文章编号:1000-5404(2012)04-0369-02

经验交流

血浆蛋白 Z-ZPI 水平与急性缺血性脑卒中的关系

蒋舒明[1],李燕平[2],胥敏敏[1] (730000 兰州,兰州大学:第一临床医学院[1],第一附属医院检验科[2])

[关键词] 蛋白Z;蛋白Z依赖性蛋白酶抑制剂;急性缺血性脑卒中
[中图法分类号] R743.3 [文献标志码] B

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke,AIS)患者处于凝血功能增强及纤容活性受抑制的状态。蛋白Z-蛋白Z依赖性蛋白酶抑制剂(protein Z-protein Z-dependent protease inhibitor,PZ-ZPI)是新发现的一种抗凝系统,可通过不同机制抑制FX、FXI及FIX因子活性。为研究血液中PZ、ZPI水平变化与AIS发病的关系,本研究检测84例AIS患者和84例健康对照者血浆PZ、ZPI浓度,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择兰州大学第一附属医院收治发病48 h内入院急性期AIS患者84例,男性55例,女性29例,年龄(64.51±11.83)岁。按照1995年第4届全国脑血管病学术会议制定的诊断标准,所有患者均经过头部MRI或CT确诊,其中初发48例,再发36例。根据脑卒中临床神经功能损伤程度(NDS)评分进行脑梗死严重程度分型,轻型(0~15分)27例,中型(16~30分)35例,重型(31~45分)22例。健康对照84例均为本院健康体检者,经影像学检查(MRI或CT)排除AIS,并排除严重肝肾功能、心功能异常、自身免疫性疾病、肿瘤、严重感染并且未使用过雌激素、避孕药、抗凝剂、炎症抑制剂等。

1.2 标本采集与保存

病例组于确诊后2 h内采集静脉血,对照组清晨采集空腹静脉血,均采用国际标准化枸橼酸钠真空抗凝管,室温下放置不超过1 h,3 000 r/min离心20 min,收集血浆保存于-80 ℃冰箱,3个月内完成检测。

1.3 主要试剂

PZ及ZPI ELISA试剂盒由上海江莱生物有限公司提供,采用美国Bio-Rad 680酶标仪检测。冰冻血浆标本于实验前取出,快速复融,严格按照试剂盒及仪器使用说明操作。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件进行处理,实验结果用$\bar{x}\pm s$表示,两组间比较采用t检验,多组间比较采用方差分析,危险因素的比较采用χ^2检验,AIS发病风险以OR值表示。

2 结果

2.1 AIS组与对照组人口统计特征及相关危险因素比较

AIS组与对照组年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$),而心血管疾病风险因素(高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟史、家族史)AIS组明显高于对照组($P<0.05$)。

2.2 血浆PZ及ZPI水平

AIS组血浆PZ值为(1 588.99±248.22) ng/ml与对照组(1 943.69±159.51) ng/ml相比明显降低,再发组(1 456.54±139.55) ng/ml明显低于初发组(1 688.26±266.13) ng/ml($P<0.05$)。AIS患者血浆ZPI均值为(74.02±9.02) ng/ml,与对照组(75.32±11.27) ng/ml无明显差异。再发组(73.41±8.13) ng/ml与初发组(74.47±9.69) ng/ml相比差异不明显($P=0.64$)。说明蛋白Z水平与AIS疾病的发生及反复发作关系明显,而ZPI水平与AIS发病无关。

2.3 AIS严重程度与PZ、ZPI的关系

随着AIS病情加重PZ水平逐渐降低,中型、重型明显低于轻型和对照组,轻型组与对照组差异不明显,而ZPI水平与AIS严重程度无关。C反应蛋白(C reactive protein,CRP)水平随着病情加重逐渐升高且组间差异显著。见表1。Spearman等级相关分析显示NDS评分与PZ呈负相关($r=-0.863$,$P<0.01$),与CRP呈正相关($r=0.531$,$P<0.05$)。

