

急性脑梗死患者炎症因子、血凝状态的变化

李舟文 许云耀 申梅 钟锋 谢彦鹏

【摘要】 目的 探讨急性脑梗死患者血小板功能、凝血与纤溶功能及炎症因子的变化情况。**方法** 采用血凝仪和全自动生化分析仪测定 106 例急性脑梗死患者 APTT、FIB、D-二聚体、hs-CRP、IL-6、TNF- α 、PAgT 等指标水平,并与 100 名健康者进行对照。**结果** 急性脑梗死组患者凝血功能中 APTT 值明显缩短,FIB 值和 D-二聚体值明显增大,炎症因子中 IL-6 值、hs-CRP 和 TNF- α 值明显升高,PAgT 值增大,与对照组比较均有明显差异($P<0.01$)。重度脑梗死组与中度和轻度脑梗死组比较,中度脑梗死组与轻度脑梗死组比较,各项检查值均明显改变($P<0.05$)。采用多联指标分析,四项检测指标联合和五联项检测指标联合进行急性脑梗死预测与诊断,其灵敏性(100%,97%)、特异性(98%,100%)、阳性预测值(98%,100%)和阴性预测值(100%,97%)较理想。**结论** 检测 APTT 值、FIB 值、D-二聚体值、IL-6 值、hs-CRP、TNF- α 值和 PAgT 值对急性脑梗死的诊断和预后判断有一定的临床意义。

【关键词】 脑梗死 炎症因子 血凝状态

【中图分类号】 R743.32 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)05-0427-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.05.011

The changes of platelet function,coagulation and fibrinolysis,and inflammatory factors in acute cerebral infarction Li Zhouwen*,Xu Yunyao,Shen Mei*,et al.* Clinical Skills Center Diagnostics Teaching Group, Medical College of Jiaying University,Guangdong,Meizhou 514031

【Abstract】 Objective To investigate the changes of platelet function,coagulation and fibrinolysis,and inflammatory factors in acute cerebral infarction. **Methods** 106 cases of acute cerebral infarction were measured by blood coagulation analyzer and automatic biochemical analyzer to find the Determination of acute cerebral infarction,APTT,FIB,D-dimer,hs-CRP,IL-6,TNF alpha,PAgT,etc. At the same time,the correlation analysis was carried with 100 healthy subjects. **Results** The APTT value of coagulation function in acute cerebral infarction group was shortened obviously,and the results of FIB and D-two were obviously increased,in inflammatory factors,the IL-6,hs-CRP and TNF- alpha values increased significantly,and the PAgT value increased. Compared with the control group,the differences were statistically significant($P<0.01$). The values were considerably changed,and the difference was statistically significant between mild to moderate and severe cerebral infarction group,moderate and mild cerebral infarction group ($P<0.05$). Analysis values of APTT,FIB values,D- dimer,IL-6 values,hs CRP,TNF alpha and PAgT were used to Predict and diagnose acute cerebral infarction,their sensitivities were 100%,100%,specificities were 98%,98%,positive predictive values were 98%,98% and negative predictive values were 100%,97%. **Conclusion** It had certain clinical significance for the diagnosis and prognosis of cerebral infarction to detect the values of APTT,FIB,D-two,IL-6,hs-CRP,TNF alpha and PAgT,and the results could be referred by clinicians.

【Key words】 Cerebral infarction Inflammation factors Blood coagulation state

急性脑梗死是心脑血管疾病中发病率、致死率和死亡率较高的疾病,其在临床治疗中引起高度关注^[1]。近年来的研究表明,急性脑梗死的发生与血

管内皮功能障碍、血小板活化、高凝状态及纤溶系统功能失衡有密切关系^[2-4]。本研究通过对急性脑梗死患者进行血小板聚集率(platelet aggregation rate,PAgT)、血浆活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、血浆纤维蛋白原(plasma fibrinogen,FIB)、D-二聚体、白细胞介素 6(interleukin,IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor

基金项目:梅州市医研类科技计划项目(2015B045)

