

动脉粥样硬化性疾病患者血浆纤溶活性的变化及与血脂的关系

孙东风 诸骏仁 宋后燕

(上海医科大学中山医院内科, 基础医学院分子遗传学研究室, 上海 200032)

Changes of Fibrinolytic Activity in Plasma and the Relationship between the Fibrinolytic Activity and the Serum Lipids in Patients with Atherosclerotic Diseases

SUN Dong-Feng, ZHU Jun-Ren and SONG Hou-Yan
(Department of Internal Medicine, Zhongshan Hospital,
Department of Molecular Genetics, School of Basic Sciences,
Shanghai Medical University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT

Aim To observe the changes of fibrinolytic activity in plasma of patients with atherosclerotic diseases and the relation between the fibrinolytic activity and the serum lipids.

Methods 31 patients with atherosclerotic diseases were compared with 30 healthy subjects.

Results The type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and the tissue type plasminogen activator (tPA) antigen in plasma were higher in the atherosclerotic than in the control group (12.50 ± 5.06 vs 6.93 ± 3.82 kAU/L, $P=0.0031$; and 8.94 ± 3.53 vs 5.36 ± 2.33 μ g/L, $P=0.0001$), respectively. In personal correction analysis, plasma PAI-1 activity correlated positively with serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) ($r=0.270 \sim 0.526$, $P=0.0001 \sim 0.0356$). The plasma tPA antigen correlated positively with serum TG ($r=0.327$, $P=0.0101$).

Conclusions The hypofibrinolysis is due to the plasma PAI-1 level elevating, but not to the tPA less producing. The higher serum concentration of TC and TG could stimulate the PAI-1 synthesis and secretion by the endothelium, which impaires fibrinolytic

activity in plasma.

KEY WORDS Atherosclerosis; Tissue type plasminogen activator; Type 1 plasminogen activator inhibitor; Serum lipids

摘要 为观察动脉粥样硬化性疾病患者血浆纤溶活性的变化及其与血脂的关系, 本实验分别采用发色底物法、酶联免疫吸附测定法和酶法对 31 例动脉硬化性疾病患者血浆纤溶活性和血脂水平进行了测定, 并对它们的相关性进行了分析。结果发现动脉粥样硬化患者血浆 I 型纤溶酶原激活剂抑制物活性较对照组升高 (12.50 ± 5.06 比 6.93 ± 3.82 kAU/L, $P=0.0031$); 组织型纤溶酶原激活剂含量增加 (8.94 ± 3.53 比 5.36 ± 2.33 μ g/L, $P=0.0001$)。血浆纤溶成分与血脂相关性分析表明: I 型纤溶酶原激活剂抑制物活性与总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇呈正相关 ($r=0.327$, $P=0.0101$)。结果提示, 动脉粥样硬化患者血浆纤溶活性下降是由于 I 型纤溶酶原激活剂抑制物活性增高所致, 高血脂可通过使 I 型纤溶酶原激活剂抑制物合成分泌增加而影响血浆纤溶活性。

关键词 动脉粥样硬化; 组织型纤溶酶原激活剂; I 型纤溶酶原激活剂抑制物; 血脂

Hamsten 等^[1]于 1985 年首次报道冠心病 (coronary heart disease, CHD) 患者纤溶系统功能受损主要是由于组织型纤溶酶原激活剂抑制剂 (type 1 plasminogen activator inhibitor, PAI-1) 水平升高所致, 随后一些临床研究也发现类似结果^[2~4]。在心绞痛病人血浆活性显著升高^[5]。一些研究还表明该活性与血清甘油三酯 (triglyceride, TG) 及胆固醇 (total cholesterol, TC) 浓度呈正相关^[6]。本文对动脉粥样硬化性疾病, 包括动脉硬化闭塞症、主动脉瘤和心肌梗塞患者的血浆纤溶活性的变化及其与血脂水平的关系进行了分析。

1 材料与方法

1.1 研究对象

31例动脉粥样硬化性疾病患者,男27例,女4例,年龄 52.3 ± 3.7 岁。其中下肢动脉硬化闭塞症10例,颈动脉硬化闭塞症3例,动脉粥样硬化性腹主动脉瘤4例。17例病人均为中山医院血管外科住院病人。14例陈旧性心肌梗塞病人,为本院门诊随访及心内科住院病人。剔除高血压、糖尿病、慢性肝病等患者。对照组30例,男26人,女4人,年龄 51.2 ± 4.5 岁,为本院正常体检者。

1.2 血浆标本的采集及保存

受检者禁食14~16 h,于上午7~10时休息10 min后,坐位抽取肘静脉血,一部分分离血清,用于血脂测定,另一部分放入含1/10体积0.13 mol/L柠檬酸钠的硅化管中,冰浴,尽快离心, 4°C 、4 000 r/min离心10 min,分离血浆。取一部分血浆保存于 -30°C 用于测定组织型纤溶酶原激活剂(tissue type plasminogen activator, tPA)含量及PAI-1活性,另一部分血浆先用等体积的1.0 mol/L乙酸(pH 3.9)酸化后,再保存于 -30°C ,用于测定tPA活性。

