

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2004)12-04-0438-03

高血压及合并急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸与组织型纤溶酶原激活物及其抑制剂的关系

马庆春, 王及华, 孙宁玲

(北京大学人民医院高血压科, 北京市 100034)

[关键词] 内科学; 同型半胱氨酸对纤溶的影响; 高效液相色谱法; 同型半胱氨酸; 组织型纤溶酶原激活物; 组织型纤溶酶原激活物抑制剂; 纤维蛋白原

[摘要] 为研究高血压及高血压合并急性缺血性脑血管病中高同型半胱氨酸水平对凝血、纤溶系统的影响。用高效液相色谱法分别测定21例健康人、28例单纯高血压患者及30例高血压合并急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平,同时测定纤维蛋白原、组织型纤溶酶原激活物和组织型纤溶酶原激活物抑制剂,分析三组患者上述指标的关系。结果发现,高血压及合并急性脑梗死组同型半胱氨酸、组织型纤溶酶原激活物、组织型纤溶酶原激活物抑制剂及纤维蛋白原均高于健康对照组,高血压合并急性脑梗死组同型半胱氨酸、组织型纤溶酶原激活物抑制剂及纤维蛋白原均高于高血压组,而组织型纤溶酶原激活物低于高血压组。结果提示,高血压及合并急性脑梗死患者存在血浆同型半胱氨酸水平增高,且高同型半胱氨酸浓度可能引起纤溶、凝血功能的紊乱,并在脑梗死的发病中起一定作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship of Hyperhomocysteinemia in Essential Hypertension and Acute Myocardial Infarction Patients with Tissue Plasminogen Activator and Plasminogen activator inhibitor

MA Qing-Chun, WANG Ji-Hua, and SUN Ning-Ling

(Department of Hypertension, Renming Hospital, Peking University, Beijing 100034, China)

[KEY WORDS] Homocysteine; Tissue Plasminogen Activator; Plasminogen Activator Inhibitor; Fibrinogen; Acute Myocardial Infarction; Essential Hypertension

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of hyperhomocysteinemia in hypertension and with acute ischemic cerebrovascular disease (AICVD) about blood coagulation and fibrinolysis. **Methods** 28 cases of essential hypertension patients, 30 cases of essential hypertension (EH) and AICVD patients and 21 normal subjects were recruited to the study. Plasma total HCY level was measured using high performance liquid chromatography with fluorescence detection, meanwhile fibrinogen (FIB), tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI) were measured. **Results** Plasma HCY, t-PA, PAI and FIB level in AICVD patients and EH patients were higher than that in normal subjects. While PAI level in AICVD patients was higher than that in EH patients. And t-PA level in AICVD patients was lower than that in EH patients. **Conclusions** There was hyperhomocysteinemia in EH and AICVD patients. Hyperhomocysteinemia play an important role in coagulation and fibrinolysis in patient with EH and AICVD.

高血压是我国的高发病,减少高血压患者心脑血管事件的发生率是临床重要的任务。高血压病凝血、纤溶的异常与血栓性心脑血管事件的发生、发展关系密切。故降压的同时维持凝血、纤溶指标的平衡,对预防治疗高血压并发症有积极的意义。同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是许多心脑血管疾病、尤其是动脉粥样硬化发病中一项独立的危险因素

素^[1]。同型半胱氨酸在这个过程中损伤血管壁及内皮细胞,而内皮细胞是分泌和释放组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)及其抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)的主要部位,故高同型半胱氨酸血症易对凝血、纤溶产生影响而导致血栓形成。本研究对高血压及合并急性脑梗死患者HCY及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、tPA、PAI水平进行了研究,以探讨高血压患者中高HCY血症与凝血及纤溶的关系及其在发病中的意义。

[收稿日期] 2003-10-20 [修回日期] 2004-04-12

[作者简介] 马庆春,硕士研究生,主治医师,主要从事高血压及其合并疾病的临床工作,E-mail为mqc007@sohu.com。王及华,副主任医师,主要从事高血压临床工作。孙宁玲,主任医师,教授,博士生导师,主要从事高血压及心血管疾病的研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