作者单位:514031 广东梅州嘉应学院医学院(李舟文 申梅 钟锋 谢彦鹏);中山大学附属第三医院粤东医院(许云耀)

necrosis factor, TNF) 和超敏 C 反应蛋白(hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 水平进行检测,以了解急性脑梗死患者的血小板功能、凝血与纤溶功能及炎症因子的变化情况,分析其在急性脑梗死患者中的临床意义,为预测急性脑梗死的发生和诊断提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 6 月~2016 年 6 月嘉应学院医学院附属医院和中山大学附属第三医院粤东医院收治的急性脑梗死患者 106 例,其中男 55 例,女 51 例,年龄 42~89 岁,平均年龄(65.1 ± 8.3)岁,其中伴高血压病 52 例,糖尿病 43 例。所有患者均为首次发病、急性期 48 h 内入院。急性脑梗死诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》的诊断标准^[5],包括①急性起病;②局灶神经功能缺损或全面神经功能缺损;③经头颅 CT 或磁共振成像检查显示有责任缺血性病灶。剔除标准:①非血管性病因;②短暂性脑缺血发作患者;③头部 CT 或磁共振成像检查证实有脑出血者;④患有急重感染、免疫系统疾病、肿瘤、肝、肾疾病、急性心肌梗死。对照组 100 例为同期在嘉应学院医学院附属医院体检中心体检、排除心脑血管疾病的健康成年人,其中男 53 例,女 47 例,年龄 44~92 岁,平均年龄(66.0 ± 8.7)岁。2 组研究对象的年龄、性别等一般资料比较无明显差异($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象在血液检测前 2 周均无服用抗血小板聚集或抗凝药物。

1.2 指标检测

所有入选患者与健康对照者均早晨空腹采集静脉血,其中 3 mL 置于 109 mmol/L 枸橼酸钠抗凝硅化管中用于 PAgT 的检测;3 mL 置于 109 mmol/L 枸橼酸钠抗凝管(抗凝剂与血液的比例严格按 1:9 混匀)真空采血管中,立即轻轻颠倒混匀,充分抗凝后于 2 h 内 3000 r/min 离心 10 min,取血浆用于 APTT、FIB 水平的检测;最后 3 mL 置于普通真空采血管中,混匀并 37 °C 温浴 15 min,3000 r/min 离心 15 min,取上清液置于试管用于 hs-CRP、D-二聚体、IL-6、TNF- α 水平的检测。PAgT 采用光比浊法检测,血小板诱导剂为 10 μ mol/L 二磷酸腺苷和 0.5 mg/L 花生四烯酸,PAgT 检测仪和试剂购自 Chronolog 公司;检测 APTT、FIB 的 ACLTOP70 全自动血凝仪购自贝克曼库尔特公司;D-二聚体、

hs-CRP 的检测运用贝克曼 AU5811 自动生化分析仪采用胶乳增强免疫比浊法;IL-6、TNF- α 采用酶联免疫吸附法,试剂盒为北京方程生物公司产品。定量试剂盒也购自美国贝克曼公司,严格按照操作规程,所有标本均在 2 h 内完成检测。

1.3 临床神经功能缺损评分量表

采用美国国立卫生研究所脑卒中评分(National Institute of Health stroke scale,NIHSS),于发病 48 h 内对患者神经功能缺损进行识别和评定,轻型(0~15 分)51 例,中型(16~30 分)35 例,重型(31~45 分)20 例。根据急性脑梗死组神经功能缺损评分情况,评估血小板功能、凝血与纤溶功能及炎症因子与急性脑梗死的相关性。

1.4 联动指标灵敏性与特异性分析

根据每位患者 APTT、FIB、D-二聚体、hs-CRP、IL-6、TNF- α 、PAgT 等 7 个检测项目中异常项目数设置联合分析指标,异常项目数 ≥ 2 为二联指标(简称二联,以下类同), ≥ 3 为三联,直至 7 个项目均异常为七联,计算各多联指标在急性脑梗死患者病情评估中的灵敏性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。

1.5 统计学处理

计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 17.0 统计学软件,2 组计量资料均数比较采用独立样本 t 检验,组间计量资料比较采用单因素方差分析,率的比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 急性脑梗死组与对照组各项指标水平比较

急性脑梗死组患者凝血功能各项中 APTT 值明显缩短,FIB 值和 D-二聚体值明显增大,炎症因子项目中 IL-6 值、hs-CRP 和 TNF- α 值明显升高,PAgT 值增大,与对照组比较均有明显差异($P < 0.01$)(表 1)。

2.2 急性脑梗死各亚组各项指标水平比较

重度脑梗死组患者凝血功能各项中 APTT 值、FIB 值、D-二聚体值,炎症因子项目中 IL-6 值、hs-CRP 和 TNF- α 值及 PAgT 值均明显改变($P < 0.05$)。与轻度脑梗死组比较,中度脑梗死组凝血功能各项中 APTT 值、FIB 值、D-二聚体值,炎症因子项目中 IL-6 值、hs-CRP 和 TNF- α 值及 PAgT 值均明显改变($P < 0.05$)(表 2)。

