

缺血性脑卒中的研究进展

焦懿晰, 吴胜军*, 赵宗霞, 高海燕

西安医学院第二附属医院神经内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年10月21日; 录用日期: 2023年11月14日; 发布日期: 2023年11月22日

摘要

急性缺血性脑卒中又称急性脑梗死, 为脑血管疾病的一种常见类型。其以炎症机制作为主要学说。多项研究表明, 脑梗死患者血清中的胆碱酯酶、平均血小板体积/淋巴细胞水平均较正常人偏高, 且通过上述指标的进一步监测, 更深程度的了解了患者的病情。而本文则对以上指标在脑梗死方面的现有研究进行综述, 以期为脑梗死患者的诊治提供相应帮助。

关键词

脑梗死, 胆碱酯酶, 平均血小板体积/淋巴细胞, 淋巴细胞/单核细胞

Research Progress of Ischemic Stroke

Yixi Jiao, Shengjun Wu*, Zongxia Zhao, Haiyan Gao

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 21st, 2023; accepted: Nov. 14th, 2023; published: Nov. 22nd, 2023

Abstract

Acute cerebral infarction, also known as acute ischemic stroke, is a common type of cerebrovascular disease. Its main theory is the mechanism of inflammation. A number of studies have shown that the serum cholinesterase and average platelet volume/lymphocyte level of cerebral infarction patients are higher than normal people, and through further monitoring of the above indicators, a deeper understanding of the disease of patients. In this paper, the existing research on the above indexes in cerebral infarction was reviewed, in order to provide corresponding help for the diagnosis and treatment of cerebral infarction patients.

*通讯作者。

Keywords

Cerebral infarction, Cholinesterase, Mean Platelet Volume/Lymphocyte, Lymphocyte/Monocyte

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性缺血性脑卒中又称急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI), 是由于动脉及非动脉因素所致的大脑供应血管发生阻塞而产生的脑损伤。据最新脑卒中相关防治报告数据显示[1], 在我国每十秒钟就会有人患有脑卒中疾病, 每 18 秒钟就会有人死于该疾病。据最新脑卒中数据显示[2], 仅在 2018 年一年就有 157 万人因患脑血管等相关疾病而死亡。由此可见, 该疾病的发生对我们的生活甚至生命造成了极大程度的威胁。而缺血性脑卒中中以炎症机制为主要发病机制, 故本文选取胆碱酯酶、平均血小板体积/淋巴细胞等炎症指标对缺血性脑卒中中进行综述, 以期对急性缺血性脑卒中患者的临床诊治、预后判断提供相应帮助。

2. 血清胆碱酯酶(CHE)

血清胆碱酯酶(CHE)根据存在部位及作用机制的不同, 分为乙酰胆碱酯酶(AchE)和丁酰胆碱酯酶(BchE)。研究表明, 高水平的 CHE 往往会导致血脂异常, 加速脑卒中的发生[3]。具体表现为: 1) 外周循环中的 CHE 可以刺激血清总胆固醇和甘油三酯的合成, 并使两者从肝内转入到血液, 这就使得总胆固醇和甘油三酯在血管内大量沉积。2) 高密度脂蛋白(HDL)可将血管内的胆固醇运送至肝脏进行分解, 降低了动脉粥样斑块的形成风险, 而 CHE 可通过与 ApoA 结合形成 CHE-蛋白质复合物, 影响了 HDL 对血管的保护作用。3) 同时, 血脂的升高还可增加血液的粘稠度, 加速了血栓形成, 增加了脑梗死的发生几率[4]。