按照 WHO/ISN 高血压的诊断标准及 1995 年脑卒中的标准, 选出高血压及合并急性缺血性脑血管病患者共 58 例, 分为单纯高血压组和高血压合并急性脑梗死组。单纯高血压组 28 例, 男性 16 例, 女性 12 例, 年龄 61.3 ± 11.2 岁, 入院时收缩压 154 ± 21 mm Hg、舒张压 91 ± 15 mm Hg; 高血压合并急性脑梗死患者 30 例, 男性 17 例, 女性 13 例, 年龄 62.3 ± 9.3 岁, 入院时收缩压 151 ± 8 mm Hg、舒张压 92 ± 7 mm Hg; 另选正常对照者 21 例, 男性 11 例, 女性 10 例, 年龄 60.9 ± 13.2 岁, 入院时收缩压 121 ± 10 mm Hg、舒张压 77 ± 10 mm Hg。三组之间性别比、年龄、吸烟史、血脂及血糖具有可比性, 单纯高血压组血压与高血压合并急性脑梗死组具有可比性。单纯高血压组和高血压合并急性脑梗死组均为脑中风发病 1~7 天之内, 经头颅 CT 或核磁共振成像(MRI) 确诊, 一周内未用抗凝剂及降压药。

1.2 凝血纤溶检查

入院次日清晨空腹卧位取肘静脉血 2.7 mL, 加入 3.8% 枸橼酸钠 0.3 mL, 用美国贝克曼库尔特公司生产的 ACL3000plus 自动凝血分析仪测定 FIB, 用上海产 511 型酶标分析仪测定 tPA 和 PAI 含量, 并测定肝肾功能。

1.3 同型半胱氨酸含量测定

入院次日清晨空腹取肘静脉血 3 mL, 0.1% EDTA 0.2 mL 抗凝, 立即离心或冰浴半小时内离心(3000 r/min, 10 min), 分离血浆, -25°C 冰箱保存, 高效液相色谱法(HPLC) 测定血浆 HCY 含量。

1.4 统计学处理

采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 三组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA), PAI 与 HCY 的关系采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 三组观察指标的变化

单纯高血压组及高血压合并急性脑梗死组血浆 HCY、tPA 及 PAI 水平明显高于健康对照组, 高血压合并急性脑梗死组 HCY、PAI 水平明显高于单纯高血压组, 而 tPA 水平明显低于单纯高血压组(P 均 < 0.05)。单纯高血压组 FIB 水平较正常对照组高, 且高血压合并急性脑梗死组 FIB 水平较单纯高血压组高($P < 0.05$; 表 1, Table 1)。

2.2 纤溶指标与同型半胱氨酸的相关分析

单纯高血压组和高血压合并急性脑梗死组 PAI

与 HCY 呈正相关($r = 0.38, P < 0.05$; 图 1, Figure 1)。而 tPA 与 HCY 呈负相关($r = -0.45, P < 0.05$; 图 2, Figure 2)。

表 1. 三组血浆同型半胱氨酸、组织型纤溶酶原激活物及其抑制剂和纤维蛋白原含量的变化

Table 1. Concentration of plasma homocysteine, tPA, PAI and fibrinogen in three groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组	单纯高血压组	高血压合并急性脑梗死组
HCY ($\mu\text{mol/L}$)	8.2 ± 2.5	13.5 ± 8.1^a	16.6 ± 10.3^{ab}
tPA ($\mu\text{g/L}$)	7.8 ± 4.6	18.0 ± 7.5^a	12.5 ± 6.1^{ab}
PAI ($\mu\text{g/L}$)	23.6 ± 5.3	28.6 ± 8.3^a	32.5 ± 9.0^{ab}
FIB (g/L)	281 ± 127	427 ± 115^a	458 ± 103^{ab}

