

# 血清前白蛋白与脑卒中关系的研究现状

李枝 丰宏林

【关键词】 脑卒中； 前白蛋白； 营养不良； 炎症反应； 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.10.017

Progress of study about the relationship between serum prealbumin and stroke LI Zhi, FENG Hong-lin.

Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

【Key words】 Stroke; Prealbumin; Malnutrition; Inflammatory response; Review

脑卒中已是世界公认的难题,其严重威胁人类健康。影响脑卒中预后的因素很多,其中营养不良是其预后不良的独立危险因素之一,可延长患者住院时间,增加感染等并发症、致残及死亡的风险。血清前白蛋白(Prealbumin, PA)为判定患者营养不良的良好指标,与脑卒中预后存在一定相关性。近年来对血清PA与脑卒中关系的研究逐渐在国内外展开,认识血清PA与脑卒中的关系,可帮助我们更好地评估和判断脑卒中患者的预后,以指导提高临床治疗疗效。

## 1 PA的生物学特点及临床意义

1.1 生物学特点 血清PA又称转甲状腺素蛋白(Transthyretin, TTR),电泳时向阳极的泳动率高于白蛋白而被命名为前白蛋白。PA主要存在于血清,脑脊液中也含少量,成人血清PA含量正常为0.28~0.35 g/L。PA主要在肝脏合成,富含色氨酸,相对分子质量为54 000。PA具有生物半衰期(1.9 d)短,体内转化快(36.3%)等生物学活性<sup>[1]</sup>,主要由肝脏分解,经肾脏和胃肠道排泄,其血清水平受干扰因素较少。

1.2 临床意义 血清PA与炎症、创伤、心脑血管疾病、肝肾疾病、肿瘤等相关,有以下常见临床意义:(1)血清PA水平变化能敏感地反映营养状况及肝脏蛋白合成储备,较白蛋白等营养指标更灵敏、精准,已应用于临床营养状况评估。(2)血清PA水平可反映肝细胞合成、分泌蛋白质的功能,主要反映肝细胞受损程度,为临床上检测肝功能损害及严重程度的敏感指标<sup>[2]</sup>。(3)与心血管疾病如心肌梗死、心力衰竭等的发生、发展及预后有关<sup>[3-5]</sup>。(4)与脑血管病的严重程度及预后相关,本文将详细阐述。(5)与肾脏疾

病相关<sup>[6]</sup>。(6)与感染、创伤等组织损伤有关。(7)与肿瘤相关,有鉴别良恶性肿瘤的意义<sup>[7-8]</sup>。可见,临床上检测血清PA水平具有重要意义。

## 2 血清PA与脑卒中关系的研究现状

近年来,逐渐有研究发现血清PA与脑卒中严重程度及预后相关。李婉红和王乐见<sup>[9]</sup>发现急性脑梗死患者的血清PA水平随梗死范围和病变严重程度的增加而降低。此外,脑梗死患者的血清PA水平降低,死亡率增加。郝咏刚等<sup>[10]</sup>发现急性脑梗死患者住院期间死亡率随血清PA水平降低而明显增加。Ambrosius等<sup>[11]</sup>发现血清PA与急性缺血性卒中患者的功能预后及一年死亡率相关。有研究对青年型脑梗死患者进行临床研究后发现,血清PA水平与青年型脑梗死的病情发生、发展及预后紧密相关<sup>[12-13]</sup>。血清PA水平降低,患者感染、消化道出血等并发症发生风险增加<sup>[14]</sup>,而且PA可作为卒中感染预测因子<sup>[15]</sup>。可见,血清PA水平下降与脑卒中不良预后密切相关。目前血清PA与脑卒中预后关系的研究并不多,且多为短期预后关系的研究,长期预后如复发率、5年累积死亡率等长期预后关系的研究甚少。

## 3 血清PA与脑卒中关系的机制探讨

血清PA水平与脑卒中预后密切相关,两者相互作用,共同影响脑卒中患者的病情发展,现从两方面对其机制进行阐述。

### 3.1 脑卒中对PA的影响

3.1.1 脑卒中患者出现营养不良是引起PA水平下降的重要机制 营养不良时患者肝脏蛋白合成原料不足,血清蛋白合成减少。脑卒中后营养不良的发生率极高,甚至超过50%,尤其高龄患者<sup>[16-17]</sup>。脑卒中患者出现营养不良的主要原因如下:(1)吞咽困难:吞咽困难是脑卒中后发生营养不良的主要原因之一,直接影响进食。吞咽困难在脑卒中患者中发

