

急性脑梗死患者血栓弹力图检测及其与血清血管生成素-1、单核细胞趋化蛋白-1水平的关系

胡浩然 纪延伟 王兴邦 芦璐

250031 济南,山东省立第三医院老年病科(胡浩然、芦璐),神经外科(纪延伟);250012 济南,山东大学齐鲁医院老年神经内科(王兴邦)

通信作者:胡浩然,Email:1663123557@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.02.012

【摘要】 目的 探索血清血管生成素-1(Ang-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平与急性脑梗死患者的血栓弹力图参数的相关性。方法 将2016年1月—2018年5月于山东省立第三医院治疗的60例急性脑梗死患者定义为观察组,选择同时间段来医院体检的60例健康成年人作为对照组,对比两组血清Ang-1、MCP-1、不同血栓弹力图(TEG)参数。比较观察组中不同病情严重程度患者TEG参数、血清Ang-1、MCP-1水平并检验其相关性。结果 观察组 α 角、最大振幅(MA)、凝血综合指数(CI)、MCP-1水平高于对照组,反应时间(R值)、K值及Ang-1水平低于对照组($P < 0.05$);观察组中不同病情严重程度患者TEG参数、血清Ang-1、MCP-1水平的比较差异有统计学意义($P < 0.05$),病情越重, α 角、MA、CI及MCP-1水平越高,R及K值、Ang-1越低($P < 0.05$);血清MCP-1与 α 角、MA、CI呈正相关,与R及K值呈负相关($P < 0.05$);血清Ang-1与 α 角、MA、CI呈负相关,与R及K值呈正相关($P < 0.05$)。结论 血栓弹力图参数与血管保护指标Ang-1、炎症反应指标MCP-1水平均具有较好的相关性,不仅有助于急性脑梗死的诊断,还可用于反映患者的病情严重程度,有助于指导诊疗工作。

【关键词】 脑梗死; 血管生成素-1; 血栓弹力图; 单核细胞趋化蛋白-1

Analysis of thromboelastogram in patients with acute cerebral infarction and its relationship with serum angiogenin-1 and monocyte chemoattractant protein-1 levels Hu Haoran, Ji Yanwei, Wang Xingbang, Lu Lu

Department of Geriatrics, Shandong Third Hospital, Jinan 250031, China (Hu HR, Lu L); Department of Neurosurgery, Shandong Third Hospital, Jinan 250031, China (Ji YW); Department of Geriatrics Neurology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China (Wang XB)

Corresponding author: Hu Haoran, Email: 1663123557@qq.com

【Abstract】 Objective To understand the relationship of the thromboelastogram (TEG) parameters of patients with acute cerebral infarction (ACI) and serum angiogenin-1 (Ang-1) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels. **Methods** A total of 60 patients with ACI treated in Shandong Third Hospital from January 2016 to May 2018 were assigned as the observation group, and 60 healthy adults who Same to same hospital for physical examination at the same time were assigned as the control group. The levels of serum Ang-1 and MCP-1 and the TEG parameters were compared across the two groups. TEG parameters, serum Ang-1 and MCP-1 levels in patients with different severity of ACI in the observation group were compared and their correlations was examined. **Results** The α -angle, maximal amplitude (MA), coagulation index (CI) and MCP-1 in the observation group were higher than the control group, and the R and K values, the Ang-1 in the observation group were lower ($P < 0.05$). There were significant differences in the TEG parameters, serum Ang-1 and MCP-1 in patients with different severity of ACI in the observation group ($P < 0.05$), such that the more severe the patient's ACI was, the lower the R and K values, Ang-1 were while the higher the α -angle, MA, CI and MCP-1 were ($P < 0.05$). Serum MCP-1 was positively correlated with α angle, MA and CI, and negatively correlated with R and K values ($P < 0.05$). Serum Ang-1 was negatively correlated with α angle, MA and CI, and positively correlated with R and K values ($P < 0.05$). **Conclusions** There is a good correlation between the parameters of thromboelastography and the level of vascular protection index Ang-1 and inflammatory response index MCP-1, which is not only helpful for the diagnosis of acute cerebral infarction, but also can be used to reflect the severity of illness and to guide the diagnosis and treatment.

