

[文章编号] 1007-3949(2007)15-05-0381-04

•临床研究•

急性冠状动脉综合征患者介入术前后 血小板活化及血管内皮功能的变化

陈章强¹, 洪浪¹, 王洪¹, 尹秋林¹, 邱赟¹, 赖珩莉¹, 叶雪存²

(江西省人民医院 1. 心内二科, 2. 超声科, 江西省南昌市 30006)

[关键词] 内科学; 急性冠状动脉综合征; 介入治疗; 血小板活化; 血管内皮损伤

[摘要] 目的 观察急性冠状动脉综合征患者介入治疗后血小板活化指标 CD62p、CD63 及糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 受体复合物及内皮功能的改变。方法 60 例急性冠状动脉综合征患者在冠状动脉介入术前和术后即刻以及次日采用流式细胞仪检测血小板活化指标 CD62p、CD63 及糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 受体复合物; 双抗体夹心固相酶联免疫吸附试验测定血浆假血友病因子的表达水平; 放射免疫测定法测定血浆内皮素 1 表达水平; 酶法测定血浆一氧化氮的含量; 彩色多普勒超声诊断仪测量内皮依赖性血管舒张功能。选择健康体检者和稳定型心绞痛患者各 30 例作对照, 观察急性冠状动脉综合征患者冠状动脉介入前后指标的变化并与对照组比较。结果 与健康对照组和稳定型心绞痛组比, 急性冠状动脉综合征组 CD62p、CD63 及糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 受体复合物明显增高 ($P < 0.05$ 或 0.01); 急性冠状动脉综合征患者介入术后即刻 CD62p、CD63 和糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 受体复合物与术前相比明显增高 ($P < 0.01$), 但术后 24 h 较术前无明显变化 ($P > 0.05$)。与健康对照组和稳定型心绞痛组比, 急性冠状动脉综合征组假血友病因子、内皮素 1 的表达水平明显增高 ($P < 0.01$), 内皮依赖性血管舒张功能和一氧化氮降低 ($P < 0.05$ 或 < 0.01); 急性冠状动脉综合征患者介入术后即刻血浆假血友病因子和内皮素 1 水平升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 内皮依赖性血管舒张功能和一氧化氮水平降低 ($P < 0.05$), 且介入术后 24 h 假血友病因子水平也较术前升高 ($P < 0.05$), 内皮依赖性血管舒张功能降低 ($P < 0.05$), 但内皮素 1 和一氧化氮水平与术前差异无显著性 ($P > 0.05$)。结论 血小板活化和内皮功能的损伤在急性冠状动脉综合征发生和发展过程中起重要的作用, 冠状动脉介入术后血管内皮受到一定损伤, 血小板有一定程度的激活。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Change of Platelet Activity and Vascular Endothelium Function in Patients with Acute Coronary Syndrome After Treatment by Percutaneous Coronary Intervention

CHEN Zhang-Qiang¹, HONG Lang¹, WANG Hong¹, YIN Qiu-Lin¹, QIU Yun¹, LAI Heng-Li¹, and YE Xue-Cun²

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Ultrasound, Jiangxi Province People's Hospital, Nanchang 30006, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Percutaneous Coronary Intervention; Platelet Activity; Vascular Endothelium Impairment

