

· 临床研究 ·

110 例静止性脑梗死患者血管内皮损伤及凝血、抗凝血指标的变化

罗春梅¹, 晏宁²

(1. 重庆市永川区人民医院神经内科 402160; 2. 重庆市第三人民医院神经内科 400014)

摘要:目的 观察静止性脑梗死(SCI)患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)、血管内皮损伤及凝血、抗凝血指标的变化。方法 年龄大于或等于 50 岁的 110 例 SCI 患者和 50 例对照组,抽取空腹静脉血,分别检测血浆 Hcy、血管性血友病因子(vWF)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原活性(PA)、凝血酶活性(TA)、抗凝血酶Ⅲ活性(AT-Ⅲ:A)和血浆蛋白 C 活性(PC:A)等。结果 SCI 组患者血浆 Hcy $[(14.42 \pm 4.90) \mu\text{mol/L}]$ 显著高于对照组 $[(9.79 \pm 2.51) \mu\text{mol/L}]$;血浆 vWF 水平 $[(128.36 \pm 28.92)\%]$ 显著高于对照组 $[(68.29 \pm 27.37)\%]$, $P < 0.001$;APTT 和 TT 较对照组明显缩短($P < 0.001$),而 PT 两组间差异无统计学意义($P > 0.05$);FIB 含量明显高于对照组($P < 0.001$);PA 和 TA 明显高于对照组,而 AT-Ⅲ和 PC 活性则显著低于对照组($P < 0.001$)。结论 血浆 Hcy、血管内皮损伤及凝血、抗凝血系统功能失调等异常改变是 SCI 发生的危险因素。

关键词:静止性脑梗死;同型半胱氨酸;血管性血友病因子;纤维蛋白原;抗凝血酶-Ⅲ

中图分类号:R743.33

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2009)24-3149-02

Changes of homocystine, endothelial cell damage, blood coagulation and anticoagulation indexes in patients with silent cerebral infarction

LUO Chun-mei¹, YAN Ning²

(1. Department of Neurology, Yongchuan District People's Hospital, Chongqing 402160, China;

2. Department of Neurology, Chongqing Third People's Hospital, Chongqing, 400014 China)

Abstract: Objective To study the changes of homocystine(Hcy), endothelial cell damage, blood coagulation and anticoagulation indexes in the patients with silent cerebral infarction (SCI). **Methods** Hcy was determined by fluorometry in 110 patients with SCI and 50 cases over 50 years old in control group. The enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the serum level of von Willebrand factor (vWF). The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), prothrombin activity (PA), thrombin activity (TA), antithrombin Ⅲ activity (AT-Ⅲ:A) and protein C activity (PC:A) were also measured in both groups. **Results** Compared with the control group, the levels of Hcy and vWF were significantly higher in the patients with SCI ($P < 0.001$). APTT and TT were markedly shorter in SCI group than those in the control group ($P < 0.001$), but PT had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The concentration of FIB was significantly higher in SCI group than that in the control group ($P < 0.001$). PA and TA were significantly increased, but the activities of AT-Ⅲ and PC were markedly decreased as compared with those in the control group ($P < 0.001$). **Conclusion** Hcy, endothelial cell damage and hypercoagulation states caused by coagulation and anticoagulation dysfunction are risk factors of SCI.

Key words: silent cerebral infarction; Homocystine; von Willebrand factor; fibrinogen; antithrombin Ⅲ

脑梗死是脑卒中的常见类型,约占脑卒中的 70%以上,以急性或亚急性起病、不同程度的偏瘫、偏身感觉障碍、失语、偏盲、意识改变或惊厥等为主要临床表现。随着 CT 和 MRI 等影像学检查的普及,发现一些患者脑部虽存在梗死病灶但并无临床症状出现,称为静止性脑梗死(silent cerebral infarction, SCI)或无症状性脑梗死。有研究表明,血浆高同型半胱氨酸血症(Hcy)、血管内皮损伤和高凝状态等与 SCI 密切相关^[1-9]。本文通过检测 SCI 患者血浆 Hcy、血管性血友病因子(vWF)及几种主要凝血、抗凝血指标,探讨血管内皮损伤及凝血、抗凝血指标与 SCI 的关系。

