟32例。两组脑血栓受检者高血压、糖尿病、高血脂、心脏病及高黏滞血症等其他脑血管病危险因素比较,除吸烟外,差异无统计学意义。所有受检者均除外严重感染性疾病、自身免疫疾病和严重的心、肝、肾及血液系统疾病。

1.2 标本采集及保存

分别于清晨抽空腹静脉血2 mL,取血后用3.8%枸橼酸1:9抗凝,3000 r/min离心20 min,取血浆用Eppendorf管分装,置-70℃冰箱保存。

1.3 血浆组织因子抗原浓度的测定

采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定血浆TF,试剂盒购自美国ADI公司(产品编号845)。具体操作方法严格按照说明书进行。

1.4 统计学处理

采用SPSS11.0统计软件进行统计分析。采用方差分析进行组间比较,吸烟指数与血浆TF水平之间采用等级相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 吸烟对血浆组织因子水平的影响

各吸烟组血浆TF水平明显高于不吸烟健康组($P < 0.01$);其中吸烟脑血栓组血浆TF水平明显高于吸烟健康组($P < 0.01$);不吸烟脑血栓组血浆TF水平明显高于吸烟健康组和不吸烟健康组($P < 0.01$),吸烟健康组血浆TF水平高于不吸烟健康组($P < 0.05$,表1)。

表1 吸烟对脑血栓患者及健康人血浆组织因子水平的影响($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	TF(ng/L)
吸烟脑血栓组	45	388.21 ± 98.27^{abc}
不吸烟脑血栓组	43	268.67 ± 82.68^{ab}
吸烟健康组	42	182.33 ± 52.44^a
不吸烟健康组	45	108.15 ± 50.68

a为 $P < 0.01$,与不吸烟健康组比较; b为 $P < 0.01$,与吸烟健康组比较; c为 $P < 0.01$,与不吸烟脑血栓组比较。

2.2 不同吸烟指数对血浆组织因子水平的影响

血浆TF水平随着吸烟指数增加而增高。重度

吸烟组血浆TF水平明显高于中度吸烟组($P < 0.05$)、轻度吸烟组($P < 0.01$)以及不吸烟健康组($P < 0.01$)。血浆TF水平与吸烟指数呈正相关($r = 0.43$, $P < 0.01$;表2)。

表2 不同吸烟指数对血浆组织因子水平的影响($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	TF(ng/L)
不吸烟健康组	45	108.15 ± 50.68
轻度吸烟组	21	157.76 ± 79.23^a
中度吸烟组	34	246.39 ± 70.78^a
重度吸烟组	32	338.82 ± 80.78^{abc}

a为 $P < 0.01$,与不吸烟健康组比较; b为 $P < 0.01$,与轻度吸烟组比较; c为 $P < 0.05$ 与中度吸烟组比较。

3 讨论

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是脑血栓形成的初始阶段,血管内皮损伤是As的早期病理改变。TF为最重要的凝血因子,其在As早期和进展期都有表达。TF不仅存在于巨噬细胞和平滑肌细胞,而且还存在于As斑块表面的内皮细胞。As斑块破裂使其核心中有活性的TF暴露于循环血液,从而启动凝血过程,导致凝血酶和纤维蛋白的形成,最终导致血栓形成。循环血液中大量可溶性TF具有形成血栓的潜力,而血浆TF水平可作为评价内皮细胞损伤及破坏的标志^[2]。

动物实验证实,吸烟可使鼠脑动脉内皮细胞损伤,且血管内皮损伤程度与吸烟量和吸烟时程成正相关^[3]。Simpson等^[4]报道吸烟导致肢体动脉内皮细胞功能障碍。Petrk等^[5]在动物实验中发现大量吸烟可促使颈内动脉内膜增厚。研究表明,长期吸烟可使人颈内动脉粥样硬化斑块中TF表达及活性增加,且TF的高表达促使了有症状脑血管事件的发生^[6]。上述研究表明,吸烟通过对血管内皮细胞损伤而参与了As的发生,吸烟致TF表达升高是吸烟致As的主要机制之一。

文献报道,短暂性脑缺血(TIA)吸烟者及吸烟健康者血浆TF水平升高,且TF水平随着吸烟量的增加及吸烟时间的延长而增高;血浆基础TF水平升高的TIA吸烟者脑梗死发生率明显高于TF水平偏低者^[7]。本研究结果表明,吸烟脑血栓者及吸烟健康者血浆TF水平分别高于不吸烟脑血栓者及不吸烟健康者,TF水平与吸烟量及吸烟时间成正相关。提示吸烟可致血浆TF水平升高,而血浆TF水平升高在脑血栓形成中起重要作用,即吸烟致TF水平升高可能是吸烟致脑血栓形成的主要途径之

一。

吸烟致脑血管内皮细胞损伤及血浆 TF 水平升高的确切机制尚不清楚。研究表明,既不主动吸烟也不被动吸烟者颈内动脉 MT 平均值最低,被动吸烟者颈内动脉 MT 高于前者,主动吸烟者 MT 高于被动吸烟者,当前吸烟者 MT 最高^[8]。研究发现,吸烟后 10 min 双侧大脑中动脉血流速度明显加快^[9]。Davis 等^[10]发现尼古丁可使血管内皮细胞结构损害,使血管内皮细胞分泌、合成血管活性物质,刺激交感神经,导致血管收缩而引起缺血。表明烟草中的有害物质致血管痉挛,导致脑血管内皮损伤,是吸烟致血浆 TF 水平上调的主要因素之一。