【Key words】 Brain infarction; Angiogenin-1; Thromboelastogram; Monocyte chemoattractant protein-1

急性脑梗死是临床常见的脑血管疾病,占全部脑血管疾病的半数以上,由脑部血液循环障碍、脑组织缺血缺氧所致,具有致残率、复发率高的特点,并且会对患者神经功能造成严重损伤^[1-2]。血栓弹力图(thrombelastogram, TEG)检测可用于了解血小板的功能和机体血凝情况,监测凝血与抗凝间的平衡状态^[3]。TEG有助于对急性脑梗死进行早期诊断,可协助医师对患者病情做出及时准确的判断,然而有关其在判断急性脑梗死病情严重程度中的应用价值尚不明确。血清血管生成素-1(angiotensin-1, Ang-1)属于血管保护性指标,可促进缺血后侧支循环^[4],单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)可参与脑梗死患者体内炎症反应过程,诱导白细胞介素的产生,并调控细胞的生长和凋亡,两者均可影响脑梗死的发生。为此,本文对Ang-1、MCP-1与TEG参数的相关性进行了探讨,以期探究TEG检测在判断急性脑梗死患者病情严重程度中的作用。

一、资料与方法

1. 一般资料:将2016年1月—2018年5月于山东省立第三医院治疗的60例急性脑梗死患者定义为观察组,并根据入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分分为轻度(NIHSS < 5分)、中度(NIHSS 5~15分)、重度脑梗死(NIHSS ≥ 16分)^[5];选择同时间段来我院体检的60名健康成年人作为对照组。观察组中男38例,女22例;平均(67.19 ± 3.86)岁;基底节区、脑桥、中脑、多部位脑梗死分别占42例、7例、5例、6例;轻度、中度、重度脑梗死分别为27例、20例、13例。对照组中男33名,女27名;平均(68.34 ± 4.02)岁。两组性别、年龄差异无统计学意义($\chi^2=0.861, P=0.353; t=1.181, P=0.240$)。本研究通过了我院伦理委员会审核,患者均知情同意。

纳入标准:观察组患者均符合急性脑梗死诊断标准^[6],且于发病2 d内入院接受治疗,本次为首次发病;资料完整;配合度好,签署知情同意书;年龄 > 18岁。排除标准:合并肝、肾等器官功能异常;既往有脑外伤病史或有其他脑部疾病;2周内曾用过抗生素;合并泌尿、呼吸或其他系统感染;合并血液系统疾病;恶性肿瘤患者;免疫功能异常;有其他部位栓塞病史。

2. 监测TEG参数:于两组患者入院当天抽取患者肘静脉血约5 ml,采用美国所生产的TEG5000血栓弹力图仪进行检测,严格依照操作流程操作,得

出 α 角、最大振幅(MA)、反应时间(R值)及K值、凝血综合指数(coagulation index, CI)。

3. 血清Ang-1、MCP-1的测定:于两组患者入院当天抽取患者肘静脉血约5 ml,以3 500 r/min的速度离心15 min,获得血清,-20℃保存待检。采用ELISA法对血清Ang-1、MCP-1进行检测,采用上海广锐生物科技有限公司所提供的试剂盒依照说明书进行操作。

4. 统计学方法:用SPSS 17.0软件分析数据,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用*t*检验,三组间比较采用方差分析;相关性检验采用Pearson相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组血清Ang-1、MCP-1、TEG参数比较:见表1。观察组 α 角、MA、CI及MCP-1高于对照组,Ang-1、R及K值低于对照组($P < 0.05$)。

