

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2020.04.008

## 急性缺血性脑卒中患者血浆 PMP 和 EMP 水平与颈动脉狭窄的相关性研究\*

付晓玲<sup>1</sup> 杜 茜<sup>2</sup> 王 军<sup>3</sup> 曲立新<sup>1△</sup><sup>1</sup> 德州市人民医院,德州 253014;<sup>2</sup> 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院),济南 250021;<sup>3</sup> 山东省中医药大学附属医院,济南 250011)

**摘要 目的** 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血浆血小板微粒体(PMP)和内皮细胞微粒体(EMP)水平与颈动脉狭窄(CAS)的关系。**方法** 以德州市人民医院神经内科2018年9月至2019年12月收治的AIS患者178例为研究对象。以狭窄率 $\geq 50\%$ 为脉狭窄组(93例)和狭窄率 $< 50\%$ 为对照组(85例),分析PMP和EMP含量与CAS的相关性。**结果** 狭窄组的血浆PMP和EMP水平显著高于对照组( $P < 0.05$ )。控制其他影响因素后,PMP和EMP水平是影响CAS患者的独立预测因子。**结论** 血浆PMP和EMP水平可作为临床上评估CAS发生的指标。

**关键词** 颈动脉狭窄;血小板微粒体;内皮细胞微粒体

中图分类号:R543.4 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2020)08-260-03

### Correlation between the levels of plasma PMP and EMP and carotid artery stenosis in patients with acute ischemic stroke

FU Xiaoling<sup>1</sup>, DU Qian<sup>2</sup>, WANG Jun<sup>3</sup>, QU Lixin<sup>4△</sup><sup>1</sup> Dezhou People's Hospital, Dezhou 253014, China;<sup>2</sup> The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan 250021, China;<sup>3</sup> The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationship between circulating platelets microparticles (PMP) and endothelial microparticles (EMP) and carotid artery stenosis (CAS) in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** 178 Patients with AIS hospitalized from September, 2018 to December, 2019 in Dezhou People's Hospital were selected. There were 93 patients in the stenosis group and 85 in the control group. The stenosis rate  $\geq 50\%$  was used as the pulse stenosis group and the stenosis rate  $< 50\%$  was used as the control group. The correlation between PMP and EMP contents and CAS was analyzed. **Results** The level of plasma PMP and EMP in the stenosis group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After controlling for other influencing factors, PMP and EMP levels were found to be independent predictors affecting patients with CAS. **Conclusion** Circulating PMP and EMP levels are associated with CAS, which plays important roles in the progress of CAS patients.

**Keywords:** Carotid artery stenosis; Platelets microparticles; Endothelial microparticles

脑卒中是全球成人致残的首要原因<sup>[1]</sup>,而80%以上的脑卒中为急性缺血性脑卒中(AIS)。

动脉粥样硬化是AIS的最主要病因,动脉粥样硬化斑块形成会导致颈动脉狭窄(CAS),从而引起大脑供血不足而诱发AIS<sup>[2]</sup>。炎症的发生发展在动脉粥样硬化的斑块形成中起着重要作用。研究指出血小板微粒体(PMP)和内皮细胞微粒体(EMP)通

\* [基金项目] 山东省医药卫生科技发展项目(2017WS765)

△ [通信作者] 曲立新, E-mail: qulx12060057@163.com

过其表面的分子在细胞炎症发展、增殖及免疫调节方面发挥重要作用,参与了动脉粥样硬化斑块形成过程<sup>[3]</sup>。目前 PMP 和 EMP 与 CAS 的相关性尚不清楚,本文基于前期研究,观测 CAS 相关影响因素,探讨血浆 PMP 和 EMP 与 CAS 的相关性。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 9 月至 2019 年 12 月在德州市人民医院神经内科收治的 AIS 患者,所有患者均行颈部彩色多普勒超声检查。纳入标准:1) AIS 诊断标准为《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》<sup>[4]</sup>,并经颅脑 CT 和 MRI 证实;2) 首次发病,且于发病 72h 内入院;3) 病例资料完整,患者配合问卷调查,签署知情同意书。排除标准:1) 既往患脑出血、脑梗死;2) 伴有严重心、肝、肾严重功能不全;3) 合并颅内感染;4) 服用免疫抑制剂或血小板药物治疗。本次研究共纳入 178 例 AIS 患者,研究经医院伦理会批准并通过。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组** 所有患者行超声多普勒检查(Philips EPIQ7 彩色多普勒超声仪),患者平卧,将颈部垫高,充分暴露头颈部检查部位。测量颈动脉内膜中层厚度(IMT)。测量血管最大斑块位置和血管截面积。狭窄率 = (1 - 残留血管截面积/血管截面积) × 100%。根据狭窄率进行分组,分为脉狭窄组(狭窄率 ≥ 50%, 93 例)和对照组(狭窄率 < 50%, 85 例)。

