

# 急性脑梗死患者血浆血管性血友病因子抗原、D-二聚体和纤维蛋白原降解产物的改变及临床意义

冯红选 奚晓雪 程庆璋 沈明强 吴冠会

**【摘要】目的** 观察急性脑梗死患者血浆血管性血友病因子抗原(vWF: Ag)、D-二聚体(DD)和纤维蛋白原降解产物(FDP)的改变及临床意义。**方法** 采用免疫比浊法测定vWF: Ag、DD和FDP的水平。分析急性脑梗死组与对照组间vWF: Ag、DD和FDP水平的差异,随访脑梗死组1年后vWF: Ag、DD和FDP的水平。**结果** 共纳入94例急性脑梗死患者,其中男56例(59.6%),女38例(40.4%)。对照组为120名健康体检者,其中男68名(56.7%),女52名(43.3%)。急性脑梗死组血浆vWF: Ag和DD水平高于对照组( $P < 0.01$ )。Logistic回归分析显示,vWF: Ag、DD水平升高是急性脑梗死的危险因素。vWF: Ag、DD与NIHSS评分呈正相关( $r=0.625, 0.582, P < 0.01$ ),vWF: Ag与DD呈正相关( $r=0.320, P < 0.01$ )。出院一年后,预后差的脑梗死患者血浆vWF: Ag、DD、FDP水平高于预后良好的患者( $P < 0.05$ )。**结论** 急性脑梗死患者血浆中vWF: Ag、DD水平明显增高,且与病情严重程度相关。检测急性脑梗死患者的vWF: Ag、DD水平,有助于对病情严重程度及预后的判断。

**【关键词】** 血管性血友病因子抗原; D-二聚体; 纤维蛋白原降解产物; 急性脑梗死

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.06.003

**Changes and clinical signification of von Willebrand factor antigen, D-dimer and fibrinogen degradation products in patients with acute cerebral infarction** FENG Hong-xuan, XI Xiao-xue, CHENG Qing-zhang, et al. Department of Neurology, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China

**【Abstract】Objective** To explore the changes and clinical signification of von Willebrand Factor Antigen (vWF: Ag), D-dimer(DD) and Fibrinogen Degradation Products (FDP) in acute cerebral infarction patients. **Methods** Levels of vWF: Ag, DD and FDP were measured by immune nephelometry. The differences of vWF: Ag, DD and FDP were analyzed between two groups. And the levels of vWF: Ag, DD and FDP were followed up for one year after the event. **Results** Totals of 94 patients with acute cerebral infarction were included [ 56(59.6%) males and 38(40.4%) females ]. 120 healthy controls were included in the control group[ 68(56.7%) males and 52(43.3%) females ]. Levels of vWF: Ag and DD in patients group were higher than that in control group( $P < 0.01$ ). The logistic regression analysis showed that increasing of vWF: Ag and DD were risk factors of acute cerebral infarction. Levels of vWF: Ag and DD were positive correlated with score of NIHSS( $r=0.625, 0.510; P < 0.01$ ). Level of vWF: Ag was positive correlated with DD( $r=0.688, P < 0.01$ ). Levels of vWF: Ag, DD and FDP in patients with poor prognosis were higher than that in patients with good prognosis( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Levels of vWF: Ag and DD are significantly increased in acute cerebral infarction patients, and positive correlated with NIHSS score. Detection of vWF: Ag and DD in acute cerebral infarction patients is contributed to the judgment of severity and prognosis of the disease.

