

• 综 述 •

急性脑梗死患者血小板、凝血-纤溶血清
标志物水平变化及意义

王亚亚 王俐婷 张兆辉

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)06-0754-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.06.030

脑血管疾病是指各种原因所致的脑血管病变或血流障碍引发的脑功能障碍。脑卒中是指急性脑血管病,分为出血性脑卒中与缺血性脑卒中,缺血性脑卒中又称为脑梗死。脑血管病的发病率、病死率、致残率及再发率均高,脑梗死是脑血管病中最常见的一种类型。当前国际广泛使用的TOAST分型将脑梗死按病因分为五型:大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭塞型、其他明确病因型与不明原因型。多种病因分型均将大动脉粥样硬化、心源性栓塞、小动脉闭塞作为脑梗死的最主要的三种病因。

急性脑梗死的诊断主要通过病史、体征及影像学获得,血清学检验有利于发现脑梗死的危险因素,在病情评估及预后判断方面也有一定作用。为进一步了解急性脑梗死患者的病情发展及预后、制定治疗方案,近年来多种血清学指标成为研究方向,急性脑梗死与诸多因素有关如凝血-纤溶系统、血脂代谢异常、炎症因子过表达等^[1]。

大动脉粥样硬化型脑梗死、心源性栓塞型脑梗死、小动脉闭塞型脑梗死均与血栓有关,血栓形成与血小板活化、凝血-纤溶系统平衡被打破有关,多个研究发现有关血小板、凝血-纤溶系统的血清学指标对急性脑梗死患者的诊断、病情、预后评估及治疗方案的制定至关重要。本研究现将血小板、凝血-纤溶血清标志物包括血管性血友病因子 vWF、血栓素 A2 与前列环素 PGI₂、凝血酶-抗凝血酶复合物 TAT、血栓调节蛋白 TM、组织型纤溶酶原激活剂 t-PA 与纤溶酶原激活剂抑制物(PAI-1)、纤溶酶-α₂ 纤溶酶抑制物复合物 PIC、D-二聚体、纤维蛋白原、FDP 与急性脑梗死的相关研究作一综述。

1 血栓形成的病理生理机制

当血管内皮受损伤时血管内皮下胶原蛋白暴露,血液中血管性血友病因子(vWF)与其“黏”接,促使血小板聚集到血管内皮。血小板黏附后释放多种活性分子包括 ADP、TXA₂ 等,促使形成血小板与纤维蛋白原为主的血小板黏集堆,在正常生理状态下此过程可被花生四烯酸-前列腺素(PGI₂)途径、L-精氨酸-NO 途径、内皮细胞表面腺苷二磷酸酶途径抑

制,但在受损的内皮部位上述抑制作用可能丧失;同时凝血系统也被激活,通过内源性及外源性凝血途径将凝血酶原裂解为凝血酶,血浆调节蛋白(TM)可抑制这个过程。血小板黏集堆在凝血酶的作用下进一步增大、收缩,同时将纤维蛋白原转变为纤维蛋白,形成血栓。

血栓形成是机体的保护机制。除此之外,机体也存在抗凝与纤溶系统,在凝血系统逐渐启动的过程中抗凝与纤溶系统也逐渐启动。纤溶系统有由内皮细胞产生的组织型纤溶酶原激活剂(t-PA),其能被纤溶酶原激活剂抑制物(PAI-1)所抑制。t-PA 能使纤溶酶原转变为纤溶酶,后者能将纤维蛋白原裂解成纤维蛋白原降解产物将纤维蛋白降解,产生纤维蛋白原降解产物 FDP 与 D-二聚体,溶解血栓。

