[文章编号] 1007-3949(2008)16-08-0639-04 ·临床研究·

血浆可溶性血栓调节蛋白水平与男性冠状动脉疾病的关系

郑延松, 郑秋甫, 张丽萍, 范 利, 何昆仑
(中国人民解放军总医院南楼临床部, 北京市 100853)

[关键词] 内科学; 冠状动脉疾病; 血浆可溶性血栓调节蛋白; 危险因素

[摘 要] **目的** 探讨男性血浆可溶性血栓调节蛋白水平与冠状动脉病变及其他冠心病危险因素的关系。**方法** 检测经冠状动脉造影证实的 50 例冠心病患者和 24 例对照男性的血浆可溶性血栓调节蛋白水平。以年龄、体质指数和血清同型半胱氨酸等多项指标为危险因素, 进行统计分析。**结果** 冠心病组的血浆可溶性血栓调节蛋白水平(32.9±9.4 μg/L)明显高于对照组(24.6±5.1 μg/L, $P=0.0001$)。Logistic 回归均显示血浆可溶性血栓调节蛋白水平是冠心病的一个显著性危险因素。稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、急性心肌梗死和对照组血浆可溶性血栓调节蛋白水平差异有显著性($P=0.000$), 急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者明显高于稳定型心绞痛和对照组。把可溶性血栓调节蛋白水平分为四等分, 血浆可溶性血栓调节蛋白水平每上升一个等分时, 患者临床病情严重程度加重一个或一个以上等级的可能性增加 2.5 倍; Gensini 积分加重一个或一个以上等级的 OR 值为 1.89。年龄、高敏 C 反应蛋白和 D-dimer 水平与血浆可溶性血栓调节蛋白水平显著相关, 而其他指标与血浆可溶性血栓调节蛋白水平之间无显著相关关系。**结论** 作为内皮损伤的标志物, 男性血浆可溶性血栓调节蛋白水平与冠心病的临床病情严重程度和冠状动脉病变严重程度相关。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

The Relationship Between Plasma Soluble Thrombomodulin and Coronary Artery Disease in Male Patients

ZHENG Yan-Song, ZHENG Qiu-Fu, ZHANG Li-Ping, FAN Li, and HE Kun-Lun
(*Department of Geriatrics, the General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100853, China*)

[**KEY WORDS**] Coronary Artery Disease; Plasma Soluble Thrombomodulin; Risk Factor

[**ABSTRACT**] **Aim** To investigate the relationship between plasma soluble thrombomodulin (sTM) with coronary artery disease (CAD) and explore its association with other risk factors of CAD in 74 male patients. **Methods** Plasma sTM was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in all subjects, including 50 patients with CAD and 24 controls. All the subjects were documented by coronary artery angiography. Clinical information, such as age, body mass index, homocysteine, etc, was analyzed. **Results** The plasma sTM in CAD patients (32.9±9.4 μg/L) was significantly higher than that in the controls (24.6±5.1 μg/L, $P=0.0001$). Univariate Logistic regression showed that sTM was a significant risk factor for CAD. Oneway analysis of variance showed the patients in different clinical severities had different sTM levels ($P=0.000$) and patients with acute myocaidial infarction (AMI) or unstable angina (UA) owned a higher sTM level than the patients with stable angina (SA) or controls. If all subjects were assigned to quartiles based on their sTM values and OR value was estimated by comparing the likelihood of different severities of CAD among the quartiles, the OR value of developing more serious CAD augmented 2.5-fold for each increasing quartile of sTM in an ordinal logistic regression. Likewise, and the OR value of developing one rank or more than one rank in Gensini' scores was 1.89 for each increasing quartile of sTM. Plasma sTM levels were only related to age, high sensitive C-reaction protein (hs-CRP) and D-dimer significantly among those variables. Furthermore, Gensini' scores correlated with sTM significantly ($r=0.43$, $P=0.001$). **Conclusions** As a maker for endothelial damage, the sTM level is closely related to the severity of CAD and the severity of diseased coronary arteries in male patients.

