

急性脑梗死患者不同病情程度与血清中 PAC-1 和 CD62p 的不同表达分析

王 玲

(郑州人民医院急诊内科, 郑州 450003)

【摘要】目的:探讨不同病情程度急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者血小板膜糖蛋白纤维蛋白原受体(platelet activator combined-1, PAC-1)和 P 选择素(也称 CD62p)的表达情况。**方法:**分析我院自 2008 年 10 月至 2011 年 10 月收治的 ACI 患者 287 例,根据脑梗死病灶大小分为腔隙性脑梗死组 76 例、小面积脑梗死组 125 例和大面积脑梗死组 86 例,同时选取 50 例健康人群为对照组。采用流式细胞仪检测外周血 PAC-1 和 CD62p 含量。**结果:**ACI 组 PAC-1 及 CD62p 水平(46.9 mg/L, 28.4 ng/L)与对照组(29.6 mg/L, 10.3 ng/L)比较均上升,差异有统计学意义($t=2.042, P=0.044; t=2.137, P=0.038$)。腔隙性脑梗死组、小面积脑梗死和大面积脑梗死组在 PAC-1 及 CD62p 水平比较,差异有统计学意义($F=7.32, P=0.046; F=5.38, P=0.043$)。小面积脑梗死组的 PAC-1 及 CD62p 水平(39.9 mg/L, 24.5 ng/L)与腔隙性脑梗死组(45.9 mg/L, 29.1 ng/L)比较,差异有统计学意义($SNK-q=4.417, 4.129; P=0.031, 0.037$)。大面积脑梗死组(53.9 mg/L, 33.8 ng/L)与小面积脑梗死组、腔隙性脑梗死组的 PAC-1 及 CD62p 水平比较,差异有统计学意义($SNK-q=4.216, 4.022; P=0.039, 0.042$)。**结论:**PAC-1 和 CD62p 在 ACI 患者中显著表达且可用于 ACI 病情严重程度的检测,临床检测对于预防和监控疾病发展具有重大意义。

【关键词】急性脑梗死;血小板膜糖蛋白纤维蛋白原受体;P 选择素

【中国图书分类法分类号】R743.33

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-11-14

Analysis on expressions of platelet activator combined-1 and P-selectin in serum of patients with acute cerebral infarction at different degrees

WANG Ling

(Department of Emergency, People's Hospital of Zhengzhou)

【Abstract】Objective: To explore expressions of platelet activator combined-1 (PAC-1) and P-selectin (CD62p) in patients with acute cerebral infarction (ACI) at different degrees. **Methods:** Totally 287 patients with ACI from October 2008 to October 2011 were divided into lacunar infarction group ($n=76$), small volume ACI group ($n=125$) and large volume ACI group ($n=86$); 50 health volunteer were served as control group. Levels of PAC-1 and CD62p were detected by flow cytometry. **Results:** Levels of PAC-1 and CD62p were increased in ACI group (46.9 mg/L, 28.4 ng/L) than in control group (29.6 mg/L, 10.3 ng/L) with significant differences ($t=2.042, P=0.044; t=2.137, P=0.038$). Levels of PAC-1 and CD62p were significantly different among three groups ($F=7.32, P=0.046; F=5.38, P=0.043$). Levels of PAC-1 and CD62p were significantly different between small volume ACI group (39.9 mg/L, 24.5 ng/L) and lacunar infarction group (45.9 mg/L, 29.1 ng/L) ($SNK-q=4.417, 4.129; P=0.031, 0.037$). Levels of PAC-1 and CD62p were significantly different between large volume ACI group (53.9 mg/L, 33.8 ng/L) and small volume ACI group and lacunar infarction group ($SNK-q=4.216, 4.022; P=0.039, 0.042$). **Conclusions:** Significant expressions of PAC-1 and CD62p in patients with ACI can be used to detect the degrees of ACI and are of great importance in preventing and monitoring diseases development.