2 急性脑梗死患者血小板血清标志物水平变化及意义

2.1 急性脑梗死患者 vWF(血管性血友病因子)水平变化及意义

vWF 是血管内皮细胞合成、分泌,可作为血管内皮细胞损伤的分子标志物。当血管内皮细胞受损时 vWF 大量释放入血,作为桥梁使血小板粘附于血管胶原纤维,形成血小板黏聚物^[2]。多个研究表明,在急性脑梗死患者中 vWF 水平明显升高^[3-5]。高水平的 vWF 增加缺血性脑卒中的发生危险^[6]。vWF 作为诊断指标的急性脑梗死患者 ROC 曲线下面积为 0.900,诊断准确度为上等水平^[7]。在病情及预后评估方面随着脑梗死面积增大,神经功能缺损越严重,vWF 水平升高越显著。脑梗死恢复期较急性期 vWF 水平明显降低,但仍高于对照组。在治疗有效的患者中治疗后 vWF 水平也明显降低^[5,8-10]。

vWF 作为血管内皮损伤后血栓形成过程中关键活性因子,其能显示血管损伤程度,在急性脑梗死中可以反映病情严重程度,对预后及药物疗效判断有一定作用,根据 vWF 水平针对性使用血管内皮保护剂、稳定斑块等治疗可能对提高治疗效果有一定指导作用。

2.2 急性脑梗死患者 TXA₂(血栓素 A₂)与 PGI₂(前列环素)水平变化及意义

TXA₂ 在血栓形成过程中对活化及聚集血小板极其重要,同时能收缩血管,PGI₂ 则与 TXA₂ 相反,其能抗血小板聚集及扩张血管^[11]。

有研究表明,在急性脑梗死患者中 TXA₂ 水平升高,PGI₂ 水平降低,且随着患者病情加重,TXA₂ 水平逐渐增

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81671051)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内 I 科[王亚亚 王俐婷 张兆辉(通信作者)]

加^[12-13]。在治疗有效的患者中 TAX2 水平较治疗前明显下降^[14-15]。奥扎格雷是治疗脑梗死的一种药物,其能选择性抑制 TXA2 产生与促进 PGI2 产生,在使用奥扎格雷治疗急性脑梗死患者的研究中实验组神经功能缺损较对照组明显改善,同时也有研究表明其联合小剂量阿司匹林较单纯使用阿司匹林的血浆 TXA2 下降水平及 PGI2 升高水平更明显,患者神经功能改善更加显著^[16-17]。同时,也有基因方面的研究表明 TXA2 受体基因启动子 rs768963 基因突变与脑梗死的发生有显著相关性^[18]。

在正常生理状态下 TXA2 与 PGI2 保持动态平衡,当 TXA2 增多、PGI2 减少时促进血管收缩与血小板聚集,促进血栓的形成与进展;有研究表明急性脑梗死患者中也存在这样趋势的病理变化,同时使用 TAX2 抑制剂能改善脑梗死患者预后。

3 急性脑梗死患者凝血-纤溶血清标志物水平变化及意义

3.1 急性脑梗死患者 TAT(凝血酶-抗凝血酶复合物)水平变化及意义

凝血酶反映体内凝血活性指标,凝血酶与体内的抗凝血酶Ⅲ结合形成 TAT,由于凝血酶生成后在血中迅速与其他物质作用而消失,所以 TAT 水平可很好地代表凝血酶的生成,是目前衡量机体凝血系统活性的 1 个主要指标^[19]。

早在 1997 年的研究中就发现,大动脉粥样硬化型脑梗死与心源性栓塞型脑梗死中 TAT 水平增高^[20]。近年来多个研究也表明,在急性脑梗死患者中 TAT 水平明显升高^[21-24]。同时血浆 TAT 水平上升在发病 6 h 内的急性脑梗死患者中的阳性率为 55%,表明对早期诊断急性脑梗死有一定参考意义^[24]。在治疗方面溶栓有效组溶栓治疗后一开始体内 TAT 水平迅速增高,在用尿激酶 4 h 后下降,用药 4~8 h 后 TAT 水平迅速降到最低值,8~24 h TAT 始终在正常水平以下;溶栓无效组 TAT 水平在用药 8、24 h 均高于有效组^[22]。

通过检测血液 TAT 水平可对急性脑梗死患者进行早期诊断,也可进行病情评估与预后判断。

3.2 急性脑梗死患者 TM(血栓调节蛋白)水平变化及意义

TM(血栓调节蛋白)是存在于血管内皮细胞的糖蛋白,其与凝血酶结合后可降低凝血酶的凝血活性,介导抗凝因子蛋白 C 的激活,是使凝血酶由促凝转向抗凝的血管内凝血抑制因子。当血管内皮受损时内皮细胞表面的 TM 被水解或脱落于血中,引起血液中 TM 浓度的上升。

