

·临床研究·

[文章编号] 1007-3949(2007)15-12-0920-03

缺血性心脑血管疾病患者血浆纤溶酶原激活物及纤溶酶原激活物抑制剂 1 的测定及临床意义

周欢琴, 谢海宝, 肖震, 翁秀妹, 叶雄伟

(浙江医院 浙江老年医学研究所, 浙江省杭州市 310013)

[关键词] 内科学; 急性心肌梗死; 不稳定型心绞痛; 脑梗死; 尿激酶型纤溶酶原激活物; 尿激酶型纤溶酶原 1 激活物受体; 组织型纤溶酶原激活物; 纤溶酶原激活物抑制剂 1

[摘要] 目的 研究缺血性心脑血管疾病患者血浆尿激酶型纤溶酶原激活物及其受体、组织型纤溶酶原激活物及其抑制剂 1 的水平及意义。方法 应用酶联免疫吸附试验测定急性脑梗死、急性心肌梗死及不稳定型心绞痛患者血浆尿激酶型纤溶酶原激活物及其受体、组织型纤溶酶原激活物及其抑制剂 1 的水平。结果 (1) 脑梗死患者急性期血浆尿激酶型纤溶酶原激活物轻度升高 ($P > 0.05$), 恢复期明显回落 ($P < 0.05$), 尿激酶型纤溶酶原激活物受体水平在急性期明显升高 ($P < 0.01$), 恢复期进一步升高; 血浆中组织型纤溶酶原激活物含量在急性期明显低于对照组 ($P < 0.01$), 而纤溶酶原激活物抑制剂 1 含量则明显高于对照组 ($P < 0.01$), 恢复期纤溶酶原激活物抑制剂 1 水平趋于正常, 而血浆中组织型纤溶酶原激活物水平与对照组比较仍存在一定差异 ($P < 0.05$)。 (2) 急性心肌梗塞患者血浆尿激酶型纤溶酶原激活物受体水平急性期明显升高 ($P < 0.05$), 恢复期进一步升高 ($P < 0.01$), 尿激酶型纤溶酶原激活物水平均大致正常; 急性期血浆中血浆中组织型纤溶酶原激活物及纤溶酶原激活物抑制剂 1 含量均明显高于对照组 ($P < 0.01$), 恢复期明显回落, 纤溶酶原激活物抑制剂 1 趋于正常, 血浆中组织型纤溶酶原激活物水平仍高于对照组 ($P < 0.05$)。 (3) 不稳定型心绞痛患者急性期(入院时)血浆尿激酶型纤溶酶原激活物受体水平明显升高 ($P < 0.01$), 恢复期(入院后二周)回落, 但仍明显高于对照组 ($P < 0.05$), 尿激酶型纤溶酶原激活物水平与对照组比较均未见明显差异 ($P > 0.05$); 急性期血浆中组织型纤溶酶原激活物含量明显低于正常组 ($P < 0.01$), 而纤溶酶原激活物抑制剂 1 含量略高于对照组 ($P > 0.05$), 恢复期两者含量均趋于正常 ($P > 0.05$)。结论 缺血性心脑血管疾病患者存在不同程度的凝血纤溶系统失衡, 对疾病的发生发展起重要作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Clinical Analysis of Blood Plasma Levels of Urokinase-type Plasminogen Activator, Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor, Tissue Plasminogen Activator and, Plasminogen Activator Inhibitor 1 in Patients with Ischemic Cardio-Cerebral-Vascular Disease

ZHOU Huan-Qin, XIE Hai-Bao, XIAO Zheng, WENG Xiu-Mei, and YE Xiong-Wei

(Department of Clinical Laboratory, Zhejiang Hospital, Zhejiang Geriatrics Institute, Hangzhou 310013, China)

[KEY WORDS] Acute Myocardial Infarction; Unstable Angina Pectoris; Cerebral Infarction; Urokinase-Type Plasminogen Activator; Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor; Tissue Plasminogen Activator; Plasminogen Activator Inhibitor 1