表 1 急性脑梗死组与对照组凝血功能、炎症因子和 PAgT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	凝血功能			炎症因子			PAgT(%)
	APTT(s)	FIB(g/L)	D-二聚体(mg/L)	IL-6(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (μ g/L)	
对照组	37.63 \pm 6.02	2.53 \pm 0.61	0.30 \pm 0.17	103.95 \pm 9.02	2.39 \pm 0.62	13.10 \pm 1.81	54.9 \pm 8.8
急性脑梗死组	28.35 \pm 3.44*	3.61 \pm 0.79*	3.10 \pm 1.31*	220.54 \pm 68.99*	26.66 \pm 4.03*	68.31 \pm 8.77*	67.8 \pm 10.8*

注:与对照组比较,* $P<0.01$

表 2 急性脑梗死各组凝血功能、炎症因子和 PAgT 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	凝血功能			炎症因子			PAgT(%)
	APTT(s)	FIB(g/L)	D-二聚体(mg/L)	IL-6(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (μ g/L)	
轻度脑梗死组	35.16 \pm 3.22	3.09 \pm 0.71	2.30 \pm 0.61	173.50 \pm 19.35	24.21 \pm 1.63	61.09 \pm 5.87	59.21 \pm 9.44
中度脑梗死组	28.84 \pm 2.91 Δ	4.09 \pm 0.69 Δ	3.79 \pm 1.08 Δ	259.05 \pm 24.64 Δ	28.44 \pm 2.60 Δ	71.68 \pm 9.06 Δ	72.24 \pm 8.60 Δ
重度脑梗死组	25.56 \pm 2.69 \blacktriangle	4.89 \pm 0.93 \blacktriangle	5.20 \pm 1.44 \blacktriangle	324.20 \pm 28.10 \blacktriangle	32.12 \pm 3.80 \blacktriangle	78.84 \pm 8.90 \blacktriangle	81.67 \pm 7.19 \blacktriangle

注:与轻度脑梗死组比较, $\Delta P<0.05$;与中度脑梗死组比较, $\blacktriangle P<0.05$

2.3 多联指标在急性脑梗死治疗中灵敏性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分析 四项检测指标联合和五联项检测指标联合进行脑梗死诊断,其灵敏性(100%,97%)和阴性预测值(98%,100%)与六联、七联指标对比,均有明显差异($P<0.05$);四项检测指标联合和五联项检测指标联合进行脑梗死诊断,其特异性(98%,100%)和阳性预测值(100%,97%)与二联、三联指标比较,也均有明显差异($P<0.05$)(表 3)。

3 讨论

急性脑梗死约占脑血管疾病的 60%~80%^[5], 并会随老龄化社会进一步提高。脑梗死一旦发生,因神经元的损伤致肢体残疾,影响生活质量。脑梗死的病理生理基础主要是血管内炎症反应、血管内皮功能不全及凝血异常^[6-9]。影响血管内皮功能的炎症因子和介质通过受体或非受体依赖的途径作用于血管内皮细胞,改变内皮结构和功能,破坏血管内皮屏障,加剧血管的炎症反应以及暴露内皮细胞下凝血物质,促进动脉粥样硬化斑块的进展及形成血液高凝状态。

hs-CRP 是由 IL-6 诱导、由肝脏合成的一种炎症急性期反应蛋白,直接参与了动脉粥样硬化形成,

是动脉粥样硬化性心血管疾病的预示因子与危险因子之一^[10]。肿瘤坏死因子(TNF- α)释放可以激活凝血和补体系统的共同途径,减少控制凝血系统的血栓调节蛋白(TM)在内皮的表达,促使组织因子的释放,组织因子启动外源性凝血途径形成血液高凝状态,以促使动脉粥样硬化和血栓形成。多项研究表明炎症因子与急性脑梗死关系密切,郑建琼等^[11]的研究发现急性脑梗死患者血清 hs-CRP 水平明显高于健康对照组,其 hs-CRP 与神经系统损伤评分呈高度正相关,可以独立反映脑梗死的发生发展。林久座等^[12]的研究也显示急性脑梗死患者早期血清 TNF- α 和 IL-6 水平明显升高,并与病情密切相关,进展型脑梗死早期血清 TNF- α 和 IL-6 水平明显高于稳定性脑梗死患者,TNF- α 和 IL-6 水平对进展型脑梗死风险评估有一定预测价值。本研究结果与上述结论一致,也显示炎症因子项目中 IL-6 值、hs-CRP 和 TNF- α 值明显升高,与对照组比较均有明显差异($P<0.01$),重度脑梗死组与中度和轻度脑梗死组比较,IL-6 值、hs-CRP 和 TNF- α 值均明显改变($P<0.05$),中度脑梗死组与轻度脑梗死组比较,IL-6 值、hs-CRP 和 TNF- α 值也均明显改变($P<0.05$)。