相关研究表明,在急性脑梗死患者中急性期 TM 水平明显升高,恢复期 TM 的水平有一定程度下降,短暂性脑缺血发作患者的 TM 水平明显低于脑梗死组,同时也稍高于对照组^[25-26]。同时多个研究还发现随着急性脑梗死患者梗死灶面积增大,神经功能缺损程度加重,TM 水平逐渐升高^[25-27]。单因素与多因素分析显示 TM 是急性脑梗死的独立危险因素,TM 作为诊断标志物时的 ROC 曲线下面积为 0.879,诊断准确度为中等,敏感性为 75.2%,特异性为 96.0%^[28,32]。但有研究结果与这些研究结论不符,纪蒙等人的研究显示脑梗死急性期患者血浆 TM 水平升高,可以反映血管内皮损伤,

但随着脑梗死面积增加,TM 水平并不会随之递增^[29]。还有研究表明急性脑梗死程度重者的 TM 水平较梗死程度轻者及对照组明显降低,严重动脉粥样硬化者、严重的脑梗死者以及既往有脑血管病史者的水平较对照组降低^[30]。其与 Nomura 等人的研究相符,TM 水平与急性脑梗死的严重程度呈负相关,随着急性脑梗死不断恢复,TM 水平呈现增高趋势^[31]。

急性脑梗死患者 TM 水平可以预测血管内皮细胞损伤,但也有研究表明 TM 水平降低的可能原因有血管内皮损伤释放大量 TM,但同时激活凝血系统释放大量凝血酶,凝血酶与 TM 结合成复合物,导致血浆 TM 水平降低;也有研究认为 TM 释放可能受多种因素影响,由于血管内皮细胞本身释放 TM 减少,抗凝与促纤溶能力降低,更易形成血栓,从而触发急性脑梗死发生。还有相关研究认为可能与急性脑梗死后血液中一些细胞因子水平增加,TM 水平可能会被这些细胞因子影响而降低^[29-31]。在急性脑梗死患者中 TM 水平可以预测脑血管内皮损伤,同时 TM 水平降低也可能预测更重的病情与更差的预后,仍需要进一步研究明确相关机制。

3.3 急性脑梗死患者 t-PA 与 PAI-1 水平变化及意义

t-PA 为体内反映纤溶活性的重要指标,在血栓形成过程中纤溶酶原与纤维蛋白原形成复合物,t-PA 能使纤溶酶原转变为纤溶酶,纤溶酶能将纤维蛋白原裂解成纤维蛋白原降解产物(FDP),达到溶解血栓的目的;同时体内还存在着 PAI-1,其通过与 t-PA 形成复合物,使 t-PA 失活,降低纤溶活性^[33]。在生理状态下两者保持动态平衡。当平衡被打破可能会出现血栓形成或出血。

多个研究表明,在脑梗死急性期血浆 t-PA 水平降低,PAI-1 水平升高,表明急性脑梗死患者体内纤溶活性降低,更易形成血栓。在 TOAST 病因分型中只有 PAI-1 水平在心脏栓塞性卒中患者与大动脉粥样硬化性卒中患者中升高,在大动脉粥样硬化、心源性栓塞、小动脉闭塞类型中 t-PA 水平均没有显著差异。同时进展性脑梗死患者血浆 t-PA 水平比非进展脑梗死患者明显降低,而 PAI-1 水平较非进展脑梗死患者明显升高^[23,34-35]。卢波等人的研究也表明随着梗死面积增加,PAI-1 水平升高,t-PA 水平则相反,预后不良组较预后良好组 t-PA 水平降低,PAI-1 水平升高^[36]。Linfa 等人的研究显示 t-PA 缺乏症是预测能力较好的模型中 90 d 不良预后的重要独立预测因子^[37],但也有研究表明急性脑梗死组与对照组比较 t-PA 与 PAI-1 水平均升高,进展组较无进展组、预后不良组较预后良好组的 t-PA 与 PAI-1 水平均升高^[38-39]。与大部分研究显示的急性脑梗死患者的 t-PA 水平下降相反,其相关机制需进一步进行探索。

