

肺心病血小板活化与脑梗死的关系研究

李苹

(厦门大学医学院附属第一临床学院 福建医科大学厦门中山教学医院干部病房, 福建 厦门 361004)

【摘要】 目的 研究肺心病血小板活化与脑梗死的关系。方法 应用单克隆抗体法并在流式细胞仪上对血小板活化因子 CD_{62p}、P₁₀ 进行检测, 同时跟踪检测脑 CT, 以了解它们之间关系。结果 肺心病病人血小板异常活化, 与对照组和未治疗组比较有显著差异 ($t > 2.69$ $P < 0.01$)。血小板活化脑梗死机率增加, 经综合治疗后梗塞灶缩小或消失。结论 肺心病血小板异常活化能加重肺心病和脑梗死病情, 应用抑制血小板活化药物和适当抗凝可能有利于肺心病脑梗死疗效的提高。

【关键词】 血小板活化; 肺心病; 脑梗死

Relationship between Platelet Activation and Cor Pulmonale Cerebral Thrombosis

Li Ping. Department of Special Ward, Xiamen Zhongshan Hospital, Xiamen 361004, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the platelet activation and cor pulmonale cerebral thrombosis. **Methods** Platelet-activating markers CD_{62p} and P₁₀ on platelet surface were assayed using FCM, and cerebral CT were also performed at the same time. **Results** The patients with cor pulmonale had abnormal platelet activation, which had significant difference compared with the control group ($P < 0.01$). The abnormal platelet activation increased the chance of cerebral thrombosis in the patients with cor pulmonale. **Conclusion** There were abnormal platelet activation and increased cerebral thrombosis in the patients with cor pulmonale. It is valuable to treat cor pulmonale and cerebral thrombosis using platelet activation inhibiting drug and anti-coagulation reagents.

【Key words】 Platelet-activating factor; Cor pulmonale; Cerebral thrombosis

随着医学研究的逐步深入, 肺心病与脑梗死关系研究亦受到临床重视。我们应用单克隆抗体法: 抗 P- 选择素 (CD_{62p}) 和抗凝血酶敏感蛋白 (P₁₀) 二种单抗并利用流式细胞仪测定活化血小板的表达。研究我院 1999-01~2002-12 住院的 78 例肺心病病人的血小板活化状态, 同时对经抗凝抗血小板治疗及未治疗的病人进行脑 CT 扫描。从血小板活化状态来研究肺心病与脑梗死的关系, 探索肺心病并脑梗死的治疗新途径。

1 资料与方法

1.1 对象

1.1.1 健康对照组: 50 例, 男 35 例, 女 15 例。年龄 55~72 (平均 63.8±3.6) 岁, 系健康体检者, 均无明显心、肺、脑及血液等疾病。

1.1.2 未治疗组 (肺心病并脑梗死组): 22 例, 男 16 例, 女 6 例, 年龄 58~76 (平均 65.4±6.2) 岁, 系 1999-01~2001-11 住院患者, 表现为慢性咳嗽、咳痰、气急、活动后心悸、呼吸困难、颈静脉怒张、构音不清、精细动作欠灵等。诊断符合 1977 年全国第 2 次肺心病会议制定的标准^[1] 及第 2 届全国脑卒中学术会议制定的诊断标准^[2]。给予肺心病治疗未行抗凝治疗。

1.1.3 治疗组: 诊断同上, 56 例, 男 38 例, 女 18 例, 年龄 53~82 (平均 66.2±4.9) 岁, 系 1999-01~2002-12 住院患者, 经综合治疗 (即肺心病治疗和抗凝治疗), 所有受试者试验前 2 周均未应用抗凝药物。

1.2 方法

1.2.1 材料和仪器 试剂: 异硫氰酸荧光素 (FITC) 标记的鼠抗人 P- 选择素 (CD_{62p}-FITC) 及阴性对照羊抗鼠单抗 IgG1 (IgG1-FITC); R- 藻红蛋白 (PE) 荧光标记抗人凝血酶敏感蛋白 (P₁₀-PE) 和阴性对照羊抗鼠抗体 (IgG1-PE)。均由法国国际免疫公司生产。仪器: 德国西门子公司的 SOMATON PLUS 4 型螺旋 CT, Epics-XL 型流式细胞仪。

