DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.07.034
第25卷第7期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 7
2003年4月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Apr. 2003

文章编号:1000-5404(2003)07-0641-03

论著

急性脑梗死患者血浆D-二聚体动态变化与预后关系研究

向 强[1],李 昆[2],文 亮[1] (第三军医大学附属西南医院:[1]ICU;[2]全军肝胆外科研究所、西南肝胆外科医院中心实验室,重庆 400038)

提 要:目的 探讨血浆D-二聚体在急性脑梗死(ACI)发病过程中的变化和预后关系。方法 采用Latex半定量法动态检测93例患者及20名正常对照者血浆D-二聚体变化,分析其与梗死面积大小,病情和预后的相关性。结果 ACI患者血浆D-二聚体水平与病情及预后关系密切,其中大梗死组血浆D-二聚体升高水平高,持续时间长,神经功能缺损程度越重,预后越差,与中、小梗死组比较,差异显著($P<0.01$)。结论 ACI患者血浆D-二聚体水平可作为判断病情及预后的客观指标,D-二聚体越高,持续时间越长,预后越差。

关键词:脑梗死;D-二聚体;预后
中图法分类号:R446.11;R743.33 文献标识码:A

The relationship between the changes of plasma D-dimer and prognosis in patients with acute cerebral infarction

XIANG Qiang, LI Kun, WEN Liang (Intensive Care Unit[ICU], Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To observe the relationship between the changes of plasma D-dimer in pathogenic course and prognosis in patients with acute cerebral infarction(ACI). **Methods** Changes in plasma D-dimer levels of 93 patients with ACI and 20 cases healthy persons were detected dynamically by Latex semi-quantitative method. The relation between D-dimer levels and focus size, severity of infarction and prognosis were analyzed. **Results** There was significant difference($P<0.01$) between the level of D-dimer in patients with ACI and that in control group. The larger the infarction size was, the higher the D-dimer was($P<0.01$). D-dimer in severe group was higher than that in mild group ($P<0.01$). A negative correlation between plasma D-dimer and neurological functional recovery degree was found. **Conclusion** The plasma D-dimer level in patients with ACI can be regarded as the objective index to judge patients' condition and prognosis. The higher the D-dimer level is and the longer it lasts, the poorer the prognosis is.

Key words: acute cerebral infarction; D-dimer; prognosis

缺血性脑卒中患者,无论是脑血栓形成还是栓子脱落,凝血/纤溶系统的失衡在其发生、发展和转归中起着重要作用,作为评价凝血/纤溶系统功能较客观的指标D-二聚体在判断血栓形成性疾病中的作用日益受到重视[1],血浆D-二聚体是纤溶酶水解交联纤维蛋白形成的特异降解产物,当血管内血栓形成时产生大量交联纤维蛋白,纤溶酶活性继发性增强,血浆D-二聚体含量增高。目前血浆D-二聚体在急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)病程中的变化及与预后的关系不甚明确,为此我们对93例ACI患者血浆D-二聚体进行了动态观察,以了解其与神经功能缺损程度及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 ACI组 选自2000年1月至2001年8月期间住院病人93例,男54例,女39例,年龄45~89岁,平均(69.7±9.4)岁,病程1~35 d,均符合1995年第4届脑血管病会议制定的脑梗死诊断标准[2],经CT或MRI证实。全组按Pullitono公式(脑梗死体积(cm^3)=长经×短经×梗死层面数/2)计算梗死体积,梗死灶>10 cm^3为大梗死组(32例),4~10 cm^3为中梗死组(31例),<4 cm^3为小梗死组(30例)。又根据脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准,93例患者分为轻型组(0~15分),中型组(16~30分),重型组(31~45分),并将预后分为显著进步、进步、无变化(无变化或恶化或死亡)。

1.1.2 对照组 选择年龄、性别与病例组相似的健康查体

作者简介:向 强(1972-),男,重庆市人,硕士,主治医师,主要从事脑损伤及保护机制方面的研究。电话:(023)68754000-73046

收稿日期:2001-12-17;修回日期:2002-03-23

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

者20 名, 男 10 例, 女 10 例, 年龄 46 ~ 87 岁, 平均(68. 6±9. 7)岁。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 ACI 患者入院即刻及第 3、5、7、10、14 d 分别抽取肘静脉血 2 ml, 注入枸橼酸钠抗凝试管即刻低温(4 ℃)离心(3 000× g, 10 min), 分离血浆存于-70 ℃冰箱待测。

