

• 临床检验研究论著 •

血浆胱抑素 C、同型半胱氨酸、D-二聚体及超敏 C 反应蛋白检测在急性脑梗死诊治中的临床应用

陈 涛¹, 王一萍^{2△}, 王应良², 杨 椿¹

(1. 甘肃省嘉峪关市第二人民医院检验科, 甘肃嘉峪关 735100;

2. 甘肃省康复中心医院检验科, 甘肃兰州 730000)

摘要:目的 探讨急性脑梗死(ACI)患者血浆胱抑素 C(Cys C)、同型半胱氨酸(Hcy)、D-二聚体、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的浓度变化及其临床意义。方法 选择 50 例 ACI 患者作为 ACI 组, 46 例健康体检者作为对照组。采用日立 7100 全自动生化分析仪及 SYSMEX CA-510 全自动凝血分析仪检测 Cys C、Hcy、hs-CRP、D-二聚体浓度。结果 ACI 组患者血浆 Cys C、Hcy、hs-CRP、D-二聚体浓度均明显高于对照组($P < 0.05$)。大面积梗死组患者血浆 Cys C、Hcy、hs-CRP、D-二聚体浓度明显高于中等面积及小面积梗死组($P < 0.05$)。结论 血浆 Cys C、Hcy、hs-CRP、D-二聚体浓度与 ACI 的发生、发展密切相关。

关键词: 脑梗死; 半胱氨酸; 嘧啶二聚物; C 反应蛋白质; 胱抑素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.23.029

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)23-3168-02

Clinical application of plasma cystatin C, homocysteine, D-dimer and high-sensitivity C-reactive protein detection in diagnosis and treatment of acute cerebral infarction

Chen Tao¹, Wang Yiping^{2△}, Wang Yingliang², Yang Chun¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Jiayuguan, Jiayuguan, Gansu 735100, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Gansu Central Hospital of Rehabilitation, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of plasma cystatin C(Cys C), homocysteine(Hcy), D-dimer, and hypersensitive C-reactive protein(hs-CRP) concentration of patients with acute cerebral infarction(ACI) and their clinical significance. **Methods** 50 patients with ACI served as ACI group and 46 healthy people as control group. Hitachi 7100 automatic biochemical analyzer and SYSMEX CA-510 automatic coagulation analyzer were adopted to detect Cys C, Hcy, hs-CRP, D-dimer concentration. **Results** The concentration of Cys C, Hcy, hs-CRP, D-dimer of patients in ACI group were all markedly higher than those in control group($P < 0.05$). The concentration of Cys C, Hcy, hs-CRP, D-dimer of patients with large area of infarction were obviously higher than those with medium and small area of infarction($P < 0.05$). **Conclusion** Plasma Cys C, Hcy, hs-CRP, D-dimer concentration are closely related to ACI occurrence and development.

Key words: brain infarction; cysteine; pyrimidine dimers; C-reactive protein; cystatin

急性脑梗死(ACI)是因为血栓堵塞脑动脉血管引起的一种疾病,其发病率高、致残率高、病死率高而越来越受到人们的重视。大部分脑梗死是由于急性血栓形成或其他部位的血栓转移,导致局部脑血管闭塞,因此,早诊断、早溶栓是治疗本病的关键。虽然 CT 和 磁共振成像(MRI)对脑梗死的确诊有决定性意义,但设备昂贵,难于在中、小型医院普及和开展;另一方面,CT 和 MRI 对脑梗死的预测作用有限。因此,探寻一些简单易行、费用低廉,对脑梗死的预防、诊断和病情进展监测有价值的检测方法,对脑梗死的防治有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 10 月至 2013 年 1 月本院脑系科住院的 ACI 患者 50 例,将其作为 ACI 组,其中,男 36 例,女 14 例;年龄 45~85 岁,平均 60.7 岁。入选病例均符合 1995 年全国第 4 届脑血管病会议通过的诊断标准,并在治疗前行头颅 CT 检查明确诊断。大面积梗死 21 例、中等面积梗死 12 例、小面积梗死 17 例。所有患者均排除凝血功能异常,急性感染性疾病,肝、肾疾病。将 80 例排除心、脑血管疾病的肝、肾功能正常的健康体检者作为对照组,其中,男 46 例,女 34 例,平均 59.4 岁。