**【Key words】** Von Willebrand factor; D-dimer; Fibrinogen degradation products; Acute cerebral infarction

脑梗死是多病因、多致病基因的疾病,血管内皮细胞系统、凝血-纤溶系统失衡在急性脑梗死的发

生、发展中起着重要作用<sup>[1]</sup>。血管性血友病因子抗原(vWF: Ag)是血管内皮损伤的敏感性标志物,是血管内皮细胞受损时动脉粥样硬化和血栓形成的始动因子。而D-二聚体(DD)和纤维蛋白原降解产物(FDP)可反映凝血、纤溶系统的变化。本研究通过检测急性脑梗死患者血浆中vWF: Ag、DD和FDP的水平,

基金项目:南京医科大学科技发展基金-面上项目(2014NJMU106)

作者单位:215002 南京医科大学附属苏州医院神经内科

通讯作者:程庆璋 Email: qzcheng@yahoo.com

探讨急性脑梗死患者血浆 vWF: Ag、DD 和 FDP 的改变及临床意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

1.1.1 病例组 选自南京医科大学附属苏州市立医院本部神经内科 2011 年 4 月~2013 年 4 月入院的急性脑梗死患者。纳入标准: (1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》<sup>[2]</sup> 中急性脑梗死的诊断标准。(2) 于 72 h 内行头颅 MRI 或 CT 证实诊断。排除标准: (1) 近期服用免疫抑制剂、激素或影响血小板功能药物的患者。(2) 有慢性肝、肾疾病的患者。(3) 既往有自身免疫性疾病、肿瘤、血液病。(4) 入院时已发生感染或近期有感染性疾病患者。(5) 入院后出现严重并发症如应激性溃疡、急性心肌梗死等。

1.1.2 对照组 为同期本院健康体检者, 否认冠心病、脑卒中、严重肝肾疾病、免疫系统疾病病史, 否认服用影响血小板功能药物。

### 1.2 方法

1.2.1 神经功能评分 所有患者均于入院时采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 进行神经功能缺损评分, 了解其神经功能缺损情况。

1.2.2 血液标本采集 患者入院后 24 h 内抽取空腹静脉血, 置于含 109 mmol/L 枸橼酸钠的小容量(2.7 ml) 厚壁双倍硅化内壁真空采血管(无死腔) 内, 3000 r/min 离心 10 min, 分离血浆待检 vWF: Ag、DD、FDP。

1.2.3 检测方法 vWF: Ag、DD 和 FDP 测定采用 Sysmex CA-7000 全自动血凝分析仪, vWF: Ag 采用 SIEMENS 试剂, DD 采用 SIEMENS Advanced 试剂, FDP 采用积水公司试剂及质控品, 均保证室内质控合格。

1.2.4 随访方法 脑梗死组患者出院后 1 年进行血浆 vWF: Ag、DD、FDP 测定并进行改良的 Rankin 量表(mRS) 评分, mRS 评分 0~2 分为预后良好, 3~5 分为预后差, 6 分为死亡。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理, 计数资料组间比较采用卡方检验; 符合正态分布或近似正态分布的计量数据以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验和方差分析。非正态分布计量资料采用 Mann-Whitney *U* 检验, 以中位数(*M*) 和四分位数( $Q_{25}$ ,  $Q_{75}$ ) 表示。采用 Logistic 回归分析独立危险因素定量关系, Wald 检验回归系数的显著性。相关分析采用 Pearson 直线相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组研究对象的一般特征 共入组急性脑梗

死患者 94 例, 其中男 56 例(59.6%), 女 38 例(40.4%), 年龄 44~85 岁, 平均(66.66 ± 9.06) 岁。对照组共纳入 120 名健康体检者, 其中男 68 名(56.7%), 女 52 名(43.3%), 年龄 35~82 岁, 平均(63.68 ± 10.33) 岁。

2.2 两组研究对象的血浆 vWF: Ag、DD 及 FDP 水平 见表 1。急性脑梗死组的血浆 vWF: Ag 和 DD 水平高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 两组之间 FDP 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 两组研究对象血浆 vWF: Ag、DD 和 FDP 水平( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	vWF:Ag (%, $\bar{x} \pm s$ )	DD ( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	FDP [mg/L, $M(Q_{25}, Q_{75})$ ]
急性脑梗死组	94	196.73 ± 58.19	274.38 ± 142.43	1.3(0.6, 3.3)
对照组	120	111.19 ± 40.43	133.05 ± 94.38	1.9(0.6, 3.6)
<i>t/U</i> 值		12.667	8.703	-0.776
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	0.438