[ABSTRACT] **Aim** To observe the changes of serum level of the CD62p, CD63, glucose protein (GP) IIb/IIIa which indicated the platelet activity and serum levels of von willebrand factor (vWF), flow-mediated dilatation (FMD), endothelium 1 (ET-1), nitrogen oxide (NO) which indicated function of vascular endothelium after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** The expression levels of CD62p, CD63, GP IIb/IIIa and vWF, ET-1, NO and FMD were examined in brachial artery at the same time using ultrasonography from before treatment, immediate and 24 hours after treatment of PCI in 60 patients with ACS and compared with control. **Results** The ACS patients' blood CD62p, CD63, GP IIb/IIIa levels increased significantly compared with healthy control group and stable angina pectoris (SAP) ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and those of post PCI immediate group increased significantly than pre-PCI group ($P < 0.01$). There were no significant difference ($P > 0.05$) between post-PCI 24 hour group and pre-PCI group. The blood vWF and ET-1 levels of ACS patients increased significantly ($P < 0.01$), FMD and NO decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) compared with healthy control group and SAP group. The vWF and ET-1 levels of post-PCI immediate group increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), FMD and NO decreased significantly ($P < 0.05$) compared with pre-PCI group, and vWF and FMD had significant difference ($P < 0.05$) between post PCI 24 hour group and pre-PCI group. While ET-1 and NO had no significant difference ($P > 0.05$) between post-PCI 24 hour group and pre-PCI group. **Conclusion** Platelet activation and vascular endothelial cell impairment played an important role in the occurrence and development of ACS. The vascular endothelium function was impaired and platelet were obviously activated to some extent in patients with ACS after PCI immediate.

[收稿日期] 2006-10-31

[修回日期] 2007-04-02

[作者简介] 陈章强, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病的基础和临床研究, E-mail 为 chenqz88@163.com。洪浪, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事心血管病介入治疗。王洪, 主任医师, 主要从事心血管病介入治疗。

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一组临床综合征,包括急性ST段抬高型心肌梗死(ST elevation myocardium infarction, STEMI)、非ST段抬高型心肌梗死(no ST elevation myocardium infarction, NSTMI)和不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP),冠状动脉内斑块破裂和血栓的形成是其发生发展的病理基础。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是ACS患者血运重建的一种有效方法,由于球囊和支架对冠状动脉内皮的损伤,部分患者可发生急性和亚急性冠状动脉闭塞。血栓形成是其主要病理环节,而血小板的活化和血管内皮的损伤是血栓形成的重要原因。本文拟探讨ACS介入治疗术后血小板活化及内皮功能的变化,为PCI术后冠状动脉内血栓形成及再狭窄的防治提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 病例选择

按2000年9月欧洲心脏病协会制定的ACS诊断标准^[1],选择我院心内科2005年6月~2006年5月收治的冠心病患者90例,其中ACS患者60例,稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)30例,并经冠状动脉造影所证实。排除心力衰竭、慢性阻塞性肺病、严重瓣膜性心脏病、严重肝肾功能不全、甲状腺疾病、严重血液系统疾病及恶性肿瘤。ACS患者中男37例,女23例,平均年龄(69.2±4.5)岁,病程1~12年,平均(3.7±2.8)年;包括急性心肌梗死25例,不稳定型心绞痛35例。SAP患者中男17例,女13例,平均年龄(67.5±3.8)岁;病程1~13年,平均(4.0±2.5)年。ACS组和SAP组患者在性别、年龄、血压、血糖、血脂及病程方面差异均无显著性,具有可比性(表1)。ACS患者冠状动脉造影共检出117支病变血管(左前降支病变45支,对角支病变10支,钝圆支病变6支,左回旋支病变25支,右冠状动脉病变26支,左主干病变5支),其中单支病变20例,双支病变25例,多支病变15例。选择本院健康体检者30例作为健康对照组,其血压、血脂、血糖、肝肾功能、X线胸片、心电图等检查均正常,其中男性20例,女性10例,平均年龄(65.8±6.5)岁。与ACS组相比在性别、年龄构成上差别无显著性。

1.2 血小板活化的测定

标本采取批量测定,用流式细胞仪(美国MK-3公司)检测血小板表面活性标志蛋白CD62p、CD63和糖蛋白(glucose protein, GP)Ⅱb/Ⅲa受体复合物表

达水平(试剂盒购自上海太阳生物技术公司,批内变异系数3%,批间变异系数5%),计算阳性表达率。

表1. 急性冠状动脉综合征组与稳定型心绞痛组血压、血糖和血脂测定情况

一般资料	SAP组	ACS组
收缩压(mmHg)	162.8±23.5	157.7±20.5
舒张压(mmHg)	86.4±12.6	84.8±16.6
血糖(mmol/L)	7.0±2.2	7.4±2.1
总胆固醇(mmol/L)	6.1±2.3	6.5±2.4
甘油三酯(mmol/L)	2.1±0.4	2.6±0.5
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.4±0.4	3.7±0.6
高密度脂蛋白(mmol/L)	0.9±0.3	1.1±0.5

