

超敏 C 反应蛋白、纤维蛋白原与脑梗死患者颈动脉粥样硬化的相关性分析

王丹¹⁾, 郑辐¹⁾, 黄芩²⁾, 张丽²⁾, 韦焘²⁾

(1) 弥勒县人民医院, 云南弥勒 652300; 2) 昆明医科大学, 云南昆明 650031)

[摘要] **目的** 探讨超敏 C-反应蛋白 (hsCRP) 和纤维蛋白原 (Fib) 与脑梗死患者颈动脉粥样硬化的相关性。**方法** 113 例脑梗死患者为研究组, 102 名健康体检者为对照组。2 组均检测血清 hsCRP 和 Fib 水平。颈动脉彩色多普勒超声检查颈动脉内膜-中膜厚度 (IMT) 及粥样硬化斑块。**结果** 研究组与对照组 IMT 测得值比较具有显著差异 ($P < 0.05$)。研究组患者颈动脉粥样硬化斑块检出率明显高于对照组, 研究组不稳定斑块发生率明显高于对照组, 有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组血清 hs-CRP 水平明显高于对照组, 二者比较有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组血清 Fib 水平与对照组相比无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论** 血清 hsCRP 水平与颈动脉粥样硬化程度及脑梗死的发生发展有直接相关性。血清 Fib 水平与颈动脉粥样硬化无明确相关性。

[关键词] 脑梗死; 颈动脉粥样硬化; 超敏 C-反应蛋白; 纤维蛋白原

[中图分类号] R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 01-0080-04

Correlation of High Sensitivity C-reactive Protein and Fibrinogen with Carotid Artery Arteriosclerosis of Patients with Cerebral Infarction

WANG Dan¹⁾, ZHENG Fu¹⁾, HUANG Qin²⁾, ZHANG Li²⁾, WEI Tao²⁾

(1) The People's Hospital of Mile, Mile Yunnan 652300; 2) Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] **Objective** The purpose of this study was to investigate the correlation of high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and fibrinogen with carotid artery arteriosclerosis of patients with cerebral infarction. **Methods** One hundred and thirteen patients with cerebral infarction were assigned as study group, and 102 healthy persons as control group. The levels of serum hsCRP and Fib in the two groups were measured. The carotid artery arteriosclerosis and carotid intimal-medial thickness (IMT) were examined by color Doppler and B-ultrasound. **Results** The value of IMT between study group and control group was statistically significant. The positive rates of carotid artery arteriosclerosis plaque and vulnerable plaque in study group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$). The level of serum hsCRP was significantly higher in study group than that of control ($P < 0.05$). The level of serum Fib between study group and control group was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The level of hsCRP was closely related to the degree of carotid artery arteriosclerosis and the occurrence and development of cerebral infarction. But the level of Fib was not closely related to the degree of carotid artery arteriosclerosis.

[Key words] Cerebral infarction; Carotid artery arteriosclerosis; High sensitivity C-reactive protein; Fibrinogen

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (2013Z108)

[作者简介] 王丹 (1977~), 女, 云南弥勒县人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事神经内科临床工作。

[通讯作者] 韦焘. E-mail: weitao_ph@126.com

卒中为脑血管病的主要临床类型, 包括缺血性卒中和出血性卒中. 近年来卒中在我国全死因顺位明显前移. 2008 年卫生部公布的第 3 次全国死因调查, 卒中已成为中国第一致死病因. 脑梗死是卒中最常见类型, 约占 70%~80%. 随着我国人口老龄化的加剧, 脑梗死的发病率呈上升趋势, 而对其治疗除超早期的溶栓治疗外, 尚无明确有效的办法. 其高发病率、高死亡率和高致残率给社会和家庭带来沉重的负担和痛苦. 大多数卒中患者的病理生理过程无法逆转, 减少卒中疾病负担的有效途径是预防, 特别是一级预防, 所以临床医生应针对卒中的危险因素进行早期预防, 以减少卒中的发生.

