

• 临床检验研究论著 •

## 抗凝血酶Ⅲ、蛋白 C、蛋白 S 活性与脑梗死的相关性研究\*

洪流, 陈华英, 黄秀红, 聂晓辉, 高发平  
(湛江中心人民医院检验科, 广东湛江 524037)

**摘要:**目的 研究血浆抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、蛋白 C(PC)和蛋白 S(PS)活性动态变化与脑梗死发病的关系。方法 对 126 例脑梗死患者按年龄、发病时间和梗死范围分组,同时选择健康体检 30 例作为健康对照组,检测血浆中 AT-Ⅲ、PC 和 PS 的活性,并分析其活性变化与脑梗死年龄、发病时间及梗死范围之间的关系。结果 急性期青年组的 AT-Ⅲ、PC、PS 活性低于急性期中老年组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );急性期 AT-Ⅲ、PC、PS 活性低于恢复期和对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );恢复期 AT-Ⅲ和 PS 活性低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而恢复期 PC 活性与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );进一步研究发现,AT-Ⅲ、PC、PS 活性在小梗死组、中梗死组、大梗死组间呈逐渐降低的趋势,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 AT-Ⅲ、PC、PS 活性降低是脑梗死发生的重要因素,特别与 45 岁以下青年人脑梗死的发生密切相关。观察其活性变化对判断脑梗死病情的发展有重要的临床意义。

关键词:脑梗死; 抗凝血酶Ⅲ; 蛋白 C; 蛋白 S

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.14.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)14-1827-03

## Relation between antithrombin Ⅲ, protein C, protein S with cerebral infarction\*

Hong Liu, Chen Huaying, Huang Xiuhong, Nie Xiaohui, Gao Faping  
(Department of Clinical Laboratory, Zhangjiang Municipal Central People's  
Hospital, Zhangjiang, Guangdong 524037, China)

**Abstract:** Objective To study the relation between the levels of protein C(PC), protein S(PS), antithrombin Ⅲ(AT-Ⅲ) with cerebral infarction. Methods 126 patients with cerebral infarction were divided into the groups according to the age, onset time and infarction area and contemporaneous 30 individuals with healthy physical examination were selected as the control group. The levels of PC, PS and AT-Ⅲ were detected. The relation between the change of these indicator levels with the age, onset time and infarction area was analyzed. Results The levels of AT-Ⅲ, PC and PS in the acute stage youth group were lower than those in the acute stage middle age and elderly group with statistical differences between them ( $P < 0.05$ ). The level of the AT-Ⅲ, PC and PS in the acute stage group were lower than those in the recovery stage group and the control group, difference had statistical significance ( $P < 0.05$ ). The levels of AT-Ⅲ and PS in the recovery stage group were lower than those in the control group with statistical difference ( $P < 0.05$ ), but the level of PC had no statistical difference between the recovery stage group and the control group. The further study found that the level of AT-Ⅲ, PC and PS in the small infarction group, middle infarction group and large infarction group showed the gradually decreasing trend, the differences had statistical significance ( $P < 0.05$ ). Conclusion The decrease of AT-Ⅲ, PC and PS levels is the important factor of cerebral infarction occurrence and is closely correlated with cerebral infarction occurrence especially in the patients less than 45 years old. Observing the change of PC, PS and AT-Ⅲ levels has the important significance for judging the cerebral infarction progression.

Key words: cerebral infarction; antithrombin Ⅲ; protein C; protein S

脑梗死是一种临床常见,且致残率及病死率极高的疾病,并有年轻化倾向。近年来相关研究表明,脑梗死发病过程中遗传性或获得性抗凝蛋白缺陷,会造成凝血和抗凝失衡,导致血栓的形成,是血栓形成的危险因素。抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)是体内平衡凝血过程,防止血栓形成的重要抗凝蛋白,其活性变化直接影响凝血-抗凝机制的动态平衡<sup>[1]</sup>。监测其活性的变化有助于对患者病情及预后的判断。本研究拟通过对比研究脑梗死患者 AT-Ⅲ、PC、PS 活性变化,探讨其在脑梗死发病机制中的作用,为脑梗死的诊断及治疗提供必要的理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 病例来自 2012 年 6 月至 2013 年 11 月本院神经内科住院患者。实验组 126 例,其中男 76 例,女 50 例,年