1 临床资料

1.1 一般资料 SCI 组共 110 例,男 69 例,女 41 例,年龄 50~77 岁,平均 (57.3 ± 10.4) 岁,为 2003 年 1 月至 2008 年 12 月 2 所医院的门诊和住院患者,全部经头颅 CT 或 MRI 检查证实。110 例 SCI 患者中有高血压者 69 例(67.2%)、冠心病 52 例(47.3%)、有心肌梗死病史者 36 例(32.7%)、糖尿病 47 例(42.7%)。经常头痛者 66 例(60%)、头痛伴头晕 89 例(80.9%)。入选标准:(1)过去无脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)病史;(2)神经系统检查无局灶定位体征;(3)肝、肾功能正常;(4)近期未服用任何影响凝血系统功能的药物;(5)经头

颅 CT 或 MRI 检查证实有梗死灶。对照组 50 例,男 28 例,女 22 例,年龄 50~76 岁,平均 (56.2 ± 11.8) 岁,选自 2 所医院正常健康体检者,除头颅 CT 或 MRI 检查未发现脑梗死灶外,其余入选标准同 SCI 组。SCI 组和对照组的性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组除 5 例体检时发现血压偏高外无其他疾病。

1.2 检测方法 两组均在清晨空腹采集肘静脉血 6mL,注入枸橼酸钠抗凝试管中,3 000r/min 离心 10min,取上清液备用。

1.2.1 血浆 Hcy 测定 应用荧光偏振免疫测定法(FPIA),以 AXSYM 全自动免疫分析仪进行测定。

1.2.2 血浆 vWF 测定 用火箭电泳法测定 vWF,试剂盒由上海太阳生物技术公司提供。

1.2.3 凝血指标的检测 用 Thrombotimer 4 自动凝血仪及配套试剂测定凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)指标。凝血酶原活性(PA)及凝血酶活性(TA),用发色底物法进行测定,试剂由上海太阳生物技术公司提供。

1.2.4 抗凝血指标的检测 用发色底物法分别测定抗凝血酶Ⅲ活性(AT-Ⅲ)和血浆蛋白 C 活性(protein C activity, PC)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计软件作计量资料的显

表 1 两组凝血及抗凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	凝血指标				抗凝血指标			
		PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	PA(μ g/mL)	TA(u/mL)	AT-III : A(%)	PC : A(%)
SCI 组	110	14.3 \pm 2.7	25.6 \pm 8.2	9.1 \pm 1.7	4.7 \pm 2.2	250.2 \pm 24.2	0.6 \pm 0.1	110.1 \pm 9.9	87.6 \pm 11.9
对照组	50	14.9 \pm 3.0	37.8 \pm 9.4	15.3 \pm 2.7	2.5 \pm 1.3	199.3 \pm 19.5	0.2 \pm 0.1	190.6 \pm 18.4	146.7 \pm 14.8
P		>0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

著性分析,各计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血浆 Hcy 检测结果 对照组血浆 Hcy 水平为(9.79 \pm 2.51) μ mol/L,SCI 组血浆 Hcy 为(14.42 \pm 4.90) μ mol/L。SCI 组血浆 Hcy 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 血浆 vWF 检测结果 SCI 组 vWF 含量为(128.36 \pm 28.92)%,显著高于对照组[(68.29 \pm 27.37)%],差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.3 凝血及抗凝血指标检测结果 SCI 组 APTT、TT 明显缩短,差异有统计学意义($P < 0.001$),而两组间 PT 差异无统计学意义($P > 0.05$);反映凝血活性的 FIB、PA 及 TA 均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$);而抗凝血活性则明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 1。

