

联合检测 tPA、PAI-1、uPA 及 uPAR 对急性脑梗死诊治及预判的价值

单平国 卢志勇 孔园珍 侯 韬 宣国红 茹金城 许德顺

摘 要 目的 对急性脑梗死病人进行血浆 tPA、PAI-1、uPA 及 uPAR 水平的联合检测,探讨其治疗观察及预后判定的临床价值。方法 急性脑梗死病人(36 例)及对照组在治疗前和治疗后分别进行血浆 tPA、PAI-1、uPA 及 uPAR 的联合检测(ELISA 法)。结果 36 例脑梗死病人治疗前与对照组相比 tPA、PAI-1、uPA 和 uPAR 水平均有明显增高(均 $P < 0.01$);治疗后与治疗前比较 tPA 又有明显升高($P < 0.05$),而 PAI-1、uPA 和 uPAR 则在治疗后明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),PAI-1 及 uPAR 降至接近对照组水平($P > 0.05$)。结论 血浆 tPA、PAI-1、uPA 和 uPAR 水平的变化与脑梗死病人的治疗状况密切相关,联合检测有利于对急性脑梗死的治疗观察和预后判定。

关键词 组织型纤溶酶原激活物 组织型纤溶酶原激活物抑制物-1 尿激酶型纤溶酶原激活物 急性脑梗死 预后判定

Value of Combining Detecting tPA, PAI-1, uPA and uPAR in the Patients with Acute Cerebral Infarction for Its Diagnostic, Treatment and Prognosis - assessment. Shan Pingnan, Lu Zhiyong, Kong Yuanzhen, Hou Tao, Xuan Guohong, Ru Jincheng, Xu Deshun. The Laboratory Department of Center Hospital of Shaoxing County and Shaoxing Hospital of China Medical University, Zhejiang 312030, China

Abstract Objective To study the clinical value of combining detecting the levels of tPA, PAI-1, uPA and uPAR in plasma of patients with acute cerebral infarction for treatment observation and progn - assessment. **Methods** PAI-1, uPA and uPAR were detected respectively by ELISA in 36 cases of the patients with acute cerebral infarction in pre - therapy, pro - treatment and control groups.

Results Compared to the control group, the levels of tPA, PAI-1, uPA and uPAR of pre - therapy group were obviously high (all $P < 0.01$). Compared to the pre - therapy group, the level of pro - treatment tPA was obviously high ($P < 0.05$), the levels of PAI-1, uPA and uPAR were obviously low ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the levels of PAI-1 and uPAR were decreased to the levels of control group.

Conclusion The plasma levels of tPA, PAI-1, uPA and uPAR are closely interrelated with the treatment state in the patients with acute cerebral infarction. Combining detecting the levels of tPA, PAI-1, uPA and uPAR is benefit for the evaluation of the progn - assessment and treatment state in the patients with acute cerebral infarction.

Key words tPA; PAI-1; uPA; Acute cerebral infarction; Prognosis - assessment

纤溶系统在脑血管并发症的发生发展中起很重要的作用。血浆中组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)及组织型纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)是纤溶系统很重要的活性物质,它们之间的动态平衡对维持机体微血管的正常生理功能起重要作用^[1]。尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen activator, uPA)和尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase plasminogen activator receptor, uPAR)近年来也受到脑血管病(cerebrovascular disease, CVD)临床的密切关注。已知血浆的 tPA、PAI-1 水平与 CVD 的关系密切,但其在急性脑梗死病人的变化,虽也进行了较多的研究,研究结果有较大争议;

血浆 uPA、uPAR 水平与急性脑梗死关系的研究不多,而上述 4 种因子的活性及血浆水平的联合检测在急性脑梗死的临床意义鲜有报道。目前临床对 CVD 诊断及治疗观察离不开影像学的支持,而对于实验室检测的作用尤其是对影像学的支持作用看得很轻,本文就急性脑梗死病人治疗前后 tPA、PAI-1、uPA 及 uPAR 水平的变化特征及联合检测的意义,报告如下。