在临床上 r-tPA 应用于急性脑梗死溶栓治疗的技术是成熟的,且效果显著。t-PA 与 PAI-1 水平的检测有助于评估病情与判断预后,与其他凝血-纤溶指标联合运用可能会提高诊断、治疗的准确度。

3.4 急性脑梗死患者 PIC(纤溶酶-α2 抗纤溶酶复合物)水平变化及意义

纤溶系统的核心是纤溶酶,纤溶酶的生成标志着纤溶系统活性亢进,一旦纤溶酶形成,其特异性抑制剂(α2 纤溶酶

抑制剂)即和它结合形成复合物 PIC^[40]。故测定 PIC 水平可了解机体纤溶酶活性。

多个研究表明,在脑梗死急性期 PIC 水平显著升高,梗死体积大者的 PIC 水平明显高于腔隙性脑梗死者^[20,41-42]。有研究表明,只有在心源性栓塞脑梗死患者中急性期和亚急性期的血浆 PIC 水平比腔隙性脑梗死患者和健康对照组显著增高,其他分型脑梗死患者中并没有类似变化^[43]。关于急性脑梗死患者 PIC 的研究较少,目前研究成果比较老旧,需要进一步研究了解其在急性脑梗死患者中的诊断与预测价值。

3.5 急性脑梗死患者 D-二聚体水平变化及意义

D-二聚体来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,主要反映纤维蛋白溶解功能。在生理状态下机体内凝血和纤溶系统保持平衡,纤溶酶与抑制酶保持动态平衡。在病理状态下凝血与纤溶系统平衡被打破,凝血增强,纤溶系统激活,纤溶蛋白原降解产物增加,血浆 D-二聚体增加,其水平升高提示血栓在血管循环系统中形成,是急性血栓形成的敏感标志物^[44]。有研究发现,脑血栓形成与凝血系统及纤溶系统失衡有关^[45]。

早在 20 世纪 90 年代就有研究指出在动脉粥样硬化型急性脑梗死患者中 D-二聚体的增加,心源性血栓型急性脑梗死患者凝血标志物水平也显著升高^[20]。在诊断方面在急性脑梗死患者中 D-二聚体作为诊断标志物的 ROC 曲线下面积为 0.795^[7],诊断准确度为中等水平。D-二聚体作为诊断标志物,其灵敏度为 51%,特异度为 77%。

在预后方面在尿激酶溶栓治疗研究中患者 D-二聚体水平越高,溶栓后结局预后越差,表明 D-二聚体水平的动态测定可以预测尿激酶溶栓过程中急性脑梗死的早期预后^[46]。根据 NIHSS 评分和改良 Rankin 量表(mRS),评估急性脑梗死发生 30 d 后的得分,评分较高、预后较差患者入院时 D-二聚体水平明显高于评分较低、预后较好组,回归分析也表明 D-二聚体水平较高是预后不良的危险因素,其为不良结局的独立预测因子^[47]。但 Hirano 等人的研究表明,住院期间使用的 NIHSS 评分和出院时使用的 mRS 评分均未发现其与 D-二聚体水平有显著相关性^[48]。也有研究进行了更长时间的随访,随访半年后死亡患者的入院时 D-二聚体水平明显高于存活患者^[49]。黄攀等人的研究中随访时间平均 12 个月,主要观察终点事件指标为死亡、病残或复发,回归分析显示 D-二聚体水平是急性脑梗死预后不良的独立危险因素^[50]。

在嵇朋等人的研究中根据脑梗死面积、是否合并意识障碍、高血压病、死亡分别进行分析,结果表明急性脑梗死患者病情越重、脑梗死面积越大,血浆 D-二聚体水平越高^[51]。王璐等人的研究也表明,随着 NIHSS 评分和梗死灶面积的增加,D-二聚体水平平均越高^[44]。在 TOAST 分型方面相关研究显示心源性血栓型急性脑梗死患者血清 D-二聚体水平明显高于其他分型组^[52]。吴志勇等人的研究也显示急性心房颤动致脑梗死的死亡患者入院时血浆 D-二聚体水平显著高于生存者^[53]。

D-二聚体对于急性血栓形成是极其敏感的,且在血浆当

中 D-二聚体具有良好的稳定性、较高的敏感性及特异性,因此在急性脑梗死中可将 D-二聚体作为一个重要的判定指标,对脑梗死患者的诊断、病情严重程度及预后等进行判断。