依据 CHE 与缺血性脑卒中的相关性, 人们进行了以下研究: Yuan 等人将急性脑梗死患者与健康的体检人员进行比较时, 发现前者 24 小时内的 CHE 是升高的[5]。有一项大鼠实验经[3-18F] F-CP118954PET 成像后发现[6], 脑梗死侧的 AChE 水平明显高于非梗死侧。李建阳[7]等人也发现脑梗死患者的 CHE 水平每增加 100 U/L, 发病风险就增加 1.031 倍。由此可见高水平的 CHE 与脑梗死的发生相关, 为其危险因素。但李春瑶等人发现[8], 当患者脑梗范围 ≤ 4 cm 时, 其血清 CHE 水平高于对照组; 而患者脑梗范围 > 4 cm 时, 血清 CHE 水平却低于对照组及小范围梗死。不仅如此, 在一项急性缺血性脑卒中的回顾性研究中发现入院时较低水平的 CHE 是患者全因死亡率的独立危险因素[9]。同时在李建阳的脑梗死患者严重程度与胆碱酯酶关系中发现, 轻、中度组的 CHE 水平高于重度组[7]。研究[10]中也提到, 在严重程度 P0%~25%、P25%~50%、P50%~75%分组中, 病重者 CHE 水平低于病情轻微者。研究发现高水平的 CHE 为脑梗死的危险因素, 理应与疾病的严重程度以及不良预后呈正相关, 但以下研究显示越严重的脑梗死其体内的 CHE 值反而降低。原因可能有下: 1) 当患者病情较重时, 其全身炎症反应突出, 血管通透性升高, 血浆外渗, 血压降低, 需大量补液。这一过程对血浆中的 CHE 起到一个稀释作用。2) CHE 在肝脏合成, 而较重的炎症反应破坏肝细胞, 使得血清中的 CHE 合成减少。3) 当病情严重时, 体内剧烈的炎症反应会促进 Ach 的释放来发挥抗炎作用, 但增加的 Ach 又会对 CHE 起到抑制作用, 使得血清中的

CHE 减少。

总之,血清胆碱酯酶(CHE)参与了缺血性脑卒中的发生发展过程,且还可作为心力衰竭等疾病残疾以及不良事件发生的预测指标[11]。可得出低水平的 CHE 值预示着较为严重的病情及不良预后。在临床管理中,可以通过监测这一血清学指标,进行及早干预,以便于了解患者病情、改善其预后。

3. 平均血小板体积/淋巴细胞(MPVLR)

平均血小板体积(MPV)反映血小板的活性及功能、而淋巴细胞(LC)为一常见的炎症指标。正常生理情况下,血管内皮发生损伤后虽可导致血小板被激活,聚集形成血栓,但此时机体的抗凝系统也被激活,两大系统“相互抗争”保持动态平衡[12]。而当血小板异常活化时,其发生不可控的聚集,形成病理性血栓;且活化的血小板可通过释放一些细胞因子,促使单核细胞进入血管内膜下,吞噬内膜下的脂质形成泡沫细胞,促使动脉粥样斑块形成[13]。不仅如此,血小板还对 P-选择素、可溶性 CD40L 等促炎分子、血小板促凝活性的表达作出反应,导致动脉斑块的破裂[14]。可见,MPV 与动脉粥样硬化的发生发展息息相关。相关据研究显示[15],高水平的 MPV 为急性脑梗死的独立危险因素,且与脑梗死的严重程度密切相关[16]。因此测量 MPV 可对脑梗患者的临床诊断及病情评估起到一定帮助。

研究表明,淋巴细胞既可保护脑组织又可损伤脑组织。一方面,淋巴细胞通过参与炎症反应促进了动脉粥样斑块的产生,阻塞脑血管造成脑组织的不可逆损伤;且促进内皮细胞黏附分子的释放、以及巨噬细胞或其他白细胞种群介体的激活,导致了脑卒中后的炎性反应,造成脑组织的再次损伤。Feng 等人发现[17],慢性结肠炎时非肠道来源的 CD4+ T 细胞渗透进入脑组织,增加了脑内的 CD4+ T 浓度,从而导致脑损伤加剧。而另一方面[18],Li 等人发现,调节性的 T 细胞可起到保护脑组织、促进中枢神经系统的修复、减轻机体的炎症反应等作用。且淋巴细胞减少时脑梗死的发病率大大增加[19]。

MPVLR 作为两者比值,可更综合、更客观的描述机体凝血及炎症状况。在一项基于稳定性心绞痛的研究中,Ornek 等人发现[20],相比于形成良好的侧支循环的患者,没有形成良好的侧支循环的患者血清中的 MPVLR 值是明显升高的。在一项 MPVLR 与脑梗死的研究中,吴凡等人发现[21],与对照组相比脑梗组血清中的 MPVLR 明显升高,且重度脑梗的 MPVLR 水平高于轻度脑梗。方明昊也得出同样结论[22],认为入院时的 MPVLR 值与卒中严重程度呈正相关,对急性脑梗死的严重程度具有一定的预测价值。范武等人发现 MPVLR 升高是脑梗死术后短期死亡率和不良预后的独立预测指标[23]。不仅如此,MPVLR 还用于其他疾病的研究,如,Kurtul 等人对 1206 名 ST 段抬高性心梗患者进行研究随访时,发现 MPVLR 是该疾病短期死亡率的强大预测因子[24]。且 MPVLR 对于深静脉血栓形成的患者而言,也是一种极具价值的诊断指标[25]。

