血小板参数与颈动脉粥样硬化性脑梗死关系的研究进展

Research advance on relationship between platelet parameters and carotid atherosclerotic cerebral infarction

刘耀¹, 吴佳琳², 李晓波³

(1. 扬州大学医学院, 江苏 扬州, 225001; 2. 大连医科大学, 辽宁 大连, 116044;

3. 江苏省苏北人民医院, 江苏 扬州, 225001)

关键词: 血小板参数; 动脉粥样硬化; 脑梗死; 预后

中图分类号: R 743.33 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)08-075-03 DOI: 10.7619/jcmp.201908021

脑梗死又称缺血性脑卒中,是指不同原因导致脑部血液供应不足,促使脑组织坏死,而出现相应神经功能缺损的一类临床综合征。治疗脑梗死有时间窗限制,故早期发现脑梗死尤为重要,但是部分脑梗死患者发病早期无明显症状,而且影像学检查未见异常,导致病情判断困难,错失最佳治疗时机。脑梗死发生前、急性期及恢复期血小板参数均有明显变化。另外,脑梗死发病后24 h内血小板超微结构显著改变,发病后2周血小板超微结构明显恢复,由此可见,脑梗死的急性期血小板形态呈现明显动态变化。同时,血小板变化程度与脑梗死病变大小呈正相关。故血小板参数可作为诊断脑梗死及评估病重程度、预后的重要客观指标。本研究就血小板参数与颈动脉粥样硬化性脑梗死关系的研究进展总结如下。

1 血小板参数

血小板是从骨髓成熟的巨核细胞胞浆脱落下来的胞质,细胞膜完整,无细胞核,体积较小,直径为2~4 μm,呈双凸圆盘状。巨核细胞虽然仅占骨髓有核细胞总数的0.05%,但其产生的血小板在出血凝血过程中起到非常关键的作用。血小板参数包括平均血小板体积(MPV)、血小板数(PLT)、血小板分布宽度(PDW)、血小板压积(PCT)、大型血小板比率(P-LCR)等。MPV反映血小板代谢、活化程度、凝聚情况,代表机体中血小板功能状态和寿命。VAROLE等^[1-2]发现,随着MPV升高,血小板活性随之增强,相比于正常大小和小体积的血小板,其与胶原聚合更加迅速,促使血栓素A₂产生增多,更多的糖蛋白Ib及

IIb/IIIa受体得以表达。另外大体积血小板含有糖原等颗粒,能迅速聚合更多的二磷酸腺苷,并且对前列腺素的聚集作用较为敏感,可引起血小板聚集性增强,易形成血栓^[3-4]。体积大的血小板最先开始聚集,聚集的速度也较体积小的血小板快^[5]。当巨核细胞生成血小板旺盛、血小板年龄较小或是破坏增加、血小板功能亢进以及有出血倾向疾病者时,MPV可以增大,反之MPV可以缩小^[6]。MPV、PDW等血小板参数与美国国立卫生研究院卒中量表评分呈正相关,随着神经功能缺损程度的加重,血小板参数变化愈发明显^[7]。

2 血小板与颈动脉粥样硬化

动脉粥样硬化包含血液黏度增加、血管内中膜增厚、粥样斑块形成、血管重塑、斑块破裂等过程,导致血管堵塞,从而产生严重狭窄^[8]。内膜中层厚度(IMT)是指管腔内膜交界面到中膜和外膜交界之间的垂直距离。IMT < 1 mm表示正常,1~1.2 mm为内膜增厚, > 1.2 mm表示斑块形成。依据斑块回声特点分为稳定斑块和不稳定斑块。IMT除了与年龄、男性、吸烟、收缩压、尿酸呈正相关^[9],还与PLT呈负相关,与MPV呈正相关^[10]。AUKRUST P等^[11]通过对斑块组与内膜增厚组的比较研究发现,两者的MCV差异无统计学意义,但内膜增厚组的MPV、RDW、PLT均显著低于斑块组,两者差异均有统计学意义。稳定斑块组MPV、PLT均显著低于不稳定斑块组。血小板参数在一定程度上能够体现血液黏度,而血液黏度的明显增加往往是粥样硬化的重要表征,故可通过监测血小板参数的变化来评估动脉粥样硬