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院

通讯作者:李枝 Email: 446497383@qq.com

病率较高,大约50%的脑梗死或脑出血患者存在不同程度的吞咽功能障碍,尤其脑干卒中的患者<sup>[18]</sup>,当患者出现意识障碍时不能自主进食。吞咽困难直接影响患者的进食及营养的摄入。(2)胃肠功能紊乱:脑卒中患者,尤其重症患者易出现应激性溃疡或急性糜烂性胃炎,胃黏膜出现缺血、缺氧损伤,胃黏膜屏障破坏,肠道营养吸收障碍。另外,多数脑卒中患者因瘫痪长期卧床会抑制肠道功能,肠蠕动减慢,消化吸收障碍<sup>[19]</sup>。当患者出现消化道出血、严重的腹泻等并发症时导致患者被迫接受禁食、胃肠减压等治疗措施,只能依赖静脉营养支持提供热量及必需的蛋白质,但并不能满足患者的营养需求。同时失血、体液的急性丢失可加重体内的分解代谢。以上各种因素引起的胃肠功能紊乱均可加重患者营养不良。(3)下丘脑-垂体-肾上腺皮质激素轴功能紊乱致激素水平变化<sup>[20-21]</sup>:多数急性脑卒中患者病情危重,机体处于严重应激状态,交感神经兴奋增加,下丘脑-垂体-肾上腺皮质激素轴功能紊乱,神经内分泌反应失调,机体各种功能和代谢发生变化,胰岛素等合成激素分泌减少,肾上腺皮质激素等分解激素分泌增加,机体呈高代谢状态,蛋白消耗增多,机体处于负氮平衡,蛋白营养不足。(4)大面积脑卒中或发生于后循环的脑卒中患者常因颅高压、头晕等频繁出现呕吐,患者几乎无法进食。(5)近年来发现脑卒中后抑郁发生较常见,患者可出现情绪低落、食欲不振等,进食主动性降低,从而间接影响进食。(6)其他:护理及喂养不当可致摄入量不足,营养缺乏。

**3.1.2 感染所致的炎性反应影响PA水平** 脑卒中患者合并吞咽困难时易出现误吸,是脑卒中后发生肺部感染的重要危险因素<sup>[22]</sup>。另外,部分患者小便功能障碍,必要时需留置导尿管辅助排尿,加之长期卧床,易出现尿路感染。机体对抗感染时会发生炎性反应,大量炎性细胞因子(IL-6等)由损伤部位组织合成并释放,部分细胞因子可诱导急性时相反应蛋白合成增加或减少,正性急性时相反应蛋白如C反应蛋白等的合成增加,而负性急性时相反应蛋白如PA等的合成减少。目前认为细胞因子如IL-6调控PA合成下降主要是通过下调PA的mRNA的表达,使肝细胞合成PA减少<sup>[23]</sup>。同时,PA作为一种非特异性防御物质,可促进淋巴细胞成熟,清除循环中的毒性代谢产物,参与免疫防御过程而被消耗。

**3.1.3 多方面损伤肝功能致PA合成减少** 无明确肝损伤病史的脑卒中患者常因应激、炎症等多因素出现肝功能受损,PA可敏感反映肝脏损伤情况,临床上PA水平下降,而ALT、AST等转氨酶正常时不能除外肝脏损伤。有研究发现缺血性脑卒中患者

在早期即可出现肝损伤,并随时间延长而出现加重趋势<sup>[24]</sup>。脑卒中患者肝功能受损的可能机制如下:(1)缺血性脑卒中急性期释放有毒物质,其易聚集于肝脏内引起损伤。有毒物质来源于以下几方面:组织缺血、缺氧释放大量的氧自由基;脑卒中合并感染的常见致病原为细菌,可产生毒素等,随血液循环累积至肝脏,对肝脏的线粒体造成损伤;脑卒中患者易出现胃肠黏膜损伤,抗生素的使用亦可损害肠黏膜,黏膜屏障破坏后肠道内毒素和细菌入侵,发生肠源性内毒素血症,而造成肝损害<sup>[25]</sup>。以上途径产生的有毒物质损伤肝功能后又反过来影响肝脏清除毒素过程,会导致有毒物质堆积不易排出。(2)炎性因子可损伤肝脏。感染、应激、脑组织损伤均可致机体发生炎性反应释放大量炎性因子,如肿瘤坏死因子等。炎性因子一方面刺激门静脉发生强烈收缩,使肝细胞发生缺血缺氧,氧自由基大量产生,加重肝脏损伤,另外可影响肝细胞的代谢及合成功能。肝脏是放大损伤后炎性反应的器官,脑组织损伤可因炎性反应放大而加重,肝脑损伤相互促进,互为因果,形成恶性循环<sup>[26]</sup>。