龄 38~86 岁,平均(53.7±13.6)岁。符合 1995 年第四届全国脑血管病会议修订的诊断标准<sup>[2]</sup>,经头颅 CT 或 MRI 检查确诊。排除严重感染、高血压、肿瘤、血液病和心、肝、肾功能不全及 1 个月内使用抗凝药物者。另选我院同期健康体检者 30 例作为健康对照组,男 18 例,女 12 例,年龄 30~80 岁,平均(48.2±17.5)岁。

**1.2 分组** 实验组中根据患者年龄,分为青年组( $\leq 45$ 岁)48 例,年龄 38~45 岁,平均(42.1±3.2)岁,中老年组( $> 45$ 岁)78 例,年龄 46~86 岁,平均(56.7±3.9)岁;根据发病时间分为急性期组(发病时间小于 3 d),126 例均为急性期患者,男 76 例,女 50 例,年龄 38~86 岁,平均(53.7±13.6)岁,恢复期组(发病后大于 14 d)72 例,男性 42 例,女性 30 例,年龄 42~78 岁,平均(55.9±14.2)岁;根据梗死范围的大小分为小梗死组

\* 基金项目:湛江市科技攻关计划项目(2013B01009)。作者简介:洪流,男,副主任技师,主要研究方向为血栓与止血学。

(<10 cm<sup>3</sup>)38 例,中梗死组(10~50 cm<sup>3</sup>)49 例,大梗死组(>50 cm<sup>3</sup>)39 例。经统计学分析,实验组与健康对照组性别构成、平均年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.3 方法** 受试者于入院次日晨空腹抽取静脉血 2.7 mL 加 0.109 mmol/L 枸橼酸钠 0.3 mL 抗凝置于试管中,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血浆置于一 20 ℃ 保存待检。采用法国 STA-R 全自动凝血仪检测 AT-III、PC、PS 活性。AT-III、PC 活性检测采用发色底物法,PS 活性检测采用凝固法,试剂为原装配套试剂。严格按照操作规程操作,在 1 周内完成血浆测定。

**1.4 统计学处理** 实验结果以  $\bar{x}\pm s$  表示,以  $t$  检验作两组间差异性比较,用方差分析和  $q$  检验(SNK 法)作两组以上组间差异性比较。采用 SPSS12.0 软件进行统计分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 脑梗死患者急性期 AT-III、PC 和 PS 活性与年龄的关系** 经  $t$  检验显示,急性期青年组( $\leq 45$  岁)的 AT-III、PC、PS 活性低于急性期中老年组( $> 45$  岁),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

**表 1 不同年龄急性期脑梗死患者 AT-III、PC、PS 活性变化( $\bar{x}\pm s, \%$ )**

组别	<i>n</i>	AT-III 活性	PC 活性	PS 活性
青年组	48	72.4±10.2	71.2±11.4	73.7±12.6
中老年组	78	86.3±12.1	87.8±12.7	84.5±13.8
<i>t</i> 值		6.6	7.4	4.4
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

**2.2 脑梗死患者血浆 AT-III、PC 和 PS 活性与发病时间的关系** 方差分析表明,三组间存在显著性的统计学差异( $P<0.05$ ),进而经  $q$  检验(SNK 法)进行两两比较显示,急性期 AT-III、PC、PS 活性低于恢复期和对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );恢复期 AT-III 和 PS 活性低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而恢复期 PC 活性与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

**表 2 不同时期脑梗死患者组与对照组 AT-III、PC、PS 活性变化( $\bar{x}\pm s, \%$ )**

组别	<i>n</i>	AT-III 活性	PC 活性	PS 活性
急性期	126	80.6±12.7**△	78.7±12.5**△	71.5±11.6**△
恢复期	72	93.7±14.8**	94.3±11.2	80.6±12.4**
健康对照组	30	105.3±16.2	99.2±15.8	98.7±13.8
<i>F</i> 值		47.3	53.2	63.1
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