[ABSTRACT] **Aim** To study the blood plasma levels and significance of uPA, t-PA and PAF-1 in patients with ischemic cardio-cerebral vascular disease. **Methods** ELISA was used to measure the blood plasma levels of uPA, t-PA and PAF-1 in patients with acute cerebral infarction, acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. **Results** Compared with the control group, (1) uPA level increased slightly at acute stage in patients with cerebral infarction ($P > 0.05$), while obviously fell back at restoration stage ($P < 0.05$); uPA level increased significantly at acute stage ($P < 0.01$) and increased more; t-PA level was obviously lower ($P < 0.01$), while PAF-1 significantly higher ($P < 0.01$) at acute stage; PAF-1 decreased to normal level while t-PA level was different from the control group at restoration stage. (2) t-PA level increased obviously at acute stage ($P < 0.05$) and increased more at restoration stage ($P < 0.01$) in patients with acute myocardial infarction, uPA levels were nearly normal at both stages; t-PA and PAF-1 levels were obviously higher at acute stage ($P < 0.01$) but decreased obviously at restoration stage till a normal PAF-1 level and a still higher level of t-PA ($P < 0.05$). (3) t-PA level increased in patients with unstable angina pectoris at acute stage ($P < 0.01$) while fell back at restoration stage after two weeks

[收稿日期] 2007-05-23

[修回日期] 2007-11-16

[作者简介] 周欢琴, 学士, 副主任技师, 从事血液凝血纤溶和细胞因子的临床研究, 联系电话为 0571-87987373-5114, E-mail 为 japan77777@163.com。谢海宝, 主任医师, 从事心血管内科及老年医学临床和科研工作, 联系电话为 0571-87987373-5321。肖震, 学士, 主管技师, 从事临床检验, 联系电话为 0571-87987373-5323。

therapy but still higher than that of the control ($P < 0.05$). No obvious difference was found for uPA level ($P > 0.05$). t-PA level was evidently lower than that of the control ($P < 0.01$) and PAI-1 level was slightly higher than that of the control ($P > 0.05$) at acute stage, while there were no difference after two week's therapy. **Conclusion** There were different degrees of unbalance for coagulation and fibrinolytic system in patients with ischemic cardio cerebral vascular disease, which was quite important for the generation and development of disease.

纤溶系统在缺血性心脑血管疾病的发生、发展过程中的重要作用已为大家所熟知。尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)与尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR),是近年特别受关注的两个纤溶因子,它们除了纤溶效应外,还参与细胞外基质降解、细胞修复和组织重塑等过程^[1,2],可是近几年研究的热点集中在肿瘤,而对缺血性心脑血管疾病的研究甚少^[3,4];血浆中组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)和纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator Inhibitor 1, PAI-1)是纤溶系统中重要的活性物质,PAI-1为 t-PA 的抑制物,它们之间的生理平衡对调节血流通畅,防止动脉粥样硬化起重要作用^[5]。现将本实验检测的缺血性心脑血管疾病患者血浆 uPA、uPAR、t-PA 和 PAI-1 水平异常及其意义作一报道。

1 对象和方法

1.1 对象

缺血性心脑血管疾病患者组 79 例,其中男 51 例,女 28 例,年龄 46~78 岁,均为本院诊断明确的住院患者。按疾病分以下 3 组:(1)脑梗死组 23 例;(2)急性心肌梗死组 26 例;(3)不稳定型心绞痛组 30 例。对照组 30 例,其中男 17 例,女 13 例,年龄 45~73 岁,均为无器质性病变的健康体检人员,且近期均无明显的炎症感染。

1.2 方法

标本采集急性心肌梗死病例为入院后即刻静脉采血 1.8 mL,不稳定型心绞痛及脑梗死病例在住院次日晨间空腹静脉采血 1.8 mL,放入含 0.10^9 mol/L 枸橼酸钠抗凝剂 0.2 mL 的试管中,轻摇,分离血浆并保存于 -80°C 低温冰箱待测。所有病例再次于恢复期(有效治疗 2 周后,患者病情得到控制,生命体征稳定,急性心梗病人心肌酶谱趋于正常)采集血标本,测定血浆 uPA、uPAR、t-PA 和 PAI-1 含量的动态变化。uPA 和 uPAR 采用 ELISA 法检测,试剂由美国 ADI 公司供给;t-PA 和 PAI-1 采用 ELISA 法检测,采用上海太阳生物技术公司的试剂盒。

1.3 统计学处理

检测数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS10.0 统计软

件包进行 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 尿激酶型纤溶酶原激活物

尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)水平在脑梗死患者急性期升高,但无统计学意义($P > 0.05$),恢复期明显回落($P < 0.05$);在急性心肌梗死患者急性期与恢复期均大致正常;不稳定型心绞痛患者血浆 uPA 水平在急性期与恢复期与正常组比较差异无显著性(表 1)。