【Key words】 acute cerebral infarction; platelet activator combined-1; P-selectin

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)为临床多发病且临床预后不良,致残率、致死率均很高,引发脑卒中发病及其预后的因素多且复杂。临床脑

梗死的治疗在急性发作早期效果最佳,可以积极抢救缺血半暗带,恢复脑供血减缓脑细胞损伤,提高患者的临床救治率,才会提高疗效,改善预后。血小板膜糖蛋白(glycoprotein II b/III a, GP II b/III a)纤维蛋白原受体(platelet activator combined-1, PAC-1)和 P

作者简介:王 玲, Email: wangling1237891@163.com,

研究方向:心脑血管急症方面的研究与治疗。

选择素(也称 CD62p)是目前检测血小板活化程度的主要指标之一, PAC-1 可以反映出血小板早期活化程度, 而检测 CD62p 则能反映出血小板活化后期的活化程度^[1-2], 两者联合检测, 则能反映出 ACI 期间脑组织中的血栓形成情况, 在诊断脑梗死急性发作方面具有重要意义。近年研究主要是针对 PAC-1 和 CD62p 在 ACI 中的表达情况, 本组研究探讨不同程度的 ACI、PAC-1 和 CD62p 表达是否有显著性不同, 以对 ACI 临床早期诊断中起到预测病情的作用, 可为临床早期诊断及早期救治奠定基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析我院自 2008 年 10 月-2011 年 10 月收治的 ACI 患者 287 例, 均于发病 7 d 内入院, 均按中华医学会第四届脑血管病学会标准确诊。其中男 143 例, 女 134 例; 年龄 46~75 岁, 平均年龄(61.4±5.2)岁; 病程 6 h~7 d, 平均病程为(16.8±4.2) h。排除标准: 急性心肌梗死、自身免疫性疾病、近 1 个月内接受过免疫制剂及激素治疗的患者, 风湿、肿瘤、近期(至少 1 个月)有急性感染、各种创伤、肝肾功能不全等疾病。所有患者均签署知情同意书, 同时选取健康对照组 50 人, 其中男 27 人, 女 23 人, 年龄 45~70 岁, 平均年龄(57.6±6.8)岁。

1.2 方法

按梗死灶面积大小分为: 腔隙性脑梗死组 76 例, 梗死灶直径小于 11.5 mm; 小面积梗死组 125 例, 梗死灶直径在 11.5~51.0 mm; 大面积梗死组 86 例, 梗死灶>51.0 mm。均于患者入院第 1 天, 采取静脉血, 采用流式细胞仪(美国应用生物系统公司)技术检测外周血 PAC-1 和 CD62p 含量。均按试剂盒(上海轩昊科技公司)说明书要求进行操作。体检时抽取健康对照组静脉血进行对照分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, ACI 组与对照组 PAC-1 及 CD62p 水平比较采用两独立样本 *t* 检验; 腔隙性脑梗死组、小面积脑梗死和大面积脑梗死组的 PAC-1 及 CD62p 水平比较采用单因素方差分析, 其两两比较采用 SNK-*q* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 ACI 组与对照组 PAC-1 及 CD62p 水平比较

ACI 组与对照组比较 PAC-1 及 CD62p 水平均上升, 差异具有统计学意义($t=2.042, P=0.044; t=2.137, P=0.038$), 见表 1。

2.2 ACI 不同程度组 PAC-1 及 CD62p 水平

腔隙性脑梗死组、小面积脑梗死和大面积脑梗死组在 PAC-1 及 CD62p 水平比较, 差异有统计学意义($F=7.32, P=0.046; F=5.38, P=0.043$)。小面积脑梗死组与腔隙性脑梗死组比

较, PAC-1 及 CD62p 水平比较, 差异有统计学意义($SNK-q=4.417, 4.129, P=0.031, 0.037$)。大面积脑梗死组与小面积脑梗死组、腔隙性脑梗死组比较, PAC-1 及 CD62p 水平比较, 差异有统计学意义($SNK-q=4.216, 4.022, P=0.039, 0.042$), 见表 2。

表 1 ACI 组与对照组 PAC-1 及 CD62p 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison on levels of PAC-1 and CD62p in ACI group and control group($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	PAC-1 (mg/L)	CD62p (ng/L)
ACI组	287	46.9 ± 13.1	28.4 ± 2.8
对照组	50	29.6 ± 11.9	10.3 ± 0.3
<i>t</i> 值		2.042	2.137
<i>P</i> 值		0.044	0.038

