

冠心病患者血浆脂蛋白(a)浓度与组织型纤溶酶原激活剂及抑制物活性的关系

阎智宏

梁庆智^①

(张家口医学院生物化学教研室, 张家口 075000)

The Relationship between Concentration of Plasma Lipoprotein (a) and Activity of Tissue Type Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor in Patients with Coronary Heart Disease

YAN Zhi-Hong and LIANG Qing-Zhi

(Department of Biochemistry, Zhang Jiakou Medical College,

①Department of Emergency, Zhang Jiakou First Hospital, Zhang Jiakou 075000, China)

ABSTRACT Plasma concentration of lipoprotein (a) were measured by enzyme linked immunosorbent assay in 20 patients with coronary heart disease (CHD) and 20 healthy peoples. Plasma activity levels of tissue type plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor (PAI) were determined by spectrophotometric assay. Plasma concentration of lipoprotein (a) and activity of PAI in CHD group were significantly higher than the control group, however-plasma activity of tPA in CHD group were significantly lower. The plasma concentration of lipoprotein (a) in patients with CHD was not correlated with activity of tPA, but significantly positive correlated with activity of PAI. It suggests that elevated plasma concentration of lipoprotein (a) is a risk factor for CHD. The results of this study showed also that plasma activity of tPA decrease and those of activity PAI of increase in the patients with CHD, which imply that reduced fibrinolytic capacity is related to CHD. High levels of lipoprotein(a) plasma may impair the fibrinolytic system resulting in thrombosis especially

in the arterial system.

KEY WORDS Lipoprotein (a); Tissue type plasminogen activator; Plasminogen activator inhibitor; Coronary heart disease

摘要 为了了解冠心病患者血浆脂蛋白(a)浓度与组织型纤维蛋白溶解酶原激活剂及其抑制物活性的关系,进一步研究脂蛋白(a)促血栓形成的机理,本文应用酶联免疫吸附法测定20例冠心病患者与20名健康人脂蛋白(a)浓度,并以底物显色法测定其血浆组织型纤维蛋白溶解酶原激活剂及其抑制物活性。结果发现,冠心病组血脂蛋白(a)浓度和纤维蛋白溶解酶原激活剂抑制物活性显著高于对照组,而纤维蛋白溶解酶原激活剂活性显著低于对照组;两组脂蛋白(a)浓度与纤维蛋白溶解酶原激活剂活性无关,而与纤维蛋白溶解酶原激活剂抑制物活性呈显著正相关。提示血浆高脂蛋白(a)浓度是冠心病的危险因素,冠心病患者纤溶与凝血功能失去平衡,促进了冠状动脉内血栓形成与动脉硬化的发展,进而导致和加重冠心病。

关键词 脂蛋白(a); 组织型纤维蛋白溶解酶原激活剂; 纤维蛋白溶解酶原激活剂抑制物; 冠状动脉疾病

血浆脂蛋白(a)浓度增高是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的独立危险因素,也是冠心病的遗传标记因子。关于脂蛋白(a)的结构、免疫化学、分子生物学以及临床方面的研究取得了很大的进展,但高浓度脂蛋白(a)致As性心血管病的作用机制尚不明确,脂蛋白(a)是否参与血浆组织型纤维蛋白溶解酶原(简称纤溶酶原)激活剂(tissue type plasminogen activator, tPA)及其抑制物(plasminogen activator inhibitor, PAI)活性的调节未见报道。本文

①张家口市第一医院急诊科, 张家口 075000

以酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定 20 例冠心病患者与 20 名健康人的血浆脂蛋白(a)浓度,同时用底物显色法测定其 tPA、PAI 活性,初步揭示脂蛋白(a)浓度与 tPA 及 PAI 活性间的关系,为探讨脂蛋白(a)促血栓形成的机理和冠心病的早期防治提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

20 例冠心病患者为临床确诊的病例,包括 8 例心肌梗塞患者,12 例心绞痛患者,均无糖尿病及高血压并发症。正常对照组为 20 例健康体检者,在年龄、性别方面与冠心病组相匹配。

1.2 试剂和仪器

脂蛋白(a)酶联免疫吸附法检测试剂盒,湖北医科大学生物化学教研室;tPA 及 PAI 发色底物比色分析法测定试剂盒,上海医科大学分子遗传学研究室。DG3022 型酶联免疫检测仪,南京华东电子管厂产品;40 孔聚丙乙烯酶标反应板,浙江黄岩拱东化学塑料实验厂。

1.3 实验方法

1.3.1 血样采集处理 所有研究对象均于清晨空腹状态下取静脉血,一部分与 0.1% EDTA-Na₂ 以 9:1 体积混合抗凝后,立即低速离心分离血浆,-20℃ 保存,用来测定脂蛋白(a)浓度。其余部分置入预先冰浴的硅化试管中,立即低温(0℃~4℃)离心分离血浆。取一部分血浆直接保存于-30℃,用于测定 PAI 活性;另一部分血浆先用等体积 1.0 mol/L 乙酸钠(pH3.9)缓冲液酸化,再保存于-30℃,用于测定 tPA 活性。

1.3.2 酶联免疫吸附 按照脂蛋白(a)ELISA 法检测试剂盒的说明书并参照洪嘉玲等^[1]的方法测定血浆脂蛋白(a)水平。

1.3.3 发色底物比色法 按照 tPA 及 PAI 发色底物比色分析法测定试剂盒的说明并参照王结义等^[2]的方法,测定血浆 tPA 和 PAI 活性。

1.4 统计处理

实验数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两样本均数比较的 *t* 检验。血浆脂蛋白(a)浓度与 tPA、PAI 活性的关系之间采用直线相关分析。

2 结果

2.1 脂蛋白(a)浓度及组织型纤溶酶原激活剂与抑制物活性

20 例冠心病患者及 20 名健康人脂蛋白(a)浓度、tPA 活性和 PAI 活性见附表 (Table)。冠心病组血浆脂蛋白(a)浓度和 PAI 活性均显著高于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.001$) 而血浆 tPA 活性显著低于对照组 ($P < 0.001$)。

Table. Plasma lipoprotein (a) concentration and activity of tPA and PAI between two groups ($n = 20$, $\bar{x} \pm s$).