3.6 急性脑梗死患者 FDP 水平变化及意义

FDP(纤维蛋白降解产物)是纤维蛋白原和纤维蛋白被血浆素分解后产生的降解产物,FDP 水平高低可反映体内纤溶活性的强度,其是综合反映纤溶亢进的指标,D-二聚体则是反映继发性纤溶的指标。FDP 通常与 D-二聚体一起作为纤溶标志物进行研究^[54]。

相关研究表明神经功能缺损程度越重、梗死灶越大的患者的 FDP 水平越高,从轻度组、中度组直至重度组 FDP 水平逐渐递增,表明急性脑梗死患者血浆 FDP 水平与其病情轻重存在明显的相关性^[55-56]。同时脑梗死的急性期 FDP 水平较健康人群组升高,恢复期其与对照组无明显差异,急性期 FDP 水平也明显高于恢复期^[57]。在 TOAST 分型方面与 CE(心源性血栓脑梗死)组比较,非 CE 组 FDP 水平始终显著低于 CE 组^[48]。有相关研究与其不符,冯选远的研究表明急性脑梗死患者 FDP 水平升高不明显,以 FDP 为诊断标志物的急性脑梗死患者 ROC 曲线下面积为 0.465,其诊断准确度为低等水平,作为诊断标志物,其灵敏度为 19%,特异度为 90%^[7,58]。

FDP 水平在急性脑梗死患者中明显升高,在恢复期逐渐下降,表明在急性脑梗死患者体内纤溶亢进情况逐渐改善。但由于抗凝或溶栓治疗导致的继发性纤溶状况可能仍然存在,如果 FDP 水平仍然升高,与 D-二聚体联合检测有助于判断纤溶亢进属于继发性还是原发性,如果两者水平都升高,就要考虑梗死出血性转化的发生,要严密注意此时病情的改变^[58]。

4 结束语

急性脑梗死在血小板、凝血-纤溶系统方面的血清学指标的研究层出不穷,vWF、TXA2 与 PGI2、D-二聚体、FDP、TM、TAT、t-PA 与 PAI-1、PIC 均是反映体内血小板、凝血抗凝及纤溶活性的指标,可以根据其水平对急性脑梗死患者做出诊断、评估病情严重程度、判断预后。但依靠单一的指标是不能充分诊断急性脑梗死,单一指标的诊断准确度、特异度和灵敏度都需要加强,关于血清指标联合对急性脑梗死进行病情评估和预后判断方面的研究较少,同时疾病血清学指标会因分型不同,也会随着病情变化而改变,关于分层分组、动态监测的多指标联合研究需要进一步探索,以便更好地评估病情、判断预后,早期进行干预与治疗。

参考文献

- [1] 慕鹏莺,牛向宏.阿托伐他汀联合阿司匹林对急性脑梗死患者脑血流及颈动脉粥样斑块的影响[J].安徽医学,2016,37(9):1124-1126,1127.
- [2] 刘泽霖,贺石林,李家增.血栓性疾病的诊断与治疗[M].北京:人民卫生出版社,2000,422-428.
- [3] Kozuda K, Kohriyama T, Nomllra E, et al. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke: Sequential

