

## ·综述·

## 脑梗死生化指标及其临床意义的国内研究进展\*

高 强<sup>1</sup> 何成奇<sup>1,2,3</sup>

脑梗死是由各种原因引起局部脑组织血液循环障碍,缺血、缺氧而导致脑组织坏死的疾病。近年来,主要的研究动向是检测生化指标以了解中枢神经系统的机能状况,其理论基础是各种病因造成血供、能量不足引起神经元功能障碍,均可能导致生化紊乱,最终导致细胞损伤或死亡<sup>[1]</sup>。而在急性损伤或修复过程中,一些生化因子可能能够反映中枢神经系统损伤或修复的状况。

## 1 炎症反应因子及炎性介质

## 1.1 C反应蛋白和超敏C反应蛋白

C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)是一种典型的急性反应蛋白,是由肝细胞合成的非抗体性蛋白质,是内源性免疫反应蛋白五聚环蛋白家族成员<sup>[2]</sup>,通过与脂蛋白结合激活补系统产生大量终末蛋白及复合物引起血管内膜损伤。急性脑梗死患者血清CRP水平越高,提示病情越重,梗死面积越大,预后也就越差<sup>[3]</sup>。CRP可检测出大于10mg/L水平,但超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)可检测出0.1~10mg/L的浓度<sup>[4]</sup>。急性脑梗死患者测定血清hs-CRP浓度可为临床评估脑血管疾病病情的变化及近期预后提供操作简便、迅速、结果准确的参考指标<sup>[5]</sup>。有研究将CRP作为临床疗效的观察指标之一<sup>[3-4]</sup>。

## 1.2 D-二聚体

D-二聚体(D-dimer)是呈交联状的纤维蛋白降解后的最小肽段,由于其在血浆中的稳定性较好,敏感性较强,可作为证实体内发生高凝状态和继发纤溶过程的敏感性特异性指标<sup>[6]</sup>。患者血浆D-二聚体水平持续明显升高,反映出体内凝血和纤溶功能严重失衡<sup>[7]</sup>。近年研究认为,脑梗死患者急性期血浆D-二聚体含量与神经功能缺损的严重程度呈正相关<sup>[8]</sup>。血浆D-二聚体水平是评价脑梗死病情发生、发展及病情程度的重要指标<sup>[5-6]</sup>。有临床研究将D-二聚体作为临床疗效的观察指标之一<sup>[7]</sup>。

## 1.3 粘附分子(黏附分子)

粘附分子是指由细胞产生,能介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质间相互接触和结合的一类分子,为具有多种生物学活性的跨膜糖蛋白,主要分布于白细胞和内皮细胞的表面,共同介导炎症过程中白细胞与内皮细胞的粘附<sup>[9]</sup>。细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)是粘附分子免疫球蛋白基因超家族的一种单链糖蛋白<sup>[10]</sup>,是中枢神经系统中细胞表达最广泛的粘附分子。在脑缺血时,脑毛细血管内皮细胞表面ICAM-1表达上调并与CD11/CD18等分子相互作用,促使中性粒细胞和巨噬细胞粘附于血管壁,并向损伤区迁移和浸润,阻塞毛细血管微循环,加重局部缺血性损伤<sup>[11]</sup>。血管内皮细胞、白细胞或其他细胞表面的粘附分子可被吞入细胞,进入血液循环成为可溶性粘附分子(soluble intercellular adhesion molecule-1,sICAM-1)<sup>[11]</sup>。sICAM-1与

脑梗死的发生及病程进展均有密切联系<sup>[12]</sup>,有研究将ICAM-1<sup>[9-10]</sup>和sICAM-1<sup>[13]</sup>作为临床治疗的观察指标之一。

## 1.4 肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )是一种具有广泛生物学功能的多肽类细胞因子,主要由激活的单核巨噬细胞分泌产生,T细胞、B细胞、血管内皮细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞及神经元等能分泌TNF- $\alpha$ <sup>[14]</sup>。TNF- $\alpha$ 参与脑梗死的病理过程,对缺血性脑卒中起损伤和修复的双重作用<sup>[14]</sup>:一方面可以与其他炎性物质相互作用,加重组织损害,参与缺血性脑卒中的发展;另一方面,TNF- $\alpha$ 刺激成纤维细胞或小胶质细胞和星形胶质细胞表达神经生长因子,有助于改善缺血,并参与损伤组织吸收、修复和重塑<sup>[15]</sup>。急性缺血性脑卒中发作期间对血清TNF- $\alpha$ 水平进行动态观察,可作为评估急性脑血管病的病程发展与恢复过程的参考<sup>[16]</sup>。目前,有临床研究将TNF- $\alpha$ 作为临床疗效的观察指标之一<sup>[13,17]</sup>。