1.2.2 D-二聚体检测 采用美国 Pacific Hemostasis 公司生产的 Latex 检测盒, 实验步骤严格按说明书操作程序进行。

1.3 统计学方法

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 SPSS 软件包进行组间 t 检验及直线相关分析, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 不同梗死体积血浆 D-二聚体水平比较

表 1 可见, 发病初始 ACI 患者血浆 D-二聚体水平即已升高, 其中大梗死组升高水平显著高于中、小梗死组($P<0.01$), 3 组均于病程的 5 ~ 7 d 达高峰, 以后逐渐降低。大梗死组 D-二聚体持续时间最长。将不同梗死组每一例患者入院临床神经功能缺损程度评分 4 次最高平均值与入院第 1 天之差值同入院初始 ACI 患者血浆 D-二聚体水平作直线相关分析, $r=0.416$, $P<0.05$, ACI 患者初始血浆 D-二聚体水平与神经功能缺损程度呈明显正相关。

表 1 不同梗死体积血浆 D-二聚体水平比较($\rho_B/\mu g\cdot ml^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of D-dimer levels in ACI with different infarction sizes($\rho_B/\mu g\cdot ml^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	1 d	3 d	5 d	7 d	10 d	14 d
Control	20	0.252±0.023					
Small	30	0.372±0.020	0.483±0.036	0.791±0.169	0.933±0.092	0.516±0.025	0.289±0.017
Middle	31	0.428±0.031 **	0.511±0.024 **	0.870±0.066 **	1.327±0.103 **	0.592±0.038 **	0.301±0.045 **
Large	32	0.587±0.042 **△△	0.949±0.056 **△△	1.273±0.083 **△△	1.794±0.137 **△△	0.922±0.066 **△△	0.485±0.036 **△△

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* Control and small sized group; △: $P<0.05$, △△: $P<0.01$ *vs* Middle sized group

2.2 不同神经功能缺损程度与预后关系

从表 2 中可见, 神经功能缺损程度越轻, 预后越好, 轻型组预后明显好于中、重型组。

2.3 不同神经功能缺损程度患者血浆 D-二聚体水平比较

从表 3 中可见, 神经功能缺损重型组 D-二聚体升高水平显著高于轻、中型神经功能缺损组, 持续时间长, 预后差。对每 1 例 ACI 患者入院第 1 天及 14 天神经功能缺损程度评分, 将第 14 天和第 1 天的评分差除以第 1 天的评分所得值(神经功能恢复程度)同 14 d 血浆 D-二聚体的平均值作直线相关分析, $r=-0.352$, $P<0.05$, ACI 患者血浆 D-二聚体水平与神经功能恢复程度呈明显负相关。

表 2 不同神经功能缺损程度与预后比较(例, %)

Tab 2 Comparison of prognosis with different degrees of neurological functional deficit(case, %)

Group	n	Significiently advanced(%)	Advance(%)	No changes(%)
Mild	31	24(77.4)	5(16.1)	2(6.5)
Moderate	29	17(58.6 *)	7(24.1 *)	5(17.2 *)
Severe	33	8(24.2 *#)	11(33.3 *#)	14(42.4 *#)

*: $P<0.01$ *vs* Mild; #: $P<0.01$ *vs* Moderate

表 3 不同神经功能缺损程度患者血浆 D-二聚体水平比较($\rho_B/\mu g\cdot ml^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of D-dimer levels between different degrees of neurological functional deficit($\rho_B/\mu g\cdot ml^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	1 d	3 d	5d	7 d	10 d	14 d
Control	20	0.252±0.023					
Mild	31	0.375±0.021	0.480±0.033	0.797±0.169	0.935±0.092	0.511±0.024	0.273±0.016
Moderate	29	0.431±0.032 **	0.518±0.029 **	0.836±0.081 **	1.302±0.107 **	0.552±0.032 **	0.296±0.044 **
Severe	33	0.577±0.051 **△△	0.941±0.059 **△△	1.293±0.079 **△△	1.811±0.133 **△△	0.927±0.082 **△△	0.483±0.031 **△△