动脉粥样硬化是脑梗死发生的主要病理基础之一, 研究表明动脉粥样硬化不是单纯的动脉壁脂质沉积, 而是一种慢性炎症病理过程^[1]. 研究者们越来越重视急性炎症反应指标 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib) 与动脉粥样硬化的关系. 炎症标志物超敏 C-反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hsCRP) 可准确反映颈动脉粥样硬化的发生、发展过程^[2]. 炎症反应急性时相蛋白 Fib, 是体内重要的凝血物质, 不仅参与凝血过程, 还参与颈动脉粥样硬化发生发展的炎症反应. 本研究通过检测脑梗死患者的血清 hs-CRP 和 Fib 水平, 并结合颈动脉彩超检测颈动脉粥样硬化斑块的性质和特点, 探讨 hsCRP、Fib 与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块形成的相关性, 进而评价 hsCRP 和 Fib 在脑梗死发病过程中的作用. 对脑梗死的危险因素作出合理预测, 为脑梗死的临床防治工作提供新的依据.

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究组: 随机选择 2011 年 6 月~2012 年 12 月在弥勒县人民医院神经内科住院的 113 例脑梗死患者. 其中男性 79 例, 女性 34 例, 年龄 40~82 岁, 平均 (58.1±9.4) 岁, 发病 24 h 内入院. 全部病例均符合全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准^[3], 并全部经头部 CT 或 MRI 证实.

对照组: 为同期本院体检中心的健康体检者 102 例, 其中男 61 例, 女 41 例, 年龄 41~75 岁, 平均 (53.8±9.2) 岁, 近 6 个月内无缺血性脑血管病发生.

以上 2 组均排除感染、肿瘤、免疫性疾病, 排除外科手术和外伤史以及风湿性心脏病, 排除明确的肝、肾功能或心功能衰竭者. 研究组与对照组年龄、性别等方面构成比, 经统计学分析, 差异无统计学意义 ($P>0.05$).

1.2 仪器与方法

1.2.1 血清 hsCRP 和 Fib 测定 研究组于发病住院第 2 天清晨空腹抽取静脉血 3 mL, 对照组于体检当天清晨空腹抽取静脉血 3 mL. 采用免疫比浊法, 测定血浆中 hsCRP 水平, 采用南京波音特公司提供的试剂盒, 操作均严格按照说明书进行. 正常值为小于或等于 5 mg/L. 另采静脉血 3 mL, 使用东亚公司 CA-530 全自动血凝仪进行纤维蛋白原 (Fib) 测定. 正常值为 2~4 g/L.

1.2.2 颈动脉超声检查 应用日本阿洛卡 F-75 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 5~10 MHz, 进行颈部血管彩色多普勒超声检查. 由超声医师检测, 依次对双侧颈总动脉、颈总动脉分叉处、颈内动脉颅外段及椎动脉进行检查, 详细记录颈动脉内中膜厚度 intima-media, thickness (IMT)、斑块位置、数目及回声特点. 正常颈动脉 IMT < 0.9 mm, IMT ≥ 1.2 mm 或彩色图像显示管腔某处血流缺损, 其面积 ≥ 10 mm² 定为粥样斑块^[4]. 根据斑块回声分为: 扁平斑、软斑、硬斑和混合斑. 软斑属于不稳定性斑块或易损斑块, 硬斑属于稳定性斑块, 扁平斑、混合斑介于二者之间.

1.3 统计学处理

使用 SPSS 统计软件包进行资料统计. 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两均数间比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验. 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2 组颈动脉 IMT 测得值比较有显著差异, 有统计学意义 ($P < 0.05$); 研究组患者颈动脉粥样硬化斑块检出 89 例 (78%), 对照组检出 17 例 (16.7%). 研究组斑块检出率明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1.

研究组双侧颈动脉检出斑块总数 213 块, 其中不稳定斑块 138 例. 对照组双侧颈动脉检出斑块总数 59 块, 其中不稳定斑块 14 例. 研究组不稳定斑块检出率 64.8% 明显高于对照组 23.7% ($P < 0.05$), 见表 1.

2 组血清 hsCRP 水平比较, 研究组血清 hsCRP

水平明显高于对照组,二者比较有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2.

2 组血清 Fib 水平比较,研究组血清 Fib 水平与对照组相比无统计学差异 ($P > 0.05$),见表 2.

表 1 2 组颈动脉超声检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the IMT and positive rate of carotid artery arteriosclerosis plaque and vulnerable plaque between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IMT(mm)	斑块检出例数	斑块检出率 (%)	斑块总数 (个)	斑块性质	
						不稳定斑块(个 /%)	稳定斑块(个 /%)
研究组	113	1.21 ± 0.21*	89	78*	213*	138(64.8)*	75(35.2)
对照组	102	0.62 ± 0.18	17	16.7	59	14(23.7)	45(76.3)

与对照组比较, * $P < 0.05$.