1.2 检测方法 患者均于清晨空腹抽取静脉血 2 管,1 管用促凝剂加分离胶真空采血管取血 5 mL,分离血清,采用日本日立 7100 全自动生化分析仪检测胱抑素 C(Cys C)、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血糖、血脂、肝功能及肾功能, Cys C 采用颗粒增强透射免疫比浊法, Hcy 采用循环酶法, hs-CRP 用乳胶增强免疫比浊法测定, 血糖、血脂、肝功能及肾功能采用常规方法,试剂盒、校准品及质控品均由浙江伊利康生物技术有限公司提供。另 1 管为 D-二聚体,用柠檬酸钠真空采血管(样本 1.8 mL,抗凝剂 0.2 mL),以 3 000 r/min,离心 10 min。1 h 内上机测定。D-二聚体含量的检测采用乳胶免疫比浊法,采用日本 SYSMEX CA-510 全自动凝血分析仪检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

ACI 组患者血浆 Cys C、Hcy、hs-CRP、D-二聚体浓度均明显高于对照组($P < 0.05$),见表 1。大面积梗死组患者血浆 Cys C、Hcy、hs-CRP、D-二聚体浓度明显高于中等面积及小面

脑梗死组($P<0.05$),见表 2。

表 1 ACI 组及对照组患者血浆 Cys C、Hcy、hs-CRP、D-二聚体浓度的比较

组别	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	Cys C (mg/L)	hs-CRP (mg/L)	D-二聚体 (mg/L)
ACI 组	21.32 $\pm$ 6.87*	1.12 $\pm$ 0.36*	19.87 $\pm$ 10.65*	1.92 $\pm$ 1.71*
对照组	10.12 $\pm$ 3.98	0.82 $\pm$ 0.15	4.87 $\pm$ 1.46	0.82 $\pm$ 0.39

*: $P<0.05$,与对照组比较。

表 2 不同脑梗死面积患者血浆 Cys C、Hcy、hs-CRP、D-二聚体浓度的比较

组别	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	Cys C (mg/L)	hs-CRP (mg/L)	D-二聚体 (mg/L)
大面积脑梗死组	28.45 $\pm$ 8.97	2.12 $\pm$ 0.46	25.67 $\pm$ 11.4	3.24 $\pm$ 2.57
中等面积脑梗死组	21.23 $\pm$ 7.65	1.53 $\pm$ 0.34	18.32 $\pm$ 8.97	2.23 $\pm$ 1.24
小面积脑梗死组	16.54 $\pm$ 5.42*	1.17 $\pm$ 0.41*	13.56 $\pm$ 6.02*	1.87 $\pm$ 1.41*

*: $P<0.05$,与大面积脑梗死组比较。

3 讨 论

Hcy 是氨基酸代谢过程的一个重要中间产物。近年来大量研究均表明,血中 Hcy 浓度超标可直接损伤神经血管,引发动脉硬化,是导致心、脑血管疾病的独立危险因素^[1],Hcy 导致脑血管病的机制包括:(1)内皮毒性作用。内皮毒性作用是通过产生超氧化物及过氧化物,损伤血管内皮细胞,尤其合并高血压时更易受损,Hcy 能够让 3/4 的高血压患者脑卒中的死亡风险增加 12 倍。(2)刺激血管平滑肌细胞增生。Hcy 可直接诱导血管平滑肌细胞增殖。(3)致血栓作用。Hcy 还改变凝血因子功能,破坏正常凝血机制,促进血小板黏附和聚集,增加血栓形成。(4)Hcy 可促进脂质沉积于动脉壁,使泡沫细胞增加,还可改变动脉壁糖蛋白分子纤维化结构,促进斑块钙化,从而加速动脉粥样硬化的过程。随着 Hcy 水平的增高,发生脑梗死的危险性 & 严重程度增加。本研究结果表明,ACI 组患者血浆 Hcy 水平较对照组高,并随梗死面积的增大和病情的加重,Hcy 水平逐渐升高,与文献^[2]报道一致。由此可见,Hcy 对 ACI 患者病情严重程度的评估具有重要意义,同时对 ACI 患者的临床诊疗具有积极意义。