1.2.2 测定方法: (1) 取样: 病人入院当天及出院前 1 天上午 8 时抽肘静脉血 3ml, 加入 2% 依地酸二钠 (EDTA-2Na) 抗凝, 正常对照组于早上 8~9 时空腹采肘静脉血 3ml, 标本处理同上。 (2) 多血小板血清制备: 经抗凝的静脉血 3ml, 离心 (800r/min, 5min) 取上层血清即为富含血小板血清。 (3) 免疫反应: 取二支试管, 均加多血小板血清 500μL, 再分别加入 CD_{62p}-FITC 和 P₁₀-PE 工作液各 20μL; 另取二支试管, 均加多血小板血清 500μL, 也各加入阴性对照羊抗鼠单抗 IgG1-FITC、IgG1-PE 工作液各 20μL, 均避光反应 30min, 离心 (2000r/min, 15min), 磷酸缓冲液 (PBS) 2ml 漂洗 2 次, 最后加入 PBS 500μL 待测。 (4) 流式细胞仪检测: 上机后收集 2 万个血小板, 测试后用 CELL QUEST 软件分析数据。血小板 CD_{62p} 及 P₁₀ 含量以其阳性血小板百分率表示, 计算方法如下:

血小板 CD_{62P}(或 P₁₀) 含量 = $\frac{CD_{62P}(或 P_{10}) 阳性血小板}{CD_{62P}(或 P_{10}) 阳性 + 阴性血小板} \times 100\% -$
 非特异法合细胞%；(5) 脑 CT 扫描: 病人入院当日或次日 1
 次, 2 周后复查 1 次。

1.3 统计学处理 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 均数间比较用 t
 检验, 相关分析用直线回归法。

2 结果

健康对照组: 外周血 CD_{62P}, P₁₀ 阳性含量分别为男
 性(1.72 ± 0.53)%, (0.95 ± 0.38)%；女性(1.24 ±
 0.75)%, (0.92 ± 0.43)%。

未治疗组: 外周血 CD_{62P}, P₁₀ 阳性含量分别是男性
 (15.12 ± 6.38)%, (4.51 ± 1.86)%, 女性(5.06 ± 1.21)%,
 (4.58 ± 1.12)%。脑 CT 检查 12 例, 10 例提示多发性腔
 隙性脑梗, 出院前复查仅 3 例示梗死灶范围缩小或吸
 收。治疗组: 外周血 CD_{62P}, P₁₀ 阳性含量分别是男性(6.36
 ± 3.03)%, (1.11 ± 0.32)%, 女性(2.28 ± 0.66)%, (1.09
 ± 0.16)%。与对照组和未治疗组比较见表 1。未治疗
 组与治疗组比较见表 2。脑 CT 检查, 治疗前 48 例提示
 内囊、基底或多发性脑梗(多数为腔隙性梗塞), 治疗 2
 周后复查 43 例(89.6%) 示梗塞灶范围缩小, 其中 24 例
 (50%) 脑梗塞灶吸收。40 例血气分析结果表明, 治疗前
 PaO₂ 为(7.81 ± 1.06) kPa, 治疗后 PaO₂ 为(9.98 ± 1.63)
 kPa, 治疗前后配对 t 检验有非常显著差异($t = 2.85$, P
 < 0.01)。42 例呼吸功能检测显示: 血浆 CD_{62P} 的表达与
 患者 FEV₁ 占预计值百分比呈显著负相关($\gamma = -$
 0.839), 与 PEF 亦呈负相关($\gamma = -0.762$)。

表 1 两组 CD_{62P}、P₁₀ 检测结果的比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	CD _{62P}	P ₁₀
对照组	50		
男	35	1.72 ± 0.53	0.95 ± 0.38
女	15	1.24 ± 0.75	0.92 ± 0.43
未治组	22		
男	16	15.12 ± 6.38	4.15 ± 1.86
女	6	5.06 ± 1.21	4.58 ± 1.12
治疗组	56		
男	38	6.36 ± 3.03	1.11 ± 0.32
女	18	2.28 ± 0.66	1.09 ± 0.36

注: $t \geq 2.69$, * $P < 0.01$

表 2 两组 CD_{62P}、P₁₀ 检测结果的比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	CD _{62P}	P ₁₀
未治组	22	12.08 ± 3.42	3.71 ± 1.62
治疗组	56	4.22 ± 1.56	1.60 ± 0.33

注: $t = 2.45$, * $P < 0.05$

3 讨论

作者采用单克隆抗体法并用流式细胞仪测定肺心
 病患者血小板膜 CD_{62P} 和 P₁₀ 的表达, 以了解活化血小板
 的变化与疾病的关系。血小板活化后释放出多种分子

