

· 论 著 ·

多项实验室指标与急性脑梗死的关系^{*}

鲍金圭¹, 檀润先¹, 梁朝莹², 周成萍¹, 高淑莲¹, 熊彪¹

(广西医科大学第十附属医院暨广西壮族自治区钦州市第一人民医院:1. 检验科; 2. 神经内科 535000)

摘要:目的 探讨同型半胱氨酸(Hcy)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)及血脂水平与急性脑梗死(ACI)的关系。方法 选择 2014 年 8 月至 2015 年 10 月钦州市第一人民医院神经内科收治 ACI 患者(发病时间小于或等于 72 h)288 例作为梗死组,根据患者头颅 CT 和(或)MRI 表现分为以下 4 个亚组:大梗死组 46 例,中梗死组 97 例,小梗死组 106 例及腔隙性梗死组 39 例;选取同期该院健康体检者 100 例作为对照组。分别测定各组对象的血清 Hcy、总胆固醇(CHO)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血浆 D-D、FIB 及全血 hs-CRP 水平。结果 梗死组其原发性高血压、糖尿病、冠心病、吸烟及饮酒比例显著高于对照组($P < 0.05$),而且梗死组 Hcy、D-D、FIB 及 hs-CRP 水平均高于对照组($P < 0.05$),而 CHO、HDL-C 及 LDL-C 水平与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。大梗死组、中梗死组、小梗死组血清 Hcy 水平均高于腔隙性梗死组($P < 0.05$);大梗死组血浆 D-D 及 FIB 水平高于中梗死组、小梗死组及腔隙性梗死组($P < 0.05$);大梗死组、中梗死组全血 hs-CRP 水平高于小梗死组及腔隙性梗死组($P < 0.05$)。结论 Hcy、D-D、FIB 及 hs-CRP 水平上升可能是广西北部湾地区人群 ACI 的危险因素,联合检测以上 4 个指标对 ACI 的早期诊断具有重要意义。

关键词:脑梗死; 同型半胱氨酸; D-二聚体; 纤维蛋白原; 超敏 C-反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)21-2993-03

Relationship between multiple laboratory markers and acute cerebral infarction: a retrospective case-control study^{*}

BAO Jingui¹, TAN Runxian¹, LIANG Chaoying², ZHOU Chengping¹, GAO Shulian¹, XIONG Biao¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neurology, the Tenth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University/Qiuzhou First People's Hospital, Qinzhou, Guangxi 535000, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between homocysteine(Hcy), D-dimer(D-D), fibrinogen(FIB), high sensitive C-reactive protein(hs-CRP), cholesterol(CHO), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) and acute cerebral infarction(ACI). **Methods** A total of 288 patients with ACI which were divided into large-area infarction group(46 cases), medium-area infarction group(97 cases), 106 patients with small-area infarction group(106 cases) and lacunar infarction group(39 cases) were selected as subjects from August 2014 to October 2015 as well as 100 healthy controls were enrolled for this study. Plasma D-D and FIB, serum Hcy, CHO, HDL-C and LDL-C as well as the whole blood hs-CRP levels were measured. **Results** The ratio of patients with hypertension, diabetes, coronary heart disease, smoking and alcoholism were significantly higher than healthy controls($P < 0.05$). The levels of Hcy, D-D, FIB, and hs-CRP in patients with ACI were significantly higher than healthy controls($P < 0.05$), but the levels of CHO, HDL-C and LDL-C were not different with the control group($P > 0.05$). The serum Hcy level in patients with large-area, medium-area and small-area infarction group were significantly higher than that of lacunar infarction group($P < 0.05$). The D-D and FIB levels in large-area infarction group were significantly higher than that of medium-area, small-area and lacunar infarction group($P < 0.05$). The hs-CRP level in patients with large-area and medium-area infarction group were significantly higher than that of small-area and lacunar infarction group($P < 0.05$). **Conclusion** High levels of Hcy, D-D, FIB, and hs-CRP may be the risk factors of patients with ACI in Guangxi. Combined detection of the four indicators may contribute to the early diagnosis of ACI.

