

[文章编号] 1007-3949(2005)13-06-0767-04

•临床研究•

## 不稳定型心绞痛患者凝血纤溶活性及冠状动脉斑块形态的关系及其临床意义

王 峻, 姜德谦, 方臻飞, 张志辉, 沈向前, 胡信群

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 心绞痛, 不稳定型; 冠状动脉造影; 凝血纤溶活性; 冠状动脉疾病; 斑块形态; 疾病转归

[摘要] 目的 探讨不稳定型心绞痛患者不同形态斑块的稳定性及对疾病转归的预测价值。方法 85 例不稳定型心绞痛患者根据冠状动脉造影结果分为 I 型病变组(21 例)、⊕型病变组(45 例)、⊗型病变组(19 例), 40 例冠状动脉造影排除冠心病者为对照组, 均测定血浆 因子凝血活性及组织型纤溶酶原激活物、纤溶酶原激活物抑制物、纤维蛋白原和 D 二聚体值; 其中 56 例不稳定型心绞痛患者随诊一年, 观测预后。结果 不稳定型心绞痛患者血浆凝血因子较正常对照组明显异常, 其中 ⊕型病变组 因子凝血活性、纤维蛋白原、纤溶酶原激活物抑制物较其他两组明显升高、组织型纤溶酶原激活物有所下降( $P < 0.05$ ); D 二聚体改变无显著性( $P > 0.05$ )。一年内急性心肌梗塞和心源性猝死的发生率亦明显高于其它两型( $P < 0.01$ )。结论 冠状动脉造影不同形态斑块凝血纤溶活性明显不同, 可以作为判断不稳定型心绞痛斑块稳定性及疾病转归的重要手段。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

### The Association And Signification Between Coagulative-Fibrinolytic Activity And Angiographic Morphology Of Coronary Lesions In Patients With Unstable Angina Pectoris

WANG Jun, JIANG De-Qian, FANG Zheng-Fei, ZHANG Zhi-Hui, SHENG Xiang-Qian, and HU Xing-Qun

(Department of Cardiovascular Medicine, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Coronary Angiography; Blood Coagulation Factors; Unstable Plaque; Prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the stability of different morphologic types of plaque and its predict value in unstable angina. **Methods** 85 unstable angina patients and 40 control subject underwent coronary angiography. According to the morphologic types of plaque, the patients with unstable angina were divided into type I (smooth borders) group ( $n = 21$ ) and type ⊕(irregular lesions) group ( $n = 45$ ) and type ⊗(long lesions) group ( $n = 19$ ). The plasma factor clotting activity and the plasma concentrations of tissue type plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor (PAI), fibrinogen (FG) and D-dimer were measured respectively. 56 unstable angina patients were follow-up one year. **Results** The plasma coagulative and fibrinolytic parameters of the unstable angina group was more extraordinary than those of the control group. In unstable angina group, the coagulative activity of type ⊕group was higher than type I and type ⊗group( $P < 0.05$ ) and cardiac events such as acute myocardial infarction and sudden cardiac death were also higher within one year ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Each morphologic types of plaque were different in both coagulative and fibrinolytic activity and can be used to judge the stability of unstable angina's plaque and to predict prognosis.

斑块破裂在动脉粥样硬化进展中经常发生, 临床上大多数表现为无症状, 但它也是急性冠状动脉综合征最主要的发病机制<sup>[1,2]</sup>。斑块破裂的危险性取决于斑块内外多种因素的共同作用, 影像技术可直接看见与不稳定斑块相关的特征, 有助于对急性冠状动脉综合征临床治疗及预后进行评价。本研究观察不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)

患者凝血纤溶指标变化与冠状动脉造影(caronary angiography, CAG) 斑块形态的相关性, 探讨不同形态斑块的稳定性及对疾病转归的预测价值。

### 1 对象和方法

#### 1.1 病例选择

依据 1979 年国际心脏病学会和世界卫生组织临床命名及诊断标准, 选择我院 2002 年心血管内科和老年病科住院诊断为 UAP 患者和疑诊冠心病者行 CAG。其中 UAP 患者组 85 例, 根据斑块形态不同分为 I 型病变组(21 例)、⊕型病变组(45 例)和 ⊗型病变组(19 例); CAG 正常者为对照组(40 例)。以

[收稿日期] 2004-05-03 [修回日期] 2005-11-20

[作者简介] 王峻, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事冠心病及心导管方面的研究, 联系电话 13908487396, E-mail 地址 prince@163.net。姜德谦, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事冠心病方面研究。方臻飞, 博士研究生, 主治医师, 主要从事冠心病及先天性心脏病的介入研究。