材料与方法

1. 研究对象:取 2007 年 8 月~2008 年 6 月于笔者医院住院治疗的急性脑梗死病人 36 例,患者年龄 54~78 岁,平均年龄 67.75 ± 10.49 岁。急性脑梗死病人分为治疗前组和治疗后组及对照组(30 例,健康体检者,排除感染、糖尿病、肿瘤及其他应激性疾病,56~66 岁,平均年龄 64.07 ± 6.46 岁)。

2. 标本采集:在抽血前 2 周所有研究对象均未服用过对

纤溶系统有影响的药物及饮食,取清晨空腹静脉血 1.8ml 置于含 0.109mol/L(抗凝剂,1:9)的枸橼酸钠抗凝试管中,混匀离心(3000r/min,5min),及时分离血浆,置于-70℃低温冰箱内待用,1 个月内一次性冻融,测试完毕。

3. 检测方法:各组分别进行血浆 tPA、PAI-1、uPA 及 uPAR 检测(ELISA 法)。

4. 统计学方法:应用 SPSS 12.0 for Windows 统计软件进行处理,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间差异采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有显著性意义。

表 1 急性脑梗死病人治疗前后及对照组 4 项指标检测结果与比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别		<i>n</i>	tPA	PAI-1	uPA	uPAR
脑梗死组	治疗前	36	16.45 ± 1.62 ^{AB}	58.38 ± 2.80 ^A	3.57 ± 0.66 ^{AB}	2.88 ± 0.65 ^A
	治疗后	36	19.21 ± 2.37 ^A	40.47 ± 2.91 ^C	2.12 ± 0.92 ^A	1.10 ± 0.29 ^C
对照组		30	11.32 ± 1.32	39.69 ± 2.09	1.10 ± 0.22	0.88 ± 0.10

与对照组、治疗前后比较,^A $P < 0.01$;治疗前、后比较,^B $P < 0.05$;与对照组比较,^C $P > 0.05$

讨 论

脑梗死是微血管病变在脑组织的主要损伤表现,凝血和纤溶活性的异常成为其发病的重要机制。组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator,tPA);组织型纤溶酶原激活物抑制物-1;(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)均由血管内皮细胞合成与释放的,被认为是脑卒中的危险因素。tPA 和 PAI-1 是能够比较准确反映体内纤溶能力的指标。尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen activator,uPA)在分子结构上与 tPA 有许多相似之处,可由多种细胞合成(如平滑肌细胞、内皮细胞、单核-吞噬细胞等),许多细胞因子均可上调纤溶酶原激活物水平。尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase plasminogen activator receptor,uPAR)是近年来发现的一种多功能受体,主要表达于单核细胞,中性粒细胞及活化的 T 细胞表面,而在血管内皮细胞、肌细胞及肝细胞表面也有表达,其血浆水平的变化与急性脑梗死的临床价值亟待阐明^[1,2]。

1. 检测纤溶 4 项指标有利于对急性脑梗死病情演变的评价:机体凝血机制的变化、血栓形成与纤溶机制的改变可能是急性脑梗死的直接病因,而其有一个动态的、相互关联的复杂演变过程。急性脑梗死的发病源自血管损伤后导致的血栓形成,纤溶机制也随之发生相应的改变。目前对血浆中 tPA 和 PAI-1 水平的变化与急性脑梗死病人病情的关系的研究结果颇不一致。部分作者认为脑梗死病人的急性期和恢复期,tPA 减少,PAI-1 升高。如 Tsirka 等^[3]发现,缺血性脑血管病病人血管壁纤溶激活物浓度有明显降

结 果

急性脑梗死组治疗前后及与对照组的 tPA、PAI-1、uPA 和 uPAR 水平比较,见表 1。由表 1 可见,与对照组比较治疗前 tPA、PAI-1、uPA 及 uPAR 水平均有明显升高($P < 0.01$),治疗后 tPA 进一步升高($P < 0.05$),而 PAI-1、uPA 及 uPAR 在治疗后有明显下降,但 PAI-1 及 uPAR 降至接近对照组水平($P < 0.01$, $P < 0.05$, $P > 0.05$)。