2. 观察组不同病情严重程度患者TEG参数比较:见表2。观察组中,不同病情严重程度患者TEG参数的比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其中,重度患者 α 角、MA、CI高于中度患者,中度患者上述指标高于轻度患者;重度患者R及K值低于中度患者,中度患者上述指标低于轻度患者($P < 0.05$)。

3. 观察组不同病情严重程度患者血清Ang-1、MCP-1比较:见表2。观察组中,不同病情严重程度患者血清Ang-1、MCP-1差异有统计学意义($P < 0.05$),其中,重度患者MCP-1高于中度患者,中度患者MCP-1高于轻度患者;重度患者Ang-1低于中度患者,中度患者Ang-1低于轻度患者($P < 0.05$)。

4. 血清Ang-1、MCP-1与TEG参数的相关性:见表3。血清MCP-1与 α 角、MA、CI呈正相关($P < 0.05$),与R及K值呈负相关($P < 0.05$);血清Ang-1与 α 角、MA、CI呈负相关($P < 0.05$),与R及K值呈正相关($P < 0.05$)。

讨论 动脉粥样硬化是导致急性脑梗死发生的重要原因,目前认为,炎症反应参与了动脉粥样硬化的发生过程,同时,可以引起脑梗死患者脑细胞及神经功能受损,并与患者的预后有密切的关系^[7]。有研究表明,Ang-1与急性脑梗死患者的预后及病情发展均具有相关性,可以保护受损神经元,通过PI3K/AKT信号通路抑制其凋亡,并且可以参与梗死区域血管的重建及血液的重新分配,从而通过多种机制来参与急性脑梗死的发生^[5]。急性脑梗死患者梗死区周边存在半暗带,其中小胶质细胞及其他细胞会被促炎性介质激活,通过不同的信号通路发

表1 两组血清TEG参数及Ang-1、MCP-1水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TEG参数					Ang-1(ng/ml)	MCP-1(μ g/L)
		α 角(deg)	MA(mm)	R值(min)	K值(min)	CI		
观察组	60	74.39 \pm 11.04	73.46 \pm 10.72	5.15 \pm 0.68	1.69 \pm 0.55	2.50 \pm 0.73	1.28 \pm 0.22	121.37 \pm 23.76
对照组	60	62.58 \pm 9.33	54.35 \pm 6.18	6.25 \pm 1.19	2.27 \pm 0.51	1.71 \pm 0.46	1.54 \pm 0.31	95.79 \pm 16.84
<i>t</i> 值		6.329	11.963	6.217	5.990	7.092	5.298	6.804
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表2 观察组不同病情严重程度患者TEG参数及血清Ang-1、MCP-1水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TEG参数					Ang-1(ng/ml)	MCP-1(μ g/L)
		α 角(deg)	MA(mm)	R值(min)	K值(min)	CI		
轻度	27	68.11 \pm 8.32	62.89 \pm 8.59	5.81 \pm 0.56	2.15 \pm 0.41	2.02 \pm 0.36	1.46 \pm 0.30	104.28 \pm 17.83
中度	20	75.22 \pm 11.24	75.58 \pm 10.45	5.17 \pm 0.43	1.57 \pm 0.53	2.64 \pm 0.75	1.25 \pm 0.18	122.47 \pm 20.87
重度	13	84.65 \pm 11.59	86.12 \pm 11.25	4.60 \pm 0.39	1.25 \pm 0.37	3.07 \pm 0.51	0.95 \pm 0.24	136.54 \pm 21.31
<i>F</i> 值		11.968	26.305	28.854	20.614	17.769	18.041	12.861
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表3 急性脑梗死患者血清Ang-1、MCP-1水平与TEG参数的相关性(*r*值)

项目	α 角	MA	R值	K值	CI
Ang-1	-0.156	-0.495	0.324	0.515	-0.186
MCP-1	0.239	0.417	-0.210	-0.431	0.305