上病例于采血前两周内均未使用抗凝和抗纤溶等药物,排除重度高血压(收缩压  $\geq 180$  mm Hg 和/或舒张压  $\geq 110$  mm Hg)及重度高脂血症(TC  $> 7.51$  mmol/L 或 TG  $> 4.5$  mmol/L),无严重肝、肾疾病,无糖尿病、脑血管病及血液病病史,UAP 组 CAG 左主干、左前降支、回旋支及右冠状动脉 4 支血管中至少一支血管病变的狭窄程度  $\geq 50\%$  并  $< 100\%$ 。UAP 组共有 56 例采取常规冠心病 2 级预防药物治疗而未进一步介入或手术搭桥患者随诊观测一年,记录其急性心血管事件(急性心肌梗死和死亡)发生率。

## 1.2 标本采集

所有患者入院后 24 h 以内行 CAG,取患者 CAG 前空腹肘部浅静脉血,均为一次穿刺抽血成功,置于含有 1/10 体积 0.109 mmol/L 枸橼酸钠的抗凝管中摇匀,于采血后 30 min 内离心(3 kr/min, 10 min),分离血浆后置  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱内保存并于一周内送检。

## 1.3 检测指标和方法

血浆因子凝血活性采用一期法测定被测血浆纠正的凝血酶原时间的能力来测算(德国 DADE BEHRING 公司);血浆 D 二聚体含量采用 ELISA 双抗夹心法(福建太阳生物技术公司);组织型纤溶酶原激活物(tPA)、纤溶酶原激活物抑制物(PAI)活性采用发色底物法(福建太阳生物技术公司);纤维蛋白原(FG)采用半定量法(福建太阳生物技术公司)。

## 1.4 冠状动脉造影及斑块形态学分析

冠状动脉造影(CAG)采用 Judkin's 法或经桡动脉法,选用 Judkins Amplatz 或 Brachiel 型 CAG 导管并多角度投造。所用摄像系统为美国 GE 公司双向数字减影血管机(Advantx LCN+)由计算机辅助 CR-SPC 测径系统(美国通用电器公司)对左主干、左前降支、左回旋支和右冠 4 支血管狭窄程度进行定量分析。造影结果由两名有经验的医师分析,对狭窄程度  $\geq 50\%$  并  $< 100\%$  的斑块进行形态学分型。综合 Ambrose 及 Lo 等<sup>[3]</sup>的分型方法共分为三型(图 1):I 型为表面光滑的向心或偏心且基底较宽的病变;⊖型为下列病变:①基底较窄或尖角状,表面光滑或不光滑病变;②阴影;③表面凹凸不平或火山口样,向心或偏心病变;④型为长段不规则狭窄病变。

## 1.5 统计学处理

采用 SPSS10.0 版统计软件包进行数据分析,计量资料表达采用均数  $\pm$  标准差表示,多组间比较采用方差分析,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,  $\chi^2$  检验用于比较百分率或实际人数。主要检测指标均进行正态性检验,双侧  $P < 0.05$  具有统计学意义。

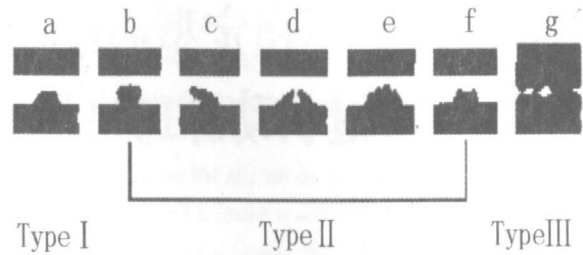


图 1. 冠状动脉造影形态及分型示意图 a 为偏心规则, b 为充盈缺损, c 为尖角状, d 为阴影, e 为表面凹凸不平, f 为火山口样, g 为长段不规则;其中 a 为 iv 型病变; b~f 为 ⊖ 型病变, g 为 ⊖ 型病变。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

各组受试者组间的性别、年龄、体重指数、吸烟例数、血压、饮酒例数、空腹血脂和血糖、肾功能均无统计学差异( $P > 0.05$ ),具有可比性(表 1, Table 1)。

