

# 血栓调节蛋白和血管细胞黏附分子 - 1 在缺血性脑卒中患者外周血中的表达 \*

王爱岳

(海口市人民医院 神经内科, 海南 海口 570208)

**[摘要]** 目的: 探究缺血性脑卒中患者外周血中血栓调节蛋白(TM)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达水平, 及其与患者神经功能缺损(NIHSS)评分的关系。方法: 选取 86 例新发缺血性脑卒中患者作为观察组, 40 例体检者作为对照组, 检测两组人群入院 2 h、入院后第 1、3、7、14 天时外周血中 TM 和 VCAM-1 的水平或体检时所取血液标本中 TM 和 VCAM-1 的水平; 观察组根据 NIHSS 评分再分为进展组和恢复组, 比较两组患者 TM 和 VCAM-1 水平, 采用 *Spearman* 对观察组患者入院第 7 天时的 TM 和 VCAM-1 水平及 NIHSS 评分进行相关性分析。结果: 入院 2 h, 观察组患者外周血 TM 和 VCAM-1 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 入院第 1、3 天, 进展组和恢复组外周血 TM 和 VCAM-1 水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 入院第 7、14 天, 进展组外周血 TM 和 VCAM-1 水平显著高于恢复组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 入院第 7 天, 观察组患者外周血 TM 和 VCAM-1 水平与 NIHSS 评分存在正相关性( $P < 0.05$ )。结论: 缺血性脑卒中患者外周血 TM、VCAM-1 水平与疾病的进展密切相关。

**[关键词]** 缺血性脑卒中; 血栓调节蛋白; 血管细胞黏附分子-1; 神经功能缺损评分

**[中图分类号]** R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)08-0960-04

**DOI:** 10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.08.021

## The Expression and Clinical Significance of Thrombomodulin and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in Patients with Ischemic Stroke

WANG Aiyue

(Department of Neurology, Peoples' Hospital of Haikou, Haikou 570208, Hainan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the expression of thrombomodulin (TM) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in peripheral blood of patients with ischemic stroke, and explore the relationship between the expressions of TM, VCAM-1 and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). **Methods:** The 86 case of patients with new ischemic stroke were selected as observation group, and blood samples of 40 cases of normal people from medical examination center were selected as control group. The expression levels of TM and VCAM-1 in the peripheral blood of the two groups were detected after admission 2 h and first, third, 7<sup>th</sup> or 14<sup>th</sup> days. Comparing the expression levels of TM and VCAM-1 in two groups, and the NIHSS score was evaluated. According to NIHSS score, observation group were divided into progressive group and recovery group. *Spearman* correlation analysis was used to analyze the correlation between the expression levels of TM and VCAM-1 and the changes of NIHSS score in 7<sup>th</sup> days. **Results:** After admission for 2 h, the TM and VCAM-1 levels of observation group was significantly higher than those of control group, and the difference was statistically significant( $P < 0.01$ ). The difference of TM and VCAM-1 level in peripheral blood of the patients in the progressive group and recovery group at 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> day after admission was not statistically significant( $P > 0.05$ ).

\*[基金项目] 海南省自然科学基金资助项目(30716)

网络出版时间: 2017-8-17 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170817.1032.011.html>

The TM and VCAM-1 levels in the progressive group were significantly higher than those in the recovery group at 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day after admission, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that TM and VCAM-1 levels were positively correlated with the changes of NIHSS score in 7<sup>th</sup> day. **Conclusion:** TM and VCAM-1 are closely related to the occurrence and development of ischemic stroke.

[**Key words**] ischemic stroke; thrombomodulin; vascular cell adhesion molecule-1; neurologic impairment score

脑卒中是由多种病因导致的脑血管急性损伤的一组疾病,目前普遍认为颅内血管动脉粥样硬化、炎症及不稳定型颈动脉粥样硬化是脑卒中的主要病因,而血管内皮细胞损伤常常启动血管粥样硬化。脑卒中临床表现多为脑实质损害征象,病死率及致残率较高<sup>[1]</sup>。研究显示,血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)与血管内皮细胞损伤密切相关,其参与了狼疮性和病毒性肾炎的血管损伤,在高血压及2型糖尿病血管病变患者中表达上调<sup>[2-4]</sup>。本研究拟通过观察缺血性脑卒中患者外周血中 TM 及 VCAM-1 水平的变化,同时观察两种因子与患者神经功能缺损的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

