

·临床研究·

[文章编号] 1007-3949(2006)14-05-0438-03

急性冠状动脉综合征患者血液凝固性加强

马承恩¹, 王可富², 徐冬玲¹, 鹿庆华¹

(1. 山东大学第二医院重症监护室, 山东省济南市 250033; 2. 山东大学齐鲁医院重症监护室, 山东省济南市 250012)

[关键词] 内科学; 急性冠状动脉综合征; 高凝状态; 凝血酶原片段 1 和 2; 可溶性纤维蛋白单体复合物; 急性心肌梗死

[摘要] **目的** 通过研究急性冠状动脉综合征患者凝血状态的变化, 探讨急性冠状动脉综合征患者的发病与血栓前状态的关系, 以期对危重冠心病患者及早作出诊断和治疗。**方法** 选择急性冠状动脉综合征患者 86 例, 对照组为稳定型心绞痛患者 75 例, 以酶联免疫吸附法测定两组患者血浆凝血酶原片段 1 和 2、可溶性纤维蛋白单体复合物等凝血分子标志物的含量并进行比较。**结果** 急性冠状动脉综合征患者血浆凝血酶原片段 1 和 2 及可溶性纤维蛋白单体复合物较稳定型心绞痛患者均显著升高 (1.21 ± 0.23 nmol/L 比 0.76 ± 0.20 nmol/L; 85.4 ± 12.4 mg/L 比 68.7 ± 13.8 mg/L, P 均 < 0.001)。急性冠状动脉综合征合并 2 型糖尿病时血浆凝血酶原片段 1 和 2 及可溶性纤维蛋白单体复合物较不伴有 2 型糖尿病时显著升高 (1.28 ± 0.19 nmol/L 比 1.16 ± 0.20 nmol/L; 89.8 ± 12.4 mg/L 比 82.7 ± 13.7 mg/L, P 均 < 0.05)。急性冠状动脉综合征合并原发性高血压时血浆凝血酶原片段 1 和 2 及可溶性纤维蛋白单体复合物较不伴有原发性高血压时显著升高 (1.26 ± 0.24 nmol/L 比 1.16 ± 0.20 nmol/L; 90.0 ± 12.8 mg/L 比 82.7 ± 13.7 mg/L, P 均 < 0.05)。**结论** 稳定型心绞痛患者的凝血系统处于稳定状态, 而急性冠状动脉综合征患者处于高凝状态, 合并 2 型糖尿病或原发性高血压的急性冠状动脉综合征患者高凝状态更显著, 提示高凝状态与急性冠状动脉综合征的发病密切相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Study of Hypercoagulable State in Patients with Acute Coronary Syndrome

MA Cheng-En¹, WANG Ke-Fu², XU Dong-Ling¹, and LU Qing-Hua¹

(1. Intensive Care Unit, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033; 2. Intensive Care Unit, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250014, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Hypercoagulable State; Prothrombin Fragment 1 and 2; Soluble Fibrin Monomer Complex; Acute Myocardial Infarction

[ABSTRACT] **Aim** To study the relationship between the occurrence of acute coronary syndrome (ACS) and hypercoagulable state. **Methods** Plasma prothrombin fragment 1 and 2 (F_{1+2}) and soluble fibrin monomer complex (SFMC) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay for 86 patients with ACS and 75 patients with stable angina pectoris (SAP).

Results Compared with SAP group, the plasma levels of F_{1+2} and SFMC in ACS group were significantly higher (F_{1+2} : 1.21 ± 0.23 nmol/L vs 0.76 ± 0.20 nmol/L, $P < 0.001$; SFMC: 85.4 ± 12.4 mg/L vs 68.7 ± 13.8 mg/L, $P < 0.001$). The plasma levels of F_{1+2} and SFMC in ACS patients with diabetes mellitus were significantly higher than those in ACS patients who had no other diseases (F_{1+2} : 1.28 ± 0.19 nmol/L vs 1.16 ± 0.20 nmol/L, $P < 0.05$; SFMC: 89.8 ± 12.4 mg/L vs 82.7 ± 13.7 mg/L, $P < 0.05$). The plasma levels of F_{1+2} and SFMC in ACS patients with essential hypertension were significantly higher than those in ACS patients who had no other diseases (F_{1+2} : 1.26 ± 0.24 nmol/L vs 1.16 ± 0.20 nmol/L, $P < 0.05$; SFMC: 90.0 ± 12.8 mg/L vs 82.7 ± 13.7 mg/L, $P < 0.05$). **Conclusion** Patients with SAP were in stable thrombotic state, patients with ACS were in unstable thrombotic state, the occurrence of ACS was closely related to hypercoagulable state.