- change and differences in stroke subtype[J]. *Atherosclerosis*, 2002, 161(1):161-168.
- [4] Hu HT, Fen F, Ding MP. Effects of puerarin with aspirin on the markers of damaged vascular endothelial cells in patients with acute cerebral infarction[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2008, 33(23):2827-2829.
 - [5] 叶青跃, 程鹏飞, 周有利, 等. 急性脑梗死患者血小板聚集功能、血管性血友病因子、抗凝血酶及 D-二聚体测定的临床意义[J]. *安徽医药*, 2015, 19(2):309-310, 311.
 - [6] Andersson HM, Siegerink B, Luken BM, et al. High VWF, low ADAMTS13, and oral contraceptives increase the risk of ischemic stroke and myocardial infarction in young women[J]. *Blood*, 2012, 119(6):1555-1560.
 - [7] Shi DM, Xia T, Feng HX, et al. Evaluating the diagnostic value of vWF:Ag, D-D and FDP in patients with acute cerebral infarction using ROC curves[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(6):1573-1577.
 - [8] 徐丛荣, 魏建威, 郑登滋, 等. 血管性血友病因子与急性脑梗死的相关性研究[J]. *医学理论与实践*, 2016, 29(20):3450-3451.
 - [9] 王波, 王海英, 甘慧玲, 等. 瑞舒伐他汀对急性脑梗死患者血浆血管性假血友病因子和血栓调节蛋白水平的影响[J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(6):694-696.
 - [10] 徐颖. CD36、CD63 和血管性血友病因子与急性脑梗死的相关性研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2012.
 - [11] Pitto RP, Hamer H, Heiss-Dunlop W, et al. Mechanical prophylaxis of deep-vein thrombosis after total hip replacement-A randomised clinical trial[J]. *Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume*, 2004, 86B(5):639-642.
 - [12] 李武, 谢小兵. 急性脑梗死患者相关生化指标检测的临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(2):283-286.
 - [13] 马丽丽, 何蕴, 邢秀萍, 等. 急性脑梗死患者血清抗心磷脂抗体和血浆血栓烷 B₂-6-酮-前列腺素_{1α}含量变化及其相互关系的研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2006, 19(4):281-283.
 - [14] 朱新岭, 陈颖, 杨君君, 等. 丁苯酞对急性脑梗死患者血管内皮功能的影响[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2018, 26(6):65-68.
 - [15] 陈聪, 苏庆杰, 吴海荣, 等. 丁苯酞注射液联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(4):395-398.
 - [16] Zhang J, Yang J, Chang X, et al. Ozagrel for acute ischemic stroke: a meta-analysis of data from randomized controlled trials[J]. *Neurol Res*, 2012, 34(4):346-353.
 - [17] An GH, Sim SY, Jwa CS, et al. Thromboxane a₂ synthetase inhibitor plus low dose aspirin: can it be a salvage treatment in acute stroke beyond thrombolytic time window[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2011, 50(1):1-5.
 - [18] Wang Y, Mao L, Lin B, et al. The role of thromboxane A₂ receptor gene promoter polymorphism in acute cerebral infarction[J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2014, 26(5):309.
 - [19] Gulba DC, Barthels M, Westhoff-Bleck M. Increased thrombin levels during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1991, 83(3):937-944.
 - [20] Uchiyama S, Yamazaki M, Hara Y, et al. Alterations of platelet, coagulation, and fibrinolysis markers in patients with acute ischemic stroke[C]. 1997:535-541.
 - [21] Meng R, Li ZY, Ji X, et al. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113(5):380-386.
 - [22] 唐喜军, 田文芳, 金涛, 等. 急性脑梗死溶栓治疗中 F1+2、TAT 和 D-二聚体的研究[J]. *检验医学与临床*, 2007, 4(6):503-504.
 - [23] 邱丽君, 顾青, 汪维乐, 等. 急性脑梗死患者用药前后血浆生物分子的变化[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2007, 27(3):333-335.
 - [24] 窦红菊, 胡钧培, 邹丽芳, 等. 急性脑梗死患者血栓前体蛋白、凝血酶抗凝血酶复合物和 D-二聚体的检测及其临床意义[J]. *血栓与止血学*, 2004, 10(3):115-116.
 - [25] 杜鹏, 刘文静, 黄友敏, 等. 急性脑梗死患者血浆抵抗素和血栓调节蛋白含量变化的意义[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2009, 3(8):1363-1366.
 - [26] 张立中, 陈洪山, 华俊, 等. 血浆 D-二聚体、血栓调节蛋白联合检测对脑梗死患者的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(2):287-288.
 - [27] 马进, 夏海平, 马瑞. 急性脑梗死患者血浆内皮损伤标志物的变化及其临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(23):5851-5853.
 - [28] Zhang XP, Hu Y, Hong M, et al. Plasma thrombomodulin, fibrinogen, and activity of tissue factor as risk factors for acute cerebral infarction[J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 128(2):287-292.
 - [29] 纪蒙. 血栓调节蛋白与脑梗死面积的关系[J]. *山东医药*, 2010, 50(4):24-25.
 - [30] 于逢春, 翟艳玲, 刘艳, 等. 急性脑梗死患者血浆组织因子及血栓调节蛋白的研究[J]. *北京医学*, 2006, 28(4):196-198.
 - [31] Nomura E, Kohriyama T, Kozuka K, et al. Significance of serum soluble thrombomodulin level in acute cerebral infarction[J]. *European Journal of Neurology*, 2004, 11(5):329-334.
 - [32] 张琦. 探讨辅助检查急性脑梗死生物标志物的实用性[D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
 - [33] Yarnell JG, Sweetnam PM, Rumley A, et al. Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease: the caerphilly study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(1):271-279.
 - [34] Zunker P, Schick A, Padro T, et al. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in patients with acute ischemic stroke: Relation to stroke etiology[J]. *Neurol Res*, 1999, 21(8):727-732.
 - [35] 唐智敏. 进展性脑梗死患者血浆 t-PA 及 PAI-1 水平的变化及临床意义[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2010, 18(2):110-112.
 - [36] 卢波, 韩莉, 吕志昆, 等. 急性脑梗死患者血清炎症因子、t-PA、PAI-1 变化规律及其意义[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(09):906-909.
 - [37] Linfante I, Starosciak A K, Walker G R, et al. Predictors of poor outcome despite recanalization: a multiple regression analysis of the NASA registry[J]. *Journal of Neuro Interventional Surgery*, 2016, 8(3):224-229.
 - [38] 王禹, 李秀娥, 赵曼, 等. 急性脑梗死患者的 NT-proBNP 和 Hcy 及部分凝血纤溶指标变化的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(3):89-91.
 - [39] 王宽红. 探讨急性脑梗死患者凝血纤溶指标与预后的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(10):73-75.
 - [40] Ikeda M, Kan-No H, Hayashi M, et al. Predicting perioperative venous thromboembolism in Japanese gynecological patients

