

缺血性卒中患者纤维蛋白原与动脉粥样硬化的相关性研究进展

郑伟城 肖卫民

【摘要】 纤维蛋白原与动脉粥样硬化、缺血性脑卒中的密切关系早已得到公认。近年来,随着实验室水平的提高以及多项大型临床试验结果的报道,其在缺血性脑卒中病理过程中的重要性进一步得到证实。本文就相关研究新进展进行综述。

【关键词】 纤维蛋白原;缺血性卒中;动脉粥样硬化

Advanced research of relationship between fibrinogen and atherosclerosis in ischemic stroke ZHENG Wei-cheng, XIAO Wei-min. Department of Neurology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, China

Corresponding author: XIAO Wei-min, E-mail: xwm1115@sohu.com

【Abstract】 Closed relationships among fibrinogen, atherosclerosis and ischemic stroke had been well recognized for years. With the development of experimental technology and publications of some large scale clinical trials, fibrinogen's key role in the pathological process of ischemic is confirmed. The relationships among them were reviewed in this article.

【Key words】 Fibrinogen; Ischemic stroke; Atherosclerosis

动脉粥样硬化是缺血性卒中的主要病理基础,而动脉粥样硬化的发生又离不开纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)的参与。Fg是由肝脏合成的Ⅱ类肝性急相蛋白,它主要作为凝血因子而直接参与凝血过程,并在血液流变学、血小板激活、聚集、血管内皮细胞增殖和迁移等诸多生理、病理过程中起重要作用。因此,Fg在缺血性卒中的发生、发展过程中扮演了不可忽视的作用。本文就近年来缺血性卒中患者中血浆Fg水平与动脉粥样硬化的相关性研究进展作一综述。

一、Fg的分子结构及作用机制

Fg是一种由肝细胞产生的糖基化蛋白,由2个相同的亚单位组成,每个亚单

基金项目:东莞市科技局重点项目(编号:2008105150027)

作者单位:523000 广东省,东莞市人民医院神经内科

通讯作者:肖卫民, E-mail: xwm1115@sohu.com

位包含3条肽链,分别为Aa、B和r链,肽链间有二硫键相连。整个分子比血浆球蛋白大,呈棒状,分子量为343 000,分子代谢率31~46 mg/kg,生物半衰期为3~6 d,血浆浓度2~4 g/L,在机体受伤或炎症时,其浓度成倍增高。它主要通过以下途径参与血液调节:(1)受凝血酶作用,肽链解离,分子结构改变致聚合反应,形成网状结构的纤维蛋白多聚体;(2)与血小板膜上的受体结合,导致血小板聚集。在凝血酶的作用下,Fg降解为纤维蛋白,并通过以下2种途径参与动脉粥样硬化的炎症反应^[1]:(1)Fgr117-133与细胞间黏附因子-1形成“分子桥梁”;(2)FgBb15-42通过与血管内皮钙黏附蛋白结合参与动脉粥样硬化炎症反应。Fg还可通过与血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体和白细胞巨噬细胞抗原结合物-1结合,参与形成血小板白细胞聚集物。血小板白细胞聚集物在血小板活化、聚集以及动脉粥样硬化过程中起重要作用^[2]。另有研究发现,Fg、纤维蛋白及其降解产物通过影响血管内皮纤溶活性、基质金属蛋白酶(包括基质蛋白酶-2、基质蛋白酶-8)和血管内皮生长因子表达参与了动脉粥样硬化不稳定进程。这一效应可能是通过核转录因子途径实现的。对这些蛋白表达以及核转录因子途径进行干预有可能对动脉粥样硬化的转归产生积极的影响^[3]。

二、纤维蛋白原与动脉粥样硬化的关系

如上文所示,Fg通过各种途径参与动脉粥样硬化的形成及发展。Koenig等^[4]认为,Fg是凝血酶的基物,并在凝血级联反应中起主要作用;它是介导血小板聚集的基础物质;它可损伤血管内皮细胞功能,并促进血管平滑肌细胞增殖和迁移;它能促进纤溶酶与其受体的结合,并最终形成急性期蛋白^[4]。Mauriello等^[5]通过对71例首次短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack,TIA)患者进行颈动脉内膜剥脱术并行病理活检后发现,高Fg患者的粥样硬化斑块以大量炎症细胞浸润为主要特征,包括巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞及血管内皮细胞。更重要的是,Fg水平越高,动脉粥样硬化斑块帽越薄,斑块也越容易破裂,从而导致栓塞。为此他们得出结论:在组织形态学上,与其它危险因素相比,高Fg血症与粥样斑块脱落引起栓塞有显著促进意义。对于高Fg血症患者,即使动脉硬化不严重,也可能通过外科干预(主要指颈动脉内膜剥脱术)获得更大益处^[5]。2009年Corrado等^[6]对近年来的实验室研究进行回顾性研究,发现Fg是脑梗、心血管病及心脑血管死亡的独立危险因素。Fg在早期斑块形成并侵入血管壁中起作用,并通过血小板激活、内皮损伤及黏附在血栓形成中起中心作用。它是栓子形成的基底物,凝血的终点,并可形成高凝状态,增加血液黏滞度。Fg升高与心、脑血管意外密切相关^[6]。