表 1. 各组研究对象一般临床资料比较

Table 1. The comparison of clinical characteristics in four groups

项目	对照组 (n=40)	不稳定型心绞痛患者		
		iv 型病变组 (n=21)	⊖ 型病变组 (n=45)	⊖ 型病变组 (n=19)
年龄(岁)	53 $\pm$ 16	59 $\pm$ 16	62 $\pm$ 20	60 $\pm$ 15
性别(男/女)	28/12	21/10	26/9	11/8
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.4 $\pm$ 2.1	22.7 $\pm$ 3.1	24.1 $\pm$ 3.4	23.7 $\pm$ 3.3
吸烟	42.50%	38.71%	37.14%	42.11%
饮酒	7.50%	9.68%	17.14%	10.53%
收缩压(mm Hg)	125 $\pm$ 31	139 $\pm$ 29	140 $\pm$ 30	138 $\pm$ 32
舒张压(mm Hg)	79 $\pm$ 19	80 $\pm$ 20	84 $\pm$ 17	82 $\pm$ 18
TG(mmol/L)	1.36 $\pm$ 0.41	1.52 $\pm$ 0.78	1.62 $\pm$ 0.62	1.58 $\pm$ 0.62
TC(mmol/L)	4.34 $\pm$ 0.91	4.46 $\pm$ 0.83	4.56 $\pm$ 0.38	4.68 $\pm$ 0.68
HDL(mmol/L)	1.31 $\pm$ 0.58	1.21 $\pm$ 0.59	1.18 $\pm$ 0.62	1.23 $\pm$ 0.47
LDL(mmol/L)	2.62 $\pm$ 1.01	2.75 $\pm$ 0.98	2.78 $\pm$ 0.84	2.71 $\pm$ 1.08
BUN(mmol/L)	5.51 $\pm$ 2.04	5.89 $\pm$ 1.85	6.02 $\pm$ 1.09	6.19 $\pm$ 1.34
Cr(mmol/L)	113 $\pm$ 29	110 $\pm$ 30	125 $\pm$ 31	112 $\pm$ 32
UA( $\mu$ mol/L)	372 $\pm$ 98	369 $\pm$ 125	418 $\pm$ 125	409 $\pm$ 130
FBS(mmol/L)	5.0 $\pm$ 0.8	4.9 $\pm$ 0.9	5.2 $\pm$ 0.9	5.1 $\pm$ 0.7
CK(U/L)	84.3 $\pm$ 7.1	96.2 $\pm$ 8.8	85.8 $\pm$ 6.8	91.5 $\pm$ 7.6
CK-MB(u/L)	7.25 $\pm$ 0.68	8.92 $\pm$ 0.98	9.65 $\pm$ 0.91	9.25 $\pm$ 0.74

### 2.2 各组血浆凝血纤溶指标比较

各组血浆凝血纤溶指标的测定结果见表 2 (Table 2)。可见与对照组比较,UAP 各型斑块病变

组患者血浆 因子凝血活性均明显升高; 其他指标包括 tPA、PAI、FG 及 D 二聚体亦较对照组有显著性差异。UAP 组组内不同形态斑块间比较, ㊟型病变

组 因子凝血活性、FG、PAI 较其他两组明显升高; tPA 有所下降; D 二聚体改变无显著性 ( $P > 0.05$ ); 其他两组间指标无显著差异。

表 2. 四组研究对象凝血纤溶指标变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. Changes of coagulative and fibrinolytic activity in four groups

分 组	tPA(kU/L)	FG(g/L)	因子凝血活性	PAI(kU/L)	D 二聚体(mg/L)
对照组	0.45 ± 0.17	3.12 ± 0.65	95% ± 34%	0.51 ± 0.22	0.31 ± 0.10
iv型病变	0.32 ± 0.25 <sup>bf</sup>	3.45 ± 0.81 <sup>bc</sup>	125% ± 48% <sup>bf</sup>	0.77 ± 0.25 <sup>ce</sup>	0.45 ± 0.41 <sup>b</sup>
㊟型病变	0.12 ± 0.06 <sup>c</sup>	3.75 ± 0.79 <sup>c</sup>	160% ± 38% <sup>c</sup>	0.89 ± 0.12 <sup>c</sup>	0.46 ± 0.31 <sup>c</sup>
㊟型病变	0.19 ± 0.12 <sup>ce</sup>	3.48 ± 1.19 <sup>bc</sup>	121% ± 51% <sup>bc</sup>	0.80 ± 0.21 <sup>ce</sup>	0.43 ± 0.17 <sup>b</sup>

b 为  $P < 0.05$ , c 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较; e 为  $P < 0.05$ , f 为  $P < 0.01$ , 与 ㊟型病变组比较。

