

凝血纤溶标志物在急性脑卒中的成临床进展

李雪婷

武威市人民医院

[摘要] 临床常见的神经系统疾病之一即脑卒中，该病具有病情进展快、起病急等特点，且病死率、致残率均较高，已对我国居民身心健康以及生命安全产生了极大威胁。临床多项相关研究均发现，急性脑卒中除了必要的影像学检查外，也可以根据患者的临床体征、症状判断病情，同时及时为其检查血液学相关指标，也可起到较好的疾病诊疗价值。本文主要围绕凝血纤溶标志物在急性脑卒中的临床研究进展开展讨论。

[关键词] 急性脑卒中；凝血纤溶标志物；进展

[DOI] 10.12252/j.issn.2096-6261.2021.10.1864

临床将因血管源性病因所致的急性神经功能缺损称之为急性脑卒中，目前我国临床所有的卒中病例中，急性脑卒中占比约为60%-80%，在临床十分常见^[1]。此类患者机体内常伴随凝血纤溶系统标志物的改变，通过及时检测相关的凝血纤溶标志物，能够使医师对患者的血栓形成、高凝状态等情况进行有效判断，从而及时为其对症治疗，更有利于将其预后改善^[2]。可对急性脑卒中患者产生影响的凝血纤溶标志物主要包括TAT（凝血酶-抗凝血酶复合物）、TM（血栓调节蛋白）、D-D（D-二聚体）以及PIC（纤溶酶- α 2纤溶酶抑制物复合物）等，上述标志物均归因于不同发病机制，响应于凝血系统活化的改变。下文就以上标志物在急性脑卒中的临床研究进展予以综述。

一、D-D标志物在急性脑卒中的研究

人体血浆中富含可溶性纤维蛋白的血栓介导降解的最终产物即为D-D^[3]。通过检测该项标志物，能够将静脉血栓排除，其具有较长半衰期且相对稳定，当该项标志物水平提升，则提示受检测者机体发生了继发性纤维蛋白溶解亢进以及高凝状态。有学者指出，卒中患者的梗死体积与其体内的D-D水平关系密切，且D-D水平越高，则患者梗死体积越大，因此可将该指标作为预测梗死体积的重要参考指标。另有学者发现，脑卒中患者的预后恢复与症状严重程度与D-D水平亦有明显关联。通常大动脉粥样硬化性脑卒中者的颅内梗死病灶相对较大，因此D-D水平在该类患者机体内的数值也相对较高，但是其机制或许与D-D对患者机体产生刺激引发炎症反应具有一定的相关性。也有研究显示，脑卒中的进展与患者血液中炎症标志物浓度高，致其神经系统功能恶化有关。D-D作为一种急性期反应物，在脑卒中患者的炎症刺激中起到了重要作用，此病理机制提示可将D-D视为进展性脑卒中独立预测的重要标志物。但也有相关研究指出，急性脑卒中患者的病情进展与血浆D-D水平无关，可能是由于该研究样本量较低，且该项研究相较其他研究对于进展性脑卒中的定义存在差别所致。一些研究发现，缺血性脑卒中的短期预后与D-D血浆水

平关联密切。D-D水平较高或许是机体高凝状态或脑内血栓形成的反映，且其会对机体纤溶系统产生抵抗，同时该指标作为急性期的反应物，起到了十分关键的促进机体炎症发展、发生的作用，该项指标的提升可能提示了患者凝血系统、炎症反应的生物激活，而凝血系统的激活与炎症的活化在互相作用下，可使急性脑卒中患者预后不良。现阶段并无法完全确定D-D水平提升的生物学机制可对急性脑卒中预后进行预测，因此在流行病学相关研究中，必须慎重的暗示两者间的因果关系。还有研究显示，脑血管病死亡、复发的长期独立预后因素或许并非急性期D-D水平，不可将其视为缺血性脑卒中的长期预后指标，这或许与急性期D-D水平不能够将慢性的体内高凝状态反映出来，仅能够使患者体内短暂的纤溶与凝血系统改变反映出来有关。

二、TM标志物在急性脑卒中的研究

血管内皮细胞表面表达的单链跨膜糖蛋白即TM，当人体的血管内皮细胞发生损伤时，该指标可于血液中迅速释放。目前临床已将该指标视作最有前途的急性缺血性脑卒中生物标志物。有学者发现，在缺血性脑卒中急性期，大动脉粥样硬化性栓塞以及心源性栓塞患者的s（可溶性）TM浓度相较腔隙性栓塞患者更低，且脑卒中严重程度与急性期STM的浓度呈明显的负相关，且与预后关系相似，这或许与下述几点机制有关：1. 血浆中凝血酶-抗凝血酶III的复合物浓度对心源性栓塞性脑卒中提升明显，这预示着产生了凝血酶，且该类促凝血抑制剂有消耗，C蛋白与抗凝血酶III的血浆水平下降，同样，在TM与凝血酶1:1形成复合物后，过量凝血酶或许会通过消耗而明显降低STM的浓度；2. 在某研究中，大鼠大脑中动脉缺血再灌注后，TNF- α （肿瘤坏死因子）与IL-1（白细胞介素-1）提升明显，提示IL-1、TNF- α 可对大鼠内皮细胞表面的TM起到下调的作用。而在部分学点研究中，急性心脏栓塞性脑卒中患者相较其他脑卒中亚型而言，STM血浆平均水平有显著提升，这或许是由于相较其他亚型，心源性栓塞患者的血管状况更好，可产生更敏感的急性血管内皮损伤反应所