近年研究发现血浆可溶性血栓调节蛋白(soluble thrombomodulin, sTM)含量增高与许多疾病的发生和发展有关[1-3]。但对于血浆 sTM 水平与冠心病的关系, 目前的研究结果并不一致[4]。本研究对 50 例冠心病患者和 24 例冠状动脉造影正常者的血浆 sTM 水平及其与其他冠心病危险因素的关系进行了分析比较。

[收稿日期] 2008-05-23 [修回日期] 2008-08-10
[作者简介] 郑延松, 博士, 副主任医师, 主要从事老年心血管疾病的防治, E-mail 为 zhengyansong301@126.com。郑秋甫, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事老年心血管疾病的防治。张丽萍, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病患者凝血与抗凝血水平的研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2002 年 6 月~ 12 月期间, 在本院经冠状动脉造

影证实的冠心病患者 50 例, 其中稳定型心绞痛(stable angina, SA) 13 例, 不稳定型心绞痛(unstable angina, UA) 27 例, 急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 10 例; 冠状动脉造影正常者 24 例为对照组。74 例均为男性, 年龄在 35~76 岁之间。经询问病史、体检及实验室检查排除创伤、严重肝肾疾病、甲状腺功能亢进或减退者、血液病、肿瘤以及自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等, 并且在采血期间无合并感染症状, 实验室检查也不支持感染。所有患者均在入院当日开始给予口服阿司匹林 100 mg, 每日一次, 采血前 2 周内未接受调脂、利尿以及其他抗凝治疗。

1.2 研究方法

按照文献[5]的方法, 记录入选对象的年龄、体质指数(body mass index, BMI)、冠心病家族史、高血压史、糖尿病史和吸烟指数; 检测甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、血清总的同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy) 和高敏 C 反应蛋白(high sensitive C reactive protein, hs-CRP) 浓度。分离两份血浆, −76℃保存; 一份用于检测 sTM 的含量(ELISA 双抗体夹心法, 法国 Diagnostica Stago 公司); 另一份用于检测纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血因子㊆(factor ㊆, F㊆)、 、㊇和蛋白 C(protein C, PC)、蛋白 S(protein S, PS)、抗凝血酶㊃(antithrombin ㊃, AT-㊃)、纤维溶解酶原(plasminogen, PLG)、纤维溶解酶原激活物抑制物 1(plasminogen activator inhibitor, PAI-1) 活性和 D-dimer 水平。应用凝固法检测 APTT 和凝血因子㊆、 、㊇, 应用 Clauss 法检测 Fg; 应用发色底物法检测蛋白 C、蛋白 S、AT-㊃、PLG 和 PAI-1, 应用免疫浊度法检测 D-dimer。试剂均采用 Diagnostic Stago 公司提供的试剂盒, 应用法国 STA-R 全自动血凝仪进行检测。

冠状动脉造影采用 Judkins 法行选择性左、右冠状动脉造影, 常规选择投照体位, 必要时加照其他体位。造影结果由 2 名以上从事心导管检查经验丰富的医师结合计算机评定结果共同判定。按照 Gensini 评分系统进行冠状动脉病变严重程度的评价, 冠状动脉狭窄直径比例 ≤25% 为 1 分, 狭窄 50% 为 2 分, 狭窄 75% 为 4 分, 狭窄 90% 为 8 分, 狭窄 99% 为 16 分, 狭窄 100% 为 32 分; 冠状动脉病变的程度通过不同部位的病变评分乘以相应的 Gensini 系数后总数相加得到的总分来评价。冠状动脉造影发现至少有一支冠状动脉直径狭窄 ≥50%, 则判定为冠心病患者; 直径狭窄 < 50% 且无临床心肌缺血证据者, 判定为非冠心病患者。

1.3 统计学处理

正态分布的资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布数据以中位数(最小值~最大值) 表示, 应用 Stata7.0 软件包, 分别采用 χ^2 检验、t 检验、秩和检验、单因素方差分析、线性相关分析或 Spearman 等级相关分析、单因素 Logistic 回归及有序结果的累积比数 Logistic 回归进行统计学分析。

2 结果

2.1 临床资料和生物化学指标的比较

经冠状动脉造影证实的冠心病患者与造影正常的对照组相比, 合并高血压和冠心病家族史两组差异无统计学意义($P > 0.05$), 但冠心病组合并糖尿病的比例要比对照组高($\chi^2 = 5.04$, $P = 0.025$); 两组之间年龄构成、应用药物的情况相似。两组之间 LDLC、Hcy、hs-CRP 和 sTM 差异有显著性, 冠心病组的 sTM 水平明显高于对照组($P = 0.0001$, 表 1)。两组之间 D-dimer 差异有显著性, 其他指标差异无显著性(表 2)。

