

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170810.022

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170810.1129.044.html> .

## TIA 进展为脑梗死患者血清血小板活化因子的含量及与凝血功能、炎症反应的相关性

张 俊

(广东省佛山市第二人民医院神经内科, 广东 佛山 528000)

**[摘要]** **目的:** 研究短暂性脑缺血发作(TIA)进展为脑梗死患者血清中血小板活化因子(PAF)的含量及其与凝血功能、炎症反应的相关性。**方法:** 选择2016年9月~2017年7月在佛山市第二人民医院神经内科病房住院的TIA患者,根据1周内进展为脑梗死的情况分为单纯TIA组和脑梗死组,另取同期体检的健康者作为对照组。检测血清中PAF、凝血功能指标、炎症反应指标的含量。**结果:** 脑梗死组、单纯TIA组患者血清中PAF、FVⅢ、vWF、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、白介素(IL)-17的含量均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)水平显著短于对照组( $P < 0.05$ );脑梗死组患者血清中PAF、FVⅢ、vWF、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MCP-1、IL-17的含量显著高于单纯TIA组( $P < 0.05$ ),PT、APTT、TT的水平显著短于单纯TIA组( $P < 0.05$ );高PAF含量TIA患者血清中FVⅢ、vWF、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MCP-1、IL-17的含量均显著高于低PAF含量TIA患者( $P < 0.05$ ),PT、APTT、TT的水平显著短于低PAF含量TIA患者( $P < 0.05$ )。**结论:** PAF生成过多能够通过激活凝血途径及炎症反应来促进TIA进展为脑梗死。

**[关键词]** 短暂性脑缺血发作;脑梗死;血小板活化因子;炎症反应

**[中图分类号]** R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)15-2157-04

### Serum platelet-activating factor level of patients with cerebral infarction from TIA and its correlation with coagulation function and inflammatory response

ZHANG Jun

(Neurology Department, the Second People's Hospital of Foshan City, Foshan 528000, China)

**[Foundation Project]:** This study was supported by Project of Foshan Health Bureau (Grant No. 20170100)

**[Author]:** ZHANG Jun (1982-), Female, Kaifeng Henan, Attending Physician, M.M., Tel: 13794039121, E-mail: zj451194560@foxmail.com.

Received: 2017-07-18 Revised: 2017-07-23

JHMC, 2017; 23(15): 2157-2160

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[ABSTRACT]** **Objective:** To study the serum platelet-activating factor (PAF) level of patients with cerebral infarction from transient ischemic attack (TIA) and its correlation with coagulation function and inflammatory response. **Methods:** TIA patients who were hospitalized in Neurology Department of the Second People's Hospital of Foshan City between September 2016 and July 2017 were selected and divided into simple TIA group and cerebral infarction group according to whether TIA progressed into cerebral infarction or not within 1 week; during the same period, healthy subjects who received physical examina-

**[基金项目]** 佛山市卫生局项目(20170100)

**[作者简介]** 张俊(1982-),女,河南开封人,主治医师,硕士,电话:13794039121,Email: zj451194560@foxmail.com.

**[收稿日期]** 2017-07-18 **[修回日期]** 2017-07-23 **网络出版时间:** 2017-08-10 11:29:58

tion in the hospital were selected as control group. Serum levels of PAF, coagulation function indexes and inflammation indexes were detected. **Results:** Serum PAF, FV III, vWF, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, MCP-1 and IL-17 contents of cerebral infarction group and simple TIA group were significantly higher than those of control group ( $P < 0.05$ ) while PT, APTT and TT levels were significantly lower than those of control group ( $P < 0.05$ ); serum PAF, FV III, vWF, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, MCP-1 and IL-17 contents of cerebral infarction group were significantly higher than those of simple TIA group ( $P < 0.05$ ) while PT, APTT and TT levels were significantly lower than those of simple TIA group ( $P < 0.05$ ); serum FV III, vWF, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, MCP-1 and IL-17 contents of TIA patients with high PAF content were significantly higher than those of TIA patients with low PAF content ( $P < 0.05$ ) while PT, APTT and TT levels were significantly lower than those of TIA patients with low PAF content ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** Excessively generated PAF can promote TIA progression to cerebral infarction by activating coagulation pathway and inflammatory response.