Key words:cerebral infarction; homocysteine; D-dimer; fibrinogen; high sensitive C-reactive protein

脑梗死又称缺血性脑卒中,是指各种原因所致脑部血液供应(主要是颈内动脉-大脑中动脉系统或椎-基底动脉 2 个供血系统)障碍,导致局部脑组织缺血、缺氧性坏死,出现相应神经功能缺损(临床表现偏瘫、偏身麻木、失语等)的一类临床综合征^[1]。随着社会经济发展和人民生活水平提高,心脑血管疾病病死率不断上升,世界卫生组织调查结果显示:我国脑卒中发病率和病死率高居世界首位。因脑梗死具有高发病率、高致残

率、高复发率及高病死率等特点,对其危险因素的研究及控制非常重要。近年来,同型半胱氨酸(Hcy),D-二聚体(D-D)等作为脑梗死的新危险因素成为研究热点。本研究通过观察广西壮族自治区北部湾地区 288 例急性脑梗死(ACI)患者 Hcy、D-D、纤维蛋白原(FIB)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)及血脂等指标的水平变化,探讨其与脑梗死早期诊断的关系,现将结果报道如下。

* 基金项目:广西医科大学青年科学基金资助项目(GXMYSF201546);广西医药卫生自筹经费计划课题项目(Z2016075)。

作者简介:鲍金圭,女,主管技师,主要从事分子生物学及临床生物学方面的研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年8月至2015年10月钦州市第一人民医院神经内科收治ACI患者(发病时间小于或等于72 h)共288例作为梗死组,其中男性175例,女性113例,年龄36~92岁。其诊断符合1995年全国第4届脑血管学术会议制订的脑梗死诊断标准,且均经头颅CT和(或)MRI证实。排除标准为:(1)出血性脑血管疾病;(2)其他原因引起的脑梗死;(3)有严重肝脏、肾脏、血液系统、自身免疫系统疾病及恶性肿瘤等;(4)近期采用过抗凝及纤溶药物的患者;(5)近期采用过维生素B12及叶酸等的患者。选取同期健康体检者100例作为对照组,其中男性56例,女性44例,年龄40~88岁。该组对象均排除脑血管疾病及肝肾疾病等。2组研究对象性别、年龄等差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究符合钦州市第一人民医院医学伦理委员会规定,且所有研究内容均征得受试对象同意并签订知情同意书。

根据患者头颅CT和(或)MRI表现分为以下4个亚组:(1)大梗死组,梗死面积超过1个脑叶,横断面最大径5.0 cm以上;(2)中梗死组,梗死面积小于1个脑叶,横断面最大径3.1~5.0 cm;(3)小梗死组,横断面最大径1.6~3.0 cm;(4)腔隙性脑梗死组,横断面最大径1.5 cm以下。本次研究梗死组共288例,其中大梗死组46例,中梗死组97例,小梗死组106例,腔隙性梗死组39例。

1.2 仪器与试剂 血浆D-D及FIB水平测定采用法国STAGO Compact全自动血凝分析仪及其配套试剂盒,D-D及FIB参考值分别为0.00~0.50 μg/mL和2.00~4.00 g/L;全血hs-CRP水平检测采用i-Reader干式免疫分析仪及其配套i-Step hs-CRP试剂,其参考范围为0.00~3.00 mg/L;血清Hcy,总胆固醇(CHO)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)水平测定均采用日立7600-020全自动生化分析仪及四川迈克公司提供的检测试剂盒,其参考值分别为Hcy 0.00~15.00 μmol/L;CHO<5.17 mmol/L;HDL-C(男性):1.16~1.42 mmol/L,HDL-C(女性):

1.29~1.55 mmol/L;LDL-C<3.37 mmol/L。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有入选对象均于入院次日早晨空腹抽取静脉血各3管:枸橼酸钠(1:9)抗凝管采血3 mL,用于检测血浆D-D及FIB水平;乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管采血2 mL,用于检测全血hs-CRP水平;含促凝剂真空采血管采血3 mL,用于检测血清Hcy,CHO,HDL-C及LDL-C水平。

1.3.2 检测方法 血浆D-D及FIB水平检测分别采用免疫比浊法和凝固法;全血hs-CRP水平检测采用免疫层析法;血清Hcy水平检测采用循环酶法,CHO水平检测采用酶法,HDL-C及LDL-C水平检测采用过氧化氢酶清除法(CAT法)。

1.4 统计学处理 采用SPSS16.0统计分析软件进行数据处理和分析。计数资料用相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用t检验,多组间比较采用F检验,进一步两两比较采用SNK-q法。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料比较 梗死组与对照组在性别、年龄方面,差异无统计学意义($P>0.05$)。而2组在原发性高血压、糖尿病、冠心病、吸烟及饮酒等方面,差异有统计学意义($P<0.05$),梗死组均高于对照组,见表1。

2.2 各亚组实验室指标水平比较 各梗死组与对照组比较,CHO,HDL-C及LDL-C水平差异无统计学意义($P>0.05$);血清Hcy、血浆FIB、D-D及全血hs-CRP水平差异有统计学意义($P<0.05$),梗死组水平均显著高于对照组。进一步对梗死组进行两两比较发现,大梗死组、中梗死组、小梗死组血清Hcy水平显著高于腔隙性梗死组($P<0.05$);大梗死组血浆D-D及FIB水平高于中梗死组、小梗死组及腔隙性梗死组($P<0.05$);大梗死组、中梗死组全血hs-CRP水平高于小梗死组及腔隙性梗死组($P<0.05$),见表2。