\*\* :  $P<0.01$ ,与健康对照组比较;△ :  $P<0.01$ ,与恢复期比较。

**表 3 不同梗死范围脑梗死组间 AT-III、PC、PS 活性变化( $\bar{x}\pm s, \%$ )**

组别	<i>n</i>	AT-III 活性	PC 活性	PS 活性
小梗死组	38	90.1±12.7	80.7±11.6	80.1±13.2
中梗死组	49	81.3±11.7	70.8±11.3	72.8±11.7
大梗死组	39	73.4±10.6	65.7±10.9	66.9±11.8
<i>F</i> 值		19.7	17.7	11.3
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

**2.3 脑梗死患者血浆 AT-III、PC、PS 活性与梗死范围关系**

方差分析表明,三组间存在显著性的统计学差异( $P<0.05$ ),进而经  $q$  检验(SNK 法)进行两两比较显示,AT-III、PC、PS 活性在小梗死组、中梗死组、大梗死组之组间呈逐渐降低的趋势,各组间差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

**3 讨 论**

脑梗死依据发病机制的不同分为脑血栓形成,脑栓塞和腔隙性脑梗死等主要类型,其中脑血栓的形成是最常见的类型,约占全部脑梗死的 60%。其发生与凝血和抗凝系统的失衡有关,对凝血系统起制约作用的抗凝蛋白系统在血栓性脑梗死的发病中有重要意义<sup>[3]</sup>。人体的凝血反应是一个高效的酶促反应过程,体内抗凝物质在不同水平和不同部位调节着凝血系统。AT-III 是凝血酶及因子 IX a、X a、XI a、XII a 等含丝氨酸蛋白酶的抑制剂,是由肝脏和内皮细胞合成的人体主要抗凝因子之一,占抗凝血酶活性的 64%~70%。PC 为蛋白 C 系统中最主要的成分,相对分子质量为  $62\times 10^3$ ,是肝脏合成的一种维生素 K 依赖的血浆丝氨酸蛋白酶原,其主要作用是活化后可灭活凝血因子 VIII a 与凝血因子 V a,抑制血液凝固。抗凝活性占全血的 20%~30%。在凝血酶作用下 PC 即可被激活,成为活性的 PC(APC)。PS 也是肝脏合成的维生素 K 依赖的非酶性的血浆蛋白,相对分子质量为  $75\times 10^3$ ,可协同活化蛋白 C (APC),消除凝血因子 X a 对凝血因子 V a、凝血因子 IX a 对凝血因子 VIII a 的保护作用,使活性的蛋白 C 发挥抗凝活性<sup>[4]</sup>。

AT-III、PC、PS 缺陷均分为遗传性和后天获得性,研究发现遗传性 PC 缺陷分为纯合型和杂合型,人群中 PC 缺乏症约占 0.33%,在血栓病患者中为 5%~15%。纯合型发病率很低,约为百万分之二。杂合型的发病率约 0.3%,血栓形成的发病率有随年龄增高的趋势,大部分 C 缺乏症患者可一直无症状,表现为无明显诱因反复出现血栓形成,故 PC 遗传性缺陷类似常染色体隐性遗传。而遗传性 AT-III、PS 缺陷症是一种常染色体显性遗传病,遗传性 AT-III 在正常人群约占 0.02%~0.17%,PS 缺陷症在遗传性血栓病中约为 2%~8%。急、慢性肝病、弥漫性血管内凝血、恶性肿瘤、血管内皮的损伤、急性白血病、肾病综合征、心肌梗死、人类免疫缺陷病毒感染、深静脉血栓的形成、使用双豆类药物治疗或手术后等均可引起 AT-III、PC、PS 后天性获得缺乏。本研究发现急性期青年组脑梗死 AT-III、PC、PS 活性水平低于急性期中老年组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。故考虑青年人脑梗死 AT-III、PC、PS 缺陷遗传因素的作用较中老年人更大一些<sup>[5]</sup>。是年轻患者发生原因不明血栓性脑梗死的重要遗传因素。