1.3 血管内皮功能的测定

采用双抗体夹心固相酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)批量测定血浆血管性假血友病因子(von willebrand factor, vWF)的表达水平(试剂盒购自上海太阳生物技术公司,批内变异系数3%,批间变异系数6%,按说明书操作)。采用放射免疫测定法测定血浆内皮素1(endothelin 1, ET-1)表达水平(内皮素放射免疫盒购自解放军总医院,试剂盒批内变异系数6.5%,批间变异系数7.2%,按说明书操作);采用硝酸还原酶法测定血浆一氧化氮(nitrogen oxide, NO)的含量(批内变异系数4.5%,批间变异系数7.8%,按晶美生物工程技术有限公司提供的试剂盒说明操作)。

1.4 血流介导的内皮依赖性血管舒张功能的测定

参考Clarkson等^[2]方法,测定患者介入治疗前和治疗后肱动脉内径和血流变化。患者休息10min,取平卧位,右上肢外展15°,肘上2~5cm范围内的肱动脉为靶动脉,采用美国惠利普公司Agilent 5500型彩色多谱勒超声诊断仪测量静息时肱动脉舒张期末内径(d₀),再将袖带放置在右前臂(被测血管远端)充气加压至250mmHg,维持4.5min,随后放气,按上述方法测量放气后45~60s时肱动脉舒张期末内径(d₁),超声探头处于固定位置,每次均取同一部位。上述每个指标均连续测量4个心动周期,取其平均值。内皮依赖性血管舒张功能(flow-mediated dilatation, FMD)按以下公式计算:FMD=(d₁-d₀)/d₀×100%。采取批量测定,批内变异系数2.7%,批间变异系数6.5%。

1.5 观察指标及特殊处理

30例健康对照者和30例SAP患者于清晨、60例ACS患者于PCI手术当天清晨及术后即刻和次日清晨(术后24h)分别采集空腹肘静脉血4mL(EDTA

抗凝),以检测血浆血小板表面活性标志蛋白 CD62p、CD63 和 GP IIb/IIIa 受体复合物的表达水平,以及血浆 vWF、内皮素 1 表达水平和血浆 NO 的含量。ACS 患者 PCI 术前按常规给予氯比格雷 75 mg/d 和阿司匹林 100 mg/d 至少 3 d,如为急诊 PCI 则在术前给予负荷量氯比格雷 300 mg 和阿司匹林 300 mg。

1.6 统计学处理

采用 SPSS11.0 统计软件包对数据进行处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间比较采用 *t* 检验,三组以上比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血小板活化指标测定结果

与健康对照组和 SAP 组比较,ACS 组患者血小板活化指标 CD62p、CD63 和 GP IIb/IIIa 受体复合物明显增高($P < 0.05$ 或 0.01);与 PCI 术前相比,ACS 组患者 PCI 术后即刻 CD62p、CD63 和 GP IIb/IIIa 受体复合物明显增高($P < 0.01$),但术后 24 h 与术前

比差异无显著性($P > 0.05$,表 2)。

表 2. 冠状动脉介入术前后血小板活化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	CD62p	CD63	GP IIb/IIIa
健康对照组	30	4.5% \pm 1.7%	3.2% \pm 0.4%	8.6% \pm 2.5%
SAP 组	30	8.4% \pm 1.5%	5.1% \pm 0.7%	9.7% \pm 3.4%
ACS 组 PCI 术前	60	19.5% \pm 8.7% ^{ac}	6.5% \pm 0.7% ^{ab}	78.5% \pm 9.5% ^{ac}
ACS 组术后即刻	60	31.7% \pm 6.8% ^d	13.7% \pm 0.8% ^d	106.4% \pm 8.6% ^d
ACS 组术后 24 h	60	20.8% \pm 6.3%	7.2% \pm 0.6%	79.8% \pm 9.4%

a 为 $P < 0.01$,与健康对照组比较; b 为 $P < 0.05$,c 为 $P < 0.01$,与稳定型心绞痛组比较; d 为 $P < 0.01$,与介入术前比较。

