

• 临床检验研究论著 •

## 急性脑梗死患者检测 Hcy、NOS 及 STM 检测的临床意义探讨\*

张卫平, 赵建国<sup>#</sup>, 耿洁, 张琦, 张根利, 张学齐, 严炜, 李国森

(天津中医药大学第一附属医院检验科, 天津 300193)

**摘要:**目的 探讨同型半胱氨酸(Hcy)、一氧化氮合成酶(NOS)及可溶性血栓调节蛋白(STM)在急性脑梗死(ACI)疾病中水平变化及临床意义。方法 检测 150 例 ACI 患者及 50 例健康成人血清标本中的 Hcy、NOS 及 STM 水平并进行显著性检验及相关性分析。结果 与健康对照组比较, ACI 患者 Hcy、NOS 及 STM 结果明显偏高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。ACI 患者血清 NOS、STM 升高水平与 Hcy 升高水平呈正相关。结论 Hcy、NOS 及 STM 是 ACI 发生内皮损伤的标志物, 检测其水平对判断病情、指导治疗具有一定意义。

**关键词:**同型半胱氨酸; 一氧化氮合成酶; 血栓调节蛋白; 急性脑梗死

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.16.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)16-2147-02

**Clinical significance of measurement of plasma Hcy, NOS and STM in acute cerebral infarction\***

Zhang Weiping, Zhao Jianguo<sup>#</sup>, Geng Jie, Zhang Qi, Zhang Genli, Zhang Xueqi, Yan Wei, Li Guosen

(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the level change and the significance of serum homocysteine(Hcy), endothelial nitric oxide synthase(NOS) and soluble thrombomodulin(STM) in the patients with acute cerebral infarction(ACI). **Methods** The values of serum Hcy, NOS and STM were detected in the 150 patients with ACI and the 50 healthy individuals and the detection results were performed the significance testing and the correlation analysis. **Results** Compared with the normal control group, the levels of serum Hcy, NOS and STM in the ACI patients were significantly increased with statistical differences( $P < 0.05$ ). The increased level of NOS and HCY in the ACI patients was positively correlated with the increased Hcy level. **Conclusion** Hcy, NOS and STM are the markers of endothelial injury occurrence and their detection has certain significance for judging the disease condition and guiding treatment.

**Key words:** homocysteine; nitric oxide synthesis; soluble thrombomodulin; acute cerebral infarction

近年来研究发现急性脑梗死(ACI)是老年人常见病之一, 患病率、病死率、致残率、复发率均居高不下, 脑梗死已成为中老年人致残致死的重要原因之一。最近流行病学研究表明, 高同型半胱氨酸(Hcy)血症是心脑血管硬化、动静脉血栓形成的重要危险因素, 与脑梗死、冠心病等发生、发展有重要关系<sup>[1-2]</sup>。一氧化氮合成酶(NOS)及可溶性血栓调节蛋白(STM)等也与急性脑梗死(ACI)有重要关系。本文通过对 150 例脑梗死患者检测以上几项指标, 以探讨其在 ACI 患者中的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 全部病例均为本院 2011 年 7 月至 2012 年 8 月期间于急诊部及针灸部就诊的 ACI 患者共 150 例(ACI 组)。根据患者 Hcy 浓度不同分为 10~30  $\mu\text{mol/L}$  组、30~50  $\mu\text{mol/L}$  组、>50  $\mu\text{mol/L}$  组。所有病例均经 CT 或 MRI 检查确诊, 诊断符合全国第四次脑血管病会议标准。其中男 78 例, 女 72 例。年龄 45~69 岁。健康对照组为同期健康体检者 50 例, 男 25 例, 女 25 例, 年龄 38~52 岁。经体检无心、肝、肾病史, 无服药史, 各项体检生化标准正常。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本处理** 所有脑梗死患者的取血时间, 最早为患者入院后第 1 天, 最晚为入院后第 2 天, 且均于清晨卧位时空腹抽取静脉血 6 mL, 3 000 r/min 离心机离心 15 min 后提取, 将每例患者血清均分装于 3 个 EP 离心管中, 冻存于 -80  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中成批备用。