化^[12]。活化血小板产生的 5-羟色胺可加速血小板聚集,促使血管平滑肌细胞收缩和增生,并可以通过与白细胞、内皮细胞、异型细胞间的作用,诱发动脉粥样硬化^[13-14]。故有可能将血小板相关参数纳入疾病诊断标准,判断颈动脉病变程度。血液流变异常改变亦与动脉粥样硬化的产生与发展密切相关^[15]。有研究^[16]证明,MPV 可在一定程度上替代颈动脉粥样硬化程度而作为评估颈动脉狭窄情况的指标,MPV 是颈动脉粥样硬化的重要危险因素,颈动脉粥样硬化的产生风险与 MPV 呈正相关^[17]。除此之外,PDW 与颈动脉狭窄程度关系密切,PDW 在颈动脉狭窄人群中增高,表明 PDW 是导致颈动脉狭窄的独立危险因素^[18]。另外,国内外研究^[19-20]表明,MPV 数值的大小可作为推测有无颈动脉粥样硬化的依据,但其敏感性和特异性尚待进一步研究。血栓形成是导致脑梗死的原因之一,其形成伴随着大量血小板的消耗,通过反馈性调节机制,使骨髓产生更多的血小板并释放进入血液,由于血小板含有较多致密颗粒、酶及活性蛋白,可促使胶原和凝血酶加快诱导血小板聚集,从而导致血栓形成。血小板通过释放适量的细胞因子使血管内皮保持完整,但释放过量将增强血栓活动及心脑血管患病风险。血小板活化是血栓形成的病理变化之一。MPV 与动脉粥样硬化的发生发展密切相关,其作用机制为:① MPV 越高的血小板,与肾上腺素、ADP 等激活血小板的物质结合越快,从而产生更多的血管活性因子及促进凝血的物质,同时表达更多的黏附分子,缩短止血时间,增大栓塞事件的发生率。② MPV 越大,血小板产生的血栓素 A₂ 及表达的 IIIa、IIb 受体等糖蛋白受体就越多,趋化、黏附和聚集功能越强。并且,血小板体积越大,血小板因子 4、P 选择素等活性因子释放越多,从而加重血管内皮细胞损伤和炎症反应,进而促进动脉粥样硬化进展和血栓形成。③ MPV 大的患者常患有高血压病、糖尿病、血脂异常等疾病,将增强血管内皮细胞损伤程度,导致白细胞介素分泌过多,刺激骨髓造血细胞产生更多大体积的血小板,进而加重血栓形成,提高缺血事件的发生风险。另外,缺血组织也可产生上述细胞因子,进一步促使更多的大体积血小板生成,导致恶性循环。④ 大体积血小板多以网状形式存在,将减弱抗血小板药物的疗效,进一步增加血栓形成风险^[21]。

3 血小板与脑梗死

脑梗死发病前,动脉粥样硬化斑带受损处的病理改变已激活了血小板变化,导致血小板遭受损害,进而产生并释放更多的大体积血小板。血小板数量的变化也可能在梗塞前就已经存在。研究^[22]表明在脑梗死发生前,MPV 增加,卒中风险也相应增加,因此 MPV、P-LCR 也可预测血栓前状态和易栓症。脑梗死发生时,血小板高度活化,梗死范围越大,血小板活化水平越高^[23-25],且急性期活化程度高于恢复期,急性期和恢复期病理基础一直存在,血小板数月已达到快速转换平衡,而体积增大一直存在^[26]。随着脑卒中进行性加重,PLT 会被消耗,血小板计数降低从而导致 MPV、PDW 持续升高。故而 PDW/MPV 能说明血小板活化程度。脑梗死发病 6 h 就可见血小板膜糖蛋白-140(GMP140)增高,第 3 天达到最高水平,以后逐渐降低^[27]。脑梗塞急性期的 MPV 增加将促使全血黏度升高,减弱红细胞携氧及变形能力,降低细胞膜的流动性,减少表面负电荷,从而增加红细胞聚集能力,组织灌流量进一步减少,甚至导致微循环障碍,显著增加脑梗死形成风险。在脑梗死发病前,大体积血小板已经释放至周围血液循环中,并且炎症因子的增加将使血小板活化因子进一步释放,从而导致脑梗死发病 24 h 内血液内 PDW、MPV 等血小板参数升高,血栓形成速度加快,颈动脉内膜厚度显著增加^[28]。起病后 48 h MPV 明显增大,6 个月时仍然大于正常对照组,急性期和恢复期比较无显著差异^[29]。MPV 增大可能是由于脑梗死患者消耗大量的血小板,MPV 反应性增大所致。另有研究^[30]认为,MPV 的增大可能有助于卒中的发生,而不仅仅是急性卒中本身的一种后果。

4 展望

通过分析研究不难得出,MPV 既可以预测脑梗死的发生,判定病情的严重程度,也可评估心脑血管疾病的预后。另外,MPV 成本低廉,检测方便,各级医院均可展开,故 MPV 在脑梗死诊断及预后中具有广阔的应用前景。动态监测脑梗死患者的 MPV,可以掌握脑梗死患者的血小板的活化情况,及时有效调整用药方案,从而改善脑梗死预后。急性脑梗死患者血液循环中的 MPV 水平与颈动脉硬化狭窄程度呈正相关,但目前关于血小