ACI 是常见的高凝性疾病,其生理过程是凝血和纤溶的异常变化。D-二聚体作为交联纤维蛋白的特异性降解产物,其血液浓度增高反映继发纤溶活性增强,可作为体内高凝状态和纤溶亢进的特异性分子标志物,是惟一直接反映凝血酶和纤溶酶生成的理想指标,是血栓被溶解的直接证据^[3]。研究已证实,D-二聚体与静脉血栓的发生密切相关,在 ACI 时,检测 D-二聚体浓度的变化,不仅对血栓性疾病的诊断具有重要意义,而且可作为 ACI 溶栓治疗疗效判断的实验室指标^[4]。资料还显示,D-二聚体的水平可以间接反映脑梗死病灶的大小,有助于判断病情,估计预后^[5]。本研究结果表明,ACI 组患者血浆 D-二聚体水平较对照组明显增高,并随梗死程度的加重,D-二聚体水平也逐渐升高,与报道一致。因此,D-二聚体测定因其可操作性强、简单、快速、易行对 ACI 的早期诊断、脑梗死严重程度的评估及溶栓治疗疗效判断和预后有极其重要的作用。

hs-CRP 在正常情况下以微量形式存在于健康人血液中,当机体受到炎症刺激时,hs-CRP 浓度迅速增加,是机体炎症反

应的敏感指标。ACI 大部分病因是动脉粥样硬化,动脉粥样硬化是一种慢性炎症性病变,而炎症过程在动脉粥样硬化的形成中起关键的作用^[6]。研究表明,hs-CRP 作为血管炎症标志物,是由活化巨细胞分泌的细胞因子刺激肝细胞产生的反应蛋白,与动脉硬化的发生和演变密切相关。研究发现,粥样硬化斑块中含有 CRP,且与细胞内皮功能不良有关,研究人员认为 CRP 在不稳定性斑块中起主要作用;CRP 还与血栓的形成有关,可通过诱导单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)的产生和减少一氧化氮合成酶的表达,导致血管内皮功能紊乱,同时可增加管壁内皮细胞血浆凝血酶活化因子抑制因子的表达及其生物活性,促进循环纤溶系统失衡,导致血栓形成。国外也有报道,Hcy 与 hs-CRP 是动脉粥样硬化的独立危险因素。在动脉血栓损伤血管的病理切片中可以看到大量的 CRP 黏附于受损细胞膜上,说明 CRP 与血栓形成和发展有一定关系^[7]。本研究结果显示,ACI 组患者血浆 hs-CRP 浓度明显高于对照组,并随着梗死面积的增大而浓度增加,提示 hs-CRP 与动脉硬化及脑梗死的程度呈正相关。

Cys C 的生理功能是调节半胱氨酸蛋白酶的活性,在细胞内肽类和蛋白质的代谢(特别是胶原代谢)中起重要作用,能使一些前激素蛋白水解,释放于靶组织中发挥生物学作用。近来许多研究提示,Cys C 与组织蛋白酶等相互作用,参与了动脉粥样硬化等心、脑血管疾病的病理过程,与心、脑血管病密切相关,反映了其生物学非肾性的一面,这说明 Cys C 与动脉硬化等血管病变密切相关,可能参与了血管损伤及炎症反应,参与了动脉硬化的形成,是 ACI 患者一个新的检测指标。林红霞等^[8]研究指出,脑梗死后早期血清 Cys C 水平有不同程度升高,且症状越重,Cys C 升高越明显。李京华等^[9]研究也表明,脑梗死组患者血清 Cys C 水平显著高于对照组。本文研究提示,ACI 患者血浆 Cys C 水平明显增高,且血浆 Cys C 的变化情况与 ACI 患者的病程与预后密切相关。