表1 对照组与梗死组基线资料比较

组别	n	性别(男/女,n/n)	年龄(岁)	高血压[n(%)]	糖尿病[n(%)]	冠心病[n(%)]	吸烟[n(%)]	饮酒[n(%)]
对照组	200	56/44	40~88	44(22.00)	21(10.50)	5(2.50)	38(19.00)	45(22.50)
梗死组	288	175/113	36~92	221(76.74)▲	56(19.44)▲	24(8.33)▲	174(60.42)▲	168(58.33)▲
χ^2 或t		0.887	0.493△	142.5	7.106	7.186	82.404	61.618
P		0.346	0.484	0.000	0.008	0.007	0.000	0.000

注:△表示F;与对照组比较,▲P<0.05。

表2 各组实验室指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CHO(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	Hcy(μmol/L)	D-D(μg/mL)	FIB(g/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组	200	4.29±0.84	1.11±0.20	2.94±1.10	5.40±3.22	0.21±0.08	2.75±0.60	0.90±0.48
大梗死组	46	4.93±1.34	0.99±0.26	3.18±1.19	12.80±3.08 ^a	1.47±1.09 ^{abc}	3.70±1.06 ^{abc}	20.17±40.48 ^{ab}
中梗死组	97	4.59±1.09	1.06±0.41	2.69±1.00	16.18±6.04 ^a	0.97±0.89 [*]	3.51±0.83 [*]	10.66±30.05 ^{ab}
小梗死组	106	5.15±1.35	1.09±0.28	3.21±1.12	11.76±4.20 ^a	0.53±0.52 [*]	3.22±0.75 [*]	2.87±1.72 [*]
腔隙性梗死组	39	4.95±1.36	1.09±0.32	2.65±0.99	10.96±2.93 [*]	0.77±0.80 [*]	3.65±0.80 [*]	2.95±1.05 [*]
F		2.227	0.475	1.714	20.012	8.751	4.908	3.034
P		0.069	0.754	0.150	0.000	0.000	0.001	0.020

注:与对照组比较,*P<0.05;与腔隙性梗死组比较,^aP<0.05;与小梗死组比较,^bP<0.05;与中梗死组比较,^cP<0.05。

3 讨 论

脑血管病是神经内科最常见疾病,其病因复杂且易受血管壁病变、血液成分改变及血流动力学改变等多种因素影响,还可能与遗传及不良嗜好有关^[2]。本研究通过比较梗死组与对照组基线资料发现,原发性高血压、糖尿病、冠心病、吸烟及饮酒等均可增加脑梗死患病风险,而且男性比女性高发,这与大林等^[3]的研究结果相吻合。

脑梗死是最常见的脑卒中类型,约占全部脑卒中的 70%~80%,其中最主要病理基础是动脉粥样硬化。1969 年有学者首先提出高 Hcy 中毒和动脉粥样硬化相关,目前流行病学研究认为高 Hcy 中毒是心脑血管疾病重要危险因素(尤其是脑梗死)。Hcy 是蛋氨酸去甲基后形成的 1 种含硫氨基酸,是蛋氨酸代谢中间产物。Hcy 导致动脉粥样硬化具体发病机制尚不明确,可能与以下途径有关:(1)损伤血管内皮细胞;(2)刺激血管平滑肌细胞的增殖和迁移;(3)活化炎性反应;(4)影响体内转甲基化反应;(5)致血栓形成作用。Kumakura 等^[4]的研究显示高 Hcy 中毒是动脉粥样硬化的 1 个独立危险因素。高 Hcy 中毒还与 CIS 亚型有关,与大动脉粥样硬化性脑梗死相关性最强,小动脉病变次之,而与心源性脑梗死及其他原因所致的 CIS 无关。本研究中梗死组血清 Hcy 水平显著高于对照组,而且大梗死组、中梗死组及小梗死组水平高于腔隙性梗死组,表明梗死面积直径大于 1.5 cm 的脑梗死患者血清 Hcy 水平相对较高,血清 Hcy 水平与脑梗死严重程度密切相关。