以神经内科 2015 年 3 月~2016 年 6 月 86 例新发缺血性脑卒中患者作为观察组,观察组患者男 51 例,女 35 例,年龄 44~72 岁,平均(57±13)岁,体重 49~84 kg,平均(62±14)kg。观察组纳入标准:(1)患者符合全国第六届脑血管病学术会议修订的诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)病程<24 h 入院;(3)均为首次发病;(4)患者及家属知情同意参与此项目。排除标准:(1)排除合并严重肝、肾及血液系统的疾病;(2)排除存在免疫缺陷或服用免疫抑制剂的患者;(3)排除合并恶性肿瘤的患者;(4)排除近期存在明显感染的患者。根据观察组患者神经功能缺损(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分<sup>[6]</sup>分为进展组和恢复组。进展组患者入院后 1 周时临床症状明显加重:瘫痪肢体肌力下降≥2 级,或 NIHSS 评分较入院时上升≥3 分或 18%,排除出现新发梗死灶或合并感染、出血、心功能不全所致的 NIHSS 评分升高,其余患者纳入恢复组。进展组患者 28 例,男 16 例,女 12 例,年龄 49~72

岁,平均(58±12)岁,体质量 51~84 kg,平均(64±16)kg。恢复组患者 58 例,男 35 例,女 23 例,年龄 44~71 岁,平均(55±14)岁,体质量 49~81 kg,平均(61±13)kg。两组患者男女比例、年龄及体质量比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。进展组 2 例患者研究过程中脱落,以最后 1 次观察值作为对以后缺失值的估计。患者擅自出院后复查的结果不再计入研究范围。同时于体检中心收集 40 例正常人群为对照组。对照组男 24 例,女 16 例,年龄 43~67 岁,平均(55±12)岁,体质量 47~80 kg,平均(59±13)kg。观察组与对照组人群男女比例、年龄及体质量比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

取观察组患者入院后 2 h 内和第 1、3、7、14 天的静脉血 2 mL,对照组被检者体检时采血 2 mL,血液标本放入抗凝管中,2 h 后 1 000 r/min 离心 20 min,取上清-80℃冰箱保存。TM 的检测采用 ELISA 法,试剂盒(TM ELISA Kit,货号 48T/96TX112970)由上海盈公生物技术有限公司提供;VCAM-1 的检测采用 ELISA 法,试剂盒(human VCAM-1 ELISA kit,货号 9001-99-4)由 IBL-America 提供,按照说明书操作。

### 1.3 观察指标

比较观察组患者入院 2 h 及对照组被检者体检时外周血 TM 及 VCA-1 水平,比较进展组及恢复组的外周血 VCAM-1 水平,分析观察组 TM 及 VCAM-1 与 NIHSS 的关系。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计分析软件,计量资料采用平均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,方差分析比较各组检查结果差异是否有统计学意义,采用 Spearman 相关分析观察组患者第 7 天外周血 TM 及 VCAM-1 水平与 NIHSS 评分的关系。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 观察组和对照组外周血 TM、VCAM-1 水平

入院 2 h, 观察组患者外周血 TM 和 VCAM-1 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 观察组患者入院 2 h 时与对照组被检者体检时外周血 TM 及 VCAM-1 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 The TM and VCAM-1 levels of observation group and control group after admission for 2 h				
指标	观察组	对照组	<i>F</i>	<i>P</i>
TM( $\mu\text{g/L}$ )	19.1 $\pm$ 2.3	5.4 $\pm$ 1.4	32.6	<0.01
VCAM-1(mg/L)	2.53 $\pm$ 0.61	1.37 $\pm$ 0.42	12.8	<0.01

### 2.2 进展组与恢复组外周血 TM 和 VCAM-1 水平

入院第 1、3 天, 进展组和恢复组外周血 TM 和 VCAM-1 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 入院第 7、14 天, 进展组外周血 TM 和 VCAM-1 水平显著高于恢复组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 进展组与恢复组患者外周血 TM 及 VCAM-1 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 The TM and VCAM-1 levels of progressive group and recovery group				
时间	TM( $\mu\text{g/L}$ )		VCAM-1(mg/L)	
	恢复组	进展组	进展组	恢复组
第 1 天	19.1 $\pm$ 2.3	18.6 $\pm$ 2.9	2.62 $\pm$ 0.71	2.57 $\pm$ 0.64
第 3 天	17.5 $\pm$ 3.7	15.8 $\pm$ 2.1	2.59 $\pm$ 0.74	2.51 $\pm$ 0.70
第 7 天	19.0 $\pm$ 2.9	13.4 $\pm$ 2.5 <sup>(1)</sup>	2.94 $\pm$ 0.63	2.16 $\pm$ 0.68 <sup>(1)</sup>
第 14 天	20.2 $\pm$ 3.4	8.6 $\pm$ 1.7 <sup>(2)</sup>	2.82 $\pm$ 0.66	1.74 $\pm$ 0.59 <sup>(1)</sup>