2.3 急性脑梗死的危险因素 见表 2。以 ≤ 参考值范围赋值为 0, 参考值为赋值截距, 采用向前 LR ( $P_{\lambda} = 0.05$ ,  $P_{\text{出}} = 0.10$ ) 二元 logistic 逐步回归分析筛选急性脑梗死的危险因素。结果显示, vWF: Ag、DD 水平升高是急性脑梗死的危险因素( $P < 0.05$ ), 其优势比(*OR*) 分别为 16.727 和 2.324。

表 2 急性脑梗死危险因素的 logistic 回归分析

变量	$\beta$	<i>SE</i>	Wals $\chi^2$	<i>P</i> 值	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
常数项	-2.174	0.322	45.726	< 0.001	0.114	
vWF:Ag	2.817	0.365	59.435	< 0.001	16.727	8.173~34.232
DD	0.843	0.371	5.156	0.023	2.324	1.122~4.811
FDP	0.712	0.518	1.888	0.169	2.039	0.738~5.633

2.4 vWF: Ag、DD、FDP 与 NIHSS 评分的相关性 见图 1~3。结果表明, vWF: Ag、DD 与 NIHSS 评分呈正相关( $r = 0.625$ ,  $0.582$ ,  $P < 0.01$ ), vWF: Ag 与 DD 呈正相关( $r = 0.320$ ,  $P < 0.01$ ), FDP 与 NIHSS、vWF: Ag、DD 无相关性( $P > 0.05$ )。

2.5 不同预后脑梗死患者血浆 vWF: Ag、DD、FDP 水平的比较 见表 3。mRS 评分 0~2 分为预后良好, 3~5 分为预后差, 6 分为死亡。出院 1 年后, 脑梗死患者中 2 例死亡, 4 例失访。预后差的患者血浆 vWF: Ag、DD、FDP 水平高于预后良好的患者( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

血管内皮细胞损伤、凝血-纤溶系统失衡在急性脑梗死的发生、发展中起着重要作用。vWF: Ag 是一种由血管内皮细胞和骨髓巨核细胞合成的多聚糖蛋白, 贮存在血小板的 A 颗粒和内皮细胞的 Weibel-Palade 小体内<sup>[3]</sup>。当内皮细胞激活或受损时, 血浆中 vWF: Ag 释放增多, 其在血小板粘附、聚集以及血栓形成中占主导作用<sup>[4]</sup>。Wieberdink 等<sup>[5]</sup> 研究显示,

