

冠心病患者血栓前状态分子标志物的变化

刘成玉, 姜忠信

(青岛大学医学院诊断学教研室, 山东省青岛市 266021)

[关键词] 临床诊断学; 冠心病患者血栓前状态分子标志物的变化; 酶联免疫吸附法; 冠心病; D-二聚体; 血小板 α 颗粒膜蛋白 140; 血管性血友病因子

[摘要] 观察冠心病患者凝血、纤溶指标的变化, 以探讨凝血系统的变化与冠心病发病的关系。采用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测 100 例冠心病患者血浆 D-二聚体、血小板 α 颗粒膜蛋白 140 及血管性血友病因子含量, 并与 44 例健康人比较。结果发现, 冠心病患者血浆 D-二聚体、血小板 α 颗粒膜蛋白 140 和血管性血友病因子明显升高, 与对照组比较差异显著 ($P < 0.01$), 且急性心肌梗死患者各指标变化明显高于陈旧性心肌梗死、不稳定型心绞痛和稳定型心绞痛患者 ($P < 0.01$), 其中不稳定型心绞痛患者血浆血小板 α 颗粒膜蛋白 140 明显高于稳定型心绞痛患者 ($P < 0.05$)。冠心病患者血小板 α 颗粒膜蛋白 140、血管性血友病因子及 D-二聚体水平之间呈明显的正相关性 ($P < 0.05$)。结果提示, 冠心病患者存在明显的高凝状态, 表现为继发性纤溶亢进, 血小板活性增加及血管内皮细胞损伤, 且与冠心病患者的病情变化有一定关系。

[中图分类号] R44

[文献标识码] A

The Changes of Prethrombotic State in Patients with Coronary Heart Disease

LIU Cheng-Yu, and JIANG Zhong-Xin

(Department of Diagnostics, Medical College of Qingdao University, Qingdao 266021, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; D-Dimer; Granule Membrane Protein 140; von Willebrand Factor; Myocardial Infarction; Angina Pectoris

[ABSTRACT] **Aim** To explore the correlation between incidence of coronary heart disease (CHD) and the changes of markers of coagulation, fibrinolysis in patients with CHD. This may help to diagnosis, anticoagulation, thrombolysis and prognosis for patients with CHD. **Methods** Plasma platelet granule membrane protein 140 (GMP-140), von Willebrand factor (vWF), D-dimer (D-D) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 100 patients with CHD, and compared with 42 healthy subjects. **Results** Plasma GMP-140, vWF, D-D were significantly elevated in patients with CHD and differed significantly compared with control group ($P < 0.01$). The changes of molecular markers in patients with acute myocardial infarction (AMI) were elevated significantly than those with old myocardial infarction (OMI), unstable angina (UA) and stable angina (SA) ($P < 0.01$). The levels of plasma GMP-140 in patients with UA were elevated more significantly than those with SA ($P < 0.05$). There were obvious correlations between the molecular markers in patients with CHD ($r = 0.857 \sim 0.301$, $P < 0.01$). **Conclusions** An obvious hypercoagulable state existed in patients with CHD. There were correlations between the changes of molecular markers of hypercoagulable state and patients' condition.

研究表明,冠心病(coronary heart disease, CHD)的发生发展与体内凝血状态的改变有密切关系,心肌梗死(myocardial infarction, MI)的急性期凝血系统明显激活,而纤溶系统的明显激活则是对急性心肌梗死冠状动脉血栓栓塞的继发反应。为了进一步探讨冠心病患者血栓前状态分子标志物的变化及其对冠心病发生与发展的影响,本文检测了 100 例冠心病患者血浆 D-二聚体(D-dimer, D-D)、血小板 α 颗粒膜蛋白 140 (granule membrane protein 140, GMP-140) 和血管性血友病因子(von willebrand factor,

vWF) 的含量,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择临床健康体检者 44 例,均无心、脑血管疾病,无肝、肾疾病,血压、血脂、血糖及心电图均正常,其中男性 23 例,女性 21 例,年龄 58 ± 11 岁。冠心病患者,100 例,男性 55 例,女性 45 例,年龄 60 ± 11 岁,符合 1979 年 WHO 制订的冠心病诊断标准。根据病变部位、范围将冠心病患者分为四组:①急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)组 18 例;②陈旧性心肌梗死(old myocardial infarction, OMI)组 19 例;③不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)组 22