表 1. 两组年龄、体质指数和生物化学定量指标的比较

组 别	冠心病组 ($n = 50$)	对照组 ($n = 24$)	t 值	P 值
年龄(岁)	61.7±10.9	57.2±11.9	1.61	0.11
BMI (kg/m^2)	25.5±2.8	24.5±2.0	1.49	0.14
吸烟指数	341.7±427.6	184.3±274.3	1.65	0.10
TC (mmol/L)	4.7±0.9	4.6±0.8	0.35	0.73
TG (mmol/L)	1.9±1.2	1.7±0.6	0.73	0.47
HDLC (mmol/L)	1.02±0.19	1.07±0.17	1.09	0.28
LDLC (mmol/L)	2.3±0.5	2.1±0.5	2.16	0.03
Hcy (μmol/L)	14.7±6.8	11.0±3.6	2.51	0.01
hs-CRP (mg/L)	4.2±3.4	1.0±1.4	4.47	0.00
Fg (mg/L)	284.2±83.9	250.8±67.6	1.70	0.09
sTM (μg/L)	32.9±9.4	24.6±5.1	4.02	0.0001

2.2 血浆可溶性血栓调节蛋白水平与冠心病关系

把患冠心病与否作为因变量, 与 sTM 进行 Logistic 回归分析, 发现 sTM 对冠心病发生有显著影响(OR = 1.3, 95% CI = 1.1~1.5, $P = 0.001$)。采用

单因素方差分析,发现 UA、AMI、SA 患者及对照组患者之间 sTM 水平也不同(F= 12.4, P= 0.000);UA 患者(33.9±8.6 μg/L) 和 AMI 患者(38.9±11.5 μg/L) sTM 水平均明显高于 SA 患者(25.3±4.3 μg/L) 和对照组(24.6±5.1 μg/L),但 SA 患者与对照组相比以及 UA 患者与 AMI 患者相比差异均无统计学意义(P> 0.05)。若按照临床病情严重程度将所有对象分为 4 个级别,把全部研究对象的 sTM 从低到高分为四等份,进行有序结果的累积比数 Logistic 回归,结果发现 sTM 每上升一个等份,冠心病临床病情严重程度加重一个或一个以上等级的可能性增加 2.5 倍(OR= 3.5, P= 0.000)。

表 2. 冠心病患者与非冠心病患者凝血相关指标的比较

项　目	冠心病组(n= 50)	对照组(n= 24)	Z 值	P 值
APTT (s)	35(19~ 46)	36(20~ 38)	0.255	0.7990
F ㊆活性	88% (72% ~ 98%)	90% (75% ~ 94%)	0.008	0.9937
F ㊅活性	86% (60% ~ 106%)	86% (73% ~ 98%)	0.151	0.8798
F　活性	81% (52% ~ 98%)	89% (68% ~ 98%)	0.684	0.4940
AT-㊃活性	86% (74% ~ 96%)	96% (70% ~ 98%)	1.503	0.1329
PC 活性	95% (81% ~ 98%)	105% (72% ~ 125%)	1.105	0.2698
PS 活性	80% (63% ~ 99%)	84% (72% ~ 108%)	0.556	0.5780
PLG 活性	82% (70% ~ 100%)	85% (74% ~ 110%)	1.542	0.1231
PAI-1 活性 (kU/L)	11.91(8.03~ 22.6)	8.12(5.16~ 14.5)	1.955	0.0506
D-dimer (μg/L)	384(250~ 990)	300(200~ 590)	0.3662	0.0008

2.3 血浆可溶性血栓调节蛋白与冠状动脉病变之间的关系

血浆可溶性血栓调节蛋白与 Gensini 积分之间存在显著相关关系(r= 0.43, P= 0.001)。把 Gensini 积分从低到高分为四等份,与 sTM 进行有序结果的累积比数 Logistic 回归,发现 sTM 每上升一个等份时,冠状动脉病变积分加重一个或一个以上等级的可能性增加 0.89 倍(OR= 1.89, P= 0.002)。

2.4 血浆可溶性血栓调节蛋白与其它冠心病危险因素的关系

把 sTM 作为因变量,分别与年龄、BMI、合并高血压病、糖尿病、冠心病家族史、吸烟指数、TC、TG、HDLC、LDLC、Fg、hs-CRP 和 Hcy 进行线性相关分析,与 APTT 和凝血因子 ㊆、　、㊅及蛋白 C、蛋白 S、AT-㊃、PLG、PAI-1 活性、D-dimer 水平进行 Spearman 等级相关分析,发现年龄(r= 0.29, P= 0.012)、hs-CRP(r= 0.37, P= 0.001)、D-dimer(r= 0.31, P= 0.008)与 sTM 水平呈显著相关关系。而 sTM 与其他指标之间无显著相关关系。

3 讨 论

血栓调节蛋白(TM)是血管内皮细胞表面具有很强抗凝活性的糖蛋白,是一种多节段跨膜糖蛋白,其中胞内部分很短,胞外区长。生理情况下,少部分 TM 分子的细胞外部分从细胞表面裂解下来进入血循环,所以血浆中存在低浓度的 sTM。病理情况下,内皮细胞受到损伤,其表面的 TM 分子大量脱落,可使血浆中的 sTM 显著增高。研究发现 sTM 是一个很好的内皮细胞损伤标志物,与冠心病之间存在密切的关系,但也有人持否定态度[6,7]。