a: $P < 0.05$, 与对照组比较; b: $P < 0.05$, 与单纯高血压组比较。

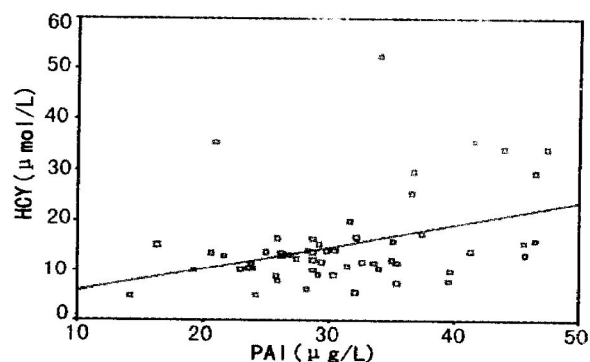


图 1. 同型半胱氨酸与纤溶酶原激活物抑制剂的相关性

Figure 1. Relation between HCY and PAI

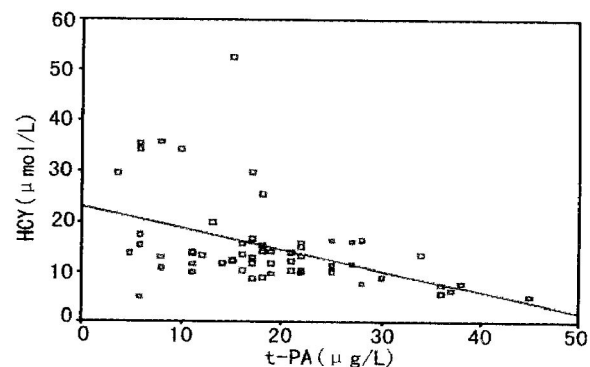


图 2. 同型半胱氨酸与组织型纤溶酶原激活物的相关性

Figure 1. Relation between HCY and tPA

3 讨论

高同型半胱氨酸血症是动脉粥样硬化发生的独立危险因素^[1]。同型半胱氨酸升高 $5 \mu\text{mol/L}$ 引起的心血管疾病危险性升高的程度与胆固醇升高 0.52 mmol/L 等同。而脑血管疾病的相对危险则升高 1.5 倍^[2]。其致病的机制之一是对内皮细胞的损伤, 一旦内皮细胞功能受损, 其合成活性物质如一氧化氮、前列环素和组织型纤溶酶原激活物等生成和释放减少, 而内皮素、血栓素 A2 和纤溶酶原激活物抑制剂

等则相对增多,从而引起血管痉挛,血栓形成^[3],临床发生急性脑血管疾病。国外有研究表明,体内同型半胱氨酸水平与体内纤溶酶原激活物抑制剂水平及血栓调节因子密切相关^[4]。国内也有人曾用内皮细胞培养的方法观察同型半胱氨酸对组织型纤溶酶原激活物、纤溶酶原激活物抑制剂的影响,发现其活性与同型半胱氨酸呈明显的时间及剂量依赖关系^[5]。本研究发现,单纯高血压组和高血压合并急性脑梗死组同型半胱氨酸、组织型纤溶酶原激活物、纤溶酶原激活物抑制剂明显高于正常对照组,且高血压合并急性脑梗死组同型半胱氨酸及纤溶酶原激活物抑制剂高于单纯高血压组,但单纯高血压组组织型纤溶酶原激活物高于高血压合并急性脑梗死组。提示在单纯高血压组和高血压合并急性脑梗死组存在着高同型半胱氨酸血症,随着靶器官的损害情况而加重,并影响组织型纤溶酶原激活物、纤溶酶原激活物抑制剂的动态平衡。相关性分析发现,组织型纤溶酶原激活物随着同型半胱氨酸升高而降低,而纤溶酶原激活物抑制剂随着同型半胱氨酸的升高而升高。提示同型半胱氨酸在内皮损害的同时,影响组织型纤溶酶原激活物、纤溶酶原激活物抑制剂的正常分泌和释放,导致组织型纤溶酶原激活物与纤溶酶原激活物抑制剂的失衡。从而引起血栓性疾病的发生。本研究还发现,单纯高血压组和高血压合并急性脑血管病组纤维蛋白原高于对照组,

且高血压合并急性脑梗死组纤维蛋白原又高于单纯高血压组,提示两组患者存在凝血功能的异常,但与同型半胱氨酸并无相关性,考虑它可能通过其它机制发生改变。

综上所述,同型半胱氨酸可能影响凝血和纤溶功能而导致血栓性疾病,提示在抗凝、抗纤的同时要关注同型半胱氨酸水平。已有大量研究证实,补充叶酸及维生素 B₁₂ 及减少高蛋白饮食可降低同型半胱氨酸^[6,7],故临床治疗在降压、抗凝、降纤的同时应采取以上措施以延缓动脉粥样硬化的进程。

[参考文献]

- [1] Tsai MY. Moderate hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *J Lab Clin Med*, 2000, **135** (1): 16-25
- [2] Sepulveda S, Matia F, Martinez S, Gonzalez D, Tejera J, Rodrigues P. Homocysteine and cerebrovascular disease. *Rev Neurol*, 2004, **38** (4): 347-358
- [3] Blam AD. Endothelial cell damage and homocysteine. *Atherosclerosis*, 1992, **94**: 89-91
- [4] Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation*, 1998, **98**: 1 848-852
- [5] 薛冠华, 张纪蔚, 张柏根, 袁静. 同型半胱氨酸对内皮细胞分泌组织型纤溶酶原激活物及其抑制剂 1 的影响. *中国循环杂志*, 2001, **16** (2): 144-146
- [6] 景冬樱, 吴越芳, 王树人. 叶酸对同型半胱氨酸损伤内皮细胞的保护作用及可能机制. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (6): 529-531
- [7] 李静梅, 高奋, 肖传实. 调脂药与叶酸、维生素 B₁₂、对高脂血症和高同型半胱氨酸血症的疗效比较. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (1): 51-52

(此文编辑 文玉珊)