表 2 2 组血清 hs-CRP、Fib 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of the levels of hs-CRP and Fib between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清 hs-CRP(mg/L)	血清 Fib(g/L)
研究组	113	12.1 ± 2.39*	3.01 ± 0.23
对照组	102	4.53 ± 1.63	2.71 ± 0.62

与对照组比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

Homburg 等^[4]研究认为颈动脉粥样硬化可作为预测脑梗死危险性的重要指标. 本研究中研究组与对照组的 IMT 测得值比有显著差异. 研究组患者颈动脉粥样硬化斑块检出 89 例 (78%), 对照组检出 17 例 (16.7%). 研究组不稳定斑块发生率 64.8% (138 例) 明显高于对照组 23.7% (14 例), 有统计学意义 ($P < 0.05$). 研究结果显示, 研究组颈动脉粥样硬化斑块的检出率和不稳定斑块的发生率均明显高于健康对照组, 说明颈动脉粥样硬化与脑梗死发生的病理过程密切相关, 颈动脉粥样硬化是预测脑梗死发生危险性的重要指标.

影响动脉粥样硬化斑块稳定性的关键不是斑块大小, 而是斑块的性质或成分. 在动脉粥样硬化发生发展的病理过程中, 各种炎性细胞和大量炎症介质不仅参与了从动脉内膜内皮细胞下泡沫细胞聚集形成脂纹, 进而中膜的平滑肌细胞迁入内膜吞噬脂质演变为纤维斑块, 到炎细胞浸润, 血管生成和基质机化, 粥样斑块形成的整个过程. 还参与了粥样斑块的继发改变如斑块内出血、破裂、血栓形成、钙化及动脉瘤形成.

CRP 存在于体液中, 是肝脏合成的一种敏感的急性非特异性反应蛋白, 人体生理状态下含量极低. 采用超敏感方法检测得到的 CRP 叫做“超敏” CRP (hsCRP). 血管壁的慢性炎症反应是动脉粥样硬化性疾病发生的重要病理基础, hsCRP

是动脉粥样硬化、炎症和纤维增生性反应的血清标记物之一^[5,6]. hsCRP 参与动脉粥样硬化 (AS) 的形成、破裂和血栓形成过程. hsCRP 沉积在血管壁内, 改变天然低密度脂蛋白 (LDL) 的活性, 使泡沫细胞摄取 LDL^[7]. 泡沫细胞聚集, 内皮细胞功能紊乱, 中膜的平滑肌细胞迁入内膜, 单核巨噬细胞释放细胞因子, 刺激平滑肌细胞聚积, 损伤内膜形成附壁血栓, 血栓机化促进粥样斑块形成, 斑块进展出现斑块内出血、表面溃疡、血栓形成、钙化和动脉瘤形成.

hsCRP 还能激活补体途径, 参与炎症反应, 促进血栓形成. hsCRP 使组织因子生成增加, 进而促进凝血. hsCRP 增强血小板活性, 改变血小板的聚集及释放功能, 从而改变机体的凝血及止血过程^[8], 进而引起血管内血栓形成, 导致脑梗死的发生.

本研究中研究组血清 hsCRP 水平明显高于对照组, 2 者比较有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明 hsCRP 的水平增高与颈动脉粥样硬化的发生、发展有相关性, hsCRP 在动脉粥样硬化性脑梗死的发病过程中起着极其重要的作用. 国内外大量研究表明, 血清 hsCRP 参与动脉粥样硬化形成的病理生理全过程, 血清 hsCRP 水平增高与脑梗死关系密切, 是评估心脑血管病发病危险性的“金标准”^[9]. 多项前瞻性流行病学研究结果显示, 在健康人群中, hsCRP 水平增高可以作为预测脑卒中的发生的独立危险因素^[10]. hsCRP 可作为预测卒中发生及病情严重程度度的检验指标, 在卒中发生高风险的人群中应该重视监测血清 hsCRP.