## 2 细胞损伤释放物

## 2.1 S-100蛋白和S-100B蛋白

S-100蛋白是一种神经组织蛋白质,主要集中在中枢神经系统星形胶质细胞及相应的肿瘤细胞内<sup>[18]</sup>。缺血性脑血管病急性期的血浆和脑脊液中的S-100蛋白升高显著,主要原因是由于神经胶质细胞坏死后S-100蛋白的释放和血脑屏障受破坏后通透性的增高<sup>[18]</sup>。S-100蛋白升高提示有严重缺血区胶质细胞损伤,脑梗死患者早期S-100的浓度,尤其是它的峰值浓度与神经功能缺失程度及梗死体积呈显著正相关<sup>[19]</sup>。S-100B蛋白是S-100蛋白的一种亚型,具有广泛的生物学活性,在细胞增生、分化、肌肉收缩、基因表达、分泌及细胞凋亡中发挥重要作用。中枢神经系统细胞受损时,S-100B蛋白可释放至脑脊液中,并可经受损的血脑屏障进入血液循环。血浆S-100B蛋白对脑损伤有高度的敏感性和特异性,其含量变化与临床症状、体征及影像学改变密切相关,是一种敏感、特异、有效、可靠的脑损伤生化标志物<sup>[20]</sup>。

## 2.2 神经元特异性烯醇化酶

神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase,NSE)是烯醇酶的同工酶,神经元坏死时NSE自胞质释放入脑脊液,并通过血脑屏障至血浆,导致血清NSE升高<sup>[21]</sup>。有研究发现,脑梗死后第1天和第3天的血浆NSE浓度与CT显示的梗死灶直径显著正相关,并与入院时的神经功能缺损评分显著正相关<sup>[22]</sup>。NSE浓度的高低不仅为神经元损伤程度提供定

\* 基金项目:2007国家“863”课题(2007AA02Z482)

1 四川大学华西医院康复针灸中心,成都,610041

2 通讯作者

3 审校

作者简介:高强,男,助教,在读硕士

收稿日期:2008-06-05

量信息,而且也是判断病情、评估预后的重要参数<sup>[21]</sup>,可作为判断脑梗死病情轻重和预后的特异性指标<sup>[22]</sup>。已有临床研究将血浆 NSE 作为临床疗效的客观评定指标进行观察<sup>[23-25]</sup>。

### 3 脑保护因子

#### 3.1 还原型谷胱甘肽

还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)是体内尤其是红细胞内重要的还原物质,对维持细胞膜的稳定性及其变形性起重要作用,能保护暴露于氧化环境的组织和细胞免受自由基的损害<sup>[26]</sup>。大量氧自由基的产生及其诱导的脂质过氧化作用在急性脑缺血或再灌注损害的发病机制中起着重要的作用。GSH 作为细胞内主要的抗氧化剂,通过清除自由基以减轻缺血性脑卒中继发的自由基损害,从而对机体起着保护作用。外源性谷胱甘肽可增强机体清除自由基的能力,减少脑组织氧自由基的堆积而发挥对脑缺血再灌注时的保护作用<sup>[27]</sup>,GSH 通过清除氧自由基保护脑缺血再灌注损伤治疗急性脑梗死比单用改善脑微循环药物有效<sup>[28]</sup>。GSH 含量变化可以反映急性脑梗死继发的过氧化-抗氧化功能失调的程度,可作为反映病情轻重的临床生化指标之一<sup>[26]</sup>。

#### 3.2 降钙素基因相关肽

降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)是一种降钙素基因表达的生物活性肽,广泛分布于神经和心血管系统,是最强烈的舒血管物质之一<sup>[29,32]</sup>。CGRP 能改善脑血流,减轻脑水肿,在缺氧状态下维持细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  稳态,直接保护神经细胞<sup>[30]</sup>,对内皮素具有拮抗作用,同时对抗交感神经兴奋,对侧支循环开放具有促进作用,对缺氧神经细胞起保护作用。研究发现脑梗死患者病情严重程度增加,血 CGRP 水平显著降低,且大面积脑梗死组 CGRP 水平也明显低于小面积脑梗死组<sup>[31]</sup>。CGRP 的变化与脑血管损伤程度关系密切<sup>[29,31]</sup>,有助于判断病情和评价疗效。有临床研究将 CGRP 作为临床疗效的客观评定指标进行观察<sup>[32]</sup>。