Sabeti等^[7]对1268例过去12个月内未发生任何脑血管事件的患者进行前瞻性研究发现,血浆Fg水平升高提示炎症活动,与动脉粥样硬化病灶的进展显著

相关,且早于其他炎症指标(如超敏C反应蛋白)出现。尽管在校正其他炎症指标后,这种相关性有所降低,却在一定程度上提示Fg在粥样硬化发展过程中亦发挥着不可忽视的作用。Maresca等^[8]在1999年对1984年至1998年22项临床试验、共63 736例入选对象进行了分析,得出结论:高Fg水平无论对健康人群或者高危因素人群都是个独立危险因素,可显著升高人群患心血管疾病的风险。在进行亚组分析时还发现,Fg在心肌缺血及脑血管缺血之间也起了主要联系。在心、脑血管病二级预防相关研究中,Fg水平可以将未来是否发生心、脑血管病的预测效度提高8%。

三、纤维蛋白原与缺血性卒中的关系

缺血性卒中的主要原因是动脉粥样硬化。其特征性病改变是血管内膜粥样硬化斑块形成及动脉壁硬化。病变可累及全身大、中型动脉,以主动脉、冠状动脉及颈动脉最为明显^[9]。

Kofoed等^[10]对10 975例入选对象进行为期6年的跟踪随访研究,研究结果表明,Fg升高可预测缺血性卒中,尤其在青、中年男性人群(20~65岁)。这可能归因于对动脉粥样硬化的反应。在这个年龄段中男性比女性更多粥样硬化。在老年患者(>65岁)因出现了高血压、糖尿病等其他混杂因素,因此Fg的预测作用反而不如青、中年者凸显。Fg更容易出现在进展性、静息性粥样斑块中,而不是在易损斑块中。根据2006年Canseco-Avila等^[11]调查示,有足够证据强烈提示Fg为强的、持续而独立的心、脑血管病危险因素,与传统的危险因素(年龄、吸烟、糖尿病、基因多态性等)相当。循证医学证据也表明,Fg与健康中年人群中心血管病、脑卒中及其他血管性、非血管性病死率有中等强度关系。Fg水平每升高1g/L,这些事件的风险增加接近1倍。因其可通过生活方式干预获得改善,因此更需得到关注^[12]。除了对初发缺血性卒中有预测作用外,Fg对TIA及缺血性脑卒中的复发亦是独立的危险因素,而且与脑梗死面积相关^[5,13]。Rothwell等^[14]对英国、荷兰及牛津大学共5113例TIA患者的Fg与二级预防关系研究发现,在TIA或轻微脑卒中患者中,血浆Fg浓度与脑卒中复发之间存在线性关系。除此之外,Fg与缺血性卒中后功能恢复的关系在最近的研究中也得到阐述。Del Zoppo等^[15]将“Ancrod(安克洛酶,一种降纤制剂)治疗卒中试验,STAT”和“欧洲Ancrod治疗卒中试验(ESTAT)”提供的数据进行多因素回归分析,得出结论:Fg水平与缺血性卒中后患者功能预后具有显著关系。Fg浓度越高,其功能恢复越差,即使校正了初次发病严重程度及年龄等混杂因素结果亦如此。因此在预防、治疗急性缺血性卒中策略里,降纤治疗尤为重要。