标志物。近年研究发现 CD_{62P}、P₁₀ 是最具特异的血小板
 活化的特异性标志^[3]。CD_{62P} 介导中性粒细胞和单核细
 胞对活化血小板和内皮细胞的黏附。P₁₀ 参与血小板凝
 集反应。正常情况下, 它们存在于静止血小板的 α 颗粒
 膜表面或内部, 血小板活化时则表达于血小板表面并释
 放入血浆。作者检测发现患病未治疗组不论男女 CD_{62P}
 和 P₁₀ 值均高于健康对照组和治疗组, 两组比较有显著
 差异($t > 2.69$, $P < 0.01$)。说明肺心病病人血液中血
 小板明显活化。血小板增高的结果导致血液自凝性增
 强, 58 例脑 CT 示脑梗死, 此类病人脑梗机率增高。经治
 疗的 48 例中 43 例(89.6%) 病灶缩小或消失。说明经综
 合治疗血小板活化率下降, 有利于肺心病脑梗的治疗。
 血小板活化后形态、结构、功能和代谢均发生改变, 其活
 力远高于其体内生理浓度(约相差 $10^3 \sim 10^4$ 倍), 释放
 出的生物活性物质是强烈的血管和支气管平滑肌收缩因
 子, 使从抑制状态转变为活化的平滑肌细胞增多^[4], 促
 进平滑肌细胞增生和肥大, 加剧肺血管收缩和肺动脉高
 压。本组病人气道阻力增加, 血氧低都促使病人病情的
 恶化, 脑梗发病率增加。有研究表明耗竭豚鼠血小板
 后, 因血小板因素引起的支气管收缩反应明显降低^[5],
 说明活化血小板在支气管血管收缩中起重要作用。降
 低血小板活性就有可能缓解病情。我们认为一些难治
 性病例, 可能是体内血小板过度活化, 因此, 对这些患者
 联合应用抑制血小板活化药物治疗可能可以迅速缓解
 病情, 改善脑循环, 是一个值得关注的问题。活化血小
 板含有更多的致密颗粒, 更具有活性, 能更多释放出 5-
 羟色胺和 β - 血栓蛋白等物质, 使血小板之间的聚集和
 粘附功能加强, 易于发生血小板凝集, 形成血栓或加快
 血栓形成, 体积增大, 促进肺心病病人肺内和脑内小血
 管血栓形成, 使病情的恶化。本组经综合治疗后血小板
 活化降低, 肺脑功能得以恢复。

本研究表明: 肺心病患者存在血小板异常活化, 活
 化血小板是通过促进气道炎症反应、平滑肌收缩、增加
 血管内血栓形成等, 促使脑血栓形成, 在治疗过程中特
 别是难治性病人, 配合应用血小板活化抑制剂及适当
 抗凝可能有利于疗效的提高。

参考文献

- 1 全国第二次肺心病专业会议. 慢性肺原性心脏病诊断标准[J]. 中华
 结核和呼吸杂志, 1978, 1(1): 56- 57
- 2 熊艳. 糖尿病、脑血管疾病的诊断和防治[J]. 新医学, 1999, 30(7): 424
 - 425
- 3 刘少平, 董卫国, 刘少春, 等. 当归注射液对溃疡性结肠炎患者血小
 板功能状态的影响及其意义[J]. 中国医师杂志, 2003, 5(7): 904- 906

糖尿病合并高血压对血糖和血脂及肾功能的影响

闻智鸣

(安徽中医学院第一附属医院内分泌科, 安徽 合肥 230031)

【摘要】 目的 探讨糖尿病合并高血压对糖代谢, 脂代谢和肾功能的影响。方法 对住院的糖尿病患者 310 例进行高血压组 ($n = 150$) 和非高血压组 ($n = 160$) 划分, 采集血标本并测定血糖, 胰岛素, C 肽, 血脂, 血肌酐, 尿微量白蛋白等项目, 进行统计分析处理。结果 高血压组较非高血压组的空腹和餐后血糖明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 餐后胰岛素和空腹 C 肽明显低下 (均为 $P < 0.01$); 除 HDL 外, 脂代谢各项数据均显著升高; 尿微量白蛋白排量分别是 $(31.6 \pm 33.3) \mu\text{g}/\text{min}$ 和 $(22.5 \pm 18.5) \mu\text{g}/\text{min}$, 有显著性差异 ($P < 0.01$)。结论 在糖尿病和高血压的双重损害作用下, 糖、脂代谢异常和肾功能损害明显加重。