### 2.3 不稳定型心绞痛组不同形态斑块预后比较

共有 56 例采取常规冠心病 2 级预防药物治疗的 UAP 组患者出院后坚持随访, 观测其急性心肌梗死和心源性猝死发生率。一年内共记录急性心肌梗死 6 例, 心源性猝死 2 例, 其中 ㊟型病变组急性心肌梗死和死亡发生率均明显高于其他两组(表 3, Table 3)。

表 3. 不同形态斑块病变组心血管事件发生率

Table 3. Cardiovascular events in three morphologic types of plaque

分 组	n	急性心肌梗死	心源性猝死
iv型病变组	18	1 例(5.6%)	0 例(0%)
㊟型病变组	24	4 例(16.7%) <sup>c</sup>	2 例(8.3%) <sup>c</sup>
㊟型病变组	14	1 例(7.1%) <sup>af</sup>	0 例(0%) <sup>af</sup>

a 为  $P > 0.05$ , c 为  $P < 0.01$ , 与 iv 型病变组比较; f 为  $P < 0.01$ , 与 ㊟型病变组比较。

## 3 讨论

国外研究发现, 因子 是唯一的以活性形式及较高浓度存在于循环血液的凝血因子, 它与组织因子复合物在血栓形成过程中的反应速率明显快于 X 前激肽释放酶系统<sup>[4]</sup>。冠心病粥样斑块活动时, 因子 与斑块处暴露的组织因子结合, 除能激活因子 X 启动外源性凝血途径外, 还能激活因子 IX 和因子 (自我激活)。因子凝血活性反映体内因子 a 水平, 是凝血激活程度的可靠指标, FG、D 二聚体含量及 PAI、tPA 活性作为血栓形成或降解的标志, 均可反映凝血功能和纤溶活性的改变。本组资料发现, 与对照组比较, UAP 各组 因子凝血活性, FG, PAI 及 D 二聚体明显升高, tPA 下降, 说明 UAP 患者体内存在一个凝血活性增强、纤溶活性下降, 冠状动

脉内血栓形成并继发性纤溶亢进的过程, 与其发病机制相符合。UAP 组内不同形态斑块间比较, ㊟型病变组 因子凝血活性、FG、PAI 较其他两组明显升高, tPA 有所下降, D 二聚体改变无显著性, 这说明同为 UAP, 由于斑块形态不同, 凝血纤溶活性亦有明显不同, ㊟型斑块较 iv、㊟型斑块凝血活性更强, 纤溶活性更弱。病理学研究发现, CAG 所示 ㊟型斑块即表面不规则斑块, 尸检常代表斑块破裂伴有局部血栓的形成, 为急性冠状动脉综合症常见的斑块形态<sup>[5-7]</sup>, 但也有人认为死后的病理学发现并不能很好反映生前状况<sup>[8]</sup>。本研究追踪观测亦可见 ㊟型斑块 UAP 患者继发急性心肌梗死和心源性猝死的发病率明显高于其他两组, 以上结果均进一步证实 ㊟型斑块较其他形态斑块更易形成血栓并极可能迅速进展, 为不稳定性斑块<sup>[9]</sup>。不稳定性斑块最大危害是其肩部易发生破裂或糜烂、溃疡, 使脂质核心裸露, 斑块内部的高凝性物质直接接触血液, 导致血栓迅速形成, 从而成为罪犯斑块<sup>[10]</sup>。

斑块是否破裂取决于斑块的稳定性, 而不稳定性斑块的形成及破裂是多因素共同作用的结果, 包括斑块的病理形态特征、炎症免疫反应、新生血管的形成、细胞凋亡、血栓形成、斑块中基因表达的改变、斑块外部的作用力量如血流剪切力等<sup>[11, 12]</sup>。不稳定性斑块的识别方法有两大类: 一是实验学方法, 包括温度测定法、拉曼分光术光谱法、血液检查; 二是临床影像学方法, 包括 CAG、高频血管内超声、血管内显微镜、核磁共振等<sup>[13]</sup>。目前使用血液学检查确定易碎斑块替代终点的全身标志物的研究结果尚无定论, CAG 作为冠心病的常规诊断方法, 已广泛运用于临床, 而其他方法由于各种条件限制均未普遍开展。本研究结果进一步证实不稳定性心绞痛患者冠状动脉造影其斑块的不同形态, 特别是 ㊟型斑块在

预测患者动脉粥样硬化斑块破裂倾向方面具有很大的潜在价值<sup>[14]</sup>。CAG 及对斑块形态的分析可为冠心病临床检测不稳定斑块破裂提供理论依据,对防止恶性心血管事件的发生具有重要意义。