### 4 生长因子

#### 4.1 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)是迄今发现的惟一作用于血管内皮细胞的生长因子,也是目前发现的最强烈的增加血管通透性物质之一<sup>[33]</sup>。脑缺血发生后,VEGF 作用于其受体,引起血管反应,以血管内皮细胞增殖和新血管形成特征。有研究表明<sup>[34]</sup>,大面积脑梗死患者早期的 VEGF 含量明显高于非大面积脑梗死,提示 VEGF 含量与梗死面积有关,有可能成为预测面积大小的一个相关指标。而 VEGF 与病情转归的关系说明 VEGF 有助于症状改善<sup>[35]</sup>,因此有临床研究将 VEGF 作为临床疗效的观察指标<sup>[35-36]</sup>。

#### 4.2 血清转化生长因子

血清转化生长因子 (serum transforming growth factor  $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )是一种主要来源于小胶质细胞和吞噬细胞的活性多肽,对多种类型的细胞包括小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元都有生物学作用,其作用涉及细胞生长、分化、炎症和组织修复、抗氧化、防止细胞凋亡等<sup>[37]</sup>。TGF- $\beta_1$  在缺血性

脑损伤中起抗炎、组织修复和重建作用,参与梗死后血管生成<sup>[38]</sup>。有研究提示,急性脑梗死患者的血清 TGF- $\beta_1$  浓度与病情轻重以及部位有关,梗死灶直径大者血清 TGF- $\beta_1$  浓度高于梗死灶直径小者,且病情严重者的血清 TGF- $\beta_1$  浓度高于病情轻者<sup>[39]</sup>。此外,TGF- $\beta_1$  可引起周围血中中性白细胞快速、选择性下降,减少兴奋性氨基酸所致神经元损伤,减少胶质细胞的反应<sup>[38]</sup>。TGF- $\beta_1$  还可促进神经元存活分化,运动训练能诱导其表达<sup>[37]</sup>。有临床研究将血清转化生长因子作为临床疗效的观察指标<sup>[40]</sup>。

#### 4.3 神经生长因子

神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)是神经系统重要的生物活性分子,主要由神经元或胶质细胞产生、分泌,在中枢神经系统发育过程中起重要作用<sup>[41]</sup>,能维持和促进神经细胞的存活、分化和成熟及执行功能,是参与损伤神经再生和功能恢复的重要因素<sup>[42]</sup>。研究发现,NGF 可通过抑制急性脑损伤后一氧化氮合酶的升高而抑制一氧化氮的毒性作用,从而保护脑神经元<sup>[43]</sup>;NGF 能增加局灶性脑缺血后巢蛋白的阳性细胞的数目,并促进其分化为神经元和神经胶质细胞<sup>[44]</sup>;在常规康复治疗的基础上注射神经生长因子有助于脑梗死患者运动功能障碍的恢复<sup>[45]</sup>。有临床研究将 NGF 作为临床疗效的客观评定指标之一<sup>[41]</sup>。

### 5 其他生化指标

目前研究的脑梗死生化指标非常多,还包括:白细胞介素<sup>[17]</sup>、内皮素、一氧化氮、脑脊液兴奋性氨基酸<sup>[46]</sup>、血浆抵抗素、血浆神经肽 Y、血清  $\beta$  淀粉样蛋白、超氧化物歧化酶、血浆生长抑素、P 物质、补体成分 C3 和同型半胱氨酸<sup>[47]</sup>等。其相关特性与价值也正在不断得到研究并逐渐与临床结合。

### 6 临床意义

#### 6.1 危险因素及病情预测

一些生化指标与缺血的范围及程度有关,通过测定指标的浓度可对缺血的范围和程度、病情严重程度或预后进行预测。

#### 6.2 协助诊断

在疾病早期,临床症状及影像学改变等不显著时,一些敏感的生化指标可反映疾病的性质、范围、程度等,以协助临床诊断。

#### 6.3 指导治疗

生化因子的浓度或含量可指导临床治疗,对于能够引起或促进脑损伤的因子,使用特殊方法予以抑制或清除,以减轻缺血后脑损伤的程度;对于能够保护脑组织或促进脑损伤修复的因子,使用特殊方法诱导其生成或外源性补充,以阻止脑组织进一步损伤或加快脑损伤的修复。