[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89206.

[41] 沈仙娣, 方晶, 严为宏. 脑梗死急性期血栓调节蛋白、纤溶酶-抗纤溶酶复合物变化与内皮细胞损伤[J]. 中国临床康复, 2004, 8(19): 3788-3789.

[42] 刘建荣, 王桥根, 王学峰. 脑梗死患者急性期血浆纤维蛋白溶解标志物的变化[J]. 诊断学理论与实践, 2004, 3(2): 120-121.

[43] Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S. Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke[J]. Blood Coagulation&Fibrinolysis An International Journal in Haemostasis&Thrombosis, 1993, 4(5): 707.

[44] 王璐, 钟琪, 毕晓莹. 急性脑梗死患者 Hcy, ox-LDL, D-二聚体的表达水平及意义[J]. 安徽医学, 2018, 39(10): 1268-1271.

[45] 何蕴, 马丽丽, 邢秀萍. 进展性脑梗死急性期纤维蛋白原和纤溶指标的动态变化及其意义[J]. 血栓与止血学, 2003, 9(3): 129-130.

[46] Ran Meng, Xuming Ji, Baoyu Li, et al. Dynamical level of plasma F1+2 and D-dimer in patients with acute cerebral infarction during intravenous urokinase thrombolysis[J]. Neurological Research, 2009, 31(4): 367-370.

[47] Wang J, Ning RZ, Wang YP. Plasma D-dimer Level, the Promising Prognostic Biomarker for the Acute Cerebral Infarction Patients[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2016, 25(8): 2011-2015.

[48] Hirano K, Takashima S, Dougu N, et al. Study of hemostatic biomarkers in acute ischemic stroke by clinical subtype[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2012, 21(5): 404-410.

[49] Rui W, Yamin W, Junfang T. Levels of plasma N-terminal pro-

brain natriuretic peptide and D-dimer on the prognosis of patients with acute cerebral infarction[J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2018, 34(4): 855-858.

[50] 黄攀, 何晓英. D-二聚体、P 选择素联合检测对急性脑梗死病情及预后判断的价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(24): 5909-5911.

[51] 嵇朋, 杨佳蕾, 李小刚. 血浆 N 末端 B 型钠尿肽前体和 D-二聚体对急性脑梗死患者预后影响的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(10): 1058-1061.