3 讨 论

SCI 是脑梗死的一种常见类型,是指患者既往无脑卒中病史、无明确神经系统损害的定位体征,而因其他症状就医时由头部影像学检查“意外”发现脑梗死病灶,或由尸检发现脑梗死病灶。SCI 又因梗死病灶的部位不同分腔隙性梗死、皮质性梗死和分水岭梗死等亚型。这些梗死灶因梗死体积较小或病灶位于脑的运动、感觉、语言功能区等以外的脑区(或称静区)则患者可无临床症状和体征。随着影像学的发展和 CT、MRI 普及应用,CT 诊断的 SCI 约占缺血性卒中的 10%~38%,而 MRI 的阳性率可高达 47%。SCI 患者并非完全没有临床症状,如能仔细询问病史,多数患者是有症状的,如头痛、头晕、肢体麻木、记忆力下降、睡眠障碍、头外伤、精神异常,或其他症状和疾病,其中头痛伴头晕发病率较高。SCI 的致病危险因素和发病机制等与有症状脑梗死基本相同,有报道称 SCI 更常见于高血压、心脏病和糖尿病等患者^[4-5]。

本组资料显示,在 110 例 SCI 中 60% 患者经常头痛,头痛伴头晕者占 80.9%,67.2% 患者有高血压,42.7% 患者有糖尿病,冠心病占 47.3%,有心肌梗死病史者占 32.7%,80.0% 患者有心脏疾病。高血压和糖尿病是动脉粥样硬化形成的主要危险因素,心脏病变特别是冠心病、心瓣病等是导致脑梗死的栓子来源。当心源性栓子进入脑部血管会产生多种临床症状,如停留在脑静区的血管内则无临床症状和体征。这些卒中危险因素又常合并血管内皮损伤、凝血和抗凝血功能异常。

Hcy 是一种含硫氨基酸,具有直接引起血管内皮损伤、促进氧化 LDL 形成、血小板聚集等作用而促发动脉粥样硬化的发生,是引起心脑血管不良事件的独立危险因素^[2]。本组 SCI 患者血浆 Hcy 较对照组明显升高($P < 0.01$),说明 Hcy 参与了动脉粥样硬化的形成。有研究表明,当体内 Hcy 代谢紊乱、浓度升高就会形成同型半胱氨酸硫基内酯,可与低密度脂蛋白形成复合体,随后被巨噬细胞吞噬,形成堆积动脉粥样硬化斑块上的泡沫细胞。而且,Hcy 还可自发氧化,形成超氧化物和过氧化氢,这些产物会导致内皮细胞的损伤和低密度脂蛋白的氧化,并可造成血管平滑肌持续性的收缩,引起缺氧,从而加速动脉粥样硬化的过程。不仅如此,Hcy 自发形成的硫基内酯化合物,可以和反式视黄酸共同引起血小板的凝集,与此同时,同

型半胱氨酸硫基内酯还可引起血栓素(TXB₂)以及 PGF_{1 α} R 的形成。这样就会促进血凝块的形成,从而引起临床上常见的梗塞性疾病。这在动物实验中也得到了验证。本组 SCI 患者血浆 Hcy 较对照明显升高($P < 0.01$),说明 Hcy 参与了动脉粥样硬化的形成。Hcy 与 vWF 等血管内皮损伤因子一起加速了血管壁损伤。

本文结果显示 SCI 组 vWF 含量明显高于对照组,表明 SCI 患者确实存在血管内皮细胞的损伤。vWF 是一种多聚糖蛋白,主要由血管内皮细胞合成并储存于 Weibel-Palade 小体中。内皮细胞结构和功能正常时血浆 vWF 含量不多,当血管内皮细胞受损时含量增高并释放入血,因此,vWF 是反映血管内皮受损的分子标志物^[2]。vWF 测定主要用于血管性血友病的诊断和鉴别诊断。vWF 升高见于剧烈运动、怀孕中后期、心肌梗死、心绞痛和脑血管病变等。血管内皮细胞损伤和血小板活化是两个互为因果、相互促进的病理生理过程,是血栓性疾病发生、发展的触发始动环节^[6-7]。

有研究报道脑梗死患者存在凝血功能异常。本文结果显示,SCI 组 APTT 和 TT 较对照组明显缩短($P < 0.001$),FIB 含量明显高于对照组($P < 0.001$),PA 和 TA 明显高于对照组,而 AT-III 和 PC 活性则显著低于对照组($P < 0.001$)。两组间 PT 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。这与文献报道一致,说明 SCI 患者存在凝血和抗凝血机制异常。