2.2 血管内皮损伤指标测定结果

急性冠状动脉综合征(ACS)患者血浆 vWF 和内皮素 1 水平较健康对照组和 SAP 组明显升高($P < 0.01$),而 FMD 和 NO 水平降低($P < 0.05$ 或 0.01);ACS 患者 PCI 术后即刻血浆 vWF 和内皮素 1 水平较术前升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),FMD 和 NO 水平降低($P < 0.05$),且 PCI 术后 24 h vWF 水平亦升高($P < 0.05$),FMD 降低($P < 0.05$),但内皮素 1 和 NO 水平与术前比差异无显著性($P > 0.05$,表 3)。

表 3. 冠状动脉介入术前后血管内皮损伤指标的比较($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	vWF	FMD	内皮素 1 (ng/L)	NO (μ mol/L)
健康对照组	30	86.6% \pm 12.3%	6.7% \pm 0.3%	52.0 \pm 5.8	79.4 \pm 10.1
SAP 组	30	90.0% \pm 10.7%	6.1% \pm 0.6%	65.0 \pm 10.4	73.3 \pm 11.2
ACS 组 PCI 术前	60	194.2% \pm 14.4% ^{bd}	3.8% \pm 0.5% ^{bc}	110.0 \pm 8.8 ^{bd}	52.4 \pm 10.5 ^{ac}
ACS 组术后即刻	60	287.8% \pm 15.6% ^f	2.1% \pm 0.7% ^e	154.2 \pm 5.6 ^e	41.3 \pm 11.4 ^e
ACS 组术后 24 h	60	246.7% \pm 16.3% ^e	2.3% \pm 0.4% ^e	116.0 \pm 9.7	51.6 \pm 10.7

a 为 $P < 0.05$,b 为 $P < 0.01$,与健康对照组比; c 为 $P < 0.05$,d 为 $P < 0.01$,与稳定型心绞痛组比; e 为 $P < 0.05$,f 为 $P < 0.01$,与介入术术前比。

3 讨论

血栓形成是冠状动脉介入术后再狭窄的原因之一,血小板活化是血栓前状态的重要指标。近来研究^[3-7]认为,CD62p、CD63 及血小板 GP IIb/IIIa 受体复合物均为活化血小板膜糖蛋白,是反映血小板活化的特征性标志物。CD62p 是目前最具特征性的血小板活化分子标志物,CD63 被认为是一种较 CD62p 更敏感的血小板活化标志物,GP IIb/IIIa 与纤维蛋白原结合是多种因素引起血小板聚集的最后共同通路,GP IIb/IIIa 可更直接反映血小板的活化状态,因此检测这些指标可了解血小板活化程度。本研究表明,ACS 患者血小板膜糖蛋白 CD62p、CD63 及 GP IIb/IIIa 水平明显增加,说明 ACS 患者发病早期即出现血小板活化程度明显增高,而血小板活化是导致

血小板功能亢进的重要原因,ACS 的发生与斑块的破裂及血小板功能亢进导致血栓的形成有关。另有研究报道^[8],PCI 术后即刻血小板活化分子标志物 CD62p、CD63 明显增高,但再灌注治疗后下降,但 24 h 后又逐渐升高。本研究结果也表明,PCI 术后即刻血小板膜糖蛋白 CD62p 及 CD63 及 GP IIb/IIIa 水平显著升高,24 h 后几乎又回到正常水平,与前人研究结果基本一致,提示介入术中导管操作及球囊、支架对血小板可能有一定程度的激活。

血管内皮素 1 是血管内皮细胞合成的主要缩血管因子,NO 是血管内皮细胞合成的主要血管舒张因子。血管内皮功能损伤时内皮素 1 升高,NO 下降,两者比例失调将导致血管舒缩功能异常。vWF 是血管内皮细胞和巨噬细胞合成分泌的大分子糖蛋白,血中 vWF 水平升高是反映血管内皮损伤的重要