**1.2.2 标本检测** 内皮型一氧化氮合成酶(NOS)采用比色法检测, 仪器采用上海 7200 型可见分光光度计, 试剂由南京建成生物工程研究所提供, 按试剂说明书操作测定; STM 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定, 使用北京北方伟业发展有限公司提供的试剂盒与全自动酶免仪, Hcy 采用循环酶法, 试剂由台塑公司提供, 仪器为日立 7600 全自动生化分析仪。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS17.0 软件进行数据分析处理, 计量资料均数比较采用  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组的 NOS、STM、Hcy 的比较** 见表 1。ACI 患者血浆 Hcy、NOS、STM 水平均明显高于健康对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 不同 Hcy 浓度亚组 NOS、STM 比较** 在 3 组不同浓度

\* 基金项目:天津市卫生局科技基金资助项目(2011KZ124)。作者简介:张卫平,男,副主任技师,主要从事生化研究。作者简介:赵建国,男,主任医师,主要从事针灸临床研究。 <sup>#</sup> 共同第一作者。

Hcy 的 ACI 患者中, Hcy 浓度大于 50 μmol/L 的患者 NOS、STM 水平显著高于其他两组患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 ACI 组与健康对照组 Hcy、NOS、STM 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n   | NOS(μ/mL)  | STM(ng/mL)  | Hcy(μmol/L)  |
|-------|-----|------------|-------------|--------------|
| 健康对照组 | 50  | 30.10±4.5  | 4.15±0.45   | 8.85±1.12    |
| ACI 组 | 150 | 48.62±9.8* | 12.86±2.53* | 32.50±10.41* |

\*:  $P < 0.05$ , 与健康对照组比较。

2.3 相关分析结果 以 150 例 ACI 组患者为分析对象, 以 Hcy 为因变量, NOS 与 Hcy 相关系数  $r = 0.625$ ; STM 与 Hcy 相关系数  $r = 0.644$  说明 ACI 患者 NOS、STM 水平的升高程度与 Hcy 水平升高程度存在一定的相关性且相关程度较高。

表 2 各组的 NOS、STM 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别             | n  | NOS(μ/mL)  | STM(ng/mL)  |
|----------------|----|------------|-------------|
| 10~30 μmol/L 组 | 50 | 42.50±5.2# | 11.02±2.93# |
| 30~50 μmol/L 组 | 50 | 48.32±4.8# | 11.48±4.54# |
| >50 μmol/L 组   | 50 | 58.97±6.4  | 16.63±2.52  |

#:  $P < 0.05$ , 与大于 50 μmol/L 组比较。

2.4 散点图绘制结果 以 Hcy 为因变量 (X 轴), 分别以 NOS、vWF、Hs-CRP、STM 为自变量在直角坐标系应用 SPSS17.0 绘制散点图, 可直观看出, 显示各点趋势接近一直线相关, 符合相关系数接近于 1 的相关分析结果。见图 1~4 (见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

### 3 讨论

脑梗死是一种最常见的脑血管血栓栓塞性疾病, 它是在脑动脉粥样硬化或动脉炎的基础上, 血管内皮细胞损伤, 血小板被活化和纤溶活性减低, 血液黏滞性和凝固性增高, 血流减慢或淤滞, 导致血管腔狭窄或闭塞引起与闭塞血管相关的脑组织缺血缺氧, 严重的可导致脑组织局部损伤或坏死。

NOS 具有神经保护作用<sup>[3]</sup>。脑缺血超早期 ( $< 2$  h), 脑组织内的 NOS 表达增加, 促进 NO 的释放, 促进血管扩张、抑制血小板聚集和白细胞黏附而增加脑血流量, 发挥脑保护作用。随着缺血时间延长, 损伤区可能发生明显的炎性反应和白细胞侵入。本文中 ACI 患者 NOS 水平明显升高, 与健康对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 可能加重血管内皮损伤和炎性反应, 从而导致大量的神经细胞的缺血、缺氧、坏死或功能损伤<sup>[4]</sup>。但由于本研究的样本量较小, 结果需要扩大样本量, 复测后进一步证实。血栓调节蛋白是血管内皮细胞合成并附于内皮细胞表面的糖蛋白, 具有调节血栓与溶解、抗凝等重要作用<sup>[5]</sup>。正常生理状态下, 血栓调节蛋白 (TM) 分布于细胞膜表面。当内皮细胞受损时, 在中性粒细胞弹性蛋白酶的作用下, 内皮细胞膜上的 TM 被裂解成 STM 片段后释放入血损伤后, 常常引起血浆 STM 水平升高。目前在医学研究中已把 TM 当成内皮细胞损伤的标志物, 用于临床上疾病的诊断和鉴别<sup>[5-6]</sup>。本研究结果表明, ACI 组的可溶性血栓调节蛋白水平显著高于健康对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