血液凝固过程一般被分为内源性凝血途径和外源性凝血途径(其中包括凝血的共同途径),PT 是反映外源性凝血途径功能的指标,而 APTT 则是反映内源性凝血途径功能的指标。SCI 患者 PT 与对照组相比无差异,而 APTT 较对照组明显缩短,提示 SCI 的发生主要与内源性凝血因子有关。

TT 主要是反映体内 FIB 水平及肝素样抗凝物质^[9-10]。FIB 既是一种凝血因子,也是一种炎性标记物,它具有沉积于血管壁中促进动脉硬化及刺激平滑肌细胞增生迁移的作用,还可增加血小板聚集性,增加血黏度,促进血栓的形成。本文结果显示 SCI 患者 TT 缩短,FIB 水平显著高于对照组,说明 FIB 含量增高和活性增强,FIB 血症也是 SCI 的危险因素。最近的研究表明,在脑梗死早期 FIB 已持续升高^[8]。

PA 和 TA 是反映凝血功能的指标,而 AT-III 和 PC 活性是反映抗凝血功能的指标。已有研究显示脑梗死患者外周血浆中存在 AT-III 和 PC 活性降低所致的高凝状态^[9]。本文结果显示,SCI 患者 PA 和 TA 增强,而 AT-III 和 PC 活性则显著降低,提示 SCI 患者体内也处于高凝状态。凝血和抗凝血系统功能的失调,与 SCI 的发生密切相关。

脑梗死的致病危险因素繁多,致病机制复杂。本文资料显示,SCI 组患者血浆 Hcy、vWF、FIB、PA 和 TA 显著高于对照组,APTT 和 TT 较对照组明显缩短,AT-III 和 PC 活性则显著低于对照组,而 PT 两组间差异无统计学意义。表明 SCI 患者不仅存在血管内皮细胞的损伤,也存在凝血和抗凝血系统功能失调导致的高凝状态。血浆 Hcy 与 vWF 升高均能导致血管内皮损伤促进动脉粥样硬化形成,加重心脑血管损伤和器官功能障碍,而心源性栓子和颅外大动脉软性斑块脱落进入脑部正是栓塞性脑梗死的病因。凝血、抗凝血系统(下转第 3152 页)

2.2 两组躯体症状比较 治疗前两组比较躯体症状差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后研究组在躯体症状的各方面均有显著减轻,疗效比对照组好,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组不良反应比较 治疗后两组评分见表 4。

表 4 两组治疗后 TESS 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

治疗时间	研究组	对照组	t	P
治疗后 2 周	8.23±1.57	8.37±2.11	0.587	>0.05
治疗后 4 周	6.42±2.03	6.13±1.92	0.896	>0.05
治疗后 8 周	4.06±1.12	4.32±1.83	1.022	>0.05

3 讨论

抑郁症是精神科常见的疾病,有资料显示其患病率为 2%~3%,同时也是自杀的高危人群^[2]。老年抑郁症患者常伴有明显的躯体症状,往往会加重患者的抑郁,使患者治疗依从性差,增加治疗的难度。如何在传统的抗抑郁治疗基础上改善患者的躯体症状,从而提高老年抑郁症的治愈率,这是目前学者们探讨的问题。

抑郁症的发病机制,传统上认为是突触间隙 5-HT 和 NE 浓度的降低导致患者情绪抑郁和一系列躯体症状。目前多用抗抑郁剂治疗,如三环类(TCA)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、特异性去甲肾上腺素和 5-羟色胺能抗抑郁剂(NaSSA)、选择性 5-羟色胺及去甲肾上腺素双重回吸收抑制剂(SNRIs)等,他们主要是阻断 5-HT 和 NE 的重吸收或激活他们的受体,从而达到抗抑郁的效果^[3]。西肽普兰在所有 SSRIs 中对 5-HT 具有相对高的选择性,而对其他受体无选择性或选择性较弱,可以缓解抑郁和焦虑,不良反应也较小^[4],比较适合用于老年人^[5]。但是在使用过程中发现对于伴有躯体症状的抑郁患者来讲,往往情绪有好转,而躯体症状效果欠佳,特

别对于老年患者,躯体症状的存在常导致病情反复波动。有学者认为躯体症状的存在可能与中脑边缘系统多巴胺功能失调及低下有关^[6]。舒必利选择性作用于 D_2 受体,对 D_1 、 D_3 、 D_4 受体也有作用,具有精神镇定、振奋双重作用及情感激活作用^[7]。

