

· 论 著 ·

凝血纤溶系统标志物动态变化在冠状动脉粥样硬化性心脏病的应用研究^{*}

林伟华¹, 何 艳¹, 黄秀红¹, 陈华英², 朱彩兰²

(广东省湛江市中心人民医院: 1. 临床检验中心; 2. 心内科 524037)

摘 要:目的 探讨凝血纤溶系统的动态变化监测在冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAHD)诊断和治疗中的应用价值。方法 采用发色底物法对 152 例 CAHD 患者(CAHD 组)及 40 例健康对照者(对照组)血浆抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)、蛋白 C(PC)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、凝血酶激活的纤溶抑制物活性(TAFI:A)水平进行检测。结果 与对照组比较, CAHD 组患者治疗前血浆 ATⅢ、PC 水平明显降低($P<0.05$), PAI-1、TAFI:A 水平明显升高($P<0.05$); CAHD 组患者治疗后, 仅血浆 PC 水平与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 血浆 ATⅢ、PC、PAI-1、TAFI:A 水平检测应用于 CAHD 的诊断和治疗具有一定的临床意义。

关键词: 冠心病; 血液凝固; 纤溶酶原灭活剂; 抗凝血酶Ⅲ

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.12.003

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)12-1279-02

Clinical value of the dynamic monitoring of blood coagulation and fibrinolysis system in coronary atherosclerotic heart disease

Lin Weihua¹, He Yan¹, Huang Xiuhong¹, Chen Huaying², Zhu Cailan²

(1. Department of Cardiology; 2. Centre for Clinical Laboratory, Central People's Hospital of Zhanjiang, Guangdong 524037, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical value of the dynamic monitoring of blood coagulation and fibrinolysis system for the diagnosis and therapy of coronary atherosclerotic heart disease (CAHD). **Methods** 152 cases of patients with CAHD (CAHD group) and 40 healthy controls (control group) were enrolled and detected for the plasma levels of antithrombin Ⅲ (AT Ⅲ), protein C (PC), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; activity (TAFI: A). **Results** Plasma levels of AT Ⅲ and PC in CAHD group, before being treated, were lower than control group ($P<0.05$), and those of PAI-1 and TAFI: A were higher than control group ($P<0.05$). After therapy, only plasma level of PC in CAHD group was lower than control group ($P<0.05$). **Conclusion** The detection of plasma level of AT Ⅲ, PC, PAI-1 and TAFI: A could have certain clinical value for the diagnosis and therapy of CAHD.

Key words: coronary disease; blood coagulation; plasminogen inactivators; antithrombin Ⅲ

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAHD) 是由冠状动脉粥样硬化 (coronary atherosclerosis, CA) 所导致的病理生理改变, 患者出现血管内皮细胞功能及多种相关因子变化, 主要表现为凝血及纤溶系统的改变。凝血纤溶系统的变化与 CAHD 的关系日益受到重视。本文通过检测 CAHD 患者凝血、抗凝及纤溶系统激活的分子标志物, 从凝血及纤溶系统两方面探讨导致 CAHD 患者止血、凝血功能障碍的机制, 以期为不同类型 CAHD 患者的临床治疗、治疗方案的调整及疗效监测提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 9~11 月本院心内科及心脏病监护病房住院患者 152 例 (CAHD 组), 男性 83 例、女性 69 例, 年龄 39~76 岁, 平均 57 岁; 均符合世界卫生组织颁布的临床命名标准和中国关于 CAHD 命名及诊断标准建议。对照组为同期于本院体检健康者 40 例, 男女各 20 例, 年龄 33~72 岁, 平均 53 岁。CAHD 组及对照组年龄及性别构成差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 试剂与仪器 MULTISKAN MK3 全自动酶标检测仪 (Thermo Electron Corporation, 芬兰)、LX20 型全自动生化分

析仪 (贝克曼, 美国)。抗凝血酶Ⅲ (antithrombin Ⅲ, AT Ⅲ)、蛋白 C (protein C, PC)、纤溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、凝血酶激活的纤溶抑制物活性 (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; activity, TAFI: A) 发色底物法检测试剂 (ADI, 美国)。