Hcy 是一种含硫氨基酸, 人体内的主要来源是蛋氨酸脱甲

基的产物, 高同型半胱氨酸血症近年来被普遍认为是心血管疾病、缺血性脑卒中和周围血管疾病的独立危险因素<sup>[7]</sup>。Hcy 通过多方面致病机制诱发脑梗死, 如损害血管基质, 加重对动脉壁内皮的氧化损伤, 促进血管平滑肌的增殖, 影响血管运动调节, 降低蛋白 C 的活性, 诱发凝血酶的产生及血小板聚集, 从而促使血栓形成<sup>[8]</sup>。本研究 ACI 患者 Hcy 水平显著高于健康对照组 ( $P < 0.05$ ), 进一步说明了血浆高同型半胱氨酸通过损伤血管内皮细胞, 破坏机体凝血和纤溶之间的平衡, 使机体处于血栓前状态, 及其可能对神经元的毒性作用等共同导致脑卒中的发生。本研究结果 Hcy 浓度大于 50 μmol/L 的患者组的 NOS、STM 显著高于其他组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明随着 Hcy 浓度的升高, ACI 患者的血管内皮受损程度加重<sup>[9]</sup>。

脑梗死是一个复杂的病理过程, 其中各种指标都处在动态变化之中, 脑梗死具有发病率高、复发率高、致残率及致死率高特点, 且治疗方法有限, 所以对各种危险因素的预防越来越重要<sup>[10]</sup>, 有必要将 Hcy、NOS 和 STM 作为 ACI 的常规检查项目联合检测, 及时采取相应的临床治疗措施, 对延缓和阻止脑梗死的发生和发展, 有积极和重要的临床意义, 对其预后也有深远的意义<sup>[11]</sup>。

### 参考文献

- [1] Sacco RL, Anand K, Lee HS, et al. Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a triethnic cohort, the northern manhattan study[J]. Stroke, 2004, 35(10): 2263-2269.
- [2] 王真, 郭静萱, 王天成. 同型半胱氨酸与冠状动脉病变关系的分析[J]. 中华内科杂志, 2000, 39(7): 443-445.
- [3] 孙翠梅, 孙圣刚. 一氧化氮及合成酶与脑梗塞[J]. 国外医学: 老年医学分册, 2001, 22(5): 220-222.
- [4] 王振义, 李家增, 阮长耿, 等. 血栓与止血基础理论与临床[M]. 4 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 529-531.
- [5] 赵玉玲, 周静, 徐纪平, 等. 急性脑梗死患者血液内细胞因子及 TM 水平的变化及意义[J]. 现代预防医学, 2008, 35(5): 974-975.
- [6] 朱立华, 徐国宾, 杨宏云. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化[J]. 中华检验医学杂志, 2001, 24(2): 121-123.
- [7] 孙伟力, 王冀康. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病患者血清 NO 与 NOS 水平及其临床意义[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(9): 523-525.
- [8] Dora B, Miher E, Eser A, et al. Prolonged Hyperglycemia in the early Subacute Period after Cerebral Infarction Effects on Short Term Prognosis[J]. Acta Neurol Belg, 2004, 104(1): 64-67.
- [9] Yano Y, Kitagawa N, Cabazza EC, et al. Increased Plasma Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(2): 736-741.
- [10] 全国脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.
- [11] 祝美珍. 缺血性中风病证本质的客观化研究与探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 20(9): 775-776.

(收稿日期: 2014-02-05)