#### 6.4 判断疗效

通过检验生化指标的浓度,判断药物、手术或康复治疗等手段对敏感因子的影响,从而判断治疗方法的有效性。

### 参考文献

[1] 文立,李善泉.脑损伤生物学指标研究进展[J].国际神经病学神经

- 外科学杂志, 2006, 33(6): 577—582.
- [2] 翁保慧, 超敏.C-反应蛋白与急性脑梗死的相关性分析[J]. 广西医科大学学报, 2007, 24(1): 93—94.
- [3] 皮敏, 饶晓丹, 曹雪梅, 等. 不同刺法对急性脑梗塞患者 CRP 水平影响的临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2007, 23(7): 1—4.
- [4] 王鹏琴, 李敬林, 王健. 眼针对急性脑梗死患者神经功能缺损及血清 C-反应蛋白水平的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2007, 23(12): 23—24.
- [5] 詹海涛, 黄峰, 陈钢. 重症脑梗死患者血浆 D-二聚体测定的临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(1): 105—107.
- [6] 詹海涛, 陈钢, 朱凡特. 血浆 D-二聚体对脑梗死患者神经功能缺损的影响[J]. 广东医学, 2006, 27(6): 896—897.
- [7] 丁响, 吴绪平, 黄伟, 等. 针刺对急性脑梗死患者血浆 D-二聚体和纤维蛋白原含量的影响 [J]. 湖北中医学院学报, 2007, 9(2): 13—15.
- [8] 王敏, 曹秉振. 细胞间黏附分子-1 与缺血性脑损伤[J]. 国际脑血管病杂志, 2006, 14(3): 231—234.
- [9] 刘玉珍, 蒋戈利, 韩景献, 等. 电针对局灶性脑缺血大鼠细胞间黏附分子-1 表达和白细胞浸润的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(2): 122—124.
- [10] 赵红, 宋阳, 奚卉, 等. 高压氧对脑缺血再灌注小鼠脑组织细胞粘附分子的表达及血脑屏障通透性的影响 [J]. 中国康复, 2008, 23(2): 75—77.
- [11] 李敬诚, 周华东, 张猛, 等. 脑梗死患者血清可溶性细胞间黏附分子水平变化及其临床意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2007, 14(1): 57—58.
- [12] 杨眉, 安邦权, 夏世勤, 等. 可溶性细胞间黏附分子-1 在脑梗死中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(6): 466—467.
- [13] 李世泽, 白宏英, 史振军, 等. 灯盏细辛对急性脑梗死患者 sICAM-1 和 TNF- $\alpha$  的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(5): 49—50.
- [14] 王瑞, 颜江, 曹健. TNF- $\alpha$  与脑梗死的关系[J]. 医学理论与实践, 2008, 21(1): 1.
- [15] 江秀龙, 季晓林, 雷惠新, 等. IL-6、TNF、S-100 与急性缺血性脑血管病的关系探讨[J]. 福建医药杂志, 2006, 28(4): 105—108.
- [16] 孙卫亚. 急性脑梗死患者血清 C-反应蛋白及 TNF- $\alpha$  浓度变化的临床研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2006, 1(2): 93—95.
- [17] 蒙兰青, 韦叶生, 韦世革, 等. 三七总皂甙对急性脑梗死患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(3): 205—207.
- [18] 黄继林, 谭盛. S-100 蛋白在神经系统疾病诊断和预后判断中的应用 [J]. 国外医学·神经病学神经外科学分册, 2001, 28(1): 56—58.
- [19] 陈俊, 何国厚, 江荣翠, 等. 急性脑梗塞患者 S-100 蛋白的动态检测及其与临床的相关性研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2004, 20(12): 869—872.
- [20] 王成东, 刘长山. S-100B 蛋白在颅脑损伤后的变化及临床意义 [J]. 国外医学·神经病学神经外科学分册, 2001, 28(5): 318—320.
- [21] 丁秋蕾, 赵明哲, 吴海燕, 等. 急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶水平变化及意义[J]. 山东医药, 2007, 47(23): 7—9.
- [22] 刘煜敏, 严国山, 洪艳, 等. 脑梗死患者血浆神经元特异性烯醇化酶变化及其临床意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2005, 26(4): 520—522.
- [23] 黄菊明. 依达拉奉对急性脑梗死患者神经元特异性烯醇化酶变化的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(2): 73—75.
- [24] 傅国萍, 丁美萍, 鲁国建, 等. 甘露醇对急性脑梗死血清神经元特异性烯醇化酶的影响[J]. 心脑血管病防治, 2007, 7(1): 13—15.