表 2 腔隙性脑梗死组、小面积和大面积脑梗死组 PAC-1 及 CD62p 水平

Tab.2 Levels of PAC-1 and CD62p in lacunar cerebral infarction group, small volume and large volume cerebral infarction groups

组别	例数(<i>n</i>)	PAC-1 (mg/L)	CD62p (ng/L)
腔隙性脑梗死组	76	39.9 ± 5.1	24.5 ± 3.9
小面积脑梗死组	125	45.9 ± 4.0 ^a	29.1 ± 2.5 ^a
大面积脑梗死组	86	53.9 ± 5.4 ^{ab}	33.8 ± 4.3 ^{ab}
<i>F</i> 值		7.32	5.38
<i>P</i> 值		0.046	0.043

注: a, 与腔隙性脑梗死组比较; b, 与小面积脑梗死组比较

3 讨论

脑梗死即缺血性脑卒中, 已成为影响人类健康的最主要疾病之一, ACI 是脑梗死中发病最多且危险性最高的一类。ACI 患者常伴有纤溶系统功能失调或障碍, 其病因主要有动脉粥样硬化等。血栓形成的影响因素可能为血管内膜的损伤、血小板活性改变、血液流变学改变、纤溶活性改变, 而血小板活化是血栓形成的重要环节^[3-4]。脑血栓形成与血小板关系密切^[5], 血小板活化是血小板聚集发生血栓的重要环节和最后通路, 依据临床对于脑梗死的循证医学观点, 认为治疗应该从溶栓着手^[6-7]。血小板活化是血栓形成的重要环节, 对血小板活化状态的检测, 有利于诊断血栓形成情况, 对栓前状态的判断有一定的临床应用价值。对于血栓性疾病的治疗过程中, 检测血小板活化状态, 也有助于判断治疗的进程, 抗血小板药物的应用情况等。

血小板活化是血小板聚集的最后环节, 同时也是导致血栓形成的重要环节。在 ACI 状态下, 损伤的血管壁释放胶原、凝血酶等物质导致血小板受损, 形态发生变化, 细胞内磷酸化反应及 Ca^{2+} 流动, 血小

板与纤维蛋白原在桥联作用下连接,血小板出现聚集现象,并释放活性内容物,促进血管壁平滑肌收缩,血管痉挛即出现血小板的活化反应^[8]。血小板活化后相对于静止期的血小板,其膜蛋白分子的数量、种类、构型、分布等均发生显著改变^[9]。活化后的血小板质膜糖蛋白会发生显著变化,流式细胞仪检测将血小板从其他血细胞中分离出来,外周血中可直接检测 PAC-1 的水平,PAC-1 特异性抗体现已成为血小板早期活化的标志物,PAC-1 水平代表着血小板的活化程度,而且 PAC-1 不能结合未活化的血小板,只能结合活化的血小板,因此检测 PAC-1 可以反映血小板早期活化情况^[10]。PAC-1 水平升高,代表血栓正处于形成过程,其水平的升高与急性期脑梗死的发生发展关系密切,其含量明显下降,患者临床症状得到改善。

CD62p 为具有多种生物学功能的黏附因子,主要分布于血小板内皮细胞及 α 颗粒内,在 ACI 时凝血酶、肿瘤坏死因子、组胺等炎症细胞因子,作用于血管内皮细胞,激活血小板而释放 CD62p,主要作用于血小板活化的后期,在血小板活化 10 min 后即达到浓度高峰。CD62p 在 ACI 中可参与血小板的激活过程,促进凝血,同时可激活粒细胞,加剧炎症反应对血栓形成的促进作用^[11],而增加脑缺血后再灌注损伤。ACI 过程中血小板颗粒膜和血管内皮细胞均释放大量的 CD62p,具有介导活化血小板或内皮细胞与单核细胞和中性粒细胞黏附的功能,在炎症和血栓形成中发挥重要作用。研究表明 CD62p 参与 ACI 发生发展,在血栓形成与脑损伤发生中均有高水平表达,提示对脑梗死患者在急性期应监测 CD62p,减少其介导的血小板激活和释放以至聚集,减少致炎因子的侵蚀,减少脑神经细胞的凋亡,通过药物控制 CD62p 的表达,可有效缓解 ACI 的进程和进展^[12]。