1.3 试剂

纤溶酶原激活剂抑制物(PAI-1)活性测定试剂盒,组织型纤溶酶原激活剂(tPA)活性测定试剂盒,组织型纤溶酶原激活剂(tPA)含量酶联免疫吸附(enzyme

linked immunosorbent assay, ELISA)测定试剂盒,均由上海医科大学分子遗传研究室提供。胆固醇酶联试剂购于上海第十八制药厂,血清甘油三酯测定试剂盒(酶法)购于上海化学试剂厂。其它试剂为国产分析纯试剂。

1.4 测定方法

血浆PAI-1, tPA活性测定采用发色底物法。血浆tPA含量测定采用酶联免疫吸附(ELISA)法。血清总胆固醇(TC)测定、血清甘油三酯(TG)测定采用酶法。血清高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)测定采用硫酸葡聚糖- Mg^{2+} 沉淀法分离HDL,然后用酶法测定HDLC。低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)的推算采用Friedwald公式法。

1.5 数据的统计学处理

组间比较采用 t 检验,两因素相关性分析采用直线回归相关分析方法, $P < 0.05$ 视为差异有显著性。

2 结果

2.1 动脉粥样硬化性疾病患者血浆纤溶成分的变化

动脉粥样硬化性疾病患者血浆PAI-1活性较对照组升高,tPA含量增加,而tPA比活性(tPA活性/tPA含量)降低(Table 1)。

Table 1. Changes of plasma Fibrinolytic Components in the Atherosclerotic patients($\bar{x} \pm s$).

Groups	n	PAI-1 activity (kAU/L)	tPA activity (kIU/L)	tPA antigen ($\mu\text{g/L}$)	tPA activity/antigen (kIU/ μg)
control	30	6.93 ± 3.82	1.50 ± 0.62	5.36 ± 2.33	0.32 ± 0.16
atheroscler	31	12.50 ± 5.06	1.33 ± 0.61	8.94 ± 3.53	0.18 ± 0.12
P	—	0.0031	0.3052	0.0001	0.0050

2.2 动脉粥样硬化性疾病患者血脂变化

动脉粥样硬化性疾病患者血清TC较对照组升高,TG增加,LDLC升高;而血清HDLC变化不明显(Table 2)。

2.3 血浆纤溶成分与血脂的相关性分析

相关性分析结果表明:PAI-1活性与TC、TG、LDLC呈正相关,tPA含量与TG呈正相关,tPA活性与血脂成分无相关性(Table 3)。

Table 2. Changes of plasma lipids in the atherosclerotic patients(AsP).

	n	TC	TG	HDLC	LDLC
control	30	4.34 ± 0.63	1.24 ± 0.36	1.14 ± 0.32	2.66 ± 0.69
AsP	31	5.03 ± 0.97	1.51 ± 0.63	1.18 ± 0.44	3.08 ± 0.78
P		0.0019	0.0435	0.6869	0.0326

Table 3. Coefficients of correlation between plasma fibrinolytic activity and serum lipids.

	TC	TG	HDL-C	LDL-C
PAI-1 activity	0.364 ^b	0.526 ^a	-0.041	0.270 ^a
tPA activity	-0.012	-0.073	-0.051	0.065
tPA antigen	0.161	0.327 ^a	-0.169	0.137
tPA activity/antigen	-0.186	-0.206	-0.012	-0.117

a: $P < 0.05$ b: $P < 0.01$

3 讨论

本文结果表明,动脉粥样硬化疾病患者血浆 PAI-1 活性和 tPA 含量升高,而 tPA 活性无明显变化,与其他人的研究结果一致^[1,7]。表明动脉粥样硬化患者血浆纤溶活性下降不是由于 tPA 合成或(和)释放减少引起的,而是由于 PAI-1 活性增高,tPA 很快与 PAI-1 结合而失去 tPA 活性。血液循环中无活性的 tPA-PAI-1 复合物增加,造成血浆 tPA 比活性下降。因此,动脉粥样硬化疾病患者,血浆 PAI-1 升高在引起血浆纤溶功能低下的过程中可能起了主要的作用。血管内皮细胞是血浆 tPA 的主要来源,动脉粥样硬化疾病时血管内皮细胞由于受到多种刺激因子的作用,持续而缓慢地释放 tPA,使内皮细胞中 tPA 储存减少,应激情况下,PAI-1 分泌明显增加,而 tPA 分泌不能相应升高^[1],造成血浆纤溶活性进一步下降,以致容易形成血栓。流行病学调查也发现,与 CHD 有关的纤溶活性下降,主要是由于血浆 PAI-1 升高,而非 tPA 水平降低所致^[8]。动脉粥样硬化性病人心肌梗塞的发生率与血浆 PAI-1 活性升高有密切关系,对 45 岁以前发生心肌梗塞的随访研究表明,血浆 PAI-1 活性升高与再次发生心肌梗塞有关^[9]。这表明 PAI-1 在 CHD 的发生和发展过程中起了主要的作用。