注:均*P* < 0.05

挥MCP-1/趋化因子受体(CCR2)介导的神经毒性作用,引发神经功能的异常改变^[8]。Ang-1、MCP-1均可参与急性脑梗死,而TEG是临床上可以动态监测急性脑梗死患者病情的可靠工具,不易受肝素等影响,检查结果与凝血酶原时间等常用指标相比,对于凝血过程的监测更为敏感、全面、可靠^[9]。TEG在临床工作中可以作为急性脑梗死的诊断工具,然而目前尚不清楚其对于判断急性脑梗死病情轻重的意义。因而,我们对TEG各项参数与血清Ang-1、MCP-1的相关性进行了探讨。

我们对比了健康成年人与急性脑梗死患者的血清Ang-1、MCP-1与TEG参数,结果发现:观察组 α 角、MA、CI、MCP-1高于对照组,R及K值、Ang-1低于对照组(*P* < 0.05)。而不同病情严重程度患者TEG参数、血清Ang-1、MCP-1的比较有差异统计学意义(*P* < 0.05)。TEG参数中 α 角、K值可以分别反映出血栓和血细胞凝块的形成情况,R值可表明凝血因子活性,MA可表明血凝块是否稳定,CI属于综合性指标,可以对总体凝血状况进行评价^[9]。TEG参数在患者与健康人中的表达差异及不同严重程度患者中的表达差异,提示了TEG检测可反映急性脑

梗死的神经损伤程度。石铸等^[10]指出,血栓弹力图相关指数对于急性脑梗死神经功能恶化具有一定的预测价值,这与本研究得出的结果是一致的。血清MCP-1、Ang-1水平的表达差异则与患者本身所处的缺血缺氧炎症反应状态有关。

有研究指出,血清MCP-1与急性脑梗死患者动脉粥样硬化的稳定性有关,与非进展性患者相比,进展性脑梗死患者血清MCP-1水平更高^[11]。MCP-1可作用于单核巨噬细胞系统,可提高黏附分子在单核细胞中的表达,并且可参与Rho系统的激活,介导炎症因子的产生和组织损伤、神经功能受损^[12]。在动物模型中,应用血管内皮生长因子和Ang-1显示出了对心肌梗死的修复作用^[13]。Ang-1可促进血管的重建和肉芽组织的形成,但极高水平时由于其脆性较高反而会对神经修复起到抑制作用^[14-15]。这也解释了血清MCP-1与 α 角、MA、CI呈正相关,与R及K值呈负相关,Ang-1与TEG参数的相关性则相反的现象。TEG参数与血清Ang-1、MCP-1的良好相关性与患者所处的缺血缺氧状态有关。患者体内凝血过程加强,促使血栓形成堵塞血管管腔,血液重分配及血管重塑作用加强,Ang-1水平消耗性减低,神经保护作用变弱,造成脑神经损伤;细胞内缺血缺氧微环境又会介导炎症反映,促使MCP-1水平上升,产生神经毒性。

综上所述,血栓弹力图参数与血清Ang-1、MCP-1水平均具有较好的相关性,有助于反映急性脑梗死患者神经损伤情况,了解患者病情严重程度,进一步指导临床。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为纪延伟, 研究实施、资料收集及论文撰写为胡浩然, 论文修订为王兴邦, 芦璐审校