[收稿日期] 2003-03-11

[修回日期] 2003-08-04

[作者简介] 刘成玉,男,1963 年出生,山东人,内科学教授,硕士研究生导师,主要从事血栓前状态的研究。E-mail: lchyu2000@163.com。姜忠信,女,1974 年出生,山东人,临床检验诊断学专业,硕士。

例; 稳定型心绞痛(stable angina, SA)组 41 例。所有冠心病患者均为初发病人,并排除合并糖尿病、高血压及脑血管疾病者。

1.2 标本的采集与保存方法

急救医学中心的冠心病患者于入院后立即采集肘静脉血,心内科冠心病患者于入院第 2 天清晨空腹采肘静脉血。标本采集要迅速,1.8 mL 注入含 0.2 mL 2% EDTA- Na_2 塑料管内,1 h 内 3 000 r/min 离心 10 min,取血浆分装于 EP 管内, - 30℃ 保存,30 d 内用于检测 GMP-140、vWF 及 D-二聚体的含量。

1.3 检测方法

D-二聚体酶联免疫试剂盒由上海捷门生物技术公司提供,GMP-140 和 vWF 酶联免疫试剂盒由上海太阳生物公司提供,均采用 ELISA 双抗体夹心法检测,反应后在酶标仪上 492 nm 波长下测吸光度,再计算其血浆含量。

1.4 统计学处理

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 统计软件进行。两均数间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验,变量间相关关系采用 Pearson 相关性检验。

2 结果

2.1 冠心病患者分子标志物的变化

冠心病患者血浆 D-二聚体、GMP-140 和 vWF 水平显著升高,与对照组比较差异显著($P < 0.01$)。AMI 患者血浆 D-二聚体、GMP-140 和 vWF 水平显著升高,与 OMI、UA 及 SA 患者比较差异有显著性($P < 0.01$)。UA 患者血浆 GMP-140 水平明显升高,与 SA 患者比较差异有显著性($P < 0.05$),其余指标二者之间比较无显著性差异(表 1, Table 1)。

2.2 冠心病患者各指标之间的相关关系

冠心病患者血浆 GMP-140、vWF 和 D-二聚体水平之间呈明显的正相关性,其中 GMP-140 与 vWF 之间的相关系数为 0.697($P < 0.01$),GMP-140 与 D-二聚体的相关系数为 0.672($P < 0.01$),vWF 与 D-二聚体的相关系数为 0.704($P < 0.01$)。

3 讨论

研究表明,冠心病患者存在明显的血栓前状态^[1,2]。高凝状态及血栓形成是 AMI 的重要发病机制之一,但常规的凝血指标很难检测这种高凝状态。近几年的研究表明,通过检测凝血激活的某些微量分子标志物可反映体内高凝状态或血栓形成等情况^[3]。

表 1. 冠心病患者与对照组血浆 D-二聚体、血小板 α 颗粒膜蛋白-40 和血管性血友病因子水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Plasma GMP-140, vWF, D-D levels in patients with CHD compared with control group

分 组	n	D-二聚体 (mg/L)	GMP-140 ($\mu\text{g/L}$)	vWF (%)
对照组	44	0.42 $\pm$ 0.04	10.07 $\pm$ 0.74	1.02 $\pm$ 0.09
冠心病组	100	1.74 $\pm$ 0.75 ^a	15.10 $\pm$ 3.11 ^a	1.84 $\pm$ 0.44 ^a
AMI 组	18	2.74 $\pm$ 0.31 ^{ab}	19.86 $\pm$ 2.17 ^{ab}	2.41 $\pm$ 0.11 ^{ab}
OMI 组	19	1.79 $\pm$ 0.83 ^a	13.58 $\pm$ 2.57 ^a	1.80 $\pm$ 0.50 ^a
UA 组	22	1.47 $\pm$ 0.64 ^a	14.65 $\pm$ 2.55 ^{ac}	1.58 $\pm$ 0.43 ^a
SA 组	41	1.37 $\pm$ 0.45 ^a	13.65 $\pm$ 1.47 ^a	1.52 $\pm$ 0.25 ^a

a: $P < 0.01$, 与对照组比较; b: $P < 0.01$, 与 OMI 组、SA 组和 UA 组比较; c: $P < 0.05$, 与 SA 组比较。