[KEY WORDS] Transient ischemic attack; Cerebral infarction; Platelet-activating factor; Inflammatory response

短暂性脑缺血发作(TIA)是临床常见的缺血性脑血管病,病情呈反复发作的特点,部分患者能够自行缓解,但也有约1/3的TIA患者会进展为脑梗死并造成神经功能损伤,甚至危及生命<sup>[1,2]</sup>。近年来,TIA进展为脑梗死受到了越来越多的关注,在TIA发生后对病情进展为脑梗死的风险进行准确评估,并及早进行干预能够有效预防脑梗死的发生、改善疾病的转归和预后。血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)是体内最强的诱导血小板聚集剂,既能促进血小板桥联作用并启动血栓形成,也能促进炎症介质、自由基、兴奋性氨基酸释放并加速粥样斑块沉积<sup>[3,4]</sup>。本研究分析了TIA进展为脑梗死患者血清中PAF含量及其与凝血功能、炎症反应的相关性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2016年9月~2017年7月在佛山市第二人民医院神经内科病房住院的TIA患者,所有患者有突然发生的神经功能缺损且在1h内完全消失,入院时查头颅CT或MRI证实无出血、占位及可以解释症状的定位责任病灶。根据TIA发作后1周内进展为脑梗死的情况分为单纯TIA组、脑梗死组。单纯TIA组共58例,TIA发作后1周内未进展为脑梗死,包括男性38例、女性20例,年龄45~62岁;脑梗死组共42例,TIA发作后1周内进展为脑梗死且经头颅CT/MRI证实为新发的脑梗病灶,包括男性26例、女性16例,年龄43~64岁。另取同期体检的健康人50例作为对照组,包括男性29例、女性21例,年龄40~60岁。3组受试者一般资料的比较无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 研究方法

1.2.1 指标检测方法 单纯TIA组、脑梗死组患者入院当天采集外周静脉血3~4 mL,离心分离血清后采用酶联免疫吸附试剂盒测定PAF、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、超敏C反应

蛋白(hs-CRP)、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、白介素(IL)-17、FVIII、vWF的含量。另取外周静脉血2 mL,柠檬酸抗凝后采用全自动凝血仪测定凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS17.0软件录入数据,计算TIA患者PAF含量的中位数,将PAF含量>中位数判断为高含量、<中位数判断为低含量。对3组间的数据进行方差分析,对两组间的数据进行 $t$ 检验,分析结果按照 $P < 0.05$ 判断差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清中PAF的含量

脑梗死组、单纯TIA组、对照组受试者血清中PAF的含量分别为(252.49 ± 37.12)、(144.51 ± 20.35)、(46.24 ± 7.28)pg/mL。经统计学分析,脑梗死组、单纯TIA组患者血清中PAF的含量均显著高于对照组,脑梗死组患者血清中PAF的含量显著高于单纯TIA组。3组受试者血清中PAF含量两两比较的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.2 凝血功能指标及其与PAF的相关性

3组受试者凝血功能指标FV III (IU/mL)、vWF (IU/mL)含量及PT(s)、APTT(s)、TT(s)水平的分析如下:脑梗死组、单纯TIA组患者血清中FV III、vWF的含量均显著高于对照组,PT、APTT、TT的水平显著短于对照组;脑梗死组血清中FV III、vWF的含量均显著高于单纯TIA组,PT、APTT、TT的水平显著短于单纯TIA组。3组受试者FV III、vWF含量及PT、APTT、TT水平两两比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