PAC-1 和 CD62p 可以体现血小板活化程度,本组研究表明在 ACI 患者中,PAC-1 和 CD62p 水平显著升高,表明 PAC-1 和 CD62p 可作为 ACI 的标志性指标,对 PAC-1 的检测可反映 ACI 早期血小板活化状态,CD62p 可反映 ACI 晚期血小板活化状态,同时本组研究还表明,PAC-1 和 CD62p 反映 ACI 患者病情的严重程度,PAC-1 和 CD62p 在腔隙性脑梗死组、小面积脑梗死组和大面积脑梗死组水平表达具有显著性差异,表明对 ACI 患者进行 PAC-1 和 CD62p 检测,可预测 ACI 的进程及病情程度,对于 ACI 的临床及时施救以及患者预后,具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Wang W Y, Wu Y C, Wu C C. Prevention of platelet glycoprotein II b/III a activation by 3,4-methylenedioxy-beta-nitrostyrene, a novel tyrosine kinase inhibitor[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(4): 1380-1389.
- [2] Danielyan K, Ding B S, Gottstein C, et al. Delivery of anti-platelet-endothelial cell adhesion molecule single-chain variable fragment-urokinase fusion protein to the cerebral vasculature lyses arterial clots and attenuates postischemic brain edema[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321(3): 947-952.
- [3] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-381.
Chinese Neuroscience Society, Chinese Neurosurgical Society. All kinds of cerebrovascular disease diagnosis points[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 1996, 29(6): 379-381.
- [4] Kleinschnitz C, Braeuninger S, Pham M, et al. Blocking of platelets or intrinsic coagulation pathway-driven thrombosis does not prevent cerebral infarctions induced by photothrombosis[J]. *Stroke*, 2008, 39(4): 1262-1268.
- [5] Senis Y A, Tomlinson M G, Ellison S, et al. The tyrosine phosphatase CD148 is an essential positive regulator of platelet activation and thrombosis[J]. *Blood*, 2009, 113(20): 4942-4954.
- [6] Katakami N, Takahara M, Kaneto H, et al. Accumulation of gene polymorphisms related to plaque disruption and thrombosis associated with cerebral infarction in subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2): 390-395.
- [7] Donnan G A, Fisher M, Macleod M, et al. Stroke[J]. *Lancet*, 2008, 371(9624): 1612-1623.
- [8] Brass L F. Thrombin and platelet activation[J]. *Chest*, 2003, 124(s3): 18-25.
- [9] Michelson A D. Flow cytometric assessment of glycoprotein movements in platelets[J]. *Platelets*, 1997, 8(2-3): 105-115.
- [10] 张学勤, 王 阳, 秦朝晖, 等. 检测脑梗死患者血小板膜表面 P-选择素与纤维蛋白原受体的临床意义[J]. *北京医学*, 2005, 27(2): 92-94.
Zhang X Q, Wang Y, Qin Z H, et al. Clinical significance of detecting P-selectin in platelet membrane surface and fibrinogen receptor in patients with cerebral infarction[J]. *Beijing Medical*, 2005, 27(2): 92-94.
- [11] Petersen H J, Keane C, Jenkinson H F, et al. Human platelets recognize a novel surface protein, PadA, on streptococcus gordonii through a unique interaction involving fibrinogen receptor GP II b/III a[J]. *Infect Immun*, 2010, 78(1): 413-422.
- [12] 张 焱, 段传志, 李铁林, 等. 血小板活化特异性标志物 PAC-1 和 CD62p 与急性脑梗死病情严重程度的相关性[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(11): 698-703.
Zhang X, Duan C Z, Li T L, et al. Correlation between the platelet activation marker PAC-1, CD62p and the severity of patients with acute cerebral infarction[J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2011, 37(11): 698-703.

(责任编辑:冉明会)