**3.2 PA水平对脑卒中的影响** PA水平下降与脑卒中患者病情严重程度及预后不良相关,其机制目前尚无相关文献进行具体阐述,可能的解释归纳如下。

**3.2.1 PA作为营养指标与脑卒中预后不良相关** PA水平可以敏感的评估脑卒中患者营养状态,PA水平低多提示患者合并营养不良。营养不良是脑卒中预后不良的独立危险因素,与患者免疫力低下、胃肠等器官功能障碍、感染等并发症发生率高、病情重、病程迁延、预后差相关<sup>[27-28]</sup>。营养不良时脑卒中患者营养物质供应-消耗平衡紊乱,加之,患者高消耗状态,组织修复及能量消耗缺乏材料供应,阻碍神经功能恢复甚至加重病情,形成脑卒中-营养状况下降-神经功能损伤加重-并发症发生增加-营养状况恶化-康复延迟的恶性循环。患者遗留神经功能缺损症状的概率增加。

**3.2.2 PA作为非特异性免疫防御物质参与脑卒中患者的免疫力** PA水平低提示合并营养不良,营养不良进一步造成患者机体免疫功能降低,增加患者肺感染、泌尿系感染等感染性疾病的发生风险,严重感染可使脑卒中患者的病情显著恶化甚至死亡。PA参与脑卒中患者抗感染能力的机制可能如下:(1)机体出现感染时立即出现炎性反应,PA作为负性急性时相蛋白,参与免疫炎性反应,是机体防御机制的重要部分;(2)PA具有胸活素的作用,可通过促淋巴细胞的成熟来增加机体的免疫力,参与免疫防御过程;(3)PA作为体内运转蛋白,参与体内代谢毒物的清除。

3.2.3 PA 对脑缺血具有神经保护作用,能促进神经损伤后修复 PA 是一种血浆运输蛋白,参与甲状腺素(TH)的转运,TH 主要作用于神经系统的 Schwann 细胞和神经元细胞,能够迅速地影响神经营养因子、黏附分子及细胞外基质等表达,从而在整体上促进神经元再生及神经功能的恢复<sup>[29]</sup>。甲状腺激素的缺乏可影响神经元的生长、分化、髓鞘的形成及神经胶质细胞的增殖<sup>[30]</sup>。同时,PA 是一种神经保护蛋白,有研究发现中枢神经损伤时 PA 表达量增加,PA 对脑缺血者具有神经保护作用<sup>[31-33]</sup>。Fleming 等<sup>[34-35]</sup>进行动物实验后得出类似结果,并发现 PA 能促进损伤后神经修复,影响神经轴突再生和修复。对于 PA 神经保护作用及调控损伤神经修复的相关机制的研究较少,具体有待进一步研究和阐述。

#### 4 总结与展望

脑卒中不良预后与血清 PA 水平密切相关,营养不良、应激、感染、肝损伤等引起 PA 水平下降,而血清 PA 水平下降可反过来提示患者营养状况差,抵抗力弱,感染等并发症风险高,病情易发展,神经功能康复延迟,致残及死亡风险高,可作为脑卒中患者病情转归的预测指标之一。综上,血清 PA 水平与脑卒中预后密切相关,并相互影响,但其具体机制还有待进一步完善。基于以上结论,可以提出如下假设,提高 PA 水平可控制脑卒中病情发展,改善预后。那么如何有效提高 PA 水平呢?近年来关于早期肠内营养改善脑卒中患者营养状况的研究已逐步开展,并获得了疗效。临床上针对有吞咽困难的脑卒中患者可予以鼻饲管辅助进食,无吞咽困难的患者予以高热量高蛋白饮食,并注意改善患者肠道内环境状况,尽量消除不良因素,如抑郁等。改善肠内营养方式提高 PA 水平较缓慢,是否有更直接更快升高 PA 水平的方式,如静脉补充白蛋白,这是需要进一步思考和探讨的问题。另外,为了更加全面地认识血清 PA 与脑卒中的关系,期望开展大样本、多中心的临床研究来进一步探讨血清 PA 与脑卒中患者长期预后的关系。

