

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 16. 028

血浆 vWF 水平与颈动脉狭窄患者血流微栓子信号的关系

赖祯平¹, 李智生², 韦云耀³, 李 迁⁴

(四川省巴中市中心医院:1. 心血管内科;2. 神经内科;3. 心血管内科;4. 放射科 636000)

摘 要:目的 探讨有症状性和无症状性颈动脉狭窄患者血浆血管性血友病内皮因子(vWF)与其微栓子信号(MES)的关系。方法 选择 2015 年 1 月和 2017 年 6 月住院与门诊颈动脉狭窄患者 60 例作为研究对象,其中有症状性颈动脉狭窄患者 32 例与无症状患者 28 例。检测所纳入对象的血浆血管性血友病因子抗原(vWF:Ag)和 vWF:Ag II 水平,评价颈动脉狭窄程度和斑块,经颅多普勒检测颅内血流微栓子。结果 两组患者的血浆 vWF:Ag、vWF:Ag II 和 vWF:Ag/vWF:Ag II 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。有症状组检出 MES 阳性的比例高于无症状组,差异有统计学意义($P<0.05$);MES 阴性的患者比例低于无症状组(54.5% vs. 88.0%, $P=0.034$)。MES 阴性的有症状患者其血浆 vWF:Ag、vWF:Ag II 和 vWF:Ag/vWF:Ag II 水平显著高于 MES 阴性的无症状颈动脉狭窄患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。单纯服用阿司匹林和颈动脉狭窄程度 $>70\%$ 的 2 个亚组中,有症状患者的血浆 vWF:Ag、vWF:Ag II 水平显著高于无症状患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 血浆 vWF:Ag II 因子可能是颈动脉狭窄内皮功能激活与损害的早期敏感指标,特别是对于 MES 阴性的无症状患者,具有更重要的意义。

关键词:颈动脉狭窄; 微栓子; 内皮功能; 血管性血友病因子抗原

中图分类号:R743.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2455-04

Relationship between plasma von Willebrand factor antigen level and intracranial blood flow microemboli signal in patients with carotid artery stenosis

LAI Zhenping¹, LI Zhisheng², WEI Yunyao³, LI Qian⁴

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Neurology; 3. Department of Cardiology; 4. Department of Radiology, Bazhong Central Hospital, Bazhong, Sichuan 636000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between von Willebrand factor (vWF) and microemboli status(MES) in patients with symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. **Methods** Totally 60 inpatient and outpatients from January 2015 to June 2017 with carotid artery stenosis (28 asymptomatic, 32 early symptomatic patients) were included. Plasma vWF antigen (vWF:Ag) and vWF:Ag II were detected, carotid stenosis and plaque were evaluated, and intracranial and extracranial blood flow microemboli were detected by Doppler. **Results** There was no significant difference between two groups in terms of plasma vWF:Ag, vWF:Ag II and vWF:Ag/vWF:Ag II ($P>0.05$). The proportion of MES positive in symptomatic group tend to be higher than that in asymptomatic group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); while the proportion of MES-negative patients were lower in asymptomatic group (54.5% vs. 88.0%, $P=0.034$). Compared with asymptomatic MES-negative patients, symptomatic MES-positive patients had higher plasma vWF:Ag, vWF:Ag II and vWF:Ag/vWF:Ag II levels, the differences were statistically significant ($P<0.05$). In the two subgroups of taking aspirin and the degree of carotid stenosis higher than 70%, plasma vWF:Ag, vWF:Ag II levels in symptomatic patients were significantly higher than that in asymptomatic patients ($P<0.05$). **Conclusion** Plasma vWF:Ag II maybe an early sensitive indicator of endothelial function activation and damage in patients with carotid stenosis, especially for asymptomatic patients with negative MES.

