

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 04. 020

蛋白 C、蛋白 S 活性与进展性脑梗死的相关性研究

郭元元,白 焱,赖晓菲

(重庆医科大学附属第一医院检验科,重庆 400016)

摘要:目的 研究蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)活性与进展性脑梗死疾病的相关性。方法 选择 2015 年 1 月至 2017 年 2 月该院就诊的脑梗死患者 110 例,根据临床神经功能缺损程度评分进行分组,进展性脑梗死组 38 例,非进展性脑梗死组 72 例,选取同期健康体检者 20 例作为对照组。检测 3 组研究对象的血浆 PC、PS 活性并进行比较。结果 进展性脑梗死组患者 PC、PS 活性明显低于非进展性脑梗死组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),非进展性脑梗死组与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 进展性脑梗死患者机体的 PC 系统被激活,血浆 PC、PS 被消耗是血栓形成和加重损伤的重要环节,因此,通过监测 PC、PS 活性变化为临床诊断提供重要的理论依据。

关键词:蛋白 C; 蛋白 S; 进展性脑梗死

中图分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)04-0496-03

Relationship between activities of protein C, protein S and progressive cerebral infarction disease

GUO Yuanyuan, BAI Yao, LAI Xiaofei

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between activities of protein C(PC), protein S(PS) and progressive cerebral infarction. **Methods** From January 2015 to February 2017, 110 patients with cerebral infarction in our hospital were selected. According to the clinical neurological deficit score(NDS), 38 cases of progressive cerebral infarction group, 72 cases of non-progressive cerebral infarction group, 20 cases of healthy physical examination were selected as the control group. The activity of PC and PS in 3 groups were detected and compared. **Results** Activities of PC and PS in progressive cerebral infarction were significantly lower than those in non-progressive cerebral infarction and in control group($P < 0.05$). There was no significant difference between the non-progressive cerebral infarction and control group in activities of PC and PS($P > 0.05$). **Conclusion** Protein C system is activated in progressive cerebral infarction, PC is consumed that it is an important link in thrombosis and aggravate the damage, there by detecting changes in PC and PS activity is an effective basis for progressive cerebral infarction in clinical.

Key words: protein C; protein S; progressive cerebral infarction

脑梗死是危及生命的常见疾病,其较高的致死率和致残率已受到临床广泛关注。进展性脑梗死是指受损脑组织发病过程继续进展扩大,在脑梗死发生后的 6 h 至 2 周内,出现逐步或阶梯式恶化的缺血性脑血管疾病^[1]。国内外研究报道,进展性脑梗死的发病率在脑梗死患者中占较高比例,达 9.65%~43.00%^[2-4]。若能早期判断其神经功能恶化,对改善患者预后具有重要的临床意义。近年来研究表明,脑梗死的原发病理过程中血清相关抗凝物质变化明显,可能参与疾病的发生过程^[5-6]。蛋白 C 系统是体内重要的天然抗凝系统,蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)是主要的抗凝蛋白,其活性变化直接影响血循环的正常运行,现探讨进展性脑梗

死和非进展性脑梗死患者 PC、PS 的活性变化,探讨其临床意义及其相关性,为辅助诊断进展性脑梗死提供必要的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2017 年 2 月该院就诊的脑梗死患者 110 例,男 62 例,女 48 例,年龄 13~96 岁,中位年龄 48 岁。纳入标准:(1)符合 1995 年第四届《全国脑血管病学术会议》修订的诊断标准^[7]。(2)于发病后 24 h 内入院。(3)经 CT 或 MRI 检查,并诊断为脑梗死。(4)临床神经功能缺损程度评分(NDS)分别在入院时、病情进展后进行评估,两者相差大于或等于 4 分者作为进展性脑梗死组(38

例),小于 4 分者作为非进展性脑梗死组(72 例)。排除标准:(1)严重感染患者。(2)伴有肝脏、肿瘤、血液病及深静脉血栓患者。(3)近 3 个月服用免疫抑制剂及华法令等药物。(4)入院 48 h 内病死患者。选取同期健康体检者 20 例作为对照组。3 组研究对象的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有患者均于入院确诊后采集枸橼酸钠抗凝血(1:9)2.7 mL,对贫血或红细胞增多症患者的采血量应进行校正,经 3 000 r/min 离心 10 min 后进行测定。如特殊情况不能及时测定者将血浆分离置 -80 °C 冰箱冻存,检测前 37 °C 解冻。PC、PS 的检测仪器使用日本 SYSMEX CS2000i 全自动血凝仪,采用发色底物法检测 PC,应用凝固法原理检测 PS,试剂盒由西门子公司提供,随批质控在控。收集 3 组研究对象的凝血 4 项指标,包括空腹血糖(GLU)、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。正常参考区间:凝血酶原时间(PT)为 10.5~13.7 s、活化部分凝血活酶时间(APTT)为 15~34 s、凝血酶时间(TT)为 14~21 s、空腹血糖(FBG)为 1.5~3.5 g/L、PC 为 70%~140%、PS 为 75%~130%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验,两组以上的组间差异性比较使用方差分析和 q 检验;非正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;相关分析采用 Spearman 直线相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象的血浆 PC、PS 活性结果比较 进展性脑梗死组 PC、PS 活性明显低于非进展性脑梗死组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);非进展性脑梗死组与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象的血浆 PC、PS 活性结果比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	例数(n)	PC	PS
进展性脑梗死组	38	93.68±27.46*#	88.87±28.45*#
非进展性脑梗死组	72	119.53±25.28	114.03±19.63
对照组	20	123.55±15.37	119.37±22.12