[52] 张卓, 陶伟, 王俊虎. 急性脑梗死患者 TOAST 分型与血清同型半胱氨酸和 D-二聚体水平的关系[J]. 心脑血管病防治, 2018, 18(5): 423-424, 427.

[53] 吴志勇, 肖瑾, 刘兵荣, 等. 血浆 D-二聚体在心源性脑梗死患者中的表达[J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13(11): 601-604.

[54] 余国庆, 岳峰, 杨炜炜. 急性脑梗死患者检测胱抑素 C、D-二聚体、纤维蛋白原及纤维蛋白(原)降解产物的意义[J]. 现代实用医学, 2014, 26(4): 400-401.

[55] 徐革. 血浆 D-二聚体和纤维蛋白原降解产物在急性脑梗死患者中的检测意义[J]. 河北医药, 2014, 36(8): 1163-1165.

[56] 荀顺芹. 血浆 D-二聚体和纤维蛋白原降解产物检测在急性脑梗死患者中的临床意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(14): 63-64.

[57] 李朝. 纤维蛋白原降解产物和血浆 D-二聚体在急性脑梗死患者中的检测意义[J]. 中国当代医药, 2012, 19(14): 91-91.

[58] 冯红选. 血管性血友病因子抗原、D-二聚体、纤维蛋白原降解产物与急性脑梗死的相关研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2013.

(2019-04-16 收稿)

(上接第 753 页)

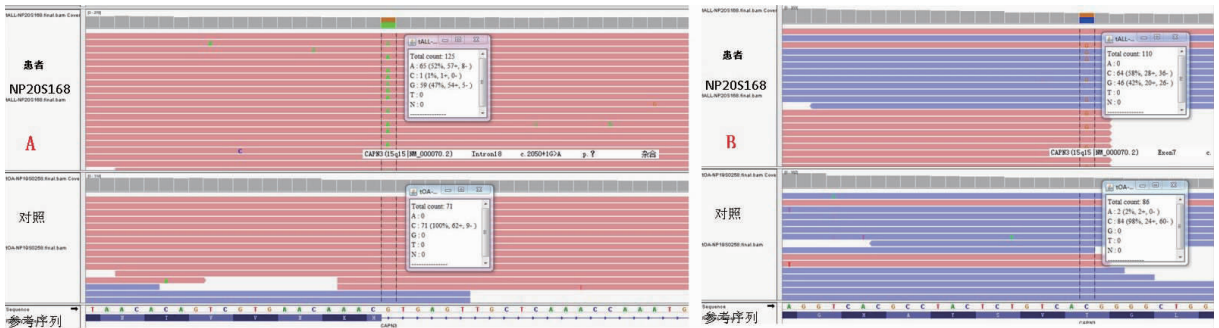


图2 A 为 CAPN3(15q15|NM_000070.2) Intron18 c. 2050 + 1G>A p. 杂合; B 为 CAPN3(15q15|NM_000070.2) Exon7 c. 1016C>G p. (Thr339Arg) 杂合

无相关文献报道。

该患者基因检测发现 CAPN3 基因 2 个突变位点, 其中 CAPN3(15q15 |NM_000070.2) Intron18 c. 2050 + 1G>A p. 为剪接突变, 预计会使 mRNA 剪接发生改变, dbSNP147 数据库有收录(rs768374736)。该变异为致病变异。CAPN3 (15q15 |NM_000070.2) Exon7 c. 1016 C > G p. (Thr339Arg) 为错义突变(预计会使所编码的蛋白质第 339 位的氨基酸残基由 Thr 变为 Arg)。检索相关数据库未见该基因突变致病的相关文献报道, 生物信息学软件预测其有致

病可能。LGMD2A 发病高峰年龄为 6~18 岁, 病情进展缓慢, 通常于发病 10~30 年后丧失行走能力, 且心脏少累及。该患者 29 岁起病, 发病 2 年既已出现行走能力丧失, 四肢及臀肌萎缩明显, 心脏累及, 较既往报道 LGMD2A 发病年龄晚, 病情进展快。考虑 CAPN3 双位点突变, 且存在协同作用, 加速病情进展, 检索相关文献尚未见报道, 有待进一步研究证实。该病目前无有效治疗方法, 肢体功能锻炼可延缓疾病进展、改善临床症状。

(2019-03-03 收稿)