动物实验表明戒烟后脑血管内皮细胞损伤明显恢复,吸烟后 2 h 血浆 TF 水平进一步升高,戒烟 2 周后血浆 TF 水平恢复至接近正常水平^[3]。血浆 TF 基础水平偏高的 TIA 吸烟者脑梗死发生率高于 TF 水平偏低者。提示戒烟可减轻或减少 As 的发生和发展。依据卒中危险因素理论,具有卒中危险因素者比无危险因素者更易更早发病。长期吸烟致血浆 TF 水平升高可能在脑血栓形成中发挥重要作用。故戒烟或抑制 TF 释放是控制 As 和脑血栓形成的有效手段。

[参考文献]

- [1] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科学杂志, 1996 **29** 379
- [2] Osterud B, Bjorklid E. Source of tissue factor [J]. *San in Thromb Haemost* 2006 **32** 11-23
- [3] 柳忠兰, 孙大勇, 李华. 烟草烟雾对大鼠脑血管内皮细胞间黏附分子-1 表达及脑梗死体积的影响 [J]. 中华神经科杂志, 2003 **36** 370-373
- [4] Simpson AJ, Gary RS, Moore WS, et al. The effect of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets [J]. *Br J Haematol* 1997 **97** 208-213
- [5] Petrik PV, Gelabert HA, Moore WS, et al. Cigarette smoking accelerates carotid artery intimal hyperplasia in a dose-dependent manner [J]. *Stroke* 1995 **26** 1409-414
- [6] Matezky S, Tani S, Kangavari S, et al. Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity [J]. *Circulation* 2000 **102** 602-604
- [7] 拱忠影, 柳忠兰, 耿建红. 吸烟对短暂性脑缺血发作患者血浆组织因子水平的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007 **8** 548-550
- [8] Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, et al. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later [J]. *Prev Med* 1995 **24** 48-55
- [9] 耿建红, 柳忠兰, 拱忠影. 吸烟对短暂性脑缺血发作患者血清可溶性细胞间黏附分子-1 水平和脑血流动力学的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2005 **13** 55
- [10] Davis GW, Sherton L, Eigenberg DA, et al. Lack effect of aspirin on cigarette smoke-induced increase in circulating endothelial cells [J]. *Hemostasis* 1987 **17** 66-69

(此文编辑 许雪梅)

(上接第 94 页)

半定量分析表明,转染 hMR-1 组 hMR-1 表达明显高于各自的空载体对照组和正常对照组。以上结果提示,我们成功构建了包含 hMR-1 全长的真核表达质粒并建立了简便有效的、瞬时转染心肌细胞的 hMR-1 过表达模型。

[参考文献]

- [1] Li TB, Liu XH, Feng S, et al. Characterization of MR-1, a novel myofibrillogenesis regulator in human muscle [J]. *Acta Biochim Biophys Sin* 2004 **36** (6): 412-418
- [2] Liu XH, Li TB, Sun S, et al. Role of myofibrillogenesis regulator-1 in myocardial hypertrophy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 **290** 279-285
- [3] 王晓初, 刘秀华. 人肌原纤维形成因子-1 研究进展 [J]. 生理科学进展, 2009 **40** (3): 245-248
- [4] Liu XH, Wu XD, Cai LR, et al. Hypoxic preconditioning of cardiomyocytes and cardioprotection: phosphorylation of HIF-1 α induced by p42/p44 mitogen-activated protein kinases is involved [J]. *Pathophysiology* 2003 **9** 201-205

- [5] Li HL, She ZC, Li TB, et al. Overexpression of myofibrillogenesis regulator-1 aggravates cardiac hypertrophy induced by angiotensin II in mice [J]. *Hypertension* 2007 **49** 1399-408
- [6] 李天伯, 冯爽, 胡洋, 等. 应用酵母双杂交及体外结合试验研究参与肌肉收缩调控的新基因 MR-1 [J]. 中国生物工程杂志, 2003 (suppl): 20-21
- [7] 李天伯, 胡洋, 冯爽, 等. 人肌纤生成调节因子-1 融合蛋白在大肠杆菌的表达和抗体制备 [J]. 中国医学科学院学报, 2005 **27** (1): 42-47
- [8] Ghezzi D, Viscusi C, Ferlini A, et al. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia is caused by mutations of the MR-1 mitochondrial targeting sequence [J]. *Hum Mol Genet* 2009 **18** (6): 1058-064
- [9] Ren K, Jin H, Bian C, et al. MR-1 modulates proliferation and migration of human hepatoma HepG2 cells through myosin light chains-2 (MLC2) / focal adhesion kinase (FAK) / Akt signaling pathway [J]. *J Biol Chem* 2008 **283** (51): 35598-605
- [10] Lee HY, Xu Y, Huang Y, et al. The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway [J]. *Hum Mol Genet* 2004 **13** (24): 3161-170
- [11] 王晓初, 刘秀华, 李婷, 等. 人肌纤生成调节因子-1 抗体的制备、鉴定及其在乳鼠心肌细胞中的应用 [J]. 中国病理生理杂志, 2010 **26** (1): 42-47

(此文编辑 许雪梅)