

易栓性疾病中抗磷脂蛋白抗体与活化蛋白 C 抵抗的关系

谭 小 进

(南华大学附属第一医院心内科, 湖南省衡阳市 421001)

[主题词] 冠状动脉疾病; 静脉血栓形成; 脑梗死; 抗体, 抗磷脂蛋白; 活化蛋白 C 抵抗

[摘 要] 为探讨易栓性疾病中抗磷脂蛋白抗体与活化蛋白 C 抵抗的关系, 采用检测抗心磷脂抗体、狼疮抗凝因子和激活部分凝血活酶时间等方法检测了 127 例易栓性疾病病人和 41 例正常对照者。结果发现, 易栓性疾病病人中有 11 例活化蛋白 C 抵抗阳性, 其中有 7 例抗磷脂蛋白抗体也是阳性, 并能被血小板磷脂纠正, 提示抗磷脂蛋白抗体可能为中国人易栓性疾病常见因素之一, 且抗磷脂蛋白抗体的致高凝状态与其对蛋白 C 抗凝途径的干扰有关。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

易栓性疾病是指容易形成血栓的一类疾病, 临床上包括静脉血栓形成、闭塞性动脉粥样硬化、脑梗死和冠状动脉粥样硬化性心脏病等。文献[1-3]报道, 易栓性疾病与体内凝血纤溶机制失衡有关, 抗磷脂蛋白抗体和活化蛋白 C 可能起一定作用。

1 对象和方法

1.1 对象

收集湘雅医院住院病人 127 例, 其中: ①经造影确诊的血栓性静脉炎患者 43 例, 男 29 例, 女 14 例, 年龄 50.0 ± 8.7 岁; ②经脑 CT/MRI 确诊的脑梗死患者 36 例, 男 27 例, 女 9 例, 年龄 51.0 ± 6.9 岁; ③冠心病患者 48 例(含心肌梗死 29 例, 不稳定型心绞痛 19 例), 男 32 例, 女 16 例, 年龄 52.0 ± 8.8 岁。另设正常对照组 41 例, 为健康检查者与献血员, 男 22 例, 女 19 例, 年龄 49.0 ± 7.1 岁。上述对象均无肝肾功能障碍。

1.2 血标本采集

检查对象在 2 周内停用影响血液凝固的药物, 由专人采血, 血标本均经枸橼酸钠抗凝, $10\,000\text{ r/min}$ 离心 5 min 分离血浆后, 立即分装送 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存, 一个月内检测完毕。

1.3 抗磷脂蛋白抗体检测

抗磷脂蛋白抗体 (antiphospholipid protein antibody, APA) 通过检测血中的抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, ACA) 和狼疮抗凝因子 (lupus anticoagulant, LA) 两种方法来完成。ACA 用酶联免疫法试

剂盒检测血中的 IgG 和 IgM 浓度, 以高于正常平均值加 2 个标准差者为阳性。LA 的检测包括三个实验: ①初筛检测病人血中的激活部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT), 用法国 STAGO 公司生产的 APTT-LA 试剂盒; ②纠正实验是将对照者和病人等量血浆混合 (equal mixture of patient and normal pooled plasma, Mix) 后, 再测混合血浆的 APTT; ③血小板中和试验 (platelet neutralization procedure, PNP)。按国际狼疮抗凝委员会诊断标准^[4,5], 以初筛 APTT 延长 5 s 以上, 混合血浆不纠正或部分纠正, PNP 完全纠正为阳性, 反之为阴性。

1.4 活化蛋白 C 抵抗检测

活化蛋白 C 抵抗 (activated protein C resistance, APCR) 的检测按 Dahlback 等^[6]方法进行。APTT 用 SH-93 智能血液聚集仪检测, APTT 试剂自制。每次检测前用正常人血浆将 APTT 调至正常范围, 用加和不加活化蛋白 C 的 APTT 比值 $[(\text{APTT} + \text{APC})/(\text{APTT} - \text{APC})]$ 表示, 比值低于参照值加两个标准差以上则诊断为 APCR 阳性^[3,6]。

1.5 统计学处理

率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 抗磷脂蛋白抗体检测结果

抗磷脂蛋白抗体 (APA) 检测结果见表 1。经检验, 易栓性疾病各组与对照组间 APA 阳性率有显著性差异 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2.2 活化蛋白 C 抵抗检测结果

活化蛋白 C 抵抗 (APCR) 检测结果见表 2。可见在 127 例易栓性疾病中检出 11 例 APCR 阳性, 阳

[作者简介] 谭小进, 女, 1958 年出生, 湖南省衡东县人, 1983 年毕业于湖南医科大学临床医学系, 毕业后主要从事心血管内科的教学和临床工作, 现为副主任医师, 心内科主任。

性率为 8.7%, 而对照组无一例阳性, 两者差异显著 ($P < 0.05$)。

表 1. 各组抗磷脂蛋白抗体阳性率的比较

分组	总例数	阳性例数	阳性率(%)
对照组	41	2	4.9
静脉栓塞	43	15	34.9
脑梗死	36	9	25.0
冠心病	48	12	25.0

2.3 活化蛋白 C 抵抗与抗磷脂蛋白抗体的关系

在检出的 11 例 APCR 阳性中, 有 7 例 APA 阳

性, 阳性率为 63.6%, 提示两者高度相关。APCR 实验中发现, 所有 APA 阳性者, Mix-APTT 都没有得到完全纠正, 但 PNP-APTT 比值可完全纠正, 表明 APCR 可能与 APA 有关, 而 APA 阴性者, Mix-APTT 和 PNP-APTT 比值均能纠正到正常值以上(表 3)。