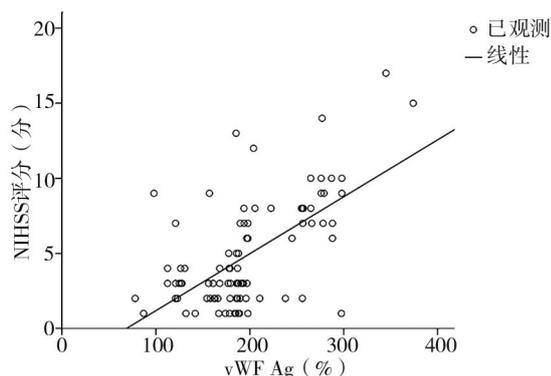


图1 vWF:Ag与NIHSS评分的相关性

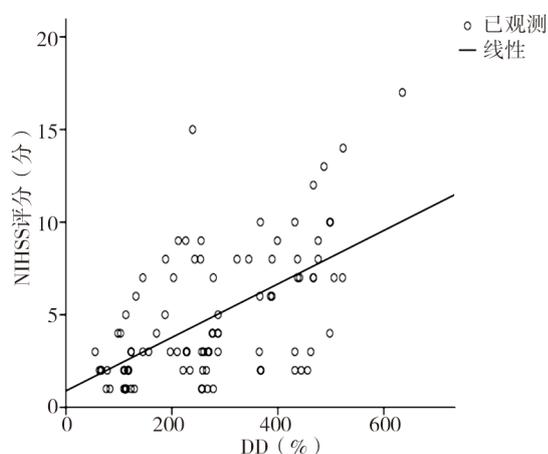


图2 DD与NIHSS评分的相关性

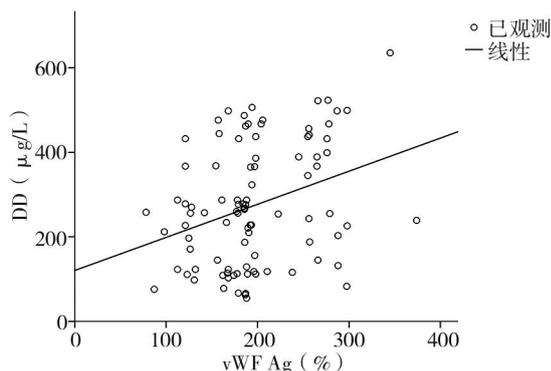


图3 vWF:Ag与DD水平的相关性

表3 不同预后脑梗死患者血浆vWF:Ag、DD、FDP水平的比较

出院1年后 mRS评分	例数	vWF:Ag (%, $\bar{x} \pm s$ )	DD ( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	FDP [mg/L, $M(Q_{25}, Q_{75})$ ]
0~2分	53	161.02 $\pm$ 60.00	213.73 $\pm$ 112.15	1.1(0.4, 2.1)
3~5分	35	188.93 $\pm$ 61.07	268.80 $\pm$ 105.00	1.8(0.9, 3.2)
<i>t</i> /U值		-2.112	-2.311	-2.136
<i>P</i> 值		0.038	0.023	0.033

vWF:Ag水平升高增加卒中的风险。亦有研究表明vWF:Ag水平变化是卒中后死亡的独立危险因素<sup>[6]</sup>。最新研究报道, vWF:Ag水平会增加卒中严重程度及临床症状预后<sup>[7]</sup>。本研究显示, 急性脑梗死患者组vWF:Ag水平较对照组明显升高, 与国外的研究结果基本一致<sup>[8]</sup>。说明血管内皮细胞损伤在急性脑梗死的发生、发展过程中起着重要作用。因此血浆中vWF:Ag的水平可以反映急性脑梗死患者内皮功能受损。

DD是交联纤维蛋白经纤溶酶降解后的标志物, 是凝血因子活化和纤维蛋白溶解系统作用启动的首要分子标志物, 血浆中含量升高提示有血管内血栓形成及继发性纤溶发生<sup>[9]</sup>。Wannamethee等<sup>[10]</sup>的一项前瞻性研究表明, DD水平升高使脑梗死的发生风险增加, 尤其是在患有高血压病的老年男性患者中。王元业等<sup>[11]</sup>研究发现, 急性脑梗死患者血浆DD水平升高, 并与脑梗死体积呈正相关, 随病情演变, DD含量逐渐回落, 但仍维持在高水平。本研究显示, 急性脑梗死组患者的DD水平较对照组升高, 可以推测急性脑梗死患者血管内有血栓形成。

FDP是在纤溶亢进时产生的纤维蛋白溶解酶的作用下, 纤维蛋白(原)降解产物(X碎片、Y碎片、D碎片、E碎片)的总称。包括Fg降解产物(FgDP)、非交联纤维蛋白和包括DD在内的交联纤维蛋白降解产物(FbDP)。内皮细胞损伤以及内皮基质的暴露, 胶原纤维的聚集导致血栓形成, 纤维蛋白溶解系统激活, 血液呈高凝状态, 最终导致急性脑梗死的发生。本研究显示, 急性脑梗死组患者的FDP水平较对照组升高, 但两组间差异无统计学意义。其原因可能为: (1) 概率原因, 与研究入选的样本量有关; (2) 检测方法和研究设计不同; (3) 本研究组患者入院后立即给予抗血小板药物及其他药物治疗, 可能会影响FDP水平。