Corrado 等^[11]的回顾性研究发现, Fib 是脑梗死的独立危险因素, Fib 升高与脑血管疾病的发生密切相关. Fib 即凝血因子 I, 由肝细胞内合成, 是重要的凝血物质, 在体内参与凝血过程. Fib 是炎症反应急性期蛋白, 也作为急性炎症反应的指标. 在凝血酶的作用下, Fib 降解为纤维蛋白, 纤维蛋白与细胞间黏附因子1 形成分子桥梁结构, 同时还可以与血管内皮结合参与动脉粥样硬化炎症反应^[12]. 纤维蛋白原可与血小板糖蛋白结合促进血小板聚集, 增高血浆和全血粘度, 血流缓慢, 加速动脉粥样硬化的发展, 促进血栓的形成和扩展, 进而发生脑梗死. Fib 参与了动脉粥样硬化和血栓形成的整个病理生理过程. 本研究中研究组血清 Fib 水平与对照组相比, 二者比较无统计学意义 ($P > 0.05$), 与国外研究结果不一致. 分析可能的原因为: 纤维蛋白原在脑梗死的发生发展过程中仅起到较小的作用, 还需要大样本资料研究证实. 从目前国内外有关研究结果来看, 脑梗死患者降纤治疗仍存在着较大的不确定性, 这意味着还需要进行进一步的研究, 如多中心、大样本、随机对照的研究来判断 Fib 在脑梗死发病机制中的作用, 为脑梗死的临床防治工作提供证据.

综上所述, 颈动脉粥样硬化是脑梗死发生的病理基础. 血管炎性标记物 hsCRP 在颈动脉粥样硬化的形成、发展过程中起着重要作用. 血清 hsCRP 增高的个体发生脑梗死的危险性明显增加, hsCRP 可作为反映颈动脉粥样硬化及斑块稳定性的血清学指标. hsCRP 与颈动脉粥样硬化形成及脑梗死的发生发展有直接相关性. 故临床医生应该加强对脑梗死高危人群和患者的血清 hsCRP 水平监测, 采取必要的干预措施.

国内外有研究报道血浆 Fib 增高是脑梗死发生和发展的一项独立危险因素, 而本研究中脑梗死组血清 Fib 水平与颈动脉粥样硬化无明确相关性, 与国内外研究不一致, 还需大样本资料研究证实.

总之, 脑梗死是多种危险因素共同作用的结果, 加强对多种危险因素的监测控制, 才能降低脑梗死的发病率.

[参考文献]

- [1] ROSS R. Atherosclerosis: an inflammatory disease[J]. *N Eng J Med*, 1999, 340(2):115 - 126.
- [2] KAPTOGE S, DI ANGELANTONIO E, LOWE G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke and mortality: an individual participant meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375(9709):132 - 140.
- [3] 中华神经科学会、中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):379 - 380.
- [4] HOMBURG P J, ROZIE S, VAN GILS M J, et al. Atherosclerotic plaque ulceration in the symptomatic internal carotid artery is associated with nonlacunar ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2010, 41(6):1151 - 1156.
- [5] SILVESTRI A, VITALE C, FERRETTI F, et al. Plasma levels of inflammatory C-reactive protein and interleukin-6 predict outcome in elderly patients with stroke[J]. *Am Geriatr Soc*, 2004, 52(9):1586 - 1587.
- [6] PASCERI V, CHANG J, WILLERSON J T, et al. Modulation of C-reactive protein mediate monocyte chemoattractant protein induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs [J]. *Circulation*, 2001, 103(21):2531 - 2534.
- [7] CAPAREVIC Z, KOSTIC N, ILIC S. Oxidized LDL and C-reactive protein as markers to detection of accelerated atherosclerosis in type 2 diabetes [J]. *Med Pregl*, 2006, 59(3-4):160 - 164.
- [8] 张茂信, 王瑞莉, 丰桂青. 血清 C 反应蛋白水平与脑梗死大小、病情及预后的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2008, 11(1):50 - 52.
- [9] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):379.
- [10] TORRES J L, RIDKER P M. Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2003, 18(6):471 - 478.
- [11] CORRADO E, RIZZO M, COPPOLA G, et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(1):1 - 11.
- [12] CAO Y J, WANG Y M, ZHANG J, et al. The effects of antiplatelet agents on platelet-leukocyte aggregations in patients with acute cerebral infarction [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 27(2):233 - 238.

(2013-11-16 收稿)