与进展组相比, <sup>(1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>(2)</sup>  $P < 0.01$

### 2.3 观察组外周血 TM、VCAM-1 水平与 NIHSS 评分的相关性

入院第 7 天, 观察组患者外周血 TM 及 VCAM-1 水平与 NIHSS 评分存在正相关性 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 3 讨论

TM 是位于细胞膜上的一种跨膜糖蛋白, 在人体内分布广泛, 主要存在于血管内皮细胞。TM 的存在有固定型(膜型)及溶解型(血液型)两种形式。固定型 TM 存在于内皮细胞膜表面, 其主要功

能是介导内皮细胞的抗血栓, 对抗凝血及血栓的形成。近年来关于溶解型 TM(soluble thrombomodulin, rTM) 的报道越来越多, 弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、动脉粥样硬化等多种循环系统疾病都与其存在密切的关系。Hayakawa 和 Itoh 等<sup>[7-8]</sup> 研究显示, DIC 患者外周血中 rTM 显著升高。Gerdes<sup>[9]</sup> 研究提示外周血中 rTM 的升高与动脉粥样硬化斑块的形成具有相关性。

表 3 观察组患者入院第 7 天外周血 TM 及 VCAM-1 水平与患者 NIHSS 评分的相关性  
Tab. 3 The correlation between the expression levels of TM, VCAM-1 and NIHSS score in 7th day safter admission

指标	观察组		进展组		恢复组	
	$r_s$	<i>P</i>	$r_s$	<i>P</i>	$r_s$	<i>P</i>
TM	0.602	<0.001	0.659	<0.001	0.368	0.010
VCAM-1	0.473	<0.001	0.494	<0.001	0.335	0.027

VCAM-1 同样是位于细胞膜上的糖蛋白, 主要在血管内皮细胞中表达。有研究显示, VCAM-1 可能通过推动在血管内皮损伤的基础上引起的炎症反应来促进动脉粥样硬化的形成, Bendig<sup>[10]</sup> 研究显示, 内皮细胞膜表面的 VCAM-1 可通过与单核细胞、T 淋巴细胞等炎性细胞上的配体 VLA-4 结合, 介导炎性细胞的黏附, 在动脉粥样硬化形成的早期起着重要的作用。

脑卒中是一种急性脑血管病, 多由于脑部血管的突然破裂或来源于其他部位血管栓子阻塞脑部血管而引起脑组织急性缺血缺氧进而导致可逆或不可逆的组织损伤。根据不同发病原因将脑卒中分为缺血性卒中和出血性卒中, 其中缺血性卒中发病率较高, 占总数的 60% 以上<sup>[11]</sup>, 临床上多由颈内动脉和椎动脉狭窄引起, 预后较出血性脑卒中好。脑卒中的发生往往合并基础性疾病, 如冠心病伴房颤的患者易出现附壁血栓, 进而形成栓子阻塞脑血管, 同时高血压、2 型糖尿病和高脂血症等因素均能够促进动脉粥样硬化的形成及渗出或破裂, 提高脑卒中的发病率。Ueno<sup>[12]</sup> 研究显示, 高血压可通过导致主动脉弓钙化而引起缺血性脑卒中; Kim<sup>[13]</sup> 研究显示, 高血压患者脉压差增大可促进全身性动脉粥样硬化而导致脑卒中发生率及死亡率增加。Li<sup>[14]</sup> 在其报道中认为, 阿托伐他汀钙可通过降低血脂来稳定颈动脉粥样硬化斑块, 促进脑卒