表 2. 各组活化蛋白 C 抵抗阳性率的比较

分组	总例数	阳性例数	阳性率(%)
对照组	41	0	0
静脉栓塞	43	4	9.3
脑梗死	36	3	8.3
冠心病	48	4	8.3

表 3. 易栓性疾病中 11 例 APCR 阳性和 APA 对应关系

病例	诊断	LA (s)				ACA	APTT+ APC APTT- APC	Mix- APTT ratio*	PNP- APTT ratio#
		APTT- LA	Mix	PNP	判定				
1	静脉栓塞	72.2	66	39.9	+	-	1.57	1.63	1.9
2	静脉栓塞	57.6	53.2	38.8	+	-	1.58	1.69	1.96
3	静脉栓塞	61.5	55	39	+	±	1.46	1.70	1.98
4	静脉栓塞	44	39.2	41	-	-	1.55	1.90	2.1
5	冠心病	44.6	38	39	-	-	1.65	1.92	2.3
6	冠心病	62.3	56	38.7	+	-	1.58	1.71	1.91
7	冠心病	59.1	55.3	38.6	+	-	1.59	1.68	1.94
8	脑梗死	63.4	57	39.2	+	+	1.48	1.63	1.99
9	脑梗死	61.9	56.7	39	+	+	1.56	1.70	1.96
10	脑梗死	44.2	39.3	40	-	-	1.58	1.91	2.2
11	冠心病	44.8	38.8	40.2	-	-	1.63	1.92	2.15

注: * 为与正常血浆等量混合后的 (APTT+ APC)/(APTT- APC) 值, # 为各与血小板磷脂等量混合后的 (APTT+ APC)/(APTT- APC) 值

3 讨论

抗磷脂蛋白抗体 (APA) 是较常见的获得性血栓有关因素, 具有高度的异质性, 抗原是血浆蛋白 β_2 -糖蛋白-iv (B₂GPI)、凝血酶原、血小板和内皮细胞等。其作用机制有以下几个方面: ①改变血栓形成的阈值; ②抑制内皮细胞磷脂酶 A₂ 产生 PGI₂; ③抗内皮细胞抗体; ④抗肝素和抗硫酸肝素的活性; ⑤抗 B₂GPI B₂GPI; ⑥抑制蛋白 C 系统^[7,8]。

活化蛋白 C 抵抗 (APCR) 是由于凝血辅因子 V 第 1691 位的突变: G → A, 导致第 506 位密码子的精氨酸被谷氨酰胺取代, 此位点是 APC 发挥抗凝功能, 降解活化的因子 V 的第一酶切点, 此点突变导致因子 Va 不易被 APC 灭活, 但仍具有正常的凝血辅因子功能, 导致凝血和抗凝失衡。

本文检测 127 例易栓性疾病中, 静脉栓塞、脑梗死、冠心病患者 APA 阳性率分别为 34.9%、25%、25%, 较对照组 (APA 阳性率为 4.9%) 有显著性差异, 说明 APA 可能成为易栓性疾病的原因^[7,8]。

在 11 例 APCR 阳性的易栓性疾病中, 就有 7 例

APA 阳性, 且 PATT 比值不被正常血浆纠正, 但能被血小板膜磷脂纠正, 说明这 7 例 APA 与 APCR 有关, 本研究中 7 例 APA 阳性者很可能干扰体外 APC 的抗凝反应导致表型 APCR 现象, 从而推测 APA 导致易栓性疾病, 可能是干扰蛋白 C 的抗凝途径。

参考文献

- [1] Esmon CT, Esmon NL. Protein C activation [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1994, **10**: 122-130
- [2] Glineck CJ, Freiberg R, Brandt G, et al. Thrombophilia and hypofibrinolysis [J]. *Am Acad Orth Surg*, 1997: 105-110
- [3] Dreyfus M, Magné JF, Bridey F, et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate [J]. *N Engl J Med*, 1991, **325**: 1565-1568
- [4] Triplett DA, Brandt JT, Kaczor D, et al. Laboratory diagnosis of lupus inhibitors: A comparison of the tissue thromboplastin inhibition procedure with a new platelet neutralization procedure [J]. *Am J Clin Pathol*, 1983, **79**: 678-682
- [5] Triplett DA. Clinical and laboratory observations in eighty patients with lupus-like circulating anticoagulant [J]. *Thromb Res*, 1995, **78**: 1-11

(下转第 164 页)

(上接第 162 页)

- [6] Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**: 1 004– 1008
- [7] Brandt G, Gruppo R, Bedeer A, Wang P. Sensitivity, specificity,

and predictive value of modified assays for activated protein C resistance in children [J]. *Thromb Hemost*, 1998, **79**: 567– 570

- [8] 王俊英, 蒋米尔. 血栓闭塞性脉管炎患者抗磷脂蛋白抗体检测及意义[J]. 上海医学, 1997, **5**: 280– 282

(此文 2000– 10– 16 收到, 2001– 05– 30 修回)

(此文编辑 胡必利)