表1 AIS严重程度与PZ、ZPI、CRP、CRP水平的关系

组别	n	PZ(ng/ml)	ZPI(ng/ml)	CRP(mg/L)
对照组	84	1 943.69±159.51	75.32±11.27	4.21±1.12
轻型组	27	1 916.66±99.61	74.22±9.79	8.24±1.42
中型组	35	1 470.42±100.62	73.90±8.46	15.68±2.39
重型	22	1 375.51±75.05	73.95±9.30	18.38±1.79
P		0.00	0.87	0.00

2.4 PZ水平与AIS发病风险分析

随着PZ水平降低AIS发病风险逐渐增大。当PZ水平低于1 700 ng/ml时AIS发病危险开始上升($OR=3.5$, 95% CI为1.5~5.3, $P<0.05$)当PZ水平低于1 600 ng/ml时AIS发病危险大大升高($OR=9.2$, 95% CI为3.94~20.56, $P<0.01$)。

3 讨论

PZ与维生素K依赖性凝血因子Ⅶ, Ⅸ, Ⅹ和PC结构十分相似,具有促凝和抗凝双向调节作用。在没有PZ、Ca^{2+}、磷脂的情况下,ZPI能抑制FXI的活性,肝素作为催化剂能使该反应速度增加2倍[1]。Heeb等[2]的研究结果表明低水平ZPI能够快速高效的抑制FIXa活性,其反应机制与其他丝氨酸蛋白酶抑制剂完全不同。

近年来关于PZ-ZPI与AIS关系的研究,Vasse 、Heeb及Ayoub等[3-5]认为PZ缺乏与缺血性脑卒中明显相关;Lopaciuk等[6]则认为PZ与缺血性脑卒中发病没有直接关系;而Kobelt[7]和McQuillan等[8]报道PZ血液浓度升高才会增加脑卒中的风险。关于ZPI水平与缺血性脑卒中的关系,Refaai等[9]报道卒中

[通信作者] 李燕平,E-mail:liyanping814@sina.com

患者血液中 ZPI 水平与相同年龄、性别的对照组没有差异,而 Sofi 等[10]则认为 ZPI 水平降低与血管疾病明显相关。

本研究对 84 例 AIS 患者血浆 PZ、ZPI 水平进行分析,结果显示 AIS 发病与 PZ 水平明显相关,而与 ZPI 水平无关。并且随着疾病的反复发作 PZ 水平呈现下降趋势,这与 Heeb[4] 和 Ayoub 等[5]的研究结果相似。当 PZ 浓度低于 1 600 ng/ml 时发病风险大大提高,这说明 PZ 水平降低不仅与出血倾向和血栓形成有关,它还可能是脑血管疾病的一个危险因素。根据以上试验结论推测在 AIS 发病过程中 PZ-ZPI 系统主要是通过 PZ 水平的变化来发挥其作用。AIS 严重程度与 PZ 水平呈负相关,当血浆中 PZ 水平降低,PZ-ZPI 复合物形成减少,其抑制 FX 作用减弱,患者处于一种高凝状态,易于形成血栓导致脑血管狭窄,脑组织缺血缺氧甚至坏死,诱发一系列炎症反应(CRP 显著升高),内皮细胞分泌大量血管活性物质,促进组织因子释放,加速血栓形成,使得梗死进一步加剧。

参考文献:

[1] Han X, Fiehler R, Broze G J Jr. Characterization of the protein Z-dependent protease inhibitor[J]. Blood, 2000, 96(9): 3049 - 3055.

[2] Heeb M J, Cabral K M, Ruan L. Down-regulation of factor IXa in the factor Xase complex by protein Z-dependent protease inhibitor[J]. J Biol Chem, 2005, 280(40): 33819 - 33825.

[3] Vasse M, Guegan-Massardier E, Borg J Y, *et al*. Frequency of protein Z deficiency in patients with ischaemic stroke[J]. Lancet, 2001, 357(9260): 933 - 934.

[4] Heeb M J, Paganini-Hill A, Griffin J H, *et al*. Low protein Z levels and risk of ischemic stroke: differences by diabetic status and gender[J]. Blood Cells Mol Dis, 2002, 29(2): 139 - 144.

[5] Ayoub N, Esposito G, Barete S, *et al*. Protein Z deficiency in antiphospholipid-negative Sneddon's syndrome[J]. Stroke, 2004, 35(6): 1329 - 1332.