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与非进展性脑梗死组比较,# $P < 0.05$

2.2 2 组患者各项指标检测结果比较 进展性脑梗死组患者 PC、PS 活性明显低于非进展性脑梗死组($P < 0.05$),PT、APTT、hs-CRP 水平高于非进展性脑梗死组,差异有统计学意义($P < 0.05$),2 组其他指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者各项指标检测结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

检测指标	进展性脑梗死组 (n=38)	非进展性脑梗死组 (n=72)	P
PT(s)	16.30(11.2,21.6)	12.50(10.4,13.3)	0.039
APTT(s)	35.20(26.2,39.3)	31.40(29.1,33.2)	0.047
TT(s)	18.10(17.6,23.5)	18.60(17.2,22.6)	0.115
FBG(g/L)	2.50(2.1,3.2)	2.30(1.9,3.1)	0.262
PC(%)	93.70(90.8,101.2)	120.90(110.3,126.5)	0.046
PS(%)	88.90(85.4,98.2)	116.10(100.7,120.3)	0.032
GLU(mmol/L)	5.64(5.12,6.68)	5.82(5.21,6.49)	0.583
TG(mmol/L)	1.88(1.54,2.36)	1.96(1.76,2.74)	0.321
TC(mmol/L)	7.45(5.35,8.54)	6.38(5.12,7.98)	0.75
LDL-C(mmol/L)	3.21(2.76,3.79)	3.41(2.58,3.97)	0.65
HDL-C(mmol/L)	1.32(0.98,1.77)	1.27(0.95,1.69)	0.59
hs-CRP(mg/L)	7.65(5.42,9.61)	5.76(4.71,7.66)	0.037

2.3 血浆 PC、PS 活性与脑梗死严重程度相关性 进展性脑梗死组与非进展性脑梗死组比较,PC、PS 活性差异有统计学意义($P < 0.05$),经 Spearman 直线相关分析,进展性脑梗死组患者 PC、PS 活性与 NDS 评分呈负相关关系($r = -0.457, -0.537$,均 $P < 0.05$),表明血浆 PC、PS 活性与脑梗死是否进展及其严重程度高度相关。

2.4 PC、PS 与脑梗死高危因素的相关性 将血浆 PC、PS 作为因变量,年龄、GLU、TG、TC、LDL-C、HDL-C 作为自变量,进行多元逐步回归分析,结果显示 PC、PS 与各指标无相关性,说明 PC、PS 活性不受其影响。

3 讨 论

脑梗死是多种因素引起的脑组织血液供应障碍,导致部分脑组织缺氧、缺血性坏死^[8]。急性血栓的形成是其重要的病理基础,血栓使动脉管腔变狭窄,血流减速甚至淤滞,当造成整个管腔闭塞时,脑梗死范围也随之扩大,患者神经功能进展性恶化,因此对进展性脑梗死进行早期确诊,判断其发病机制,是改善患者预后和提高生存率的重要手段。

蛋白 C 系统对血栓形成有重要的调节作用,PC、PS 是其主要组分之一,PC 本身是无活性的酶原,在体内被凝血酶-血栓调节蛋白复合物激活成为有活性的 PC(APC)^[9]。APC 主要通过以下方式发挥抗凝作用:(1)选择性灭活 Va 和 VIIIa,进而影响 Xa 和 IIa 的形成。(2)破坏血小板活性。(3)促纤溶活性,APC 可刺激内皮细胞释放纤溶酶原激活物 PA,又能灭活内皮细胞和血小板释放的纤溶酶原激活物抑制物 PAI,使纤溶活性增强,纤维蛋白降解增多。(4)减轻内皮细胞损伤^[10]。游离 PS 是 PC 的辅助因子,其与 APC 形成的复合物可加速灭活 Va 和 VIIIa^[6]。本实验结果

表明,进展性脑梗死组血浆 PC、PS 活性与对照组比较明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),与多项研究结果相似,进一步证实抗凝蛋白活性降低在进展性脑梗死患者的发病机制中起到一定的作用。非进展性脑梗死组血浆 PC、PS 活性与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可能为脑梗死发病初期血浆 PC、PS 呈代偿性升高,掩盖了 PC、PS 活性下降或者患者病情局限,经治疗后 PC、PS 逐渐上升。