总之,MPVLR 与缺血性脑卒中的发生发展、以及疾病的严重程度密切相关,可以通过监测这一指标,对临床重症患者的尽早识别提供一定的指导意义,进而为其提供更加合理的诊疗方式及康复计划。

4. 总结及展望

胆碱酯酶与脑梗死的严重程度密切相关,重度脑梗时胆碱酯酶降低,且低水平的胆碱酯酶也与其不良结局相关。MPVLR 值在严重脑梗患者中呈升高趋势,与该疾病的预后也具有一定的相关性。炎症在脑梗的发生发展过程中起到了举足轻重的作用,而炎症指标在其诊断、治疗中也具有一定的参考价值,加之其测量较为经济,方便、快捷,有望成为预测脑梗、判断严重程度及其预后的一项重要指标。

参考文献

- [1] 《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281.

- [2] Wang, Y.J., Li, Z.X., Gu, H.Q., Zhai, Y., Jiang, Y., Zhao, X.Q., Wang, Y.L., Yang, X., Wang, C.J., Meng, X., Li, H., Liu, L.P., Jing, J., Wu, J., Xu, A.D., Dong, Q., Wang, D. and Zhao, J.Z. (2020) China Stroke Statistics 2019 Writing Committee. China Stroke Statistics 2019: A Report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations. *Stroke and Vascular Neurology*, **5**, 211-239. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000457>
- [3] Mito, T., Takemoto, M., Antoku, Y., Tanaka, A., Matsuo, A., Hida, S., Yoshitake, K., Kosuga, K.I. and Miura, S.I. (2021) Influence of Serum Cholinesterase Levels on Patients Suspected of Having Stable Coronary Artery Disease. *Internal Medicine*, **60**, 1145-1150. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5719-20>
- [4] Jasiiecki, J., Szczoczarz, A., Cysewski, D., Lewandowski, K., Skowron, P., Waleron, K. and Wasąg, B. (2021) Butyrylcholinesterase-Protein Interactions in Human Serum. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 10662. <https://doi.org/10.3390/ijms221910662>
- [5] Yuan, M., Han, B., Xia, Y., Liu, Y., Wang, C. and Zhang, C. (2019) Augmentation of Peripheral Lymphocyte-Derived Cholinergic Activity in Patients with Acute Ischemic Stroke. *BMC Neurology*, **19**, Article No. 236. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1481-5>
- [6] Song, Y.S., Lee, S.H., Jung, J.H., Song, I.H., Park, H.S., Moon, B.S., Kim, S.E. and Lee, B.C. (2021) TSPO Expression Modulatory Effect of Acetylcholinesterase Inhibitor in the Ischemic Stroke Rat Model. *Cells*, **10**, Article 1350. <https://doi.org/10.3390/cells10061350>
- [7] 李建阳. 急性脑梗死与血清胆碱酯酶的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2022.
- [8] 李春瑶, 司味鑫, 赵越, 等. 血清胆碱酯酶水平与急性脑梗死病情严重程度及预后的相关性[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(5): 417-421.
- [9] Li, M., Chen, Y., Zhang, Y., Liu, X., Xie, T., Yin, J., Wang, L., Gang, S., Chen, J., Liu, L., Yang, F. and Geng, T. (2020) Admission Serum Cholinesterase Concentration for Prediction of In-Hospital Mortality in Very Elderly Patients with Acute Ischemic Stroke: A Retrospective Study. *Aging Clinical and Experimental Research*, **32**, 2667-2675. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01498-z>
- [10] Ye, W.Y., Li, J., Li, X., Yang, X.Z., Weng, Y.Y., Xiang, W.W., Zhang, O., Ke, B.X. and Zhang, X. (2019) Predicting the One-Year Prognosis and Mortality of Patients with Acute Ischemic Stroke Using Red Blood Cell Distribution Width Before Intravenous Thrombolysis. *Clinical Interventions in Aging*, **15**, 255-263. <https://doi.org/10.2147/CIA.S233701>
- [11] Seo, M., Yamada, T., Tamaki, S., Hikoso, S., Yasumura, Y., Higuchi, Y., Nakagawa, Y., Uematsu, M., Abe, H., Fuji, H., Mano, T., Nakatani, D., Fukunami, M. and Sakata, Y. (2020) Prognostic Significance of Serum Cholinesterase Level in Patients with Acute Decompensated Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights from the PURSUIT-HFpEF Registry. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e014100. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014100>
- [12] Lien, L.M., Lin, K.H., Huang, L.T., Tseng, M.F., Chiu, H.C., Chen, R.J. and Lu, W.J. (2017) Licochalcone A Prevents Platelet Activation and Thrombus Formation through the Inhibition of PLC γ 2-PKC, Akt, and MAPK Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1500. <https://doi.org/10.3390/ijms18071500>
- [13] Stellos, K., Seizer, P., Bigalke, B., Daub, K., Geisler, T. and Gawaz, M. (2010) Platelet Aggregates-Induced Human CD34⁺ Progenitor Cell Proliferation and Differentiation to Macrophages and Foam Cells Is Mediated by Stromal Cell Derived Factor 1 *in vitro*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **36**, 139-145. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1251497>
- [14] Jennings, L.K. (2009) Mechanisms of Platelet Activation: Need for New Strategies to PROTECT against Platelet-Mediated Atherothrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, **102**, 248-257. <https://doi.org/10.1160/TH09-03-0192>
- [15] Greisenegger, S., Endler, G., Hsieh, K., Tentschert, S., Mannhalter, C. and Lalouschek, W. (2004) Is Elevated Mean Platelet Volume Associated with a Worse Outcome in Patients with Acute Ischemic Cerebrovascular Events? *Stroke*, **35**, 1688-1691. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130512.81212.a2>
- [16] Ghahremanfard, F., Asghari, N., Ghorbani, R., Samaei, A., Ghomi, H. and Tamadon, M. (2013) The Relationship between Mean Platelet Volume and Severity of Acute Ischemic Brain Stroke. *Neurosciences*, **18**, 147-151.
- [17] Feng, Y., He, X., Luo, S., Chen, X., Long, S., Liang, F., Shi, T., Pei, Z. and Li, Z. (2019) Chronic Colitis Induces Meninges Traffic of Gut-Derived T Cells, Unbalances M1 and M2 Microglia/Macrophage and Increases Ischemic Brain Injury in Mice. *Brain Research*, **1707**, 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.11.019>
- [18] Li, P., Mao, L., Zhou, G., Leak, R.K., Sun, B.L., Chen, J. and Hu, X. (2013) Adoptive Regulatory T-Cell Therapy Preserves Systemic Immune Homeostasis after Cerebral Ischemia. *Stroke*, **44**, 3509-3515. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002637>
- [19] Chen, S.Y., Lin, Y.S., Cheng, Y.F., Wang, H., Niu, X.T. and Zhang, W.L. (2019) Mean Platelet Volume-To-Lymphocyte