本研究发现男性冠心病患者的 sTM 水平明显比对照组高(P= 0.0001);Logistic 回归显示 sTM 是冠心病发生的一个显著性影响因素。在冠心病患者中,AMI 患者和 UA 患者的 sTM 水平差异无统计学意义,且 SA 患者和对照组之间也无统计学差异,但前两者 sTM 水平明显高于后两者(P< 0.01)。sTM 与 Gensini 积分之间存在显著相关关系。血浆 sTM 水平每升高一个四分位点,研究对象从无冠心病→稳定型心绞痛→不稳定型心绞痛→急性心肌梗死,病情增加一个或一个以上等级的可能性增加 2.5 倍,冠状动脉病变严重程度(Gensini 积分)加重一个或一个以上等级的可能性增加 0.89 倍,这充分说明 sTM 水平与男性冠心病临床病情严重程度以及冠状动脉病变的实际病变程度关系密切。

在冠心病传统危险因素中,只有年龄和 hs-CRP 与 sTM 有显著相关趋势,而其他因素与 sTM 水平无显著相关性。提示随着年龄的增长,内皮细胞表面的 TM 在损伤因素的作用下就更容易脱落,从而导致 sTM 升高。hs-CRP 是反映机体炎症水平高低的一个标志,炎症反应贯穿动脉粥样硬化的整个过程;而炎症反应与内皮损伤和功能紊乱之间存在着复杂的相互关系[8]。因此,hs-CRP 与 sTM 存在显著性正相关关系也是容易理解的。

在众多的凝血指标中,本研究发现 sTM 只与 D-dimer 存在显著相关关系,与其他凝血指标,包括 PAI-1 没有显著相关关系。研究认为 sTM 在血浆中仍保持抗凝活性,从这方面讲,sTM 升高应该表示血浆抗凝活性增加。但 sTM 却与血液高凝状态的标志 D-dimer[9] 呈显著性正相关,这显然与 sTM 的抗凝活性无关。因此,综合本研究结果,把 sTM 看做内皮损伤的标志物更合适。

有文献报道,在正常人群,血浆 sTM 水平越高患冠心病的可能性越低[10]。这看似与本文结果相矛盾,其实不然。细胞表面 TM 表达量增多或者/和

TM 被裂解量增多都可使血浆 sTM 水平升高。对于正常人,基础 TM 表达量多者,血浆 sTM 水平也相对较高,由于 TM 有抗凝作用,故发生冠心病的机率也相对低;而基础表达量低者,结果则相反。在病理情况下,细胞损伤增加,TM 被裂解的量增多,导致血浆 sTM 水平增高,这时 sTM 的水平可能与内皮损伤的严重程度一致。

总之,本研究发现 sTM 是评价男性冠状动脉病变程度和临床病情严重程度的有用指标。尽管目前冠心病患者 sTM 升高的具体机制尚不完全清楚,但随着研究的深入,想必会对临床工作提供很好的指导意义。

[参考文献]

[1] Niimi S, Oshizawa T, Naotsuka Masaaki, et al. Establishment of a standard assay method for human thrombomodulin and determination of the activity of the Japanese reference standard [J]. *Biologicals*, 2002, **30** (1): 69-76.

[2] Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, **368** (1-2): 33-47.

[3] 殷玉宏, 路 岩, 姜一农. 高血压患者内皮功能相关分子与颈动脉硬化的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, **14** (12): 1 057-060.

[4] Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Arch Intern Med*, 2006, **166** (13): 1 368-373.

[5] 郑延松, 郑秋甫, 段留法, 等. 血清高敏感 C 反应蛋白和老年男性冠心病的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2004, **6** (2): 90-92.

[6] Dimitrow PP, Undas A, Bober M, et al. Plasma biomarkers of endothelial dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Pharmacol Rep*, 2007, **59** (6): 715-720.

[7] 赵水平, 洪绍彩, 邓 平, 等. 普罗布考对主动脉粥样斑块形成及血栓调节蛋白的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, **14** (6): 503-507.

[8] Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effects of C-reactive protein on human endothelial cells [J]. *Circulation*, 2000, **102** (18): 2 165-168.

[9] Brown MD, Lau J, Nelson RD, et al. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a metaanalysis [J]. *Clinical Chemistry*, 2003, **49** (11): 1 846-853.

[10] Wu KK, Aleksic N, Ballantyne CM, et al. Interaction between soluble thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 in predicting risk of coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2003, **107