不同PAF含量TIA患者凝血功能指标FV III、vWF含量及PT、APTT、TT水平的分析如下:高PAF含量TIA患者血清中FV III、vWF的含量均显著高于低PAF含量TIA患者,PT、APTT、TT的水平显著短于低PAF含量TIA患者。不同PAF含量TIA患者FV III、vWF含量及PT、APTT、TT水平的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 不同 PAF 含量 TIA 患者凝血功能指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

PAF 含量	n	FVIII	vWF	Pt	APTT	TT
低含量	50	1.44±0.18	1.67±0.20	11.74±1.86	27.51±4.41	18.79±2.31
高含量	50	2.93±0.41	3.41±0.48	7.69±0.94	20.33±3.63	11.02±1.46
<i>t</i>		11.039	10.857	7.582	8.028	9.811
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

### 2.3 炎症反应指标及其与 PAF 的相关性

3 组受试者血清中炎症反应指标 TNF- $\alpha$ (ng/mL)、hs-CRP( $\mu$ g/mL)、MCP-1(pg/mL)、IL-17(ng/mL)含量的分析如下:脑梗死组、单纯 TIA 组患者血清中 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MCP-1、IL-17 的含量均显著高于对照组,脑梗死组患者血清中 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MCP-1、IL-17 的含量显著高于单纯 TIA 组。3 组受试者血清中 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MCP-1、IL-17 含量两两比较的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。不同 PAF 含量 TIA 患者血清中炎症反应指标 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MCP-1、IL-17 含量的分析如下:高 PAF 含量 TIA 患者血清中 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MCP-1、IL-17 的含量显著高于低 PAF 含量 TIA 患者。不同 PAF 含量 TIA 患者血清中 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MCP-1、IL-17 含量的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表3 3 组受试者血清中炎症反应指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$	hs-CRP	MCP-1	IL-17
脑梗死组	42	18.03±2.31* #	5.72±0.09* #	386.44±46.51* #	15.28±2.31* #
单纯 TIA 组	58	11.47±1.42*	4.41±0.05*	226.41±30.58*	9.28±1.15*
对照组	50	4.02±0.57	2.13±0.01	129.21±16.74	5.62±0.78

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与单纯 TIA 组比较,# $P < 0.05$ 。

表4 不同 PAF 含量 TIA 患者血清中炎症反应指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

PAF 含量	n	TNF- $\alpha$	hs-CRP	MCP-1	IL-17
低含量	50	9.38±1.15	3.79±0.52	192.47±22.57	8.15±0.94
高含量	50	20.32±3.38	6.38±0.76	427.59±53.58	16.71±2.72
<i>t</i>		11.284	9.585	12.689	10.598
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

### 3 讨论

短暂性脑缺血发作(TIA)是由各种病变所致的一过性或短暂性、局灶性脑或视网膜缺血引起的神经功能障碍,部分 TIA 患者的症状可自行缓解,而部分 TIA 患者则会进展为脑梗死<sup>[5-7]</sup>。脑梗死是严重危害人们生命和身体健康的疾病,具有高致残率和高死亡率<sup>[8]</sup>,因此早期预防 TIA 进展为脑梗死具有重要的临床价值。PAF 是由体内多种细胞合成和分泌的磷脂类化合物,被证实与多种心脑血管疾病的发生和发展密切相关。在动脉粥样硬化的过程中,PAF 能够促进血小板激活和血栓形成、激活炎症反应、增加自由基生成、损伤内皮细胞。脑梗死患者体内,PAF 的生成显著增多并且与神经功能缺损程度直接相关。但是,关于 TIA 病程中 PAF 的变化及其与病情进展为脑梗死的关系尚未明确。在上述研究中,为了明确 PAF 对 TIA 发生及病情

进展为脑梗死的影响,本文分析了单纯 TIA 患者及 TIA 进展为脑梗死患者的血清 PAF 含量,结果显示:脑梗死组、单纯 TIA 组患者血清中 PAF 的含量均显著高于对照组且脑梗死组患者血清中 PAF 的含量显著高于单纯 TIA 组。这就说明 PAF 生成增多既与 TIA 的发生密切相关,同时也与 TIA 进展为脑梗死密切相关。