低,认为是由于脑梗死急性期 tPA 释放减少或者 tPA 严重消耗所致,此时血浆 PAI-1 水平的升高,对血浆 tPA 水平降低可能起决定性作用,抑制了纤溶酶原的激活及组织纤维蛋白的降解。另外有研究发现局部缺氧也可触发 PAI-1 水平上调,PAI-1 浓度升高与脑梗死再发生危险度的增高呈正相关^[4,5]。但 Yamada 等的早期研究测定脑卒中病人 tPA 和 PAI-1 抗原均高于对照组,并在发病过程中无明显波动,直至脑梗死第 8 天才出现异常波动,这一发现对进一步干预治疗提供了重要依据^[6]。Lindgren 等^[5]对 135 例急性脑梗死病人进行 tPA 和 PAI-1 抗原测定,发现在急性期 tPA 和 PAI-1 抗原浓度不但明显高于对照组,且多元主导回归分析得出 tPA 抗原水平是脑梗死组与对照组的独立鉴别因素。本研究表明,在脑梗死的急性期,检测病人血浆 tPA 及 PAI-1 水平均较对照组有明显升高($P < 0.01$),在治疗干预 4 周后 tPA 水平较治疗前仍有明显升高($P < 0.05$),而 PAI-1 则明显下降至与对照组无明显差异的水平($P > 0.05$)。脑梗死病人急性期血浆 tPA 浓度增高提示纤溶系统在应激状态下被激活及复合物的清除减弱,PAI-1 升高,则提示纤溶抑制增强,本结果支持关于脑梗死发病时纤溶系统的动态平衡被破坏而致脑微血管血栓形成的发病机制理论。

对 uPA 及 uPAR 的研究主要集中在肿瘤方面,且可溶性 uPAR 的生物功能还没有完全被阐明,但许多研究表明两者在临床的许多领域都表现出重要的生物学功能,如 uPA 主要参与细胞分化、迁移、组织重建和细胞周围基质的降解等;uPAR 则主要与脑组织

缺血、乏氧,血脑屏障的破坏等相关^[7]。宋水江等^[8]检测急性脑梗死病人血浆 uPA 和 uPAR 后发现,两种指标的改变很有特点,虽 2 周后 uPA 有明显降低并接近对照组水平,但 uPAR 仍明显高于对照组;研究又提示病人血浆 uPA 和 uPAR 的变化与病情的轻重密切相关,即严重及死亡病例 uPA 和 uPAR 并无下降,尤其 uPAR 升高得更为显著。Beschoner 等^[9]研究了 uPAR 在中枢神经系统损伤中的病理生理作用,应用免疫组化方法检测了 28 例脑外伤和 17 例局灶性脑缺血后 uPAR 的表达情况,发现 uPAR 于脑损伤和脑缺血后 12h 即上调表达,3~4 天达到高峰,并能持续相当长一段时间。故认为 uPAR 的上调表达可能是在炎症细胞、血脑屏障破坏和脑水肿损伤等方面起了关键的作用,提示 uPAR 在继发性脑损伤中期的作用可能更为重要。同时,uPAR 的表达增加可能也反映受损组织局部血管壁的完整性下降,导致脑出血,并在脑淀粉样变化中得到证实^[7,10]。本研究表明,在脑梗死的急性期,检测病人血浆 uPA 及 uPAR 水平较对照组均有明显升高($P < 0.01$),而在 4 周后 uPA 及 uPAR 水平虽较急性期有明显下降($P < 0.01$),但 uPA 仍明显高于对照组($P < 0.01$),uPAR 则下降至接近对照组水平($P > 0.05$)。结果提示,在脑梗死的急性期由于受脑组织微血管阻塞的影响,发生缺氧、炎性浸润,进而出现细胞分化及周围组织基质降解等病理过程,因此出现 tPA、PAI-1、uPA 和 uPAR 的增高。在治疗干预及病情有所缓解、恢复的情况下,tPA、PAI、uPA 和 uPAR 则出现不同程度的下降,这与上述研究的结果相一致。并显示在急性脑梗死急性期进行 tPA、PAI、uPA 和 uPAR 的联合检测,可比较确定地进行病情追踪和预后评估,可为临床提供较有参考意义的实验依据。