FIB 增高能使内皮细胞迁移、变性,促进血小板

表 3 急性脑梗死各联指标灵敏性、特异性、阳性预测值和阴性预测值

	例数	二联(例)	三联(例)	四联(例)	五联(例)	六联(例)	七联(例)
对照组	100	84	34	2	0	0	0
急性脑梗死组	106	106	106	106	103	76	41
灵敏性(%)		100	100	100	97 Δ	72 Δ	39 Δ
特异性(%)		16	66 Δ	98 Δ	100	100	100
阳性预测值(%)		56	76 Δ	98 Δ	100	100	100
阴性预测值(%)		100	100	100	97 Δ	77 Δ	61 Δ

注:与前一联比较, $\Delta P<0.05$

聚集、增大血液黏稠度^[13],导致血栓形成。APTT是内源凝血系统较为敏感和最常用的筛选试验。D-二聚体是特异性交联纤维蛋白降解产物,升高是继发纤溶亢进和体内新鲜血栓形成的标志之一^[14-16]。有文献报道急性脑梗死患者FIB和D-二聚体水平明显增高,且随着急性脑梗死患者病情严重程度的增加,FIB和D-二聚体水平逐渐增高($P<0.05$),表明血浆FIB和D-二聚体水平变化对判断急性脑梗死的发生及病情轻重具有重要的意义^[17]。常玉荣等^[18]的研究指出急性脑梗死患者血栓前状态存在着明显的高凝状态,FIB可作为血栓前状态的筛选指标,血浆D-二聚体可作为急性脑梗死血栓前状态特异而敏感的诊断指标,为临床早期诊断、早期治疗提供可靠依据。也有文献报道急性脑梗死患者血栓形成过程中血小板之间形成血小板突触(类似神经突触或免疫突触的突触性结构),其在此微环境中进行着血小板间的信号传递,对动脉血栓的形成和稳定起重要作用,表明血小板的活化与血栓形成存在着密切的关系,血小板聚集是血小板活化后导致血栓形成过程中的一个关键环节^[19]。本研究结果也提示急性脑梗死患者存在明显的凝血功能与纤溶系统失衡,血小板聚集增强的现象,并且与病情严重程度呈正相关,其分析显示急性脑梗死组患者凝血功能各项中APTT值明显缩短,FIB值和D-二聚体值及PAgT值明显增大,与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.01$),重度脑梗死组与中度和轻度脑梗死组比较,APTT值、FIB值、D-二聚体值及PAgT值均明显改变($P<0.05$),中度脑梗死组与轻度脑梗死组比较,APTT值、FIB值、D-二聚体值及PAgT值均明显改变($P<0.05$)。

目前临床上对急性脑梗死的诊断主要依靠头颅CT或磁共振成像检查,但因具有从发生梗死病理变化到影像学检查特征图像出现的这一不可消除的时间窗,即使弥散加权磁共振的出现可以发现脑梗死后数分钟的影像学变化,但也存在无法观察急性脑梗死前期病变和预测急性脑梗死的不足,寻找预测急性脑梗死发生的检测项目,以寻求更有效地预测急性脑梗死发生和诊断极早期急性脑梗死的检测手段,及时干预以降低急性脑梗死的发生率,是临床医生研究的热点。目前大量的研究表明急性脑梗死患者凝血状态、炎症因子有明显变化,基于此,本研究以急性脑梗死相关检测项目为基础设计多联指标对急性脑梗死灵敏性、特异性、阳性预测值和阴性预