Key words: carotid artery stenosis; microemboli; endothelial function; von Willebrand factor antigen

伴随着人口的老龄化及血管超声的广泛使用,研究发现,颈动脉狭窄的发病率明显上升,有学者认为颈动脉狭窄患者其颈部动脉斑块的形成与破裂是缺血性脑卒中的重要原因之一^[1-2],其中狭窄管腔中的

粥样斑块脱落形成血流中的栓子信号可导致颅内动脉栓塞,而经颅多普勒超声是目前唯一的可以实时监测到微栓子信号(MES)的工具^[3-4]。

目前普遍认为,微栓子主要来自动脉粥样硬化斑

块脱落,大动脉近端分叉处长期受血流剪切力影响,易使血管内膜损伤,内皮下胶原蛋白直接暴露于血流中可吸附血小板及纤维蛋白原形成新的微血栓,内皮功能障碍是动脉粥样硬化性血栓形成的早期病理改变^[5-6]。血管性血友病因子抗原Ⅱ(vWF:AgⅡ)是血管内皮细胞分泌的一种多聚体糖蛋白,经肽酶裂解形成 vWF:Ag,二者直接介导了血小板黏附聚集于损伤的内皮细胞,以及促进随后的凝血反应和血栓形成,成为反映内皮细胞活化和功能受伤的重要指标^[7]。既往研究表明,血浆血管性血友病因子(vWF)水平在短暂性脑缺血发作(TIA)或缺血性脑卒中患者的早期和晚期阶段显著升高^[8],鲜有研究报道血浆 vWF 水平在无症状或症状性颈动脉狭窄患者微栓子形成中的临床意义。本研究旨在探讨血浆 vWF 水平与颈动脉狭窄患者颅内血流 MES 的相关关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2015 年 1 月和 2017 年 6 月住院与门诊颈内动脉狭窄患者 60 例作为研究对象。纳入标准:年龄>18 岁;无症状或症状性中度或重度颈内动脉狭窄或颈动脉闭塞的患者;患者均采用多普勒超声确诊。排除标准:合并活动性感染、炎症或肿瘤;血小板计数 $<120\times 10^9/L$ 或血小板计数 $>450\times 10^9/L$;心肌梗死、肺栓塞、深静脉血栓形成或前 3 个月内进行大手术;既往有颅内出血或凝血体质;持续不稳定冠状动脉和外周动脉疾病;肾损伤;2 周内服用非甾体抗炎药物但除外阿司匹林;入组 3 个月内检查发现潜在的心源性血栓风险,或者症状、体征、神经影像学证据提示存在颈动脉系统以外血管相关的急性脑梗死。根据患者有无明确颈动脉狭窄相关症状分为两组:(1)无症状组,仅纳入无明确颈动脉狭窄相关症状的患者,即既往 3 年内无明确颈内动脉血供区域相关的 TIA 或缺血性脑卒中病史;(2)有症状组,仅纳入入组前 12 周内患有颈内动脉血供区域相关的 TIA 或缺血性卒中的患者,颈动脉闭塞的患者仅纳入可以除外其他原因所致的颈动脉 TIA 或脑卒中。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉超声检查 采用 IU22 彩色多普勒超声诊断仪(荷兰飞利浦公司,探头频率为 7.5 MHz)分别纵向及横向探查颈总动脉、颈动脉分叉处以及颈内动脉起始段,沿血管长轴测量内-中膜厚度(IMT)、管腔狭窄程度及斑块性质。IMT >1.2 mm 为斑块形成。根据斑块回声分为软斑、硬斑和混合斑块。动脉狭窄率 $[(1-\text{残留血管截面积}/\text{血管的截面积})\times 100\%]<50\%$ 为轻度狭窄; $50\%\sim<70\%$ 为中度狭窄; $\geq 70\%$ 为重度狭窄。

1.2.2 经颅多普勒微栓子检测 据文献^[1,11]所述

方法,采用 EME TC 2020 型 Pioneer Version 2.10 检测系统,频率为 2 MHz 双深度脉冲探头。MES 阈值为 5 dB,检测时间 30 min。检测时操作者始终监视显示屏,实时记录栓子信号,并在检测结束后,对照分析自动检测系统记录。采用 1995 年第九届国际脑血流动力学会议制定的 MES 阳性识别标准:(1)短时程(0.01~0.02 s);(2)高强度(高于背景血流强度 3 dB 以上);(3)单向性是栓子信号重要而必备的特征;(4)随机出现在心动周期的任何一点;(5)栓子在通过取样容积时可能改变血流速度;(6)伴有和谐的哨声或鸟鸣声。以在线状态下有经验医生的人工判断为 MES 识别的金标准。