- [25] 何冬英, 吴亦, 李新平, 等. 高压氧治疗对脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶的影响[J]. 浙江医学, 2007, 29(6): 535—537.
- [26] 张东君, 徐广润, 迟兆富, 等. 急性脑梗死不同时期红细胞内 GSH、MDA 含量变化及其临床意义[J]. 山东大学学报(医学版), 2004, 42(5): 604—606.
- [27] 鲁雅琴, 宋焱峰, 侯一平. 还原型谷胱甘肽对大鼠局灶性脑梗死后丙二醛、谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶表达的影响 [J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(1): 923—925.
- [28] 黄献华, 宋斌, 陈晓燕, 等. 还原型谷胱甘肽抗再灌注损伤及治疗急性脑梗死临床研究[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(15): 2415—2416.
- [29] 马卫琴, 钟磊, 徐青, 等. 血浆多种神经肽与急性脑血管病相关性探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(4): 342—343.
- [30] 李义召, 曹秀玲, 宋成忠, 等. 老年脑梗死患者血浆神经肽 Y、降钙素基因相关肽水平的动态变化 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(31): 6939—6941.
- [31] 刘学源, 洪震, 陈玉娟, 等. 老年急性脑梗死患者血浆神经元特异性烯醇酶内皮素降钙素基因相关肽的变化[J]. 中华老年医学杂志, 2006, 25(11): 836—838.
- [32] 李兴志, 张鉴栩, 卢晓维, 等. 颈交感干离断对局灶性脑缺血大鼠血浆中降钙素基因相关肽的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(3): 216—218.
- [33] 张微微, 周小英. 血管内皮生长因子与缺血性脑血管病[J]. 国外医学·脑血管疾病分册, 2004, 12, (12): 933—935.
- [34] 马建华, 张小宁, 杨新玲. 急性脑梗死患者血清血管内皮生长因子和肿瘤坏死因子  $\alpha$  的变化及其意义[J]. 中国临床神经科学, 2006, 14(5): 487—490.
- [35] 蒙兰青, 廖维靖, 杨万同, 等. 运动训练对大鼠脑缺血再灌注后功能恢复及 VEGF 表达的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21(3): 197—199.
- [36] 马璟曦, 罗勇. 电针对大鼠局灶性脑缺血再灌注后脑内血管生长因子和血管抑制因子表达的影响 [J]. 中国针灸, 2007, 27(2): 129—133.
- [37] 秦颖, 马丽媛, 倪金霞, 等. 运动训练对急性脑梗死大鼠行为学及 bFGF、TGF 的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21(12): 1072—1074.
- [38] 宋畅, 邢艳丽. 白细胞介素-6 及转化生长因子- $\beta$ 1 与缺血性脑血管病的关系[J]. 神经损伤与功能重建, 2007, 2(5): 309—311.
- [39] 陈志坚, 古兴元, 吴建年. 血清转化生长因子- $\beta$ 1 在急性脑梗死病程中的变化及其意义[J]. 吉林医学, 2007, 28(13): 1454—1457.
- [40] 倪金霞, 朱文增, 唐强, 等. 头穴丛刺法对急性脑梗死大鼠病理学及神经生长因子和转化生长因子的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(6): 522—523.
- [41] 任秀君, 马惠芳, 王晓宁, 等. 电针对高血脂合并脑缺血大鼠血脂及神经生长因子影响的实验研究[J]. 针刺研究, 2007, 32(1): 24—28.
- [42] 孔喜良, 刘洪珍. 神经生长因子的研究近况[J]. 中国临床康复, 2004, 6(10): 1920—1921.
- [43] 李志坚, 王益光, 鲁洪, 等. 神经生长因子对大鼠急性颅脑损伤的保护作用[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(1): 43—45.
- [44] 周华威, 赵宝东, 文普帅. 神经生长因子对局灶性脑缺血神经干细胞巢蛋白表达及细胞类型的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(7): 1222—1224.
- [45] 劳溢权, 戴慧寒. 神经生长因子在偏瘫患者运动功能恢复中的应用[J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(5): 343—345.
- [46] 侯燕芝, 陈瑞, 于培兰, 等. 高压氧对急性损伤期全脑缺血再灌注大鼠脑内兴奋性氨基酸水平的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21(1): 38—41.
- [47] 孙博谦, 李威, 李昕华. 高同型半胱氨酸血症致脑血管病机制研究[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(7): 638—639.