中患者病情的稳定。另外多项研究指出 2 型糖尿病能够通过多种途径促进机体内动脉粥样硬化的形成而导致脑卒中发病率增高<sup>[15-16]</sup>。

上述多种基础疾病均能通过引起动脉粥样硬化而导致脑卒中的发生发展,而动脉粥样硬化形成的过程中伴随血管内皮细胞的功能障碍及损伤<sup>[17-18]</sup>,本研究发现,缺血性脑卒中患者外周血 rTM 及 VCAM-1 水平显著高于正常人群,提示 rTM 及 VCAM-1 可能在缺血性脑卒中的发生中起到一定的作用。本研究对入院的缺血性脑卒中患者的 rTM 及 VCAM-1 的水平进行了监测,并根据患者病情恢复情况分组,结果显示预后较差的进展组 rTM 及 VCAM-1 水平在入院 1 周后明显高于预后较好的恢复组,rTM 及 VCAM-1 与患者 NIHSS 评分变化的相关性分析也提示高水平的 rTM 和 VCAM-1 意味着较差的预后,反映了 rTM 和 VCAM-1 在血管损伤和动脉粥样硬化致缺血性脑卒中的过程中可能发挥着重要作用。

## 4 参考文献

- [1] 刘梅. 脑卒中临床特征与短期预后影响因素研究[D]. 苏州:苏州大学, 2011.
- [2] 钟晓容, 庄永泽, 余英豪. 血管黏附分子及血栓调节蛋白在乙型肝炎病毒相关性肾炎中表达及其意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013(2):120-123.
- [3] 王梅, 王静, 王晓玲, 等. 霉酚酸酯治疗狼疮性肾炎伴血管病变患者血管内皮细胞损伤标记物的变化[J]. 国际泌尿系统杂志, 2011(1):29-33.
- [4] Kubota T, Kubota N, Kadowaki T. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of glucose metabolism[J]. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, 2013(2):207-216.
- [5] 王薇薇, 王新德. 第六届全国脑血管病学术会议纪要[J]. 中华神经科杂志, 2004(4):346-348.
- [6] 王慧娟, 刘运平, 曹妍, 等. 丁苯酞氯化钠联合依达拉奉治疗急性期脑梗死患者对神经功能缺损评分和日常生活活动能力的影响[J]. 河北医药, 2015(21):3255-3258.
- [7] Hayakawa M, Yamakawa K, Saito S, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. A multicentre retrospective study[J]. Thrombosis & Haemostasis, 2016(6):1157-1166.
- [8] Itoh S, Shirabe K, Kohnoe S, et al. Impact of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin for Disseminated Intravascular Coagulation[J]. Anticancer Research, 2016(5):2493-2496.
- [9] Gerdes VEA, Hovinga JAK, Cate HT, et al. Soluble thrombomodulin in patients with established atherosclerosis[J]. Journal of Thrombosis & Haemostasis, 2004(1):200-201.
- [10] Bendig MM, Leger OJ, Saldanha J, et al. Methods of inhibiting alpha-4-dependent interactions with VCAM-1 with anti-VLA-4 antibodies[P]. US, US8246958, 2012.
- [11] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015(4):246-257.
- [12] Ueno Y, Okuzumi A, Watanabe M, et al. Cerebral small artery diseases may be associated with aortic arch calcification in stroke patients[J]. Journal of Atherosclerosis & Thrombosis, 2014(10):1011-1021.
- [13] Kim J, Song TJ, Song D, et al. Abstract WP130: Association of large inter-arm blood pressure difference with mortality and systemic atherosclerosis in acute stroke patients[J]. Stroke, 2013(2):130.
- [14] Yan-Bin LI, Fang Y, Xian-Lan DU. Clinical Observation of Atorvastatin Calcium for Acute Cerebral Infarction with Hyperlipidemia and Carotid Artery Atherosclerosis[J]. Medical Recapitulate, 2010(1):51-56.
- [15] Chen M, Dong Y. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in T2DM[J]. Clinical Medicine, 2009(2):23-27.
- [16] Wang X, Shang K, Sun Y, et al. Correlation between serum VE-Ca and carotid atherosclerosis in newly diagnosed T2DM patients[J]. 2014(10):74-79.
- [17] Horio E, Kadomatsu T, Miyata K, et al. Role of endothelial cell-derived angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression[J]. Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology, 2014(4):790-800.
- [18] Chen X, Zhu L, Hao QQ, et al. Protective effect of transfection of angiotensin converting enzyme 2 gene on ather sclerotic vascular endothelial cells[J]. 2014(4):496-500.

(2017-03-15 收稿, 2017-06-28 修回)

中文编辑: 文箫颖; 英文编辑: 周 凌