本文还观察了血脂浓度与血浆纤溶活性的关系,结果表明 PAI-1 活性与血清 TC、TG、LDLC 呈正相关,tPA 含量与 TG 呈正相关。与 Ridker 和 Mehta 等^[10,11]的研究结果相符。PAI-1 活性升高,使血浆纤溶酶原转化为纤溶酶的

量减少,动脉粥样硬化病人纤溶功能受损。由于 PAI-1 升高与血脂有关,推测高血脂患者可通过 PAI-1 合成分泌增加而影响血浆纤溶活性。Epstein 等^[12]首先注意到,在 N 型高脂血症病人中,脂蛋白升高与纤溶活性受损有关;Hamsten 等^[3]发现,在高脂血症患者血浆 PAI-1 浓度升高;Aznar 等^[3]发现在伴有高血脂的 CHD 病人血浆 PAI-1 活性高于不伴有血脂升高的患者。他们认为血浆纤溶活性下降是导致心绞痛和心肌梗塞发生的原因之一。在单纯采用饮食控制或饮食控制加安妥明治疗使血脂水平下降后,血浆纤溶活性得到改善^[13]。这表明对伴有高脂血症的动脉粥样硬化性疾病的降脂治疗,可望减少动脉粥样硬化性疾病的发展及其严重的血栓并发症的发生。

参考文献

- 1 Hamsten A, Wiman B, Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1985, **313**: 1557~1563.
- 2 Paramo JA, Colucci M, Collen D. Plasminogen activator inhibitor in the blood of patients with coronary artery disease. *Br Med J*, 1985, **291**: 573~574.
- 3 Aznar J, Estelles A, Tormo G, et al. Plasminogen activator inhibitor activity and other fibrinolytic variables in patients with coronary artery disease. *Br Heart J*, 1988, **58**: 535~541.
- 4 Olofsson BO, Dahlen G, Nilsson TK. Evidence for increased levels of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator in plasma of patients with angiographically verified coronary artery disease. *Eur Heart J*, 1990, **10**: 77~82.

- 5 Haverkate F, Van de loo JCW, Thompson SG. Haemostasis risk markers, inflammatory and endothelial reaction in angina pectoris; Results of the ECAT angina pectoris study. *Thromb Haemost*, 1993, **69** (Abstract); 969
- 6 Jansson J- I, Johansson B, Boman K, et al. Hypofibrinolysis in patients with hypertension and elevated cholesterol. *J Intern Med*, 1991, **229**: 309~316.
- 7 Estelles A, Tormo G, Aznar J, et al. Reduced fibrinolytic activity in coronary heart disease in basal conditions and after exercise. *Thromb Res*, 1985, **40**: 373~383.
- 8 Hamsten A, Blomback M, Wiman B, et al. Haemostatic function in myocardial infarction. *Br Heart J*, 1986, **55**: 58~66.
- 9 Baker IA, Eastham R, Elwood PC, et al. Haemostatic factors associated with ischaemic heart disease in men aged 45 to 64 years. *Br Heart J*, 1982, **47**: 490~493.
- 10 Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, et al. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet*, 1993, **341**: 1 165~168.
- 11 Mehta J, Mehta P, Lawson D, et al. • Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease; correlation with age and serum triglyceride concentration. *J Am Coll Cardiol*, 1987, **9**: 263~268.
- 12 Epstein SE, Rosing DR, Brakman P, et al. Impaired fibrinolytic response to exercise in patients with type-IV hyperlipoproteinaemia. *Lancet*, 1970, **2**: 631~634.
- 13 Simpson HCR, Mann JJ, Meade TW, et al. Hypertriglyceridaemia and hypercoagulability. *Lancet*, 1969, **1**: 786~789.

(1996-07-19 收到, 1996-11-21 修回)

名词术语的汉英对照及缩写(I)

乙酰化低密度脂蛋白	acetylated low density lipoprotein, Ac-LDL
十二烷基肌氨酸钠	sodium dodecyl sarcosine, SDS
十二烷基磷酸	dodecyl phosphoric acid, DPA
十八碳一烯酸	octadec enoic acid, OEA
十八碳二烯酸	octadecadienoic acid, ODEA
十八碳三烯酸	octadecatienoic acid, OTEA
二硝酸异山梨醇酯	isosorbide dinitrate, ISDN
大脑皮层微血管	cerebral cortical microvessel, CCMV
小脑后下动脉	posterior inferior cerebellary artery, PICA
心血管病	cardiovascular disease, CVD
心肌缺血性损伤	myocardial ischemic injury, MII
心肌肌浆网	cardiac sarcoplasmic reticulum, CSR
四乙氧基丙烷	tetraethoxypropane, TEP
必需氨基酸	indispensable amino acid, IAA
必需氨基酸	essential amino acid, EAA
必需脂肪酸	essential fatty acid, EFA
共轭二烯烃	conjugated diene, CD
巨噬细胞条件培养液	macrophage conditioned medium, MCM
自身抗体	autoantibody, Ab
自身抗原	autoantigen, Ag
自发性血栓形成大鼠	spontaneously thrombogenic rat, STR
石碳酸亚甲蓝	carbolic methylene blue, CMB
相对电泳迁移率	relative electrophoretic mobility, REM
相对离心力	relative centrifuge force, RCF