急性脑梗死的发生与凝血途径激活、血小板活化、血栓形成直接相关,凝血因子 FVIII 及 vWF 在凝血过程中发挥了至关重要的作用<sup>[9,10]</sup>。在生理条件下,FVIII 与 vWF 形成非共价结合并处于非激活的稳定状态;当血管内皮发生损伤时,FVIII-vWF 复合物被凝血酶分解并活化,活化的 vWF 与血管内皮胶原下的血小板受体结合后能够启动血小板聚集、黏附,活化的 FVIII 能够介导凝血途径的激活,两者共同介导了血栓形成的过程<sup>[11,12]</sup>。在 vWF 和 FVIII 处于活化状态时,凝血途径的激活以及血小板的聚集会造成机体处于高凝状态,表现为凝血时间显著缩短。本文通过对单纯 TIA 患者及 TIA 进展为脑梗死患者凝血功能的分析发现:脑梗死组、单纯 TIA 组患者血清中 FVIII、vWF 的含量均显著升高,PT、APTT、TT 显著缩短;并且脑梗死组血清中 FVIII、vWF 的含量均显著高于单纯 TIA 组,PT、APTT、TT 显著短于单纯 TIA 组。这就说明凝血途径的激活、凝血功能的亢进既与 TIA 的发生密切相关,同时也与 TIA 进展为脑梗死密切相关。进一步分析 PAF 对 TIA 患者凝血功能的影响可知:高 PAF 含量 TIA 患者血清中 FVIII、vWF 的含量均显著高于低 PAF 含量 TIA 患者,PT、APTT、TT 的水平显著短于低 PAF 含量 TIA 患者。这就说明 TIA 患者体内 PAF 生成增多会造成凝血功能亢进、激活凝血因子并缩短凝血时间,进而通过诱发机体的高凝状态来促进病情发展为脑梗死。

炎症反应是参与心脑血管疾病多个环节的病理变化,内皮的损伤、胶原的暴露、血小板的活化、血栓的形成等病理生理过程均与炎症反应的激活以及 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MCP-1、IL-17 等炎症介质的大量分泌有关<sup>[13]</sup>。TNF- $\alpha$  是在炎症反应初期发生改变的介质,对多种炎症细胞的活化具有诱导作用,能够介导炎症反应的级联激活<sup>[14,15]</sup>;hs-CRP 是一种急性时相反应蛋白,与炎症反应的进程具有良好的一致性<sup>[16]</sup>;MCP-1 是一类趋化因子,能够促进单核细

胞向粥样斑块部位及血栓部位趋化,进而加速斑块破裂及血栓形成<sup>[17,18]</sup>;IL-17是由Th17细胞分泌产生的细胞因子,具有促进炎症反应及内皮细胞损伤的作用<sup>[19,20]</sup>。本文通过对单纯TIA患者及TIA进展为脑梗死患者炎症反应的分析发现:脑梗死组、单纯TIA组患者血清中TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MCP-1、IL-17的含量均显著升高,并且脑梗死组血清中TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MCP-1、IL-17的含量均显著高于单纯TIA组。这就说明炎症反应的激活既与TIA的发生密切相关,同时也与TIA进展为脑梗死密切相关。进一步分析PAF对TIA患者炎症反应的影响可知:高PAF含量TIA患者血清中TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、MCP-1、IL-17的含量均显著高于低PAF含量TIA患者。这就说明TIA患者体内PAF生成增多会造成炎症反应增强、炎症介质分泌增多,进而通过炎症反应来影响粥样斑块稳定性、加速斑块发生破裂并促进病情发展为脑梗死。