#### [参考文献]

- [1] Falk E. Who do plaques rupture? *Circulation*, 1992, **86** (6): 40-42
- [2] Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang TH, Smialek J, Vimani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*, 1997, **336** (18): 1 276-282
- [3] Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 1985, **5** (3): 609-616
- [4] 张广森, 王鸿利. 血栓形成机制. 见: 李家增, 贺石林, 王鸿利, 等. 血栓病学. 北京科学出版社, 1998; 13-14
- [5] Levin DC, Fallon JT. Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenosis: histopathologic correlation. *Circulation*, 1982, **66** (2): 316-320
- [6] 刘海波, 高润霖, 陈在嘉. 不稳定性心绞痛患者冠状动脉造影形态学特点及其意义. *中国循环杂志*, 1996, **11** (1): 3-5
- [7] 刘海波, 陈在嘉, 高润霖. 冠状动脉造影斑块形态与冠状循环中血浆及血清血栓素 B2 及 6-酮-前列环素 1a 的关系. *中华心血管病杂志*, 1996, **24** (2): 115-118
- [8] Ambrose JA. Plaque disruption and the acute coronary syndrome of unstable angina and myocardial infarction: If the substrate is similar, why is the clinical presentation different? *J Am Coll Cardiol*, 1992, **19** (7): 1 653-658
- [9] 刘海波, 高润霖, 陈纪林, 杨跃进, 乔树宾, 秦学文. C 反应蛋白与冠心病患者冠状动脉斑块形态的关系. *中国循环杂志*, 2002, **17** (2): 130-132
- [10] Chen L, Cherster MR, Redwood S, Huang J, Leatham E, Kaski JC. Angiographic stenosis progression and coronary events in patients with stabilized unstable angina. *Circulation*, 1995, **91** (9): 2 319-324
- [11] 韦立新. 不稳定斑块破裂的形态学及发生机制的病理学研究进展. *国外医学·生理、病理科学与临床分册*, 2003, **5** ( ): 441-443
- [12] 刘文强. 不稳定性斑块的研究进展. *心血管病学进展*, 2003, **6** : 439-443
- [13] 周俊. 动脉粥样硬化斑块的临床检测. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (2): 178-181
- [14] 齐雨青, 项志敏, 胡大一, 李田昌. 不稳定性心绞痛冠状动脉病变特点与预后的关系. *中国介入心脏病学杂志*, 1998, **6** : 118-121

(此文编辑 胡必利)

## “全国心脑血管疾病诊断与治疗学术研讨会” 征文通知

为促进心脑血管工作者学术交流,推广心脑血管疾病诊疗经验,中国中西医结合学会拟定于 2006 年上半年召开“全国心脑血管疾病诊断与治疗学术研讨会”,会议将邀请中国科学院陈可冀院士等国内知名专家作大会报告并进行专题讨论,同时进行优秀论文评奖。现将会议征文有关事宜通知如下:

### 一、征文内容

- 1、心脑血管疾病的诊断(包括实验室检查、影像学检查等);
- 2、心脑血管疾病的临床治疗(包括中医、西医、中西医结合临床治疗经验、药效学研究等)、急症复苏与抢救、介入治疗、血运重建与治疗、康复与预防。

### 二、征文要求

- 1、来稿请寄全文(3 000 字以内)和摘要(200~ 300)各 1 份。摘要应包括“目的、方法、结果、结论”四部分,如属于综述、总结报告、理论探讨等方面的文章,其摘要应将主要内容表达清楚。
- 2、来稿请打印,并附软盘。如手抄,须字迹工整,稿件须加盖单位公章。请自留底稿,会议不负责退稿。

3、来稿请注明作者姓名、单位、邮编及本人电话,如是多位作者需注明第一作者电话,以便及时联系。如属国家或省部级课题请注明课题编号。

4、来稿请寄:太原市解放南路 85 号(邮编:030001)

山西医科大学第一医院《中西医结合心脑血管病杂志》编辑部

联系电话:0351-4044111 转 25124 传真:0351-4032852

联系人:阎晓红 E-mail:zyjhxngbzz@vip.163.com

信封请注明“全国心脑血管疾病诊断与治疗学术研讨会”征文,也可发送电子邮件,主题征文。

### 三、截稿日期

2006 年 4 月 30 日(以邮戳为准)。

### 四、会议主办

会议由中国中西医结合学会与中西医结合心脑血管病杂志社共同主办。

本次会议可授予国家级继续教育学分,所参会论文将在《中西医结合心脑血管病杂志》正刊上择期发表,会议具体时间地点另行通知。

(编辑 胡必利)