参 考 文 献

- [1] Liu S, Wu JR, Zhang D, et al. Comparative efficacy of Chinese herbal injections for treating acute cerebral infarction: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 1-16. DOI: 10.1186/s12906-018-2178-9.
- [2] 平蕾, 刘雷婧, 刘薇薇, 等. 阿加曲班联合阿司匹林及氯吡格雷治疗对急性脑梗死患者神经功能缺损及生活能力的影响[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2018, 18(8): 595-597. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.08.015.
Ping L, Liu LJ, Liu WW, et al. Effects of argatroban combined with aspirin and clopidogrel on neurological deficits and life ability in patients with acute cerebral infarction[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2018, 18(8): 595-597.
- [3] 何秋光, 郭宗铎, 张晓冬, 等. 血栓弹力图检测动脉瘤性蛛网膜下腔出血后血小板功能变化及与再出血的关系[J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(3): 276-280. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201609009.
He QG, Guo ZD, Zhang XD, et al. Thromboelastography for platelet function changes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients and relationship of the results with rebleeding[J]. *J Third Mil Med Univ*, 2017, 39(3): 276-280.
- [4] Tada Y, Yagi K, Uno M, et al. Improvement of Plasma Biomarkers after Switching Stroke Patients from Other Angiotensin II Type I Receptor Blockers to Olmesartan[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(7): 1487-1492. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.015.
- [5] 闫薪如, 冯娟. 血清血管生成素1水平与急性脑梗死发病、病情严重程度及90 d预后的关系[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(2): 113-116.
Yan XR, Feng J. Relationship between serum Angiopoietin-1 level and the onset, the severity and the prognosis at 90 d of acute cerebral infarction[J]. *Journal of Clinical Neurology*, 2016, 29(2): 113-116.
- [6] 苏镇培. 脑梗死与脑出血的诊断、分型和治疗[J]. *新医学*, 2006, 37(11): 712-713. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2006.11.005.
- [7] 王莹莹, 张健芳, 蒋亚斌, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性脑梗死溶栓患者预后的预测[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2018, 39(1): 35-40. DOI: 10.11778/j.jdx.2018.01.006.
- [8] Wang YY, Zhang JF, Jiang YB, et al. Prognosis of neutrophil and lymphocyte ratios in patients with acute cerebral infarction with thrombolytic therapy[J]. *Journal of Jinan University(Natural Science & Medicine Edition)*, 2018, 39(1): 35-40.
- [9] Inose Y, Kato Y, Kitagawa K, et al. Activated microglia in ischemic stroke penumbra upregulate MCP-1 and CCR2 expression in response to lysophosphatidylcholine derived from adjacent neurons and astrocytes[J]. *Neuropathology*, 2015, 35(3): 209-223. DOI: 10.1111/neup.12182.
- [10] 苏菲亚, 王静. 2型糖尿病合并急性脑梗死患者血清P-选择素水平及血栓弹力图指标的变化[J]. *山东医药*, 2018, 58(1): 75-77. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.01.025.
- [11] 石铸, 符小丽, 夏佩珊, 等. 血栓弹力图与急性脑梗死患者早期神经功能恶化的相关性分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(1): 26-30. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2018.01.006.
Shi Z, Fu XL, Xia PS, et al. Correlation analysis between thromboelastography and early neurological deterioration in patients with acute cerebral infarction[J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2018, 15(1): 26-30.
- [12] He X, Li DR, Cui C, et al. Clinical significance of serum MCP-1 and VE-cadherin levels in patients with acute cerebral infarction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(4): 804-808.
- [13] 侯保秋, 裴玉萍. 盐酸法舒地尔对老年脑梗死患者疗效及血清高迁移率族蛋白B1、可溶性CD40L和单核细胞趋化因子1的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(17): 4836-4838. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.17.046.
- [14] Rufaihah AJ, Johari NA, Vaibavi SR, et al. Dual delivery of VEGF and ANG-1 in ischemic hearts using an injectable hydrogel[J]. *Acta Biomater*, 2017, 48: 58-67. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.10.013.
- [15] 惠振, 张臻年, 张敬华, 等. 复方通络饮对脑梗死急性期患者神经功能及血管生长相关因子的影响[J]. *中医杂志*, 2018, 59(16): 1383-1385, 1390. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.16.010.
Hui Z, Zhang ZN, Zhang JH, et al. Effects of Fufang Tongluo Decoction on Neurological Function and Vascular Growth Related Factors in Patients with Acute Cerebral Infarction[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 59(16): 1383-1385, 1390.
- [16] 万长明. 丁苯酞治疗急性脑梗死老年患者的疗效及对血清中S100B、Hey和ANG-1的影响[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2015, 34(1): 79-82. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2015.01.018.

(收稿日期: 2018-11-26)

(本文编辑: 戚红丹)