大量研究证实^[1], 90% 以上的急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 与冠状动脉血栓形成有关; 不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 患者的粥样硬化斑块不稳定、易破裂, 也容易

反复形成血栓。血栓形成是急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 发病的重要病理生理机制, 但有关 ACS 患者发病时体内凝血酶生成及其活性的研究较少, 本研究通过对 ACS 患者和稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 患者血浆凝血酶原片段 1 和 2 (prothrombin fragment 1 and 2, F_{1+2})、可溶性纤维蛋白单体复合物 (soluble fibrin monomer complex, SFMC) 等凝血分子标志物的血浆含量进行研究, 观察 ACS 患者凝血状态的变化, 以期对高危

[收稿日期] 2006-01-10 [修回日期] 2006-05-09

[作者简介] 马承恩, 硕士, 副主任医师, 主要从事危重病的临床研究, E-mail 为 chengen99@hotmail.com。王可富, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事临床危重病及缓慢型心律失常的研究。徐冬玲, 博士, 主治医师。

冠心病患者的早期诊断提供有价值的实验资料。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 ACS 患者 86 例(包括 AMI 患者 26 例, UAP 患者 60 例), 其中, 不伴有其他疾病的单纯 ACS 患者 38 例, 同时合并 2 型糖尿病(diabetes mellitus, DM) 患者 25 例, 合并原发性高血压(essential hypertension, EH) 患者 31 例, 合并血脂异常患者 28 例; 对照组为 75 例 SAP 患者, 其中, 同时合并 DM 者 22 例, 合并 EH 者 21 例, 合并血脂异常者 26 例。研究对象年龄 38~77 岁, 严格掌握入选标准, 凡是 1 周内已接受抗凝、抗血小板治疗的患者, 各种心功能衰竭患者, 近期有大面积烧伤, 接受大手术者, 凝血机制障碍者以及急慢性肝、肾功能异常者均不列入本研究。

1.2 研究方法

所有患者入院后在溶栓和(或)抗凝治疗前立即采静脉血, 所采集的血样注入含 0.109 mmol/L 枸橼酸钠 0.2 mL 的玻璃试管内, 检测血糖、血脂、肝功能等; 分离的血浆, 以酶联免疫法测定血浆 F_{1+2} 和 SFMC。

1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 软件包进行统计分析, 组间均数比较采用 t 检验, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 急性冠状动脉综合征组与稳定型心绞痛组患者基线资料比较

两组患者性别构成、年龄、血压、血脂等基线资料差异均无显著性($P > 0.05$), 具有可比性(表 1)。

表 1. 急性冠状动脉综合征组与稳定型心绞痛组患者基线资料比较

基线资料	ACS 组 ($n = 86$)	SAP 组 ($n = 75$)
男/女 (例)	47/39	39/36
年龄 (岁)	56.4 ± 8.2	57.2 ± 9.8
收缩压 (mmHg)	131 ± 22	127 ± 23
舒张压 (mmHg)	79 ± 12	80 ± 14
血糖 (mmol/L)	6.09 ± 1.40	5.96 ± 1.42
甘油三酯 (mmol/L)	1.89 ± 0.39	1.94 ± 0.28
总胆固醇 (mmol/L)	6.57 ± 0.97	6.36 ± 0.74
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	90.5 ± 23.7	85.8 ± 20.2

2.2 血浆凝血酶原片段 1 和 2 及可溶性纤维蛋白单体复合物检测结果

急性冠状动脉综合征(ACS) 患者血浆 F_{1+2} 和 SFMC 较 SAP 患者均显著升高(P 均 < 0.001)。ACS 合并 DM 时 F_{1+2} 和 SFMC 较不伴有 DM 时显著升高(P 均 < 0.05)。ACS 合并 EH 时 F_{1+2} 和 SFMC 较不伴有 EH 时显著升高(P 均 < 0.05)。见表 2。