脑梗死危险因素的logistic回归分析结果显示, 高水平vWF:Ag和DD是急性脑梗死的危险因素。相关性分析显示, vWF:Ag、DD与NIHSS评分呈正相关, vWF:Ag与DD呈正相关, 与既往研究结果一致<sup>[12]</sup>。而FDP与NIHSS、vWF:Ag、DD无相关性。因此可以推断, 病情严重的脑梗死患者血管内皮细胞受损的程度重, vWF:Ag明显增高, 加重血小板的聚集和血栓形成。

近年来, 国外有研究者陆续发现vWF:Ag、DD、FDP水平升高与急性脑梗死的严重程度、预后差和死亡率增加有关。然而目前国内主要针对脑梗死的病因及危险因素进行研究, 罕见报道vWF:Ag、DD、FDP水平与脑梗死预后的关系。本研究发现, 急性

脑梗死患者恢复期血浆中 vWF: Ag、DD、FDP 的水平低于急性期,但仍未恢复正常,且预后差的患者血浆 vWF: Ag、DD、FDP 水平明显高于预后良好的患者,与国外的研究结果基本一致<sup>[13]</sup>。这可能由于脑梗死患者伴有多种血管危险因素,应激程度较重,引起内环境紊乱,从而导致恢复期血管内皮细胞、凝血及纤溶系统呈持续性受损状态,且与病情严重程度相关。

综上所述,血管内皮细胞损伤、凝血—纤溶系统失衡在急性脑梗死的发生、发展中起着重要作用。vWF: Ag 是目前反映血管内皮损伤的敏感标志物之一,是血管内皮细胞受损时动脉粥样硬化和血栓形成的始动因子。而 DD、FDP 可反映凝血、纤溶系统的变化。脑梗死患者发病后血浆中 vWF: Ag、DD 明显高于对照组,且与病情的严重程度有关,病情越重, vWF: Ag、DD 水平升高越明显。因此检测急性脑梗死患者的 vWF: Ag、DD 水平,有助于对病情严重程度及其预后的判断。

#### 参 考 文 献

[1] Montoro-García S, Shantsila E, Lip GY. Potential value of targeting von Willebrand factor in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(1): 43–53.

[2] 中医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2010, 02(4): 50–59; 69.

[3] Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 211–225.

[4] Arslan Y, Yoldaş TK, Zorlu Y. Interaction between vWF levels

and aspirin resistance in ischemic stroke patients[J]. *Transl Stroke Res*, 2013, 4(5): 484–487.

[5] Wieberdink RG, van Schie MC, Koudstaal PJ, et al. High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke; the Rotterdam Study [J]. *Stroke*, 2010, 41(10): 2 151–2 156.

[6] Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, et al. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2007, 38(6): 1 873–1 880.

[7] Menih M, Križmarić M, Hojs FT. Clinical role of von Willebrand factor in acute ischemic stroke [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2017: 1–6.

[8] Andersson HM, Siegerink B, Luken BM, et al. High VWF, low ADAMTS13, and oral contraceptives increase the risk of ischemic stroke and myocardial infarction in young women [J]. *Blood*, 2012, 119(6): 1 555–1 560.

[9] Prisco D, Grifoni E. The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2009, 35(1): 50–59.

[10] Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, et al. Fibrin D-dimer, tissue-type plasminogen activator, von Willebrand factor, and risk of incident stroke in older men [J]. *Stroke*, 2012, 43(5): 1 206.

[11] 王元业, 王峰, 李林文, 等. 脑梗死患者血浆 t-pA 活性、D-二聚体含量变化与临床意义 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2003, 3(1): 70–71.

[12] Haapaniemi E, Tatlisumak T. Is D-dimer helpful in evaluating stroke patients? A systematic review [J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 119(3): 141–150.

[13] Samaia A, Monlezund D, Shabana A, et al. Von Willebrand factor drives the association between elevated factor VIII and poor outcomes in patients with ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45(9): 2 789–2 791.

(收稿日期: 2017-03-28)

· 消息 ·

## 《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊杂志官方网站 [www.ndmh.com](http://www.ndmh.com) 首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

《神经疾病与精神卫生》杂志编辑部