【关键词】 糖尿病合并高血压; 糖代谢; 脂代谢; 肾功能

The Effect of Diabetes with Hypertension on Glucose, Lipid Metabolism and Renal Function

WEN Zhi-ming. The Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Traditional Medical College, Hefei 230031, China

【Abstract】 Objective To investigate the influence of the diabetes with hypertension on glucose and lipid metabolism as well as renal function. **Methods** 310 diabetic inpatients were divided into hypertension group ($n = 150$) and non-hypertension group ($n = 160$). The levels of plasma glucose, insulin, C-peptide, lipid and creatine, as well as microalbuminuria were measured. The results were statistically analyzed. **Results** Compared with non-hypertension group, in hypertension group the plasma levels of fasting glucose and postprandial glucose significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the plasma levels of postprandial insulin and fasting C-peptide significantly decreased ($P < 0.01$), and the plasma lipids levels (TG, TC, LDL, Apo-A and Apo-B) significantly increased except HDL. Microalbuminuria level in hypertension group ($31.6 \pm 33.3 \mu\text{g}/\text{min}$) was significantly higher than that in non-hypertension group ($22.5 \pm 18.5 \mu\text{g}/\text{min}$) ($P < 0.01$). **Conclusion** Hyperglycemia and hypertension caused more disorder in the glucose and lipid metabolism and renal function became worse in the diabetic patients with hypertension.

【Key words】 Diabetes with hypertension; Glucose metabolism; Lipid metabolism; Renal function

糖代谢异常时合并高血压、脂代谢异常称为代谢综合症, 该 3 种异常互为因果, 加重病情的进展, 长期以来, 一直为临床所重视。作者对近年在本科住院的糖尿病合并高血压病例进行分析, 探讨糖尿病合并高血压时对病情进展的影响。

1 资料和方法

2000-01~2002-12 在本科住院接受治疗的糖尿病患者 310 例, 其中男性 180 例, 女性 130 例, 平均年龄 (54.2 ± 14) 岁。糖尿病诊断标准为 1999 年中国糖尿病学会所颁布的新标准: 空腹血糖 $\geq 7.0 \text{mmol}/\text{L}$ (静脉血浆) 和餐后 2h 血糖 $\geq 11.1 \text{mmol}/\text{L}$ (静脉血浆); 高血压诊断标准参照 1999 年 10 月中国高血压防治指南规定: 收缩压 $\geq 140 \text{mmHg}$ ($1 \text{mmHg} = 0.1333 \text{kPa}$) 和舒张压 $\geq 90 \text{mmHg}$ 。根据高血压病史, 服用降压药物和所测血压, 将上述的 310 病例分为 2 个组, 糖尿病合并高血压组为 150 例, 平均年龄 (57.4 ± 16) 岁, 糖尿病未合并高血压组为 160 例, 平均年龄 (52.4 ± 12) 岁。同一患者多

次住院的病例仅选用首次住院病例, 实验检查数据选用入院后首次检测结果, 数据不完整的病例不选用。正在服用降糖药物、降压药物 (包括 ACEI) 和降脂药物的患者, 维持服药的状态测量血糖、血压等数据, 所测数据直接参与统计分析。

本文数据表中所列结果均为 $\bar{x} \pm s$, 经 Fisher 医学专用统计软件进行统计分析, $P < 0.05$ 时有显著性差异。

2 结果

糖尿病合并高血压组的糖尿病病程与无高血压组相比较无显著性差异; 尽管高血压组的多数病例服用降压药物, 高血压组的血压和血液粘稠度均高于非高血压组, 有显著性差异; 高血压组的血糖浓度高于非高血压组, 胰岛素和 C 肽的血浆浓度则低于非高血压组, 餐后胰岛素和空腹 C 肽的比较显示有显著性差异, 而糖化血清蛋白的 2 组间比较无显著性差异; 甘油三脂、胆固醇、LDL、Apo-A 和 Apo-B 等各项的血浆浓度

4 李珊, 贾国良, 李伟杰. 经皮冠状动脉切割球囊血管成形术前后血小板活性变化及临床意义[J]. 中国医师杂志, 2003, 5(5): 601-603

5 衡伟, 王光杰, 王兆, 等. 血小板活化在哮喘发病中的意义[J]. 中华结

核和呼吸杂志, 2000, 23(6): 343-346

[收稿日期: 2003-06-16]