- Ratio Predicts Poor Functional Outcomes among Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 1274. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01274>
- [20] Ornek, E. and Kurtul, A. (2017) Relationship of Mean Platelet Volume to Lymphocyte Ratio and Coronary Collateral Circulation in Patients with Stable Angina Pectoris. *Coronary Artery Disease*, **28**, 492-497. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000530>
- [21] 吴凡, 马俊芬, 平杰丹, 等. 早期平均血小板体积/淋巴细胞比值对急性脑梗死的诊断价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(1): 89-92.
- [22] 方明昊. MPVLR、MHR 对急性脑梗死严重程度的预测价值[D]: [硕士学位论文]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2021.
- [23] Wu, F., Wang, Q., Qiao, Y., Yu, Q. and Wang, F. (2022) A New Marker of Short-Term Mortality and Poor Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke: Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio. *Medicine*, **101**, e30911. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030911>
- [24] Kurtul, A. and Acikgoz, S.K. (2017) Usefulness of Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Angiographic No-Reflow and Short-Term Prognosis after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*, **120**, 534-541. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.020>
- [25] Ming, L., Jiang, Z., Ma, J., Wang, Q., Wu, F. and Ping, J. (2018) Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Platelet Indices in Patients with Acute Deep Vein Thrombosis. *Vasa*, **47**, 143-147. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000683>