1.2.3 血浆 vWF:Ag 和 vWF:AgⅡ的检测 所有对象均清晨空腹抽取静脉血 3 mL,肝素抗凝,采血时间与经颅多普勒微栓子检测相差不超过 24 h,将血浆完全去除血小板处理,立即以 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温保存待用。采用 vWF:Ag 和 vWF:AgⅡ的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(美国 R&D 公司),参照说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 对数据进行分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征 研究分别纳入无症状(28 例)与症状性颈动脉狭窄(32 例)患者,两组患者的年龄分别为 (67.8 ± 9.3) 、 (67.6 ± 9.8) 岁,两组比较,差异无统计学意义($P=0.879$)。其他临床资料的比较见表 1。

2.2 两组患者血浆 vWF:Ag 和 vWF:AgⅡ水平比较 无症状组和有症状组 vWF:Ag 水平分别为 (15.7 ± 3.0) 、 (17.3 ± 4.1) U/mL,差异无统计学意义($P=0.092$)。两组 vWF:Ag/vWF:AgⅡ分别为 1.92 ± 0.79 、 1.62 ± 0.63 ,差异无统计学意义($P=0.100$)。但有症状组患者血浆 vWF:AgⅡ水平 $[(11.6\pm 2.6)\text{ U/mL}]$ 高于无症状组 $[(9.0\pm 2.3)\text{ U/mL}]$,差异有统计学意义($P<0.001$)。有症状组检出 MES 阳性的比例高于无症状组,差异有统计学意义($12.0\%\text{ vs. }45.5\%,P=0.047$);但 MES 阳性的有症状与无症状患者比较,两组之间在血浆 vWF:Ag、vWF:AgⅡ和 vWF:Ag/vWF:AgⅡ等方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。MES 阴性的无症状患者和有症状患者血浆 vWF:Ag 水平分别为 (15.0 ± 2.2) 、 (17.0 ± 3.7) U/mL,差异有统计学意义($P=0.028$);两组患者 vWF:AgⅡ水平分别为 (9.0 ± 2.5) 、 (11.6 ± 2.8) U/mL,差异有统计学意义($P=0.002$)。两组 vWF:Ag/vWF:AgⅡ分别为 1.87 ± 0.81 、 1.59 ± 0.69 ,但差异无统计学意义($P=0.206$)。

2.3 亚组分析 对单纯服用阿司匹林和重度颈动脉狭窄的有症状和无症状患者分别分析,结果显示,单纯服用阿司匹林有症状患者血浆 vWF:Ag II 水平显著高于无症状患者,差异有统计学意义($P=0.010$);单纯服用阿司匹林有症状患者和无症状患者 vWF:Ag 水平、vWF:Ag/vWF:Ag II 比较,差异均无统计学

意义($P>0.05$)。重度颈动脉狭窄的有症状患者 vWF:Ag II 显著高于无症状患者,有症状患者 vWF:Ag/vWF:Ag II 显著低于无症状患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组 vWF:Ag II 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 无症状与症状性颈动脉狭窄患者的临床特征比较[n(%)]

组别	n	男性	高血压	糖尿病	缺血性心脏病	TIA 或脑卒中	周围血管疾病	静脉栓塞	血管性头痛	脑卒中家族史
无症状组	28	14(50.0)	24(85.7)	9(32.1)	12(42.9)	9(32.1)	2(7.1)	1(3.6)	3(10.7)	9(32.1)
症状组	32	18(56.3)	29(90.6)	10(31.3)	12(37.5)	13(40.6)	3(9.4)	2(6.3)	3(9.4)	10(31.3)
P		0.822	0.851	0.838	0.874	0.681	0.876	0.905	0.796	0.838

组别	n	吸烟史			颈动脉狭窄程度			抗血小板治疗			他汀类药物
		目前吸烟	从不吸烟	既往吸烟,但已戒烟	中度	重度	闭塞	阿司匹林	氢氯吡格雷	阿司匹林+氢氯吡格雷	
无症状组	28	3(10.7)	21(75.0)	4(14.3)	12(42.9)	16(57.1)	0(0.0)	18(64.3)	5(17.9)	3(10.7)	16(57.1)
症状组	32	7(21.9)	14(43.8)	11(34.4)	7(21.9)	21(75.0)	4(3.1)	22(68.8)	5(15.6)	5(15.6)	23(71.9)
P		0.418	0.028	0.135	0.143	0.683	0.156	0.927	0.909	0.859	0.356