Groups	Concentration of Lp(a) (mg/L)	Activity of tPA (kIU/L)	Activity of PAI (kAU/L)
Control	260±144	1.43±0.41	6.31±1.21
CHD	365±220 ^a	0.94±0.33 ^b	8.99±2.16 ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.001$; compared with control group.

2.2 脂蛋白(a)与浓度与组织型纤溶酶原激活剂和抑制物活性的关系

直线相关分析表明,冠心病患者血浆脂蛋白(a)浓度与 tPA 活性无关 ($r = -0.23$, $P > 0.05$),与 PAI 活性显著正相关 ($r = 0.83$, $P < 0.001$, $Y = 0.0081X + 6.03$)。健康人血浆脂蛋白(a)浓度与 tPA 活性无关 ($r = 0.17$, $P > 0.05$),与 PAI 活性呈显著正相关 ($r = 0.67$, $P < 0.005$, $Y = 0.0058X + 4.79$)。

3 讨论

脂蛋白(a)与动脉粥样硬化性心血管疾病有关,是冠心病的独立危险因素,国外文献指出血浆脂蛋白(a)浓度高于 250 或 300 mg/L 时,心脑血管疾病的相对危险性增加近 1 倍。本实验冠心病患者脂蛋白(a)浓度显著高于正常对照组,也支持高血浆脂蛋白(a)浓度是冠心病的危险因素这一观念。

在许多生理病理过程中纤维蛋白溶解系统起着重要的作用,组织型纤溶酶原激活剂和

纤溶酶原激活剂抑制物是纤维蛋白溶解系统中的关键成分。据文献报道,冠心病患者血浆组织型纤溶酶原激活剂含量和纤溶酶原激活剂抑制物活性都显著升高,但组织型纤溶酶原激活剂活性却低于正常人水平。本实验结果同样表明了冠心病患者血浆组织型纤溶酶原激活剂活性降低和纤溶酶原激活剂抑制物活性升高,与国内外文献报道的结果一致,表明冠心病患者体内组织型纤溶酶原激活剂活性的降低,促进了血管系统内血栓的形成与动脉粥样硬化的发展。

1987年,McClean等^[5]用蛋白序列分析技术发现,脂蛋白(a)分子中特有的载脂蛋白(a)与纤溶酶原基因位点十分接近,且载脂蛋白(a)与纤溶酶原在结构上也极为相似,但载脂蛋白(a)无蛋白酶活性。这种结构上的相似性提示脂蛋白(a)有可能干扰纤溶酶原的生理功能而促进血栓形成。文献[6~8]报道,试管内脂蛋白(a)可以干扰纤溶酶原与纤维蛋白或纤维蛋白片段结合,且可竞争内皮细胞、巨噬细胞和血小板上的纤溶酶原受体,并阻止组织型纤溶酶原激活剂激活纤溶酶原生成纤溶酶的过程,抑制纤溶蛋白凝块的溶解。Etingin等^[4]通过体外细胞培养证实,脂蛋白(a)可直接诱发内皮细胞生成纤溶酶原激活剂抑制物。脂蛋白(a)是否在活体内也能调节组织型纤溶酶原激活剂和纤溶酶原激活剂抑制物活性未见报道。本实验发现,冠心病患者及健康人血浆脂蛋白(a)浓度与纤溶酶原激活剂抑制物活性之间均呈显著正相关,间接反映了体内脂蛋白(a)含量与纤溶酶原激活剂抑制物活性的密切关系。我们推测,脂蛋白(a)与血管内皮细胞上受体结合后,通过某种生物化学机制促进纤溶酶原激活剂抑制物的合成与释放。因此,我们认为脂蛋白(a)不仅直接干扰组织型纤溶酶原

激活剂对纤维蛋白的溶解,而且通过增加内皮细胞对纤溶酶原激活剂抑制物的合成与释放,间接抑制组织型纤溶酶原激活剂的活性,进而导致血管内皮细胞表面血栓组织的形成。

总之,脂蛋白(a)对纤维蛋白溶解系统的影响尚需深入研究。在这方面的的工作对于彻底探明脂蛋白(a)促血栓形成和促动脉粥样硬化的机理以及指导临床防治冠心病均具有十分重要的意义。

参考文献

- 1 洪嘉玲,张文武,许春玲,等. 国人健康男女及冠心病患者血浆脂蛋白(a)水平. *起搏与心脏*, 1992, 6(1): 35~38.
- 2 王结义,贾海燕,宋后燕. 人血浆组织型纤溶酶原激活剂及其抑制物活性的测定. *中华医学检验杂志*, 1989, 12(3): 163~166.
- 3 Paramo JA, Coliucci M. Plasminogen activator inhibitor in the blood of patients with coronary artery disease. *Br Med J*, 1985, 219: 573~574.
- 4 Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, et al. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem*, 1991, 268: 2459~465.
- 5 McClean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*, 1987, 330: 132~137.
- 6 Loscalzo J. Lipoprotein (a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis*, 1990, 10(5): 672~679.
- 7 Miles JA, Fless GM, Levin EG, et al. A potential basis for the thrombotic risk associated with lipoprotein(a). *Nature*, 1989, 339: 301~303.
- 8 Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, et al. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature*, 1989, 339: 303~305.

(1997-02-25 收到, 1997-05-23 修回)