[6] Lopaciuk S, Bykowska K, Kwiecinski H, *et al*. Protein Z in young survivors of ischemic stroke[J]. Thromb Haemost, 2002, 88(3): 536.

[7] Kobelt K, Biasiutti F D, Mattle H P, *et al*. Protein Z in ischaemic stroke[J]. Br J Haematol, 2001, 114(1): 169 - 173.

[8] McQuillan A M, Eikelboom J W, Hankey G J, *et al*. Protein Z in ischemic stroke and its etiologic subtypes[J]. Stroke, 2003, 34(10): 2415 - 2419.

[9] Refaai M A, Ahn C, Lu L, *et al*. Protein Z and ZPI levels and cardiovascular events[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(7): 1628 - 1629.

[10] Sofi F, Cesari F, Tu Y, *et al*. Protein Z-dependent protease inhibitor and protein Z in peripheral arterial disease patients[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(5): 731 - 735.

(**收稿**:2011-08-31;**修回**:2011-10-27)

(编辑 邓强庭)

经验交流

文章编号:1000-5404(2012)04-0370-02

单侧额底纵裂入路的解剖学研究

宋光远[1],樊玉良[2],吴 斌[3] (100074 北京,中国航天科工集团 731 医院外五科[1];100095 北京,北京老年医院外科[2];100093 北京,北京三博脑科医院神外七科[3])

[**关键词**] 额底纵裂入路;前交通动脉;显微解剖

[**中图法分类号**] R323.1 [**文献标志码**] B

显微神经外科和影像学技术的发展可提高颅内疾病的治愈率。对于第三脑室和鞍区疾病,如三脑室肿瘤、前交通动脉瘤、颅咽管瘤、鞍结节脑膜瘤等采用额底纵裂入路处理鞍区病变的优势日益受到神经外科医生的青睐[1]。关于额底纵裂的解剖学研究国外也有相关报道[2-3]。因此本入路的解剖学研究显得十分的重要,可以为临床手术提供相应的理论依据。

1 资料与方法

经福尔马林固定,乳胶灌注国人成人湿性标本 10 例(双侧),其中女性 3 例,男性 7 例(由北京三博脑科医院显微解剖实验室提供)。常规按额底纵裂入路进行解剖,固定尸头,切皮,皮瓣与骨膜单独分离,游离骨瓣(略过中线的单侧骨瓣,骨缘应尽量靠近颅底)贴近颅底处剪开硬膜,翻向中线侧,游离嗅束分开纵裂;显微镜下剔除神经、血管结构表面的蛛网膜后,观察此手术入路的暴露范围并对相关数据进行测量。所有数据应用游标卡尺(精确度 0.02 mm)、两脚规精确测量,测量数据建立 Excel 数据库,结果用 $\bar{x} \pm s$ 及最大值~最小值表示。

[**通信作者**] 宋光远,E-mail:13810821393@139.com

2 结果

2.1 重要解剖结构

抬起额叶,沿额底的纵裂池分离视交叉背侧的额底纵裂部分,可观察到视交叉的前缘、视交叉前间隙、前交通动脉和双侧大脑前动脉的 A1 段。将纵裂的两侧大脑半球的内侧面轻轻向两侧牵拉,即将鞍区解剖清楚显露。即见终板的顶端、胼胝体膝部、前联合、大脑前动脉远端,回返动脉及其发出的皮穿支。向前下可见鞍底硬膜覆盖的鞍结节、蝶骨平台、鞍隔孔、双侧视神经颅内段、镰状韧带、垂体柄、垂体。见图 1、2。

2.2 相关数据测量

如下重要的径线测量结果:大脑前端至终板(FEB-LT)的水平距离为(54.46 ± 3.60)mm,胼胝体膝部至大脑前端(FEB-GCC)的水平距离为(31.94 ± 2.80)mm,胼胝体膝部至额极(GCC-FP)的距离为(30.28 ± 3.02)mm,前联合下缘至视交叉后缘上表面中点(AC-OC)的距离为(8.38 ± 1.54)mm。视束内