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* Control and Mild; △: $P<0.05$, △△: $P<0.01$ *vs* Moderate

3 讨论

D-二聚体是交联纤维蛋白降解的特异性分子标志物, 是反映体内凝血/纤溶系统功能的理想指标, 通过检测血浆 D-二聚体水平的高低, 对判定血栓形成及溶栓治疗均有重要意义[3]。缺血性脑血管疾病中, 血液的高凝状态以及凝血/纤溶系统的失衡在疾病的发生、发展、转归中起着重要作用[4,5]。脑梗死病程中血管血栓形成, 局部血管闭塞, 继发性脑水肿, 神经功能缺损。血浆 D-二聚体水平的变化能反映血液的高凝状态以及凝血/纤溶系统的功能, 能否通过监测血浆 D-二聚体的变化作为脑梗死疗效及预后判定的客观指标尚不明确, 对此我们作了相关研究。在研究中我们发现 ACI 患者无论梗死体积大小及神经功能缺损程度如何, 发病 24 h 内血浆 D-二聚体即已升高, 随病情发展 5 ~7 d 达高峰, 而后逐渐降低。这与临床中多数 ACI 患者发病 5 ~7 d 病情达高峰, 随后逐步稳定, 进入恢复期这一时间窗相一致。通过对血浆 D-二聚体水平与

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

梗死体积大小、神经功能缺损程度及预后进行相关分析发现, 梗死体积小, 血浆 D-二聚体升高水平普遍较低, 持续时间短, 神经功能缺损程度轻, 预后好。梗死体积大, 血浆 D-二聚体升高水平高, 持续时间长, 神经功能缺损程度重, 预后差。这一现象的原因可能在于: ACI 后脑组织损伤释放组织凝血因子以及颅内压升高通过尚不明确的神经源性或激素源性机制, 激活凝血导致体内出现高凝低溶的失衡状态。为调节这一失衡状态, 机体出现代偿性的纤溶活性增高, 反映继发性纤溶活性的 D-二聚体随即升高, 若体内凝血/纤溶失衡加剧, 病情加重, D-二聚体进行性升高, 并在较长时间维持于高水平状态。随着体内凝血/纤溶失衡地改善, 病情趋于稳定, D-二聚体也逐渐降低。ACI 患者血浆 D-二聚体水平可较直接地反映机体的凝血、纤溶状态和病情的变化。新近有报道, 溶栓药物可干预 D-二聚体持续增高这一病理过程, ACI 患者早期溶栓治疗时, 如已达到疗效, 则 D-二聚体水平迅速升高但很快下降, 若 D-二聚体水平仍维持在高水平, 则提示药物用量不够[6]。临床上, 动态检测血浆 D-二聚体水平可作为判定 ACI 患者治疗效果及预后的客观指标。

参考文献:

[1] Rowbotham B, Whitaker A N, Mascip M. D-dimer antibodies powerful reagents for the study of human thrombosis and fibrinolysis, Fibrinolysis[J]. Arterminants ThrombVasc Biol, 1998, 7(6): 381－383.

[2] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(7): 381－383.

[3] 王建中, 蒋　栋. 三种血浆 D-二聚体检测方法在血栓性疾病诊断中的应用[J]. 中华医学检验杂志, 1997, 20(3): 169－171.

[4] 韩仲岩, 唐盛孟. 实用脑血管病学[M]. 上海: 上海科技出版社, 1997. 253－265.

[5] Hossmann K A. Viability ture sholes and the penumbra of focal ischemia [J]. Ann Neurol, 1999, 36(4): 557－559.

[6] 李吕力, 韩　敏, 薛富英. 脑梗死溶栓治疗 D-二聚体测定及临床价值[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2000, 26(3): 134－135.