1.3 方法 采集健康对照者及 CAHD 组患者治疗前及治疗 3~14 d 后空腹肘静脉血, 按全血和 0.019 mol/L 枸橼酸钠抗凝剂 9:1 的比例, 将全血加入含抗凝剂试管中, 4℃ 条件下 4 500 g 离心 10~15 min, 取上层血浆分装于 EP 管中, 立刻于一 20℃ 冻存待检。成批检测前取出冻存血浆即刻置于 37℃ 水浴中融化 10 min, 按仪器及试剂说明书进行 ATⅢ、PC、PAI-1、ATFI:A 检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.5 软件进行数据统计学分析。计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 时比较差异有统计学意义。

2 结 果

CAHD 组患者治疗前后与对照组血浆 ATⅢ、PC、PAI-1、TAFI 检测结果见表 1。其中, CAHD 组患者治疗前血浆 ATⅢ、PC 水平低于对照组, PAI-1、TAFI:A 水平高于对照组。

* 基金项目: 湛江市科技计划项目 (2010c3115001)。

表 1 CAHD 组患者治疗前后和对照组血浆 ATⅢ、PC、PAI-1、TAFI:A 检测结果比较(±s)

组别	n	ATⅢ(%)	PC(%)	PAI-1(U/L)	TAFI:A(mg/L)
对照组	40	113.0±27.2	107.2±24.3	16.2±1.8	21.7±8.1
CAHD 组治疗前	152	83.7±19.8 [#]	97.1±21.6 [#]	24.6±3.2 [#]	37.4±13.3 [#]
CAHD 组治疗后	152	110.7±26.4	99.3±22.5 [#]	15.9±1.7	22.9±8.6

[#]:*P*<0.05,与对照组比较。

3 讨 论

CAHD 的主要病理过程是血栓形成、纤溶系统活性降低及抗凝血系统活性降低。抗凝系统主要包括抗凝血酶(antithrombin,AT)系统、PC 系统和蛋白 S(protein S,PS)系统,其中包括抗 ATⅢ、PC 和 PS 等^[1-3]。PC 是体内重要的抗凝蛋白,其活性减低直接影响凝血-抗凝机制的平衡,导致血液呈高凝状态,诱发血栓形成^[4-5]。有研究显示,CAHD 患者冠状动脉狭窄,内皮细胞损伤严重,内皮下中层胶原纤维裸露,从而激活了凝血系统,凝血因子大量形成,ATⅢ因与凝血因子结合而导致血含量明显下降^[6]。血浆 ATⅢ、PC 水平变化与许多心血管疾病密切相关,如动脉粥样硬化、原发性高血压、深静脉血栓形成、肺血栓栓塞、脑血栓形成等^[7]。本研究也显示,未治疗的 CAHD 患者血浆 ATⅢ、PC 水平低于健康者(*P*<0.05),提示在有血栓形成的相关疾病中,血浆 ATⅢ、PC 水平均会发生改变,也说明抗凝血指标的变化与 CAHD 具有相关性。本研究结果显示,血栓的形成与血浆 ATⅢ、PC 水平的减少相辅相成;但 ATⅢ、PC 在 CAHD 发病早期即可出现明显异常,可用于 CAHD 的诊断,也可作为 CAHD 治疗靶点,为个体化治疗提供依据。本研究显示,CAHD 患者治疗 3~14 d 后,血浆 ATⅢ水平恢复至正常范围,而 PC 水平虽有上升,但受蛋白质产生相对滞后的影响,血浆 PC 水平与健康者比较差异仍有统计学意义(*P*<0.05)。尤其是在凝血过程中,当凝血因子 V 和Ⅷ被凝血酶原激活后,PC 转化成氨基酸蛋白酶-活化 PC,从而消耗更多的 PC,而氨基酸蛋白酶-活化 PC 可作为一种抗凝剂,通过蛋白分解作用灭活凝血因子 V 和Ⅷ,并通过其纤溶活性促进血栓溶解,因此可用于 CAHD 患者溶栓疗效监测。