本研究表 1 结果显示,进展性脑梗死组血浆 PC、PS 活性比非进展性脑梗死组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),原因可能为:(1)PC、PS 因病情进展呈现消耗性降低,患者病情加重时,损伤的脑组织释放大量的组织因子及炎性介质进入血循环激活外源性凝血途径,凝血酶大量活化,激活无活性的 PC,同时在 PS 的辅助下,更多的 PC 加速激活为 APC,此过程 PC、PS 大量消耗减少^[11]。(2)脑梗死患者多有动脉粥样硬化,血管内皮受损,PC、PS 在血管内皮细胞表面合成减少。本研究表 1 结果表明,进展性脑梗死组 PS 活性降低幅度比 PC 更明显,可能与 PS 的多种抗凝途径有关。有研究发现 PS 除了作为 PC 的辅助因子,还可与 Zn^{2+} 协同作用,减少 FX 活化^[12]。HACKENG 等^[13] 研究报道,PS 可协助组织因子途径抑制物抑制组织因子达到抗凝作用。因此血浆 PC、PS 活性缺乏或降低,可直接导致 PC 系统抗凝和促纤溶调节作用的减弱,使血液处于高凝状态,形成血栓,增大梗死面积,患者病情进展性加重,也增加了复发的可能性。

本研究结果提示,进展性脑梗死患者血浆 PC、PS 与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),但其活性基本维持在正常参考范围内,敏感性不高,可能与脑梗死复杂的发病机制相关,除了抗凝功能紊乱,高血脂、高血压、高血糖、动脉血管粥样硬化、炎症反应等也是导致脑梗死的高危因素。因本研究样本量有限,不能代表整体水平,还需进一步的大样本、多中心研究证实,因此 PC、PS 活性降低只能作为进展性脑梗死发病的独立危险因素之一。

综上所述,脑梗死患者机体 PC 系统被激活,血浆 PC、PS 被消耗是血栓形成和加重损伤的重要环节。相关分析也表明脑梗患者病情越严重,其血浆 PC、PS 活性降低越明显,因此可将 PC、PS 活性降低程度作为脑梗死患者病情是否恶化进展的一个指标,临床动态监测血浆 PC、PS 活性变化可提高进展性脑梗死的

防治,降低其发生率。

参考文献

- [1] 高玉芳,王敏,罗文强,等. D-二聚体检测在进展性脑梗死中的临床价值[J]. 检验医学与临床,2016,13(7):868-869.
- [2] 王振威,苏杨维. 缺血性进展性脑卒中的相关危险性因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志,2011,19(4):336-338.
- [3] 杨伟民,刘鸣,郝子龙. 进展性缺血性脑卒中的发生率及不同病因分型的关系[J]. 老年学杂志,2010,30(24):365-367.
- [4] BIRSCHEL P, ELLUL J, BARER D, et al. Progressing stroke: Towards an internationally agreed definition[J]. Cerebrovascular Dis, 2004, 17(2/3):242-252.
- [5] 洪流,陈华英,黄秀红,等. 抗凝血酶Ⅲ,蛋白 C,蛋白 S 活性与脑梗死的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(14):1827-1829.
- [6] 孙爽,孙莉,周春奎. 血浆蛋白 C,蛋白 S 与脑梗死相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2007,24(5):551-553.
- [7] 全国第四届脑血管病学术会议. 卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [8] CHANG L T, YUEN C M, LIOU C W, et al. Link between interleukin-10 level and outcome after ischemic stroke[J]. Neuroimmunomodulation, 2010, 17(4):223-228.
- [9] 郭元元,白焱,周窈佳. 血浆蛋白 C,蛋白 S 在静脉血栓栓塞患者体内的表达及意义[J]. 检验医学与临床,2016,13(6):815-817.
- [10] 张本平,梁庆成. 蛋白 C,蛋白 S 与缺血性脑血管病的相关性研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2007,4(41):365-366.
- [11] 李刚,徐如祥,柯以栓,等. 颅脑损伤急性期凝血常规及 D-二聚体变化的临床观察[J]. 南方医科大学学报,2008,28(5):759-760.
- [12] FERNANDES N, MOSNIER L O, TONNU L, et al. Zn^{2+} -containing protein S inhibits extrinsic factor X-activating complex independently of tissue factor pathway inhibitor[J]. Thromb Haemost, 2010, 8(9):1976-1985.
- [13] HACKENG T M, MAURISSEN L F, CASTOLDI E, et al. Regulation of TFPI function by protein S[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(Suppl 1):S165-S168.

(收稿日期:2017-07-09 修回日期:2017-08-13)