(编辑　陈聪连)

(上接 640 页)

量与输注前相比较均有明显下降($P<0.01$)。

2.2　血小板糖蛋白 GPⅡb、GPⅢa 含量的变化

患者输注右旋糖酐后血小板糖蛋白 GPⅡb、GPⅢa 明显下降($P<0.01$), 而输注佳乐施、贺斯后无明显变化, 见表 1。

表 **1**　输注血浆代用品前、后血小板 **GP**Ⅱ**b**、**GP**Ⅲ**a** 含量的变化($\bar{x}\pm s$)

分组	n	GPⅡb(/platelet)		GPⅢa(/platelet)	
		输注前	输注后	输注前	输注后
D	20	30 879±6 322	20 838±3 638 **	23 829±5 115	14 902±2 522 **
G	20	30 748±7 587	26 110±4 706	22 415±4 917	20 970±5 114
H	20	30 354±5 326	27 126±3 262	20 031±3 889	18 845±4 213

**: $P<0.01$ 与输注前相比较

3　讨论

本观察显示: ①3 种血浆代用品输注后均可引起血小板表面相关抗体含量下降, 这可能与血液稀释有关。② 在出凝血功能正常时, 临床应用 20 ml/kg 佳乐施或贺斯, 对血小板表面糖蛋白无明显影响; 输注低分子右旋糖酐后, 可引起血小板 GPⅡb-Ⅲa 复合物明显减少。GPⅡb-Ⅲa 对血小板粘附的后一阶段十分重要, 其通过与 vWF、Fn 等粘附蛋白的作用, 使血小板发生形态改变并伸展粘附于血管壁上[1]。同时 GPⅡb-Ⅲa 还参与了血小板的聚集。本结果说明右旋糖酐与佳乐施或贺斯相比较, 容易引起血小板粘附与聚集功能的减弱, 增加出血倾向。右旋糖酐对凝血功能和血小板功能有明显抑制作用已有较多文献报道。如 Strauss[2] 研究发现右旋糖酐可使ⅧR: Ag 和ⅧR: Rco 水平明显降低, ⅧR: Rco 水平的下降, 使得与血小板膜糖蛋白受体 GPⅠb 和 GPⅡb/Ⅲa 的结合力降低, 从而导致血小板的粘附性下降。佳乐施(原名血定安)近年来在临床广泛应用, 即使是在血液稀释至 33%～50%的情况下, 对活化部分凝血酶时间(APTT), 凝血酶原时间(PT), 激活凝血时间(ACT)等指标无明显影响。吴新文等[3]研究显示输入血定安 1 000～1 500 ml 可致血小板聚集率下降。对于贺斯, 多数研究显示不同的分子量和取代级对凝血有不同的影响。本研究的贺斯 200/0.5 比第二代高分子贺斯 480/0.7 对凝血影响就小。朱敬明等[4]研究显示输入贺斯 12 ml/kg 后血小板计数, 血小板粘附、聚集功能无明显变化, 凝血酶时间(TT)、APTT 和纤维蛋白原浓度也无显著性延长或下降。但 Stump 等[5]报道贺斯 200/0.5 可引起Ⅷ因子减少, 影响凝血功能。

血浆代用品在扩容治疗, 容量复苏休克及围术期稳定循环中起着重要的作用, 本研究结果表明输入 10 ml/kg 佳乐施和贺斯与右旋糖酐相比对血小板功能和凝血功能无明显影响, 可安全用于围术期的扩容治疗。但输入更大量的佳乐施或贺斯是否会产生与右旋糖酐同样的变化还有待进一步的探讨。因此我们一定要重视所用血浆代用品的种类和用量对病人凝血功能的影响, 必要时应给予及时的临床监测。

关键词: 血浆代用品; 血小板膜糖蛋白; 血小板 IgG
中图法分类号: R457.1　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 何作云, 王瑞兴. 临床细胞流变学[M]. 重庆: 重庆大学出版社, 1997. 40－41.

[2] Strauss R G. Volume replacement and coagulation: a compararive review [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1988, 2(1): 24.

[3] 吴新文, 钟少平, 夏　菱, 等. 海脉素和佳乐施对血小板聚集和凝血功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 1998, 18(6): 365－367.

[4] 朱敬明, 刘存明, 陆　琳, 等. 羟乙基淀粉对血液流变学及凝血功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2001, 17(4): 194－196.

[5] Stump D C, Strauss R G, Henriksen R A, *et al*. Effect of hydroxyethyl starch on blood coagulation, paticularly factor Ⅷ[J]. Transfusion, 1985, 25(4): 349－354.

(编辑　薛国文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net