**1.2.2 研究指标** 1) 两组基本资料。年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、脑血管病家族史等。高血压、糖尿病、吸烟和饮酒定义参考既往研究<sup>[3]</sup>。

2) 血液采集及指标检测结果。采集研究对象空腹静脉血 5ml,采用本院全自动生化仪检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。

3) 血浆 EMP 和 PMP 测定结果。采集研究对象空腹静脉血 5ml,先进行试验获得血小板贫瘠血浆,再采用流式细胞仪进行血浆 EMP 和 PMP 的监测。荧光标记抗体均由美国 BD 公司提供。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较采用 *t* 检验,计数资料采用频数表示,并进行  $\chi^2$  检验。多因素分析采用 logistic 回归分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CAS 单因素分析

在 AIS 患者中年龄、患有冠心病、IMT 厚度、hs-CRP PMP、EMP 与 CAS 有关( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 AIS 患者中影响颈动脉狭窄的基本特征分析

项目	对照组(n=85)	狭窄组(n=93)	$t/\chi^2$	<i>P</i>
年龄(岁)	55.72 ± 9.25	58.56 ± 8.33	2.155	0.032
性别				
男	50(58.82)	61(65.59)	0.867	0.352
女	35(41.18)	32(34.41)		
吸烟	31(36.47)	37(39.78)	0.207	0.649
饮酒	28(32.94)	32(34.41)	0.043	0.836
高血压	41(48.24)	48(51.61)	0.203	0.653
糖尿病	23(27.06)	30(32.26)	0.574	0.449
冠心病	2(2.35)	10(10.75)	4.984	0.026
脑血管病家族史	7(8.24)	12(12.9)	1.015	0.314
IMT/mm	1.12 ± 0.45	1.54 ± 0.61	5.187	<0.001
胆固醇/mmol · L <sup>-1</sup>	4.13 ± 1.02	4.08 ± 0.97	0.335	0.738
甘油三酯/mmol · L <sup>-1</sup>	1.82 ± 0.77	1.76 ± 0.81	0.505	0.614
高密度脂蛋白/mmol · L <sup>-1</sup>	1.31 ± 0.65	1.38 ± 0.82	0.627	0.531
低密度脂蛋白/mmol · L <sup>-1</sup>	2.87 ± 1.11	3.01 ± 1.21	0.802	0.424
hs-CRP/mg · L <sup>-1</sup>	4.24 ± 1.87	5.21 ± 2.21	3.146	0.002
PMP(× 10 <sup>9</sup> /L)	2.35 ± 0.71	4.26 ± 1.15	13.185	<0.001
EMP(× 10 <sup>6</sup> /L)	253.75 ± 60.84	387.18 ± 73.87	13.083	<0.001

注:未标注单位计数资料采用[n(%)]表示。

### 2.2 CAS 多因素分析

以是否发生 CAS 狭窄为因变量(狭窄组 = 1, 对照组 = 0),以年龄、冠心病、IMT 厚度、hs-CRP、Hey、血浆 PMP 和 EMP 为自变量进行 logistic 回归分析,结果发现血浆 PMP 和 EMP 水平是 CAS 发生的危险因素,血浆 PMP 和 EMP 水平越高,AIS 患者发生颈动脉狭窄风险越大( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 3 AIS 患者血浆 PMP 和 EMP 与 CAS 多因素 logistic 回归分析

变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	OR	95% CI
PMP(× 10 <sup>9</sup> /L)	0.234	0.087	7.234	0.007	1.264	1.066 ~ 1.499
EMP(× 10 <sup>6</sup> /L)	0.341	0.154	4.903	0.027	1.406	1.04 ~ 1.902

## 3 讨论

AIS 发生率较高,在我国每年以 8.7% 趋势上升<sup>[5]</sup>。颈动脉斑块的形成是 AIS 患者病理基础,颈

动脉斑块增厚导致 CAS, 从而影响脑血管的血流供应。对 CAS 危险因素的认识, 有助于积极控制 AIS 发生。PMP 和 EMP 是具有活性成分的微粒<sup>[6]</sup>, 由激活或凋亡的血小板和内皮细胞产生。血浆 PMP、EMP 的含量在健康人群中含量较低, 但研究发现其与动脉粥样硬化斑块、心血管事件及脑卒中等具有相关性<sup>[7-8]</sup>。