标志之一。检测 vWF、内皮素 1 及 NO 的表达水平可反映血管内皮损伤程度,对判断血栓形成的危险及病情轻重有重要临床意义。已有文献报道^[7-10],冠心病患者血浆中反映血管内皮损伤的 vWF 表达明显增高,而在冠状动脉介入治疗后即刻静脉血浆 vWF 和内皮素 1 表达明显增高,24 h 后 vWF 升高更明显,而内皮素 1 恢复正常。本组研究亦表明,ACS 患者反映内皮损伤的静脉血浆 vWF 和内皮素 1 明显高于健康对照者和 SAP 患者,反映内皮舒张功能的 FMD 和 NO 明显低于健康对照者和 SAP 患者,这与文献报道基本相符^[11]。以上结果表明,ACS 患者不仅血小板活化程度增加,血管内皮也受到一定的损伤,这可能是 ACS 患者易导致斑块破裂、血栓形成以致于心脏事件发生的主要原因之一。另外,ACS 患者 PCI 术后血浆 vWF 表达水平较术前明显增高,FMD 明显降低,提示 PCI 操作中球囊及支架对血管内皮及其舒张功能均有一定的损伤。因此针对 PCI 术后血小板有激活的趋势及血管内皮的损伤,通过药物干预治疗可能有效预防 ACS 患者 PCI 术后血栓事件及再狭窄的发生,但这有待于进一步临床研究。

[参考文献]

[1] Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E,

et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2000, **21** (17): 1 406-432.

- [2] Clarkson P, Celebmajer DS, Powe AJ, Donald AE, Henry RM, Deanfield LE. Endothelium dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease [J]. *Circulation*, 1997, **96** (10): 3 378-383.
- [3] Boos CJ, Lip GY. Platelet activation and cardiovascular outcomes in acute coronary syndromes [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, **4** (12): 2 542-543.
- [4] Yazici M, Demircan S, Duma K, Yasar E, Sahin M. Relationship between myocardial injury and soluble P-selectin in non-ST elevation acute coronary syndromes [J]. *Circ J*, 2005, **69** (5): 530-535.
- [5] 鲁静朝, 崔炜, 都军, 赫玉明, 刘凡, 李拥军, 等. 择期经皮冠状动脉介入治疗前后血小板 CD62P、GP IIb/IIIa 的阳性表达及血浆 D2dimer 含量的变化与术后心肌梗死的关系[J]. *中国介入心脏病杂志*, 2004, **12** (6): 372-373.
- [6] 王传新, 卢振择, 杨晓静, 王谦, 邹雄. 冠心病患者治疗前后血小板活化指标 CD62P 及 GP IIb/IIIa 的检测及临床意义[J]. *临床检验杂志*, 2004, **22** (2): 135-136.
- [7] 王晓艳, 苏卓娃, 杜翼晖, 查文清, 刘俊, 徐颖. CD62p、CD63、vWF 在急性冠状动脉综合征中的作用[J]. *中国药物与临床*, 2004, **4** (3): 199-201.
- [8] 马颖霞, 胡大一, 李奎宝. 急性心肌梗死直接经皮冠状动脉腔内成形术前后 CD62P 的临床研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2004, **23** (2): 111-112.
- [9] Chen SL, Duan BX, Ye F, Fang WW, Hu ZY, Huang J, et al. Release of endothelin 1 and angiotensin II induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2001, **6** (4): 301-306.
- [10] 陈德, 华尔铨, 张书富, 郑鹏翔. 冠状动脉介入治疗对血小板活化及纤溶功能的影响[J]. *介入放射学杂志*, 2003, **12** (2): 86-87.
- [11] 杨丽峰, 吕吉元, 贾永平. 经皮冠状动脉介入治疗对急性冠状动脉综合征患者内皮功能的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (4): 487-490.

(此文编辑 许雪梅)