2.2 尿激酶型纤溶酶原激活物受体

尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)水平在脑梗死患者急性期明显升高($P < 0.01$),恢复期进一步升高;在急性心肌梗死患者急性期亦明显升高($P < 0.05$),恢复期进一步升高($P < 0.01$);不稳定型心绞痛患者急性期血浆 uPAR 水平明显升高($P < 0.01$),恢复期有所回落,但仍明显高于对照组($P < 0.05$,表 1)。

2.3 组织型纤溶酶原激活物

组织型纤溶酶原激活物(t-PA)水平在脑梗死急性期明显低于对照组($P < 0.01$),恢复期有所回升,但与对照组比较仍存在一定差异($P < 0.05$);急性心肌梗死患者急性期血浆中 t-PA 水平明显高于对照组($P < 0.01$),恢复期明显下降,仍较对照组为高($P < 0.05$);在不稳定型心绞痛患者急性期血浆 t-PA 水平明显低于正常组 PAI-1,恢复期降低的 t-PA 水平明显升高,结果趋于正常($P > 0.05$,表 1)。

2.4 纤溶酶原激活物抑制剂 1

纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)水平在脑梗死患者和急性心肌梗死患者急性期均明显高于对照组($P < 0.01$),恢复期明显下降,结果均趋于正常($P > 0.05$);在不稳定型心绞痛患者急性期与恢复期血浆中 PAI-1 水平均未见明显差异($P > 0.05$,表 1)。

3 讨论

检测缺血性心脑血管疾病患者血浆 uPA、uPAR、t-PA 和 PAI-1 的水平可以从一定程度反映不同疾病的凝血纤溶特点。一些临床和血液学研究表明 t-PA 和 PAI-1 的平衡障碍在脑血管病中起到一定

表 1. 缺血性心脑血管疾病与正常对照组血浆尿激酶型纤溶酶原激活物及其受体、组织型纤溶酶原激活物及纤溶酶原激活物抑制剂 1 水平 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组 (n = 30)	脑梗死 (n = 23)		急性心肌梗死 (n = 26)		不稳定型心绞痛 (n = 30)	
		急性期	恢复期	急性期	恢复期	急性期 (入院时)	恢复期 (入院后 2 周)
uPA (ng/L)	1 034 ± 218	1 156 ± 337	868 ± 284 ^{ac}	979 ± 298	922 ± 332	1 078 ± 291	959 ± 387
urPAR (ng/L)	833 ± 300	1 128 ± 435 ^b	1 332 ± 690 ^b	1052 ± 409 ^a	1 123 ± 376 ^{bc}	1 118 ± 388 ^b	1 016 ± 400 ^a
tPA (mg/L)	12.12 ± 2.14	9.63 ± 1.81 ^b	10.95 ± 2.04 ^{ac}	16.52 ± 3.98 ^b	14.11 ± 3.65 ^{ac}	10.49 ± 2.14 ^b	11.72 ± 2.77
PAI-1 (mg/L)	37.57 ± 8.67	46.44 ± 10.62 ^b	39.84 ± 9.32 ^c	45.13 ± 12.71 ^b	38.97 ± 8.59 ^c	41.30 ± 10.47	38.26 ± 8.21

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, 与急性期比较。

的作用, Jorvanoric 等^[4]报道急性脑卒中患者血浆 PAF-1 水平明显增高, 纤溶活性降低, 以卒中当天最明显, 30 天后 PAF-1 水平仍有不同程度增高; 多数报道急性脑卒中患者血浆 tPA 活性下降, 但其中部分报道为 tPA 含量下降^[6], 有报道认为 tPA 含量下降为纤溶活性增高的反映^[7]。本文检测发现脑梗死急性期较正常对照组 tPA 活性明显降低, PAF-1 活性明显升高, 与有关文献报道一致^[4,5]。Song 等^[8]报道, 脑梗死时, 血浆 uPA 及 uPAR 均升高。本研究结果显示, 急性脑梗死患 uPAR 明显高于对照组, 且持续到恢复期, 而 uPA 在急性期也有轻度升高, 虽然未达统计学意义, 但恢复期却有明显回落, 这表明脑梗死血浆 uPA 和 uPAR 变化可能是机体的一种防御反应, 为 tPA 途径纤溶异常的一种补偿。由于它们的消长与病情变化有同步趋向, 因此可作为病情变化及纤溶的一种参考指标。