CAHD 患者凝血功能亢进和纤溶功能低下,促进动脉粥样斑块形成,止血、凝血、抗凝和纤溶系统失调,在急性期内存在明显的高凝状态、血栓形成和继发性纤溶亢进。血浆中纤溶酶原激活物(plasminogen activator,PA)与 PAI 是纤溶系统活性与动态平衡的重要调节成分。TAFI 是一种纤维蛋白溶解的抑制剂,是经典的凝血及纤溶调控途径的重要补充^[8-9]。从表 1 可见,CAHD 患者治疗前血浆 PAI-1、TAFI:A 水平高于健康者(*P*<0.05),与文献^[10]报道一致。而且,血浆 PAI-1、TAFI:A 水平的变化对治疗更为敏感,经过系统治疗后,CAHD 患者血浆 TAFI 降至参考值范围,而 PAI-1 水平甚至低于参考值,可能与溶栓过度而导致的负反馈效应有关。CAHD 患者存在动脉粥样硬化及血管内皮细胞损伤,可能与巨噬细胞和平滑肌的迁移能力增强,从而使凝血与纤溶功能紊乱,抑制纤溶酶原的激活,而导致纤溶活性降低有关^[11]。TAFI 是与机体凝血和纤溶密切相关的调控因子,相关研究表明其联系并调节着凝血和纤溶系统的平衡,也在动脉血栓形成过程中扮演重要角色^[12-13]。PAI-1、TAFI 对心血管疾病的诊断、预后判断,尤其对 CAHD 的诊断、分型、危险分层、预后判断及经皮冠状动脉介入治疗后的再狭窄程度的判断有重要指导作用。

综上所述,CAHD 患者体内存在凝血纤溶系统的改变,止血功能增强而纤溶活性受抑制,使机体处于应激状态,血液处于高凝和易溶状态,导致凝血和纤溶系统均处于较高的活动水平。本研究中的 4 种标志物均可用于心血管疾病的辅助诊断,对于 CAHD 患者的疗效监测具有重要临床意义。

参考文献

[1] 朱广瑾,武文心. 凝血与抗凝血、血栓形成与溶栓[M]//韩启德,文允镒. 血管生物学. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1997:125-145.

[2] Bauer KA. Duration of anticoagulation: applying the guidelines and beyond[J/OL]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010 [2010-12-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239796>.

[3] Kinoshita S,Iida H,Inoue S,et al. Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients[J]. Clin Biochem,2005,38(10):908-915.

[4] 张锦,杨霞,张红,等. 急性肺血栓栓塞症患者凝血纤溶系统功能变化相关研究[J]. 宁夏医科大学学报,2009,2(1):41-42.

[5] Imberti D,Pierfranceschi MG. Successful protein C concentrate administration during initiation of oral anticoagulation in adult patients with severe congenital protein C deficiency:report of two cases[J]. Pathophysiol Haemost Thromb,2008,36(2):53-57.

[6] 袁肇凯,黄献平,简维雄,等. 冠心病辩证与血凝纤溶系统关系的临床研究[J]. 云南中医学院学报,2009,6(3):1-4.

[7] Kostka B,Para J,Drygas W,et al. Antithrombin Ⅲ activity in the elderly-association with cardiovascular disease risk factors[J]. Przegl Lek,2005,62(Suppl 3):35-38.

[8] Kohler HP,Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease[J]. N Engl J Med,2002,342(24):1792-1800.

[9] 谢玮,刘敏涓. 凝血酶激活的纤溶抑制物与糖尿病关系的研究进展[J]. 广州医药,2007,38(2):11-14.

[10] 张冬梅. 纤溶酶原激活物抑制剂-1 与心血管疾病[J]. 心血管病学进展,2009,30(4):696-699.

[11] 许延路,高辉,李继福,等. 冠心病患者凝血酶激活的纤溶抑制物与纤维蛋白原关系分析[J]. 血栓与止血学,2009,15(5):211-212.

[12] Leurs J,Hendriks D. Carboxypeptidase U (TAFIa):a metallo-carboxypeptidase with a distinct role in haemostasis and a possible risk factor for thrombotic disease[J]. J Thromb Haemost,2005,94(3):471-487.

[13] Schadinger SL,Lin JH,Garand M,et al. Secretion and antifibrinolytic function of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor from human platelets[J]. J Thromb Haemost,2010,8(11):2523-2529.