综上所述,PAF生成过多会造成TIA进展为脑梗死,激活凝血因子及凝血途径、激活炎症反应并增加炎症介质分泌是PAF促进TIA病情发展为脑梗死的分子途径。

## 参考文献

- Lee J, Inoue M, Mlynash M, et al. MR perfusion lesions after TIA or minor stroke are associated with new infarction at 7 days [J]. *Neurology*, 2017, 88(24): 2254-2259.
- Sahara N, Kuwashiro T, Okada Y. Cerebral infarction and transient ischemic attack [J]. *Nihon Rinsho*, 2016, 74(4): 666-670.
- Papakonstantinou VD, Lagopati N, Tsilibary EC, et al. A review on platelet activating factor inhibitors; could a new class of potent metal-based anti-inflammatory drugs induce anticancer properties? [J]. *Bioinorg Chem Appl*, 2017, 2017:6947034.
- Moschos MM, Nitoda E, Chatziralli IP, et al. Impact of prostaglandin glaucoma drops on platelet-activating factor action: an in vitro study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 7(10): 3977-3981.
- Li JL, Li CS, Fu JH, et al. Evaluation of cranial and cervical arteries and brain tissue in transient ischemic attack patients with magnetic resonance angiography and diffusion-weighted imaging [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 15(21): 1726-1731.
- Huang X, Fan C, Jia J, et al. The effect of transient ischemic attack clinical pathway [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2014, 26(4): 386-391.
- 张艳. ABCD2 评分法分析青年人短暂性脑缺血发作与短期脑

梗死发生的相关性[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(1): 106-108.

- Kim HG, Lee SK, Lee JD. Characteristics of infarction after encephaloduroarteriosynangiosis in young patients with moyamoya disease [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2017, 19(1): 1-7.
- Goddard A, Leisewitz AL, Kristensen AT, et al. Platelet activation and platelet-leukocyte interaction in dogs naturally infected with *Babesia rossi* [J]. *Vet J*, 2015, 205(3): 387-392.
- McEwen BJ. The influence of herbal medicine on platelet function and coagulation: a narrative review [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(3): 300-314.
- Wang SJ, Qu ZS, Zhang QD, et al. The serum levels of MMP-9, MMP-2 and vWF in patients with low doses of urokinase peritoneal dialysis decreased uremia complicated with cerebral infarction [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 13017-13027.
- Flood VH. Platelet-derived VWF in the stroke spotlight [J]. *Blood*, 2015, 126(14): 1640-1641.
- Armstrong CW, Bosio E, Neil C, et al. Distinct inflammatory responses differentiate cerebral infarct from transient ischaemic attack [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 35:97-103.
- Wang J, Han D, Sun M, et al. A Combination of remote ischemic preconditioning and cerebral ischemic postconditioning inhibits autophagy to attenuate plasma HMGB1 and induce neuroprotection against stroke in rat [J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 58(4): 424-431.
- Boehme AK, McClure LA, Zhang Y, et al. Inflammatory markers and outcomes after lacunar stroke: levels of inflammatory markers in treatment of stroke study [J]. *Stroke*, 2016, 47(3): 659-667.
- Kjaergaard AD, Johansen JS, Bojesen SE, et al. Observationally and genetically high YKL-40 and risk of venous thromboembolism in the general population: cohort and mendelian randomization studies [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(5): 1030-1036.
- Remus EW, Sayeed I, Won S, et al. Progesterone protects endothelial cells after cerebrovascular occlusion by decreasing MCP-1- and CXCL1-mediated macrophage infiltration [J]. *Exp Neurol*, 2015, 271:401-408.
- Inose Y, Kato Y, Kitagawa K, et al. Activated microglia in ischemic stroke penumbra upregulate MCP-1 and CCR2 expression in response to lysophosphatidylcholine derived from adjacent neurons and astrocytes [J]. *Neuropathology*, 2015, 35(3): 209-223.
- Gong F, Liu Z, Liu J, et al. The paradoxical role of IL-17 in atherosclerosis [J]. *Cell Immunol*, 2015, 297(1): 33-39.
- Jeon US, Choi JP, Kim YS, et al. The enhanced expression of IL-17-secreting T cells during the early progression of atherosclerosis in ApoE-deficient mice fed on a western-type diet [J]. *Exp Mol Med*, 2015, 15(47): e163.