在本研究中,西肽普兰合并舒必利治疗伴有躯体症状老年抑郁症疗效较为显著,特别是躯体症状改善方面优于单用西肽普兰,两组不良反应比较无统计学意义。因此,西肽普兰合并舒必利治疗伴有躯体症状老年抑郁症具有一定临床意义。

参考文献:

- [1] 于欣. 老年抑郁症的研究现状[J]. 中华精神科杂志, 1996,29(3):181.
- [2] 李玉焕,高安民,孟祥军. 西肽普兰合并奥氮平治疗伴躯体障碍抑郁症的对照研究[J]. 山东精神医学,2007,20(2):92.
- [3] 谭新国,李会香,杜志广,等. 西肽普兰和阿米替林治疗老年抑郁症的对照研究[J]. 山东精神医学,2004,17(4):202.
- [4] 张代江. 西肽普兰与阿米替林对老年抑郁症患者生活质量影响的对比研究[J]. 重庆医学,2008,37(11):1207.
- [5] 李娜,刘芳,许秀峰. 西肽普兰与帕罗西汀治疗抑郁症的对照研究[J]. 山东精神医学,2005,18(2):91.
- [6] Fontaine R, Ontiveros A, Elie R, et al. A double-blind comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in major depression[J]. Clin Psychiatry,1994,55(6):234.
- [7] 何伋,路英智,刘同顺,等. 精神病学[M]. 3 版. 北京:中国药理学出版社,2000:1067.

(收稿日期:2009-05-16 修回日期:2009-06-01)

(上接第 3150 页)

功能失调导致的高凝状态也促进心脏和大动脉的血栓形成,是脑梗死和 SCI 发生的重要危险因素。SCI 的治疗和预防要兼顾抗血小板及抗凝治疗,同时也要保护和改善血管内皮功能、降低血浆 Hcy 水平。因此,对有这些疾病但无卒中史和卒中临床表现的患者特别是中老年患者应加强定期随访和检查,严格控制致病危险因素,预防有症状性脑梗死或多发性脑梗死或血管性痴呆的发生。

参考文献:

- [1] 丁旭东,张贵斌,罗韵文,等. 血浆同型半胱氨酸与缺血性进展性脑卒中的相关研究[J]. 疑难病杂志,2007,2(1):106
- [2] 刘祥琴,刘小琦,蒋萍,等. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者血浆硫化氢与同型半胱氨酸水平的变化及意义[J]. 中华医学杂志,2008,88(32):2246.
- [3] Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia[J]. FEBS Lett,2006,580(13):2994.
- [4] 牛琦,杨期东,刘运海,等. 337 例无症状性脑梗死的临床分析[J]. 临床神经病学杂志,2004,17(1):56.
- [5] 郎森阳. 无症状脑梗死的部位和类型[J]. 中国实用内科杂志,2001,21(11):646

- [6] Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Silent cerebral infarction is associated with hypercoagulability, endothelial cell damage, and high Lp(a) levels in elderly Japanese[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,1996,16(6):734.
- [7] 殷华勇,赵雁翎,黄江兵. 老年高血压并脑梗死患者血浆 hs-CRP 及 vWF 分析[J]. 中国热带医学,2006,6(7):828.
- [8] 邓娟,周华东,王延江,等. 脑梗死规范化诊疗程序的应用[J]. 重庆医学,2008,37(7):724.
- [9] Mori D, Yano K, Tsubota K, et al. Simulation of platelet adhesion and aggregation regulated by fibrinogen and von Willebrand factor[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(1):108.
- [10] Shenhar-Tsarfaty S, Ben Assayag E, Bova I, et al. Persistent hyperfibrinogenemia in acute ischemic stroke/ transient ischemic attack (TIA)[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(2):169.
- [11] Haapaniemi E, Tatlisumak T, Soenne L, et al. Natural anticoagulants (antithrombin-III, protein C, and protein S) in patients with mild to moderate stroke[J]. Acta Neurol Scand,2002,105(1):107.

(收稿日期:2009-05-13 修回日期:2009-07-01)