综上所述,本研究表明血中 Cys C、Hcy、D-二聚体、hs-CRP 的水平与 ACI 的发生,发展有着密切的关系,4 项指标的联合检测对 ACI 的早期诊断、梗死程度的评估及溶栓治疗和疗效监测、预后随访有极其重要的价值。笔者认为,大力推广这 4 项指标的联合检测将有效降低 ACI 患者致残率,提高治愈率和康复率,这对评估患者的预后,及时、有效地确定治疗方案具有重要意义,且易于实施。

参考文献

[1] 丁钦慕.急性脑梗死与血浆同型半胱氨酸关系的临床研究[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(3):39-40.
[2] 刘杏瑜,梁卫权,肖志衡.急性脑梗死患者同型半胱氨酸、C 反应蛋白及血糖水平相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(11):17-18.
[3] Wilde JT, Kitchen S, Kinsey S, et al. Plasma D-dimer levels and their relationship to serum fibrinogen/fibrin degradation products in hypercoagulable states[J]. Br J Haematol, 1989, 71(1): 65-70.
[4] 张耀平,李皇.急性脑梗死患者溶栓前后血浆 D-二聚体和纤维蛋白原含量变化[J].临床荟萃,2008,23(21):556-557.
[5] 黎雪英,陈之毅,曹龙翎,等.同型半胱氨酸、D-二聚体、超敏 C-反应蛋白和纤维蛋白原与急性脑梗死患者关系的研究[J].中国卫生产业,2012,9(18):20-21.
[6] 刘杏瑜,梁卫权,肖志衡.急性脑梗死患者同型半胱氨酸、C 反应蛋白及血糖水平相关性研究[J].中国实用神经(下转第 3171 页)

续表 1 肺癌组与对照组受检者 PT、TT、APTT、FIB、FDP、D-二聚体、抗凝血酶Ⅲ的测定结果

组别	<i>n</i>	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	FDP(g/L)	D-二聚体(g/L)	抗凝血酶Ⅲ(%)
肺癌局限组	84	10.32±3.52	15.12±2.01	33.21±2.30	6.30±0.96	7.34±0.89*	0.67±0.24*	65.98±7.25*
肺癌转移组	31	9.14±4.97	14.05±4.27	29.14±4.97	8.82±0.86	9.62±3.56	3.75±1.84*△	44.85±8.15*△

*: *P*<0.05, 与对照组比较; △: *P*<0.05, 与肺癌局限组比较。

3 讨 论

凝血分为内源性凝血途径(包括因子Ⅻ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅷ)、外源性凝血途径(包括因子Ⅲ、Ⅶ)和共同凝血途径(包括因子Ⅹ、Ⅴ、Ⅱ和 FIB)。PT 反映外源性凝血途径中Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ因子水平,是检查外源凝血系统是否正常的指标,PT 延长见于 FIB 缺乏,缩短见于高凝状态;APTT 反映内源性凝血途径中Ⅲ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ因子水平,APTT 是目前最常用的敏感的检查内源凝血系统是否正常的筛选指标;TT 反映共同凝血途径的指标。FIB 是肝脏合成和分泌的一种糖蛋白,是血浆中含量最高的凝血因子,其水平变化和凝血功能密切相关,其水平增高说明血液处于高凝状态。本研究显示,肺癌组患者 APTT、PT、TT、FIB 高于对照组差异显著(*P*<0.05),其机制可能是肿瘤细胞破坏正常组织,导致产生大量组织因子^[2-4],通过外源性途径直接激活凝血途径,导致肿瘤患者的 FIB 含量增高^[5],说明 APTT、PT、FIB 的检测对肺癌患者的辅助诊断具有临床参考价值。

D-二聚体是交联纤维蛋白的降解产物,反应血栓前状态或血栓形成^[6],是诊断弥散性血管内凝血(DIC)和新鲜血栓的敏感指标。国内、外一些研究也发现,恶性肿瘤患者存在血浆 D-二聚体升高的情况^[7],其含量升高是高凝状态和继发纤维蛋白溶解亢进的分子标志物。D-二聚体升高是因为肿瘤细胞释放各种促凝物质,直接或间接激活凝血级联反应,导致凝血酶产生,纤维蛋白形成。高凝及血栓形成继发纤维蛋白溶解亢进。本研究显示,肺癌患者 D-二聚体明显高于对照组(*P*<0.05),其中,肺癌转移患者 D-二聚体明显高于肺癌局限组(*P*<0.05),与 Unsal 等^[8]的研究结果相同。提示这种变化对肿瘤的转移有促进作用。由此可见,血浆 D-二聚体可作为某些常见恶性肿瘤的辅助诊断。