#### 参 考 文 献

- [1] 吴学飞,张有江,江蓉.血清前白蛋白的测定及其临床应用[J].山西医药杂志,2011,40(11):1147-1148.
- [2] 邵帅.血清前白蛋白、总胆汁酸、凝血指标、血小板参数联合检测在肝硬化患者中的相关性分析[J].中国医药指南,2017,15(19):114.
- [3] 郭巍,赵春明,崔诗晗.血清前白蛋白与急性心肌梗死患者病情程度的关系研究[J].中外医疗,2015,34(28):16-18.
- [4] Li Yue-fang, HU Xin, FENG Shu-min, et al. Correlation among serum prealbumin level, red cell distribution width severity of heart failure in advanced aged male patients[J]. Chin J Cardiovasc Rehabil Med, 2014, 23(1): 5-8.
- [5] Franco J, Formiga F, Trullas JC, et al. Impact of prealbumin on mortality and hospital readmission in patients with acute heart failure[J]. Eur J Intern Med, 2017, 43: 36-41.
- [6] Wang W, Pang Y, Ding F. Impact of Prealbumin Levels on Patients With Acute Kidney Injury[J]. Angiology, 2016, 67(3): 295-296.
- [7] Kawai H, Ota H. Low perioperative serum prealbumin predicts early recurrence after curative pulmonary resection for non-small-cell lung cancer[J]. World J Surg, 2012, 36(12): 2853-2857.
- [8] 黄学梅,卢萍,何萌,等.血清 PA 测定在恶性肿瘤诊断中的价值及其在手术治疗中的动态观察[J].第三军医大学学报,2011,33(21):2304-2305.
- [9] 李婉红,王乐见.脑梗死患者急性时相反应蛋白检测及临床意义[J].江西医学检验,2006,24(2):138-139.
- [10] 郝咏刚,翟英慧,尤小凡,等.血清前白蛋白降低对急性脑梗死患者住院期间死亡的预测[J].中华老年心脑血管病杂志,2010,12(10):918-920.
- [11] Ambrosius W, Michalak S, Kazmierski R, et al. Predictive value of serum transthyretin for outcome in acute ischemic stroke[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179806.
- [12] 孔令恩,周谦武,蔡春生,等.血清前白蛋白与青年型脑梗死的关系[J].广东医学,2015,36(11):1728-1729.
- [13] Gao C, Zhang B, Zhang W, et al. Serum prealbumin (transthyretin) predict good outcome in young patients with cerebral infarction[J]. Clin Exp Med, 2011, 11(1): 49-54.
- [14] Zhang SQ, Peng B, Stary CM, et al. Serum prealbumin as an effective prognostic indicator for determining clinical status and prognosis in patients with hemorrhagic stroke[J]. Neural Regen Res, 2017, 12(7): 1097-1102.
- [15] Ye S, Lin SP, Wu K, et al. Serum prealbumin is a predictive biomarker for stroke-associated infection after an ischemic stroke[J]. Int J Neurosci, 2017, 127(7): 601-605.
- [16] 解红文,袁菲,朱玉芬,等.老年脑卒中患者营养风险因素分析与对策[J].护理实践与研究,2017,14(6):28-30.
- [17] Brynningsen PK, Damsgaard EM, Husted SE. Improved nutritional status in elderly patients 6 months after stroke[J]. J Nutr Health Aging, 2007, 11(1): 75-79.
- [18] Hägg MK, Tibbling LI. Effects on facial dysfunction and swallowing capacity of intraoral stimulation early and late after stroke[J]. NeuroRehabilitation, 2015, 36(1): 101-106.
- [19] 张艳秋,王会民,邵义泽.脑卒中患者营养风险筛查及营养评估的临床研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(4):405-407.
- [20] 关坚红,余仲苟,马玉珊,等.高敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、颈动脉粥样硬化斑块与进展性脑梗死的相关性分析[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(24):22-23.
- [21] 缪亦锋,李兵,苗增利,等.大面积脑梗死减压术后早期鼻饲肠内营养的合理应用[J].中华神经外科杂志,2012,28(11):1097-1101.
- [22] Maeshima S, Osawa A, Hayashi T, et al. Elderly age, bilateral lesions, and severe neurological deficit are correlated with stroke-associated pneumonia[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(3): 484-489.
- [23] Huang L, Li J, Yan JJ, et al. Prealbumin is predictive for postoperative liver insufficiency in patients undergoing liver resection[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(47): 7021-7025.