抗凝蛋白缺乏是与静脉血栓形成密切相关的易栓症的主要病因,也易导致脑梗死的发生,可作为脑梗死的有效诊断指标。本研究资料表明急性期、恢复期及健康对照组三组间 AT-III、PC、PS 相比较,除恢复期 PC 活性与健康对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )外,其余各组间差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。脑梗死急性期发生时损伤的内皮细胞可激活内、外源性凝血途径,能削弱体内凝血和抗凝的生理平衡,导致凝血亢进,凝血酶大量生成,形成血栓,同时消耗大量的 AT-III,使其活性水平降低。同时由于血管内皮的损伤,组织因子的释放,启动凝血,活化大量凝血酶,在 PS 的参与下,加速 PC 激活为 APC,抗凝物质大量消耗而合成减少。由于 PS 为 PC 的辅助因子,故 PS 随之也被消耗。表明抗凝蛋白活性水平降低是脑梗死发生的重要环节<sup>[6]</sup>。脑梗死恢复期随着血栓的溶解吸收,以及损伤的血管内皮不断修复和治疗期间抗凝药物的应用,使抗凝蛋白生成增多,AT-III、PC、PS 活性逐渐升高,且 PC

活性在恢复期时增高更明显,这可能与 AT-III、PC、PS 的遗传方式有关。AT-III、PS 为常染色显性遗传,而 PC 为常染色体隐性遗传。本组资料显示,中老年患者比青年患者多,遗传性的缺陷比后天获得性可能性小,即使同时存在 AT-III、PC、PS 的遗传缺陷,但 PC 缺陷的发病率低,如果要达到一样的发病率,PC 缺陷就要有获得性外在因素,如术后、肾病、肝病、感染、外伤等参与,而获得性因素受抗凝、抗感染、溶栓、扩张血管治疗影响较大。所以恢复期的药物干预对 PC 缺陷影响大一些,这可能也是 PC 活性在恢复期时升高明显,造成与健康对照组之间差异无统计学意义的原因之一<sup>[7]</sup>。

脑梗死发生时,由于各种原因所致的局部脑组织区域血液供应障碍,而使脑组织发生不同程度的不可逆性损伤,导致组织缺血、缺氧性病坏死,进而产生临床上对应的神经功能缺失的表现。本组资料研究表明随着梗死面积的增大,AT-III、PC、PS 活性呈不断降低的趋势,且差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明在不同梗死范围的比较中,发现 AT-III、PC、PS 活性与梗死范围密切相关,由于梗死患者均为与患者预后相关的因素,因此,早期检测其活性可提高预后情况。脑梗死患者血浆中 AT-III、PC、PS 活性同时下降,导致抗凝及抗纤溶作用减弱,使全血处于高凝状态,加速血栓形成,使梗死范围进一步扩大,导致病情复发和加重。一种可能是部分患者自身有先天性缺陷症,另一种可能是在血栓形成及发展过程中,动脉粥样硬化斑块破裂,内皮细胞受损,使合成减少。同时组织因子释放,参与抗凝血时被消耗。PC、PS 活性的下降可能还与心磷脂抗体的作用有关。其机制为心磷脂抗体与血浆 PC 及 PS 结合后,竞争性抑制其与磷脂的结合,抑制了血浆 PC 及 PS 的活性;其次心磷脂抗体与血浆 PC 结合后,可以抑制对凝血因子