表 2 各亚组患者血浆 vWF:Ag、VWF:Ag II、vWF:Ag/vWF:Ag II 水平比较($\bar{x}\pm s$)

亚组	n	vWF:Ag(U/mL)	vWF:Ag II (U/mL)	vWF:Ag/VWF:Ag II
单纯服用阿司匹林无症状患者	18	15.7±2.2	9.0±2.4	1.94±0.83
单纯服用阿司匹林有症状患者	22	17.3±3.5	11.1±2.4	1.66±0.66
P		0.102	0.010	0.239
重度狭窄无症状患者	15	16.3±3.3	8.3±2.5	2.17±0.50
重度狭窄有症状患者	25	16.8±3.9	11.6±2.6	1.52±0.56
P		0.674	<0.001	0.005

3 讨 论

颈动脉系统是颅脑供血的主要来源,是动脉粥样硬化的好发部位。大量研究证实,颈动脉动脉粥样硬化斑块和狭窄与脑血流中的 MES 密切相关^[2,9],有症状性颈动脉狭窄和脑血流中的 MES 均是缺血性卒中复发的独立危险因素,经颇多普勒检测的微栓子可作为颈动脉狭窄患者缺血性卒中危险分层的指标之一^[2,7]。KING 等^[10]的一项荟萃分析结果显示,无症状性颈动脉狭窄 MES 阳性患者发生缺血性脑卒中或 TIA 的相对风险是 MES 阴性患者的 7.46 倍。因此, MES 对于颈动脉狭窄患者的脑血管病预后具有重要预测价值。与既往研究一致^[11],本研究同时也发现,有颈动脉狭窄患者中 MES 阳性的比例高于无症状组,差异有统计学意义($P<0.05$);重度狭窄的患者 MES 阳性患者比例显著高于轻-中度狭窄患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

研究提示, MES 的形成与颈部动脉斑块的形成与破裂密切相关。ZHANG 等^[12]所做的研究纳入了 62 例无症状性颈动脉狭窄患者,结果发现具有形态不规则、混合回声斑块的颈动脉狭窄患者 MES 阳性比

例显著高于具有形态规则、回声均匀斑块的患者。事实上,越来越多的证据支持不稳定的易损斑块、斑块内出血、新生血管形成与颈动脉介入微栓塞增加密切相关^[13]。

血浆 vWF 是反映血管内皮细胞受损的良好指标,血管内皮损害为血小板的黏附聚集及血栓形成提供了重要物质基础。研究表明,血浆 vWF:Ag 水平与急性冠状动脉事件、缺血性卒中和外周性血管疾病密切相关,对判断血栓形成及预后有重要意义^[3]。RITTER 等^[11]选取了 31 例无症状与 46 例早期有症状性颈动脉狭窄患者,结果表明症状性颈动脉狭窄患者的血浆凝血酶峰值水平显著高于无症状患者, MES 阳性的早期症状患者凝血酶达峰时间较无症状患者更短。

本研究评价了血浆 vWF:Ag II 与 MES 的相关关系,结果发现,有症状的颈动脉狭窄患者血浆 vWF:Ag II 水平显著高于无症状患者,但两组之间血浆 vWF:Ag 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。值得注意的是,进一步分析提示 MES 阴性有症状患者血浆 vWF:Ag 和 vWF:Ag II 水平较无症状组患者显著升

高,但给予阿司匹林治疗有症状患者血浆 vWF:Ag II 水平高于无症状者。上述结果提示血浆 vWF:Ag 和 vWF:Ag II 在症状性颈动脉狭窄患者中显著升高,其与 MES 的形成密切相关,特别是 vWF:Ag II 更为敏感,其原因可能在于 vWF:Ag II 半衰期更短,内皮细胞接受刺激后其血浆浓度很快上升后迅速回到基线状态^[14-15]。重要的是,即使对于 MES 阴性的有症状患者,血浆 vWF:Ag II 水平升高仍可能反映了血管内皮的损害与激活,显示出有症状患者处于早期高凝状态,其可能对潜在的微血栓形成及随后的缺血性脑卒中具有重要预测价值,值得设计良好的大样本前瞻性研究进一步验证^[16-17]。