有研究数据表明,ACI 患者血浆 D-D 水平显著增加,其水平与脑梗死面积大小显著相关^[5]。D-D 是交联纤维蛋白降解产物之一,是机体存在高凝和纤溶的特异性指标。血浆 D-D 水平升高与心脑血管事件密切相关^[6]。脑梗死患者在出现典型临床症状之前,其体内已经处于凝血与纤溶失衡状态,早期血液处于高凝状态形成斑块,随后纤溶系统被激活,纤维蛋白降解并释放大量 D-D。因此,观察 ACI 患者血浆 D-D 水平变化有助于判断病情严重程度^[7]。本研究结果显示,4 个亚组的 ACI 患者其血浆 D-D 水平均高于对照组,而且大梗死组显著高于其他 3 个亚组($P < 0.05$),表明血浆 D-D 水平高低与梗死面积密切相关,梗死面积愈大,D-D 水平愈高。

FIB 是 1 种由肝脏合成、具有凝血功能的蛋白质。它通过损伤血管壁内皮细胞、促进平滑肌的增生和迁移,影响动脉硬化的发生与发展。血浆 FIB 水平升高,导致血液黏性增加,从而促进脑动脉粥样硬化的发生发展,加剧脑梗死的发生。本研究中所有梗死组血浆 FIB 水平均高于对照组,表示 FIB 水平与脑梗死密切相关,与文献报道相一致^[8]。

hs-CRP 是急性时相反应的 1 个极敏感指标,正常情况下水平极低,但在严重感染或组织损伤时水平可大幅度上升。hs-CRP 位于动脉粥样硬化斑块内,具有调节单核细胞聚集作用,并且可与膜攻击复合物共同存在于早期动脉粥样硬化病变内,刺激巨噬细胞产生血栓前组织因子生成。相关研究显示,hs-CRP 是脑卒中的危险因素之一,其水平升高可大大增加脑卒中的风险^[9-10]。本研究亦发现梗死组 hs-CRP 水平显著高于对照组,而且大、中梗死亚组显著高于小梗死组及腔隙性梗死组,表明梗死面积与 hs-CRP 水平呈正相关关系。

本研究未发现 CHO、HDL-C 及 LDL-C 等血脂指标水平

变化在梗死组与对照组之间存在差异,这可能与本研究标本量有关。因此,血脂水平与脑梗死是否相关有待后续更大样本量的试验加以证实。

综上所述,急性脑梗死患者其 Hcy、FIB、D-D 及 hs-CRP 水平均升高,表明这 4 项指标与脑梗死的发生和发展密切相关;这 4 项指标水平的升高幅度和病情严重程度相关,表明这 4 项指标很可能是广西壮族自治区北部湾人群发生 ACI 的潜在危险因素;其在 ACI 的发生和发展过程中可相互影响,共同作用,协同促进脑梗死的发展。由于在脑梗死发病 24 h 内影像学改变不显著,因此,联合检测上述 4 项指标对 ACI 的早期诊断具有重要意义。

参考文献

- [1] 贾建平,陈生弟.神经经病学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2013:175-176.
- [2] 左晓红.血浆活化部分凝血酶时间、纤维蛋白原、D-二聚体、超敏 C 反应蛋白在脑梗死患者中的诊断价值[J].现代中西医结合杂志,2014(34):3849-3852.
- [3] 于大林,明利,唐贤勇,等.血浆标志物与不同类型急性脑梗死的相关性研究[J].中国全科医学,2015,18(5):516-520.
- [4] Kumakura H,Fujita K,Kanai H,et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein(a) and homocysteine are risk factors for coronary artery disease in Japanese patients with peripheral arterial disease [J]. J Atheroscler Thromb,2015,22(4):344-354.
- [5] 张冬青,于勇,王海滨,等.同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、D-二聚体与脑梗死的关系[J].感染、炎症、修复,2013,14(2):99-101.
- [6] Lind M,Boman K,Johansson L,et al. D-dimer predicts major bleeding, cardiovascular events and all-cause mortality during warfarin treatment[J]. Clin Biochem,2014,47(7/8):570-573.
- [7] Yuan W,Shi ZH. The relationship between plasma D-dimer levels and outcome of Chinese acute ischemic stroke patients in different stroke subtypes [J]. J Neural Transm,2014,121(4):409-413.
- [8] 李爱丽,黄丽芳,鲍智颖,等. hs-CRP、Hcy、D-D、Fib、SF 联合检测预测进展性脑梗死的临床研究[J].国际检验医学杂志,2015,36(15):2202-2203.
- [9] Liu Y,Wang J,Zhang L,et al. Relationship between C-reactive protein and stroke: a large prospective community based study[J]. PLoS One,2014,9(9):e107017.
- [10] Kara H,Akinici M,Degirmenci S,et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-related phospholipase A2, and acute ischemic stroke[J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2014,10(10):1451-1457.

(收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-04-18)