本文结果显示, 血管 IMT 在颈动脉狭窄组的厚度显著高于对照组。说明血管 IMT 增厚, 血管狭窄增加。狭窄组患者年龄偏大, 患有冠心病比例偏高, 且 hs-CRP 水平偏高。炎症反应在动脉粥样硬化过程中起着重要作用, 是形成斑块的重要因素。而 hs-CRP 水平是炎症的指标, 可以激活补体系统, 释放大量炎症因子, 同时增加了氧自由基, 最终导致血管内皮细胞的伤害<sup>[9]</sup>。

血浆 PMP 是血小板黏附或活化的细小微粒, 与不同亚型缺血性脑卒中具有相关性, 与 AIS 的预后具有相关性。本文结果显示, 狭窄组的血浆 PMP 和 EMP 水平显著高于非狭窄组, 说明血浆 PMP 和 EMP 水平与动脉粥样硬化斑块的形成和发展具有相关性。PMP 具有生物活性, 可激活血管平滑肌细胞 MAPK p42/44 的通路<sup>[10]</sup>, 通过对具有生物活性的细胞因子进行包被, 调节 mRNA 从而影响细胞间活动。同时, 血浆 PMP 和 EMP 在炎症、细胞增殖方面发挥重要作用<sup>[11]</sup>。当颈动脉血管内皮细胞因各种原因如疾病、炎症等损伤时, 血浆 PMP 和 EMP 可以促进凝血, 通过凝血酶的激活促进血小板的活化及聚集, 同时能够诱导 ICAM 和 COX2 表达增加, 促进了炎症因子 PGI2 生成和释放, 使得炎症反应加重, 有利于斑块的进一步形成。控制其他因素后, 血浆 PMP 和 EMP 仍然是 CAS 发生的独立危险因素。但由于本文研究样本量较少, 尚需多中心大样本的队列研究进行进一步的验证。

综上所述, 血浆 PMP 和 EMP 水平是 CAS 发生的独立危险因素, 参与 AIS 的发生、发展和预后。血浆 PMP 和 EMP 水平可能作为临床上评估 CAS 发生的指标。

#### 参考文献:

- [1] 郝延磊, 于光耀. 行为干预防治卒中后认知功能障碍[J]. 济宁医学院学报, 2019, 42(6): 381-384, 389. DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.06.001.
- [2] 孟庆玲. 急性缺血性脑卒中患者血清同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白水平与颈动脉狭窄的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(11): 2677-2679. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.11.033
- [3] 曲立新, 时兴华, 杜怡峰. 急性缺血性脑卒中患者血浆 PMP 及 EMP 含量与预后的相关性[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(12): 32-36. DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2016.831.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002
- [5] Zhao D, Liu J, Wang W, et al. Epidemiological transition of stroke in China: twenty-one-year observational study from the Sino-MONICA-Beijing Project [J]. Stroke, 2008, 39(6): 1668-1674. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.502807.
- [6] Rakkar K, Othman O, Sprigg N, et al. Endothelial progenitor cells, potential biomarkers for diagnosis and prognosis of ischemic stroke: protocol for an observational case-control study [J]. Neural Regen Res, 2020, 15(7): 1300-1307. DOI:10.4103/1673-5374.269028.
- [7] Csöngvári É, Nagy B, Fulop T, et al. Increased levels of platelet activation markers are positively associated with carotid wall thickness and other atherosclerotic risk factors in obese patients [J]. Thromb Haemost, 2011, 106(4): 683-692. DOI:10.1160/TH11-01-0030.
- [8] Schiro A, Wilkinson FL, Weston R, et al. Endothelial microparticles as conveyors of information in atherosclerotic disease [J]. Atherosclerosis, 2014, 234(2): 295-302. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.019.
- [9] 王廉昌, 郭书英, 王颖, 等. 超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸在急性脑梗死患者血清中的水平及其与颈动脉狭窄的相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(4): 213-216.
- [10] Baj-Krzyworzeka M, Majka M, Pratico D, et al. Platelet-derived microparticles stimulate proliferation, survival, adhesion, and chemotaxis of hematopoietic cells [J]. Exp Hematol, 2002, 30(5): 450-459. DOI:10.1016/s0301-472x(02)00791-9.
- [11] Ferraris VA. Microparticles: the good, the bad, and the ugly [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 149(1): 312-313. DOI:10.1016/j.jtcvs.2014.08.051.

(收稿日期 2020-07-12)

(本文编辑:石俊强)