本文通过检测冠心病患者凝血、纤溶系统激活的分子标志物,试图从凝血、纤溶系统的角度为冠心病高凝状态的形成机制提供依据。结果发现,冠心病患者血浆 GMP-140、vWF 和 D-二聚体水平明显增高,其中 AMI 患者各指标升高尤为显著,提示冠心病患者处于明显的血液高凝状态,且血栓前状态分子标志物与病情变化有密切关系。

D-二聚体作为交联纤维蛋白单体的特异性降解产物,可作为体内高凝状态和继发性纤溶功能亢进的分子标志物之一。本研究结果发现,冠心病患者血浆 D-二聚体水平显著升高,且 AMI 患者血浆 D-二聚体水平明显高于其他类型冠心病患者二聚体,说明冠心病患者普遍存在继发性纤溶功能亢进的病理生理改变,以 AMI 中增高尤其明显,这与文献[4]报道相一致。GMP-140 是血小板的 α 颗粒内容物,是体内血小板活化的分子标志物。本研究结果发现,冠心病患者血浆 GMP-140 水平明显增高,说明冠心病患者其血小板活化功能明显增强,这与陈征等^[5]的研究相一致。vWF 是血管内皮细胞受损的分子标志物。vWF 的增高有利于血小板的粘附,并可作为桥梁分别与血管胶原纤维及血小板膜上的糖蛋白受体(GPIb)粘附,促进血小板粘附及动脉粥样硬化形成^[6,7]。本研究结果发现,SA 患者 vWF 明显升高,说明内皮损伤在这些患者的凝血系统激活中起重要作用,这可能与 SA 患者心绞痛发作的机制有关。vWF 还可促进纤维蛋白原的合成,使血液粘滞性增加,有利于血栓的形成,而应用抗血小板药物治疗可使 vWF 水平降低^[8]。

冠心病患者各指标之间的相关性表明机体为了维持凝血、抗凝系统的平衡状态,机体加速了纤溶系统的激活,说明血小板活化、纤溶功能异常以及血管

内皮损伤在冠心病血栓前状态及血栓形成的发病机制中起重要作用。因此,临床上血栓前状态分子标志物的检测对冠心病的诊断、抗凝及溶栓治疗的监测具有重要的意义。

[参考文献]

- [1] López Y, Paloma MJ, Rifón J, Cuesta B, Paramo JA. Measurement of pre-thrombotic markers in the assessment of acquired hypercoagulable states. *Throm Res*, 1999, **93** (2): 71-78
- [2] Scharfstein JS, Abendschein DR, Eisenberg PR, George D, Cannon CP, Becker RC, et al. Usefulness of fibrinolytic and procoagulant markers during thrombolytic therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction. *Am J Cardio*, 1996, **78** (5): 503-510
- [3] Tripodi A, Mannucci PM. Markers of activated coagulation and their usefulness in the clinical laboratory. *Clin Chem*, 1996, **42** (5): 664-669
- [4] 韩崇旭, 李锦堂, 苏天水, 王兆钺, 阮长耿. 心脑血管疾病止血与纤溶相关指标的临床研究. *中华血液学杂志*, 2001, **22** (3): 147-148
- [5] 陈征, 汪家瑞. 血小板活化功能检测在急性心肌梗死及 UAP 时的临床初步应用. *中国循环杂志*, 1998, **13** (3): 143-145
- [6] Mari D, Parnetti L, Coppola R, Bottasso B, Reboldi GP, Senin U, et al. Hemostasis abnormalities in patients with vascular dementia and Alzheimers Disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 1996, **75** (2): 216-218
- [7] 袁洪, 李轶男, 张梦玺. 老年高血压患者血管内皮损伤、血小板活化及炎症因子的改变. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (3): 255-256
- [8] 王学锋, 吴方, 曾晓颖. 高凝状态病人凝血分子标志物的检测及其临床意义. *上海医学检验杂志*, 2000, **15** (3): 180-182

(此文编辑 文玉珊)