综上所述,血浆 vWF:Ag II 因子可能是颈动脉狭窄内皮功能激活与损害的早期敏感指标,特别是对于 MES 阴性的无症状患者具有更重要的意义。联合检查血浆内皮激活相关标志物和 MES 可能对于预测和评估颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中具有重要价值,值得进一步大样本前瞻性队列研究论证。

参考文献

- [1] KINSELLA J A, TOBIN W O, TIERNEY S, et al. Increased platelet activation in early symptomatic *vs.* asymptomatic carotid stenosis and relationship with microembolic status: results from the Platelets and Carotid Stenosis Study[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(7): 1407-1416.
- [2] ALTAF N, KANDIYIL N, HOSSEINI A, et al. Risk factors associated with cerebrovascular recurrence in symptomatic carotid disease: a comparative study of carotid plaque morphology, microemboli assessment and the European carotid surgery trial risk model[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(3): e000173.
- [3] LIBERMAN A L, ZANDIEH ALI, LOOMIS C, et al. Symptomatic carotid occlusion is frequently associated with microembolization[J]. Stroke, 2017, 48(2): 394-399.
- [4] VUKOVIC-CVETKOVIC V. Microembolus detection by transcranial Doppler sonography: review of the literature[J]. Stroke Res Treat, 2012, 2012: 382361.
- [5] SAFOURIS A, KROGIAS C, SHARMA V K, et al. Statin pretreatment and microembolic signals in large artery atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(7): 1415-1422.
- [6] MONTORSI P, CAPUTI L, GALLI S, et al. Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid-rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(16): 1656-1663.
- [7] ROSENKRANZ M, RUSSJAN A, GOEBELL E, et al. Carotid plaque surface irregularity predicts cerebral embolism during carotid artery stenting[J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 32(2): 163-169.
- [8] SONNEVELD M A, DE MAAT M P, LEEBEEK F W. Von willebrand factor and ADAMTS13 in arterial thrombosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Blood Rev, 2014, 28(4): 167-178.
- [9] KINSELLA J A, TOBIN W O, KAVANAGH G F, et al. Increased thrombin generation potential in symptomatic versus asymptomatic moderate or severe carotid stenosis and relationship with cerebral microemboli[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(4): 460-467.
- [10] KING A, MARKUS H S. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2009, 40(12): 3711-3717.
- [11] RITTER M A, THEISMANN K, SCHMIEDEL M, et al. Vascularization of carotid plaque in recently symptomatic patients is associated with the occurrence of transcranial microembolic signals[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(8): 1218-1221.
- [12] ZHANG C, QU S, LI H, et al. Microembolic signals and carotid plaque characteristics in patients with asymptomatic carotid stenosis[J]. Scand Cardiovasc J, 2009, 43(5): 345-351.
- [13] ZHOU Y, XING Y, LI Y, et al. An assessment of the vulnerability of carotid plaques: a comparative study between intraplaque neovascularization and plaque echogenicity[J]. BMC Med Imaging, 2013, 13(1): 13.
- [14] 梁英健, 张晓娟, 李鑫, 等. 脓毒症患者血中组织因子、血管性血友病因子与肿瘤坏死因子- α 改变的临床意义[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(2): 104-106.
- [15] 袁超, 金娜. APACHE II 评分和血管性血友病因子对急性呼吸窘迫综合征肺损伤程度及预后的评估价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(2): 142-146.
- [16] 万洪峰, 杨晓卿. 不稳定型心绞痛患者冠脉钙化积分与血管性血友病因子及 QT 间期离散度的关系[J]. 广西医学, 2016, 38(8): 1088-1090.
- [17] 柳相珍, 张媛, 徐成伟, 等. 子痫前期患者血浆中可溶性内皮细胞蛋白 C 受体与血管性血友病因子及可溶性血栓调节蛋白的水平变化[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(10): 783-785.

(收稿日期: 2017-11-28 修回日期: 2018-02-22)