抗凝血酶Ⅲ是抗凝系统的一个重要的组成部分,是体内主要的凝血酶抑制物,其可以与凝血因子以及凝血酶等结合从而使凝血酶失去生物活性,起到抗凝的作用^[9]。抗凝血酶Ⅲ也是一种可以评估高凝状态的良好指标。本研究显示,肺癌患者抗凝血酶Ⅲ低于对照组(*P*<0.05),可能为肺癌患者凝血、纤维蛋白溶解系统平衡破坏后呈现高凝状态,机体为了平衡高凝状态,消耗了大量的抗凝血酶Ⅲ所致。由此可见,抗凝血酶Ⅲ可作为某些常见恶性肿瘤的辅助诊断。

FDP 是反映血循环中 FIB 在纤溶酶作用下生成的 X、Y、

D、E 碎片含量,它反映纤维蛋白溶解系统激活和 FDP 生成,原发性和继发性纤维蛋白溶解活性增高时,血中 FDP 含量升高,可出现明显的沉淀峰。可作为血管内凝血、纤维蛋白溶解和血栓形成的标志物。本研究显示肺癌患者 FDP 明显高于对照组(*P*<0.05),说明 FDP 的检测对肺癌患者的辅助诊断具有临床参考价值。

综上所述,监测凝血及纤维蛋白溶解指标的变化,特别是 FIB、FDP、抗凝血酶Ⅲ、D-二聚体的变化,对预防肺癌的发生、转移及预测预后具有重要意义。

参考文献

[1] Dentali F, Ageno W, Pierfranceschi MG, et al. Prognostic relevance of an asymptomatic venous thromboembolism in patients with cancer[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(5): 1081-1083.

[2] Kreisl TN, Toothaker T, Karimi S, et al. Ischemic stroke in patients with primary brain tumors[J]. Neurology, 2008, 70(24): 2314-2320.

[3] Chorostowska-Wynimko J, Swiercz R, Skrzypczak-Jankun E, et al. Plasminogen activator inhibitor type-1 mutants regulate angiogenesis of human umbilical and lung vascular endothelial cells[J]. Oncol Rep, 2004, 12(6): 1155-1162.

[4] Unsal E, Atalay F, Atikcan S, et al. Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer[J]. Respir Med, 2004, 98(2): 93-98.

[5] 张金虹, 孙延庆, 周春红, 等. 肺癌患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体、抗凝血酶Ⅲ水平变化及意义[J]. 山东医药, 2012, 52(18): 44-45.

[6] Marinho FC, Takagaki TY. Hypercoagulability and lung cancer[J]. J Bras Pneumol, 2008, 34(5): 312-322.

[7] 费鲜明, 潘建平. 肺癌患者血液高凝状态的临床意义[J]. 浙江预防医学, 2008, 20(11): 10-12.

[8] Unsal E, Atalay F, Atikcan S, et al. Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer[J]. Respir Med, 2004, 98(2): 93-98.

[9] 马伟. 肝硬化患者凝血 3 项和抗凝血酶Ⅲ检测分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(6): 708-709.

(收稿日期: 2013-09-04)

(上接第 3169 页)

疾病杂志 2010, 13(1): 17-18.

[7] 郭毅, 姜昕. C 反应蛋白——缺血性脑卒中预后的重要标志物[J]. 中华预防医学杂志, 2009, 37(3): 102-104.

[8] 林红霞, 樊锦秀, 陈琪. 不同年龄段脑梗死患者半胱氨酸酶抑制剂 C 变化及临床意义[J]. 现代实用医学, 2008, 20(9): 682-685.

[9] 李京华, 李江, 曹宁, 等. 急性脑梗死患者血同型半胱氨酸及胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平变化及意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2008, 15(4): 282-285.

(收稿日期: 2013-06-21)