# 帕金森病患者日间过度思睡

李雪 迟景宏 辛世萌

【关键词】 帕金森病； 日间过度思睡； 诊断； 治疗； 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.10.018

**Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson disease** *Li Xue, CHI Jing-hong, XIN Shi-meng. Neurology Department V, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Qiqihar 161000, China*

【Key words】 Parkinson disease; Excessive daytime sleepiness; Diagnosis; Treatment; Review

帕金森病(Parkinson Disease, PD)是一种常见于锥体外系的进行性变性疾病,随着年龄增长发病率升高,给家庭和社会都带来了沉重的负担。尽管PD的诊断和识别离不开运动症状,但是非运动症状(如睡眠障碍、自主神经功能紊乱和焦虑、抑郁、嗅觉减退)有时对患者及家属的影响要大于运动症状的影响。PD患者比健康人群更容易出现睡眠问题,有报道称90%的患者都经历过不同类型的睡眠障碍,严重影响了患者的正常生活<sup>[1]</sup>。而日间过度思睡(Excessive Daytime Sleepiness, EDS),即无法在一天中保持清醒和警觉的状态,在无意中或是在不适当的时间出现睡眠现象,是PD患者非运动症状之一,有文献报道PD患者EDS的发生率为15%~50%<sup>[2]</sup>,给患者及家属带来沉重负担。因此,临床上要重视

PD患者EDS的发现及治疗。但引起EDS发生机制与多种因素有关,有研究表明大脑中调节睡眠-觉醒皮质的感染可导致PD患者EDS的发生,另一个原因可能与抗PD药物治疗因素有关<sup>[3]</sup>。国内之前的研究多是将其归在睡眠障碍中,有人发现EDS的发生与年龄、性别、抗帕金森药物的使用、夜间睡眠情况及疾病严重程度等有关。但对EDS的深入研究较少,临床医生不够重视。本文就PD中EDS的发病情况、病因、测量工具、治疗等做一综述如下。

## 1 PD患者中EDS的发病机制及患病情况

PD是一种神经退行性疾病,主要是黑质多巴胺神经元的病变,也可以导致其他神经神经元变性,睡眠-觉醒系统损坏,进而影响睡眠觉醒周期<sup>[4]</sup>。还有研究显示是因为脑内调节睡眠-觉醒区域的一种感染造成EDS发生<sup>[1]</sup>。另外,多巴胺对维持觉醒状态也起着重要作用,可以调节睡眠<sup>[3]</sup>。故多巴胺替代药物及多巴胺受体激动剂药物通过对多巴胺通路作

作者单位: 161000 齐齐哈尔医学院附属第三医院神内5科

通讯作者: 辛世萌 Email: 6729369@163.com

- [24] 黄鹿, 摆斌. 缺血性脑卒中患者肝损害与肠源性内毒素血症的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(5): 57-58.
- [25] 罗山铖. 缺血性脑卒中患者肝损害与肠源性内毒素血症的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(19): 25-26.
- [26] 王少华, 任丁, 王恰如, 等. 血尿酸与急性缺血性脑卒中TOAST分型及早期预后的相关性研究[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(4): 156-158.
- [27] Seron-Arbeloa C, Zamora-Elson M, Labarta-Monzon L, et al. Enteral nutrition in critical care[J]. J Clin Med Res, 2013, 5(1): 1-11.
- [28] 吴孝苹, 段劲峰, 康卓君, 等. 缺血性脑卒中患者营养状况和影响因素分析[J]. 四川医学, 2016, 37(4): 369-372.
- [29] Nunes AF, Saraiva MJ, Sousa MM. Transthyretin knockouts are a new mouse model for increased neuropeptide Y[J]. FASEB J, 2006, 20(1): 166-168.
- [30] Walter IB. Triiodothyronine exerts a trophic action on rat sensory neuron survival and neurite outgrowth through different pathways[J]. Eur J Neurosci, 1996, 8(3): 455-466.
- [31] 林绍鹏, 殷建瑞, 林佩仪, 等. 血清前清蛋白水平对首发急性脑梗死患者短期预后的影响[J]. 中国全科医学, 2014, 17(9): 989-992.
- [32] Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin regulates hippocampal 14-3-3 ζ protein levels[J]. FEBS Lett, 2013, 587(10): 1482-1488.
- [33] 崔丹, 管玉青, 蒋海山, 等. 甲状腺激素转运体MCT8在2VO大鼠脑组织中的表达[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(6): 913-915.
- [34] Fleming CE, Saraiva MJ, Sousa MM. Transthyretin enhances nerve regeneration[J]. J Neurochem, 2007, 103(2): 831-839.
- [35] Fleming CE, Nunes AF, Sousa MM. Transthyretin: more than meets the eye[J]. Prog Neurobiol, 2009, 89(3): 266-276.

(收稿日期: 2017-08-20)