测值的分析应用,对预测高危人群发展为急性脑梗死有一定参考价值。根据多联指标在急性脑梗死中灵敏性、特异性、阳性预测值和阴性预测值的分析,APTT、FIB、D-二聚体、hs-CRP、IL-6、TNF- α 、PAgT等7个检测项目中患者阳性指标越多,诊断急性脑梗死的灵敏性越高,但特异性越低,其中四项指标和五项指标均阳性的联合分析诊断急性脑梗死的灵敏性(100%,97%)、特异性(98%,100%)、阳性预测值(98%,100%)和阴性预测值(100%,97%)均较理想,其灵敏性(100%,97%)和阴性预测值(98%,100%)与六联、七联指标对比($P<0.05$),有统计学意义,其特异性(98%,100%)和阳性预测值(100%,97%)与二联、三联指标对比($P<0.05$),有统计学意义。观察三联指标灵敏性(100%)、特异性(66%)、阳性预测值(76%)和阴性预测值(100%)在临床上也具有一定的应用价值。但因本研究标本数量较少,还需要大样本及增加短暂性脑缺血发作相关数据作更进一步的研究分析形成联合指标应用体系以指导临床。

综上所述,本研究结果表明APTT值、FIB值、D-二聚体值、IL-6值、hs-CRP、TNF- α 值和PAgT值对急性脑梗死的早期诊断有一定的临床意义。临床医生可以根据其变化水平早期发现潜在风险,并及时干预,提前采取诊疗措施,以降低发病率和降低急性脑梗死患者的致残率与病死率,提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Shiozaki T, Nakajima Y, Taneda M, et al. Efficacy of moderate hypothermia in patients with severe head injury and intracranial hypertension refractory to mild hypothermia[J]. J Neurosurg, 2003, 99(1): 47-51.
- [2] 邓远琼, 刘伯胜, 邓远琪, 等. 急性脑梗死患者血管内皮功能和同型半胱氨酸水平变化及其治疗[J]. 中国全科医学, 2013, 16(26): 3057-3061.
- [3] 顾昊, 石静萍, 葛剑青, 等. 急性脑梗死患者血清白介素-18和组织因子水平变化及其与凝血功能的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2010, 23(4): 294-295.
- [4] 沈明强, 程庆璋, 石冬敏. 不同抗血小板治疗对急性脑梗死患者血小板活化聚集状态的比较[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 02(期缺失): 213-216.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [6] Khan M, Sekhon B, Jatana M, et al. Administration of N-acetylcysteine after focal cerebral ischemia protects brain and reduces inflammation in a rat model of experimental stroke[J]. J Neurosci Res, 2004, 76(4): 519-527.

(上接第 430 页)

- [7] Seghatchian J. The potential usefulness of thrombelastography in quality monitoring and quality improvement of blood components[J]. Transfus Apher Sci, 2009, 41(3): 227-228.
- [8] 李明芬, 黄晓琪, 林英辉, 等. 急性脑梗死患者血小板活化与血管内皮损伤标志物检测及其临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(7): 1119-1121.
- [9] Gill R, Kemp JA, Sabin C, et al. Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2004, 24(11): 1214-1218.
- [10] 童海. 高敏 C 反应蛋白与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(9): 746-750.
- [11] 郑建琼, 杨年安. 超敏 C 反应蛋白水平与急性脑梗死病情的相关性[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 175(5): 391-393.
- [12] 林久座, 缪克强, 张海霞, 等. 急性脑梗死早期血清 TNF- α 和 IL-6 水平的变化及其意义[J]. 浙江大学学报(医学版), 2010, 39(4): 415-418.
- [13] Chuang SY, Bai CH, Chen WH, et al. Fibrinogen independently predicts the development of ischemic stroke in a taiwanese population CVDFACTS study[J]. Stroke, 2009, 40(5): 1578-1584.
- [14] 桂艺方, 张春雷, 韩伟平. D-二聚体和 FDPs 联合检测在血栓性疾病中的应用[J]. 大连医科大学学报, 2012, 34(1): 78-80, 100.
- [15] 王建中; 蒋栋; 吴振茹. 三种血浆 D-二聚体检测方法在血栓性疾病诊断中的应用[J]. 中华医学检验杂志, 1997, 20(3): 169.
- [16] 胡高娃. D-二聚体在血栓疾病中的应用探讨[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版), 2010, 25(5): 571-573.
- [17] 张蓓蓓, 齐杰玉. 急性脑梗死患者血浆纤维蛋白原和 D-二聚体水平的变化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(4): 321-322.
- [18] 常玉荣; 薄海美; 孙尚帛. 急性脑梗死患者血栓前状态实验室检测指标的临床意义[J]. 现代预防医学, 2010, 37(20): 3948-3949.
- [19] 朱力. 动脉粥样硬化血栓形成中的血小板突触分子[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(3): 169-175.

(2016-12-29 收稿)