四、缺血性卒中的抗纤治疗

降纤策略主要从减少合成、抑制活性及促进清除3个途径着手。目前常用的

降纤制剂有安克洛酶(Ancrod)、巴曲酶、Calobin、Gyroxin 和蚓激酶。前四种均为蛇毒类凝血酶,通过以下途径起作用:(1)切下纤维蛋白原的 Aa 链末端而降解纤维蛋白原,抑制血栓形成;(2)通过促进组织型纤溶酶原激活剂释放,降低血纤溶酶原激活物抑制剂的活性,增加活性纤维蛋白溶酶,活化 C 蛋白,增加纤维蛋白原降解,增强纤溶活性;(3)改变血流动力学,降低血黏度,抑制红细胞聚集、沉降,增强红细胞的血管通透性及变形能力,使血液流动性增强,防止血栓形成的增大;(4)消耗血栓形成所需要的底物而起到抗凝作用;(5)抑制中性粒细胞的趋化作用,影响脑缺血后的炎症反应^[16]。美国和加拿大共 48 家医院耗时 5 年,共纳入 2613 例患者进行了多中心、随机、双盲、对照试验(STAT),并在 2000 年发表其结果:安克洛酶在急性缺血性卒中治疗中有着良好的效益-风险比,其有效性及安全性理论上而言得益于它可以有效降纤,其有效时间窗为 3 h 或者 6 h 内^[17]。Levy 等^[18]2009 年对 STAT 等前人研究数据基础上进行亚组分析后发表其结论为:更大剂量(>30 mg/dl)以及在发病 9 h 时间窗内使用安克洛酶可能会有更大受益,还可以降低症状性颅内出血的发生率^[18]。国内试验常用的降纤酶以巴曲酶(东菱迪夫)为主要代表。1998 年至 1999 年全国降纤酶临床再评价研究协作组在 41 家三级甲等医院进行了多中心研究,应用国产降纤酶进行急性缺血性卒中治疗,纳入样本量 2244 例。研究结果显示降纤酶可有效降低患者 Fg 水平,改善功能恢复,降低 1 年脑梗死再发率^[19]。在 2005 年发表的第二阶段报告通过改变降纤酶剂量及应用时间窗观察其有效性及安全性。结果显示,降纤酶应用越早,益处越大,但发生颅内出血的风险亦更高。颅内出血风险与血浆 Fg 水平相关,尤其当 Fg 水平小于或等于 130 mg/dl 时^[20]。Guo 等^[21]对 1994 年至 2005 年国内相关文献进行了荟萃分析后认为,降纤治疗在抗凝中起一定作用,它或许可以缓解卒中进展,并防止卒中复发^[21]。这无疑为降纤治疗在急性缺血性卒中治疗中的作用提供了有力的循证医学证据。

然而,也有部分临床研究对降纤治疗的有效性安全性提出了不同意见。继上文提到的对降纤治疗持乐观态度的 STAT 试验后,2006 年 Hennerici 主持的 ESTAT 试验则提出了反对观点。该试验纳入了 1222 例急性缺血性卒中患者,在发病 6 h 内予以安克洛酶降纤治疗,以 3 个月后的 BI 指数(Barthel index)为主要评价指标进行功能恢复评估,同时记录颅内出血事件。结果表明,实验组 3 个月后的功能恢复并不比安慰组好,急性缺血性卒中患者发病超过 3 h 不建议应用安克洛酶^[22]。在 ESTAT 研究结果揭露前,英国 Cochrane 中心提供的一项荟萃分析也持不确定意见。这项荟萃分析对 1980 年至 2002 年内在全世界主流数据库共 2926 例患者参与的临床试验进行分析后得出结论:降纤治疗或许是有前景的,但仍需更多数据的支持^[23]。而在 2009 年最新的关于安克洛酶研究中,Levy 等^[24]

对发病6 h内的急性缺血性卒中患者应用了安克洛酶,以3个月后改良 Rankin 评分(mRS)为主要评价指标。与安慰剂相比,发病6 h内静脉滴注安洛克酶并没有改善预后,即使成功达到降纤目的,却可能加大出血倾向^[24]。

正因为这些试验结论不一,2007年美国心脏病协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)、2008年欧洲卒中组织发表的成人急性缺血性卒中早期治疗指南均未提供降纤制剂的应用建议。尽管如此,中华医学会神经病学分会脑血管病学组所制定的《2010缺血性卒中诊治指南》仍然提出建议:对不适合溶栓并经过严格筛选的脑梗死患者,特别是高纤维蛋白原血症患者,可选用降纤治疗(Ⅱ级推荐,B级证据)^[25]。

五、小结

综上所述,Fg在急性缺血性卒中患者动脉粥样硬化乃至缺血性脑卒中的发生、发展等环节中扮演着重要的角色。将Fg水平降低至一定程度对预防急性脑梗死的发生、改善功能恢复及防止复发均有重要意义。但是,从目前国内外有关研究结果来看,降纤治疗仍存在着较大的未知领域和不确定性,如使用的剂型、剂量、使用时间窗、维持时间、维持水平等。这意味着需要更多设计严谨的多中心、大样本、双盲、随机、对照试验,以求获得更多客观数据,为降纤治疗在急性缺血性卒中的治疗策略提供有效临床证据。