表 2. 血浆凝血酶原片段 1 和 2 及可溶性纤维蛋白单体复合物检测结果

分 组	病例数	F_{1+2} (nmol/L)	SFMC (mg/L)
SAP 组	75	0.76 ± 0.20	68.7 ± 13.8
ACS 组	86	1.21 ± 0.23 ^a	85.4 ± 12.4 ^a
单纯 ACS 组	38	1.16 ± 0.20	82.7 ± 13.7
ACS+ DM 组	25	1.28 ± 0.19 ^b	89.8 ± 12.4 ^b
ACS+ EH 组	31	1.26 ± 0.24 ^b	90.0 ± 12.8 ^b

a 为 $P < 0.001$, 与 SAP 组比较; b 为 $P < 0.05$, 与单纯 ACS 组比较。

3 讨论

高凝状态与血栓前状态是等同的概念^[2], 是指机体处于一个容易发生血液凝固或容易发生血栓形成, 但又不一定发生的状态。 F_{1+2} 是在凝血酶原激活物的作用下, 凝血酶原在转化为凝血酶时其肽键发生断裂而释放出的两个片断, 它是凝血酶原被激活的特异分子标志物, 在反映凝血激活方面优于抗凝血酶(AT)蛋白 S 和蛋白 C^[3]。纤维蛋白原在凝血酶的作用下脱去纤维肽 A 和纤维肽 B 后形成纤维蛋白单体, 纤维蛋白单体间易粘附形成可溶性复合物, 这一复合物即为 SFMC, 它特异地反应凝血酶的活性, 是反映血栓前状态的敏感指标^[2]。总之, 血浆 F_{1+2} 升高表明凝血酶生成增加, 血浆 SFMC 升高表明凝血酶的活性增强。

本研究结果发现, 无论是否合并高血压和糖尿病, AMI、UAP 患者与 SAP 患者相比, 其血浆 F_{1+2} 和 SFMC 均升高, 表明其凝血功能明显强于 SAP 患者, 极易形成血栓。这与国外报道结果一致^[4], UAP、AMI 患者血浆 F_{1+2} 水平, 较冠状动脉造影证实的 SAP 患者高($P < 0.05$), 较健康人更高($P < 0.004$)。Giannitsis 等^[5] 的研究结果证实 UAP、AMI 患者入院时血浆 F_{1+2} 和 SFMC 水平同时升高。AMI 患者凝血功能增强, 与冠状动脉粥样硬化引起的一系列病理生理改变有关。粥样斑块使内膜凹凸不平, 斑块破裂、出血, 内膜及血管壁增厚, 管腔狭窄、痉挛, 血管

弹力降低,使血流减慢;血液成分中的血小板等有形成分碰撞斑块时破碎,使血液成分发生变化等,均有利于血栓形成的发生^[6]。UAP患者,主要是冠状动脉内膜损伤或粥样斑块破裂,内皮下胶原组织暴露及组织因子释放,从而触发凝血过程。简而言之,ACS患者的冠状动脉易损斑块极易破裂,激活凝血过程,引起闭塞性或亚闭塞性血栓,诱发急性冠状动脉事件,从而成为“罪犯”斑块^[7]。而SAP患者粥样斑块较稳定,很少发生斑块破裂,以及患者心肌缺血缺氧较轻,血管内皮受损较轻,无明显血流动力学改变等,较少引起凝血过程的激活,凝血功能处于相对稳定的状态^[8]。

通过本研究可以发现,ACS患者处于高凝状态,而SAP患者凝血系统处于稳定状态,提示ACS患者发病前就可能处于高凝状态。因此,凝血分子标志物检测对高危冠心病患者的早期诊断具有重要的临床价值。

[参考文献]

- [1] 陈纪林. 无ST段抬高的急性冠状动脉综合征[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(8): 501
- [2] 刘泽霖,周立红. 高凝状态[M]. 见:刘泽霖,贺石林,李家增主编. 血栓性疾病的诊断与治疗. 北京:人民卫生出版社,1999; 248-261
- [3] Bauer KA, Miller GJ, Cooper JA, Rosenberg RD. Laboratory markers of coagulation activation [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1998, 2(11): 71-74
- [4] Becker RC, Tracy RP, Bovill JM, Bovill EG, Baker S, Ball SP, et al. Surface 12-lead electrocardiograph and plasma markers of thrombin activity and generation in patients with myocardial ischemia at rest [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 1994, 1(1): 101-107
- [5] Giannitsis E, Bardorff MM, Schweikart S, Wiegand U, Kamrömann M, Katus HA. Relationship of cardiac troponin T and procoagulant activity in unstable angina [J]. *Thromb Haemost*, 2000, 83(2): 224-228
- [6] Oldgren J, Linder R, Grip L, Siegbahn A, Wallentin L. Coagulation activity and clinical outcome in unstable artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(6): 1 059-064
- [7] 李江,赵水平. 易损斑块和易损患者的新概念[J]. 心肺血管病论坛, 2004, 11: 15
- [8] Folsom AR, Aleksic N, Park E, Salomaa V, Juneja H, Wu KK. Prospective study of fibrinolytic factors and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities(ARIC) study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(4): 611-617

(此文编辑 许雪梅)