Hoffmeister 等^[9]报道冠心病患者纤溶活性降低, 不正常的纤溶活性可能预示冠脉事件的发生。本文检测急性心肌梗死 tPA 及 PAF-1 的改变与文献报道相似^[10]; 不稳定型心绞痛组急性期较正常组 tPA 活性降低, PAF-1 活性升高, 提示该类患者血中的纤溶活性普通下降, 抗纤溶系统活性增高, 治疗恢复期降低的 tPA 水平升高, 而升高的 PAF-1 水平有所降低, 结果趋于正常。Carmeliet 等^[11]报道 uPAR 与动脉粥样硬化的形成有关, 本实验检测急性心肌梗死患者血浆 urPAR 水平在恢复期升高, 冠心病患者急性期血浆 urPAR 水平升高, 恢复期回落。urPA 水平与正常组比较均未见明显异常, 因此血浆 uPA 和 uPAR 水平指标在这些疾病中的临床应用意义值得进一步的探讨。

本研究结果显示, 脑梗死组及不稳定型心绞痛组急性期 tPA 含量明显下降, 而急性心肌梗死组时, tPA 含量明显升高, 脑梗死组、急性心肌梗死组及不稳定型心绞痛组急性期 uPAR 均有显著升高, 前两

者恢复期继续升高, 后者恢复期则有适当回落; PAF-1 含量在急性期三者均有升高, 以脑梗死及急性心肌梗死组为更显著, 恢复期时均有回落。总之, 缺血性心脑血管疾病由于存在内皮功能损伤和纤溶活性降低, 可能有一过性血栓形成和自发溶解延缓, 在其疾病的发生、发展中起重要作用。其中 urPA 及 urPAR 水平改变, 在缺血性心脑血管疾病中, 除组织源性纤溶活性外的作用, 尚有待进一步的深入研究。

[参考文献]

- [1] Kruger A, Soeldt R, Lutz V, Wilhelm OG, Magdolen V, Rojo EE, et al. Reduction of breast carcinoma tumor growth and lung colonization by overexpression of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (CD87) [J]. *Cancer Gene Ther*, 2000, 7 (2): 292-299.
- [2] Zhao W, Wang X, Qu B, Huang X, Wang H. Clinical significance of plasma tissue factor pathway and urokinase-type plasminogen activator system in cancer patients [J]. *Clin Med J*, 2002, 115 (5): 702-704.
- [3] 林美明, 林闽溪, 沈庆乐, 李培英. 老年人不稳定型心绞痛与稳定型心绞痛 TF、tPA 和 PAF-1 检测的临床意义[J]. *中国心血管杂志*, 2004, 9 (3): 212-213.
- [4] Jovanovic ZB, Ilic M, Zidverc-Trajkovic J, Pavlovic AM, Mijajlovic M, Steic N, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in the evolution of stroke [J]. *Sp Arh Celok lek*, 2004, 132 (5-6): 143-147.
- [5] 高天理, 张 茁, 温绍君, 张 男. 短暂脑缺血发作和脑梗死患者血浆 VWF、tPA 和 PAF-1 变化的临床对照研究[J]. *北京医学*, 2004, 26 (2): 86-89.
- [6] 杨霄鹏, 李秋芳, 王金兰, 姜委宇. 急性脑梗死患者血浆 tPA 和 PAI 的变化及临床意义[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2006, 9 (6): 33-34.
- [7] 李 华, 蒲传强, 黄德辉, 殷宗健, 丛玉隆. 缺血性脑血管病纤溶活性和血清同型半胱氨酸含量测定的临床意义[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2004, 6 (3): 78-180.
- [8] Song SJ, Hu JB, Wang HX, Wen SQ, Ding MP, Huang JZ. Expression of urokinase-type plasminogen activator and its receptor in plasma of patients with cerebral infarction [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2003, 83 (18): 1 583-585.
- [9] Hoffmeister HM, Jur M, Wendel HP, Heller W, Seipel L. Alterations of coagulation and fibrinolytic and kallikrein-kinin systems in the acute and postacute phases in patients with unstable angina pectoris [J]. *Circulation*, 1995, 91 (10): 2 520-527.
- [10] Ioannidou-Papayannaki E, Lefkos N, Boudonas G, Efthimiadis A, Psiropoulos D, Vogas V, et al. Alterations in the fibrinolytic system components during acute myocardial infarction [J]. *Acta Cardiol*, 2000, 55 (4): 247-253.
- [11] 石义亭, 李德洋, 赵 毅, 赵 军, 王常然. 急性脑梗死患者尿激酶溶栓治疗前血浆 tPA、PAI-1 活性动态变化及临床意义[J]. *中国临床医学*, 2000, 7 (1): 66-68.

(此文编辑 李小玲)