板参数与大脑中动脉及其他颅内血管狭窄的关系研究成果鲜有报道,尚有待进一步研究。

参考文献

- [1] Varol E, Akcay S, Icli A, et al. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2010, 45(1): 67-72.
- [2] 刘远智, 黄春秀. 急性脑梗死患者血小板活化状态及参数的变化及临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(9): 1673-1675.
- [3] Lu Wei, Xu Dong, Tu Ranran et al. Morphology of platelet Golgi apparatus and their significance after acute cerebral infarction[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8: 2134-2143.
- [4] 童巧文, 童郁, 张荷慧, 等. 血小板微颗粒水平与颈动脉粥样硬化的关系研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(31): 3822-3825.
- [5] 刘斌, 靳振明. 血小板参数与脑梗死患者颈动脉狭窄的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(15): 1386-1387, 1390.
- [6] Bessman J D. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume[J]. *American Journal of Hematology*, 2010, 16(2): 161-170.
- [7] 梅炳银, 舒志刚, 张阳. 急性进展性脑梗死患者神经功能缺损与血小板参数变化的关系[J]. *血栓与止血学*, 2016, 22(4): 412-414.
- [8] 何慧, 张韶君, 秦洁, 等. 普罗布考联合阿托伐他汀对糖尿病动脉粥样硬化大鼠氧化应激水平的影响[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(2): 220-222.
- [9] Lombardo A, Biasucci L M, Lanza G A, et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability[J]. *Circulation*, 2004, 25(25): 3158-3163.
- [10] Welch C L. Beyond genome-wide association studies: the usefulness of mouse genetics in understanding the complex etiology of atherosclerosis[J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2012, 2(2): 207-215.
- [11] Järemo P, Eriksson-Franzen M, Milovanovic M. Platelets, gender and acute cerebral infarction[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 267-273.
- [12] 陈煜, 李剑. 血小板致动脉粥样硬化斑块形成的相关研究[J]. *国际心血管病杂志*, 2010, 37(6): 357-360.
- [13] Ayer M, Menken Í, Yamak M, et al. The Impact of Mean Platelet Volume (MPV) and JAK-2 Mutation on Thrombosis in Chronic Myeloproliferative Diseases[J]. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion*, 2017, 33(2): 1-7.
- [14] 秦合伟, 刘萍. 血小板活化与动脉粥样硬化病变相关性的研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2013, 11(8): 612-614.
- [15] Jennings, Lisa K. Mechanisms of platelet activation; Need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis[J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2009, 102(2): 248-257.
- [16] 刘茂春, 郑晓梅, 普娟. 急性脑梗死患者外周血平均血小板体积与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2018(3): 146-149.
- [17] 施雪英, 袁良津, 石力, 等. 血小板平均体积和纤维蛋白原水平变化与脑梗死患者颈动脉硬化性的相关性[J]. *中风与神经疾病*, 2011, 28(4): 324-326.
- [18] Gasparyan A Y, Aiyvazyan L, Mikhailidis D P, et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2011, 17(1): 47-58.
- [19] YILMAZMB, CIHANG, GURAYY, et al. Role of mean platelet volume in triagging acute coronary syndromes[J]. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2008, 1(1): 49-54.
- [20] 李东海. 脑梗死患者 MPV、Fg 水平与颈动脉粥样硬化相关性分析[J]. *临床医学工程*, 2014, 21(2): 181-182.
- [21] 张艳. P2Y₁₂受体自发激活及 Gi 和 G12/13 通路在血小板激活和血栓形成中的作用[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [22] Bath P, Algert C, Chapman N, et al. Association of Mean Platelet Volume With Risk of Stroke Among 3134 Individuals With History of Cerebrovascular Disease[J]. *Stroke: a journal of cerebral circulation*, 2004, 35(3): 622-628.
- [23] 石磊. 急性脑梗死病情程度与血小板活化、聚集状态的相关性及临床意义[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(3): 24-25.
- [24] 沈明强, 石冬敏, 程庆璋. 急性脑梗死患者的血小板活化、聚集状态及其临床意义[J]. *临床神经病学杂志*, 2013, 26(2): 105-107.
- [25] 郭运芬. 脑梗死患者血小板参数凝血功能和血液流变学指标检测的临床价值[J]. *山西医药杂志*, 2015, 44(3): 257-259.
- [26] 周红, 施咏梅, 刘韶华. 脑梗死患者血小板活化状态及血小板参数的研究[J]. *东南大学学报: 医学版*, 2005, 24(5): 334-336.
- [27] 徐继扬, 马莉, 汪中强. 急性脑梗死患者血小板膜糖蛋白变化的临床意义[J]. *临床神经病学杂志*, 2007, 20(1): 59-60.
- [28] 朱玲, 吴琳娜, 伍晓梅, 等. 脑梗死患者血常规检测结果与颈动脉病变程度相关性分析[J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2018, 19(3): 358-361.
- [29] Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, et al. Is Elevated Mean Platelet Volume Associated With a Worse Outcome in Patients With Acute Ischemic[J]. *Stroke: a journal of cerebral circulation*, 2004, 35(7): 1688-91.
- [30] 谭天侠. 脑梗塞患者血小板形态的动态变化及临床意义[J]. *国际医药卫生导报*, 2004, 10(12): 7-8.