参 考 文 献

- 1 Sans E, Delachanal E, Duperray A. Analysis of the roles of ICAM-1 in neutrophil transmigration using a reconstituted mammalian cell expression model: implication of ICAM-1 cytoplasmic domain and Rho-dependent signaling pathway. *J Immunol*, 2001, 166(1):544-551.
- 2 Cao YJ, Wang YM, Zhang J, et al. The effects of antiplatelet agents on platelet-leukocyte aggregations in patients with acute cerebral infarction. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 27(2):233-238.
- 3 刘春风. 血浆纤维蛋白原与动脉粥样硬化:值得关注的缺血性卒中治疗靶点. *中国卒中杂志*, 2009, 4(8):617-620.
- 4 Koening W. Fibrinogen in cardiovascular disease; an update. *Thromb Haemost*, 2003, 89(4):601-609.
- 5 Mauriello A, Sangiorgi G, Palmieri G, et al. Hyperfibrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks. *Circulation*, 2000, 101(7):744-750.
- 6 Corrado E, Rizzo M, Coppola G, et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(1):1-11.
- 7 Sabeti S, Exner M, Mlekusch W, et al. Prognostic impact of fibrinogen in carotid atherosclerosis: nonspecific indicator of inflammation or independent predictor of disease progression? *Stroke*, 2005, 36(7):1400-1404.
- 8 Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, et al. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19(6):1368-1377.
- 9 胡凡, 王卫真, 冯莉莉. 急性脑梗死患者纤维蛋白原水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2010, 4(4):241-245.
- 10 Kofoed SC, Wittrup HH, Sillesen H, et al. Fibrinogen predicts ischaemic stroke and advanced atherosclerosis but not echolucent, rupture-prone carotid plaques: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*, 2003, 24(6):567-576.

- 11 Canseco-Avila LM, Jerjes-Sanchez C, Ortiz-Lopez R, et al. Fibrinogen. Cardiovascular risk factor or marker? Arch Cardiol Mex, 2006, 76(Suppl 4): S158-172.
- 12 Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA, 2005, 294(14): 1799-1809.
- 13 Kang DW, Yoo SH, Chun S, et al. Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischemic stroke. Stroke, 2009, 40(5): 1653-1658.
- 14 Rothwell PM, Howard SC, Power DA, et al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. Stroke, 2004, 35(10): 2300-305.
- 15 del Zoppo GJ, Levy DE, Wasiewski WW, et al. Hyperfibrinogenemia and functional outcome from acute ischemic stroke. Stroke, 2009, 40(5): 1687-1691.
- 16 高晶, 刘秀琴, 郭玉璞. 降纤制剂的研究和临床应用新进展. 中华神经科杂志, 2001, 34(5): 305-307.
- 17 Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, et al. Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT study: a randomized controlled trial. Stroke Treatment with Ancrod Trial. JAMA, 2000, 283(18): 2395-2403.
- 18 Levy DE, Trammel J, Wasiewski WW. Ancrod for acute ischemic stroke: a new dosing regimen derived from analysis of prior ancrod stroke studies. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2009, 18(1): 23-27.
- 19 全国降纤酶临床再评价研究协作组. 降纤酶治疗急性脑梗死临床再评价. 中华神经科杂志, 2000, 33(5): 263-267.
- 20 全国降纤酶临床再评价研究协作组. 降纤酶治疗急性脑梗死临床再评价(II). 中华神经科杂志, 2005, 38(1): 11-16.
- 21 Guo Y, Zuo YF, Wang QZ, et al. Meta-analysis of defibrase in treatment of acute cerebral infarction. Chin Med J (Engl), 2006, 119(8): 662-668.
- 22 Hennerici MG, Kay R, Bogousslavsky J, et al. Intravenous ancrod for acute ischaemic stroke in the European Stroke Treatment with Ancrod Trial: a randomised controlled trial. Lancet, 2006, 368(9550): 1871-1878.
- 23 Liu M, Counsell C, Zhao XL, et al. Fibrinogen depleting agents for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev, 2003, (3): CD000091.
- 24 Levy DE, del Zoppo GJ, Demaerschalk BM, et al. Ancrod in acute ischemic stroke: results of 500 subjects beginning treatment within 6 hours of stroke onset in the ancrod stroke program. Stroke, 2009, 40(12): 3796-803.
- 25 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 2010 缺血性卒中诊治指南. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 1-8.

(收稿日期: 2011-01-24)

(本文编辑: 李建伟)

郑伟城, 肖卫民. 缺血性卒中患者纤维蛋白原与动脉粥样硬化的相关性研究进展[J/CD]. 中华脑血管病杂志: 电子版, 2011, 5(4): 316-321.