V 的灭活作用,导致血栓形成<sup>[8]</sup>。

综上所述,血浆 AT-III、PC、PS 在脑梗死患者中活性降低,早期联合检测对脑梗死患者的判断预后及指导治疗具有一定的价值。

参考文献

- [1] 李新,王纪佐,张哲成. 脑梗死患者血浆蛋白 C、蛋白 S 动态观察[J]. 中国神经精神疾病杂志,2004,30(1):54-55.
- [2] 黄彬,钟武平,陈茶. 脑梗死患者血浆活化蛋白 C 抵抗、蛋白 C 和蛋白 S 活性的测定[J]. 临床检验杂志,2002,20(1):54-55.
- [3] 孙爽,孙莉,周春奎. 血浆蛋白 C、蛋白 S 与脑梗死的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2007,24(5):551-553.
- [4] 李运刚,潘旭东,韩仲岩. 老年脑梗死患者蛋白 C 系统及抗凝血酶系统测定的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2002,4(2):104-106.
- [5] Simioni P, de Ronde H, Prandoni P, et al. Ischemic stroke in young Patients with activated protein C resistance. A report of three cases belonging to three different kindreds[J]. Stroke,1995,26(5):885-890.
- [6] 刘宇明,许治强,周伯荣,等. 蛋白 C、抗凝血酶Ⅲ在缺血性脑血管病发病机制中的作用[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2011,18(5):379-380.
- [7] 张本平,梁庆成. 蛋白 C、蛋白 S 活性与缺血性脑血管病的相关性研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2007,41(4):365-366.
- [8] 周志才,张赛. 抗凝血酶-Ⅲ、血浆蛋白 C 在脑梗死中的病因学意义[J]. 中国综合临床,2006,22(8):702-703.

(收稿日期:2014-02-08)

(上接第 1826 页)

后,发生 EMT 的细胞可表达胚胎肾的标志物 *Pax2* 蛋白质,其作用与细胞所受的 Ang II 刺激浓度与孵育时间有密切关系。与此同时,这些细胞也呈现 CD133 分子的表达,表达变化呈剂量和时间依赖性。CD133 分子的表达趋势在时间上与 *Pax2* 蛋白的表达基本趋同,提示胚胎发育基因 *Pax2* 与 CD133 分子表达之间可能存在一定的序列开启关系。

因此本组认为炎症因子 Ang II 可刺激肾小管上皮细胞表达胚胎肾的标志物 *Pax2* 及组织干细胞的标志 CD133 分子的现象,提示了肾小管上皮细胞在发生 EMT 的过程中可能获得了具有组织干细胞的潜能,其可能分化为肾小管上皮细胞,对受损的肾小管起积极修复、参与肾脏组织结构的重建作用。然而,对于晚期肾脏病来讲,肾脏最终仍然发生了肾小管间质纤维化,从而导致肾小管间质纤维化的不可逆性。故而,本组认为经 EMT 后的肾小管上皮细胞可能具有不同的功能和命运,EMT 组织干细胞向何种方向分化,可能取决于病变损伤的性质、持续时间及肾脏局部的微环境变化,可能涉及复杂的基因、信号调控系统,这些尚有待于今后更进一步的研究证实。

参考文献

- [1] Strutz F, Okada H, Wlo C, et al. Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1 [J]. Cell Biol, 1995, 130(1):393-405.

- [2] Ng YY, Huang TP, Yang WC, et al. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in progressive tubular interstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats [J]. Kidney, 1998, 54(2):864-887
- [3] Yang J, Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis [J]. Am J Pathol, 2001, 159(4):1465-1475.
- [4] Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, et al. Inflammation and angiotensin II [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2003, 35(6):881-900.
- [5] Mezzano SA, Aros CA, Droguett A, et al. Renal angiotensin II up-regulation and myofibroblast activation in human membranous nephropathy[J]. Kidney Int Suppl, 2003, 64(86):39-45.
- [6] SHAO-LING ZHANG, Babak Moiniand Julie R. Ingelfinger: Angiotensin II Increase Pax-2 expression in fetal kidney cells via AT2 receptor[J]. Am Soc Nephrol, 2004, 15(6):1452-1456.
- [7] 孙阳,郑法雷. 血管紧张素 II 与肾脏间质纤维化[J]. 中华内科杂志, 1999, 38(3):202-204.
- [8] 皮蕾,姜悦. PAX2 基因在肾小管上皮细胞转分化中的作用[J]. 华中医杂志, 2007, 31(1):7-10.
- [9] Benedetta B, Stefania B, Cristina G, et al. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney[J]. Am J Pathol, 2005, 166(2):545-555.

(收稿日期:2014-01-08)