致。有学者认为,临床应参考患者血管病变的程度,对可能影响STM水平提升的相关因素进行分析,STM水平上升或许会使之前未出现血管病变患者发生缺血性脑卒中的几率降低,这提升血管内皮细胞在未受损状态下或许TM表达较高,且有抗凝的作用,可将凝血酶对血栓形成以及动脉粥样硬化的不利作用减轻,使急性脑卒中对患者的不良影响降低,从而在一定程度上起到对先前血管未病变患者的预防和保护作用。有学者在相关研究中证实,相较于对照组,r-tPA(重组激活组织型纤溶酶原激活剂)组患者脑卒中后死亡率与24h较高水平的sTM之间的相关性更加明确;有学者发现急性缺血性脑卒中可通过TM的可溶性类似物Solulin经促进血流再灌注治疗;一种机制为TM的复合物、凝血酶经过调节TAFI(凝血酶激活纤溶抑制物)以及AP(活化蛋白)C的产生而进行机体凝血纤溶系统调节,TM浓度高时可提升纤溶功能,而TM浓度低时可降低纤溶功能;还有一种机制是使用Solulin能够将血浆中的蛋白C激活电位提高,或是由于其可通过促进内皮表面以外的血栓表面等部位产生APC。这说明血浆TM水平对急性缺血性脑卒中可起到一定的区分脑卒中亚型的作用;血浆STM水平的上升意义并不相同,对于先前未出现血管病变的急性缺血性脑卒中而言,STM水平上升可起到保护作用,而对于已经出现血管病变的患者而言,该指标的提升则将其死亡率进一步提高;为急性缺血性脑卒中患者可应用TM可溶性类似物治疗。

三、TAT标志物在急性脑卒中的研究

由抗凝血酶结合凝血酶所生成的复合物即TAT,通过对该指标进行检测,能够将患者早期凝血系统的活化情况比较准确地反映出来。有学者发现,相较于健康对照组,脑卒中组患者体内的TAT水平更高,在高脂血症、高血压、高龄、糖尿病、心房颤动、大量吸烟、血管造影上闭塞、肥胖以及急性血管内源性反应等众多的危险因素中,对TAT水平可产生最明显影响的因素是年龄因素,中青年组体内的TAT水平明显低于高龄组(>75岁)。也有学者在相关研究中指出,患者体内的血小板因子水平可伴随年龄的提升而明显提升,通过提供肌腱酶、凝血酶以及抗凝血酶复合物的主要形成位置,即可直接参与血栓形成,血小板的活化也可对凝血酶的产生起到明显的促进作用。与此同时,随年龄提升的循环系统中的凝血因子、心血管系统并发症也可在一定程度上影响到凝血酶的产生。有研究显示,对照组与腔隙性梗死组患者TAT水平改变并不明显,而大动脉粥样硬化组与急性期心源性脑卒中组患者的血浆TAT水平升高明显,这可能与大动脉粥样硬化组、急性期心源性脑卒中组的动脉粥样硬化所致血管持续损

伤以及心源性栓子的性质有关,此项研究结果提示脑卒中亚型可以利用TAT水平进行一定的区分;另有研究发现,心源性脑卒中患者的TAT水平在急性期升高明显,持续约30d后可逐渐降低,对照组体内的TAT分子标志物水平与腔隙性脑卒中组、动脉粥样硬化性脑卒中组差异不显著,可能是由于以下两方面的因素所致:1.急性期的大动脉粥样硬化性脑卒中患者所生成的凝血酶并不过度;2.考虑到若在穿透动脉内或者动脉粥样硬化斑块的部位生成凝血酶,则外周静脉血中的凝血参数并无法将原位血栓存在的真实情况反映出来。另外,还有一项横断面病例的前瞻性对照研究指出,在急性期TAT水平与对照组差异并不明显,这或许与该研究中所纳入的脑卒中研究对象病情较轻,且其中接受抗凝治疗的患者占比27%-36%有关,但TAT水平在对照组与脑卒中各阶段的对照结果中差异并不显著,说明不能够将TAT水平作为脑卒中复发的预测标志。总而言之,TAT在急性心源性脑卒中中水平往往较高,且该水平与患者的年龄因素正向相关,同时脑卒中的复发也可以在一定程度上通过血浆TAT水平进行预测。

结论

急性脑卒中患者体内的凝血纤溶指标可发生一定的变化,通过准确评估凝血纤溶标志物的变化,能够帮助临床更深入的理解患者不同的发病机制,同时对于临床诊断早期脑卒中严重度、预后以及亚型等方面也可起到较高的应用价值,从而为患者之后的临床治疗提供关键性的参考依据,使其致死率、致残率均明显降低,并将其预后恢复效果明显改善。

参考文献

- [1]李雪,贾子焯,李静,等.凝血纤溶标志物在急性脑卒中的临床研究进展[J].中国老年学杂志,2020,40(22):4921-4924.
- [2]李明明,韩庆伟,魏源.血浆凝血与纤溶标志物对弥散性血管内凝血早期诊断价值[J].交通医学,2021,35(4):392-394.
- [3]李明辉,薛丹凤,张任远,等.血管超声对骨折术后下肢深静脉血栓的预测价值及与凝血-纤溶标志物的关系[J].上海医药,2021,42(20):30-33,41.

作者简介:

李雪婷(1989.11.02-),甘肃武威人,汉族,女,本科学历,职称:护理师,毕业于滨州医学院,研究方向:临床护理。