2. 对于急性脑梗死的诊治观察和预后评估的重要意义:目前影像学检查对急性脑梗死的诊断、治疗观察及预后评估有其他检查不可替代的作用,但影像学检查时病人的移动、放射性损伤等会给多次或频繁检查带来局限性。联合检测 tPA、PAI、uPA 和 uPAR 这 4 项实验室指标则方便和及时得很多,并且指标的不同变化还可反映病人治疗过程中的一些相应变化和预后具有重要参考价值的信息,如在急性脑梗死的急性期 4 项指标均在高值,经过治疗,其值若有明显下降,尤其是 uPAR 的降低明显并接近正常水平,且病

人的症状及体征均有明显改善,就没有必要一定要进行影像学复查,也能反映前一段治疗方案的正确性;而再经过一段治疗、观察,如果病人的症状和体征均反映其是处于好转或恢复期,那进行影像学检查再结合上述 4 项检测仅仅是决定病人是否痊愈出院或是否有必要改变治疗方案了;反之 4 项指标的检测没有明显的下降,且 PAI-1 及 uPAR 居高不下,则预示病情的恶化及预后不良。可见,进行 tPA、PAI、uPA 和 uPAR 这 4 项实验室指标的联合检测,非常有利于支持急性脑梗死的诊断、治疗观察和预后判定并减轻影像学检查的压力。

参考文献

- 1 陆士奇,张威,许丽珍,等.急性脑出血凝血和纤溶异常的临床研究[J].中国急救医学,2006,23(4):269-271
- 2 Davis J, Wagner MR, Zhang W, *et al.* Amyloid beta - protien stimulates the expression of urokinase - type plasminogen activator(uPA) and its receptor (uPAR) in human cerebrovascular smooth muscle cells[J]. J Biol Chem, 2003,278(21):18054-18061
- 3 Tsirka SE, Togove AD, Bugge TH, *et al.* An extracellular proteolytic cascade promotes nerronal degeneration in the mouse hipposampus [J]. J Neurosci, 1997,17(2):543-552
- 4 Abu Fanne R, Nassar T, Yarovoi S, *et al.* Blood - brain barrier permeability and tPA - mediated neurotoxicity [J]. Neuropharmacology, 2010,58(7):972-980
- 5 Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, *et al.* Tissue plasminogen aceibator and plasminogen activator inhibitor - 1 in stroke patients [J]. Strile,1996,27(6):1066-1071
- 6 Yamada S, Yamada R, Ishii A, *et al.* t - PA activity, antigen and PAP - 1 antigen levels in blood obtained from the patients with cerebral infarction[J]. Risho Byori,1990,38(7):819-824
- 7 Nagai N, Okada K, Kawao N, *et al.* Urokinase - type plasminogen activator receptor (uPAR) augments brain damage in a murine model of ischemic stroke[J]. Neurosci Lett,2008,432(1):46-49
- 8 宋水江,胡俊斌,王洪祥,等.急性脑梗死患者血浆尿激酶型纤溶酶原激活物及其受体的表达[J].中华医学杂志,2003,83(18):1583-1585
- 9 Beschoner R, Schluesener HJ, Ngryen TD, *et al.* Lesion - associated accumulation of uPAR/CD87 - expressing infiltrating granulocytes, activated microglial cells/macrophages and upreulation by endothelial cells following TBI an FCI in humans[J]. Neuropathol Appl Neurobiol,2000,26(6):522-527
- 10 Tuttolomondo A, Pinto A, Corrao S, *et al.* Immuno - inflammatory and thrombotic/ fibrinolytic variables associated with acute ischemic stroke diagnosis[J]. Atherosclerosis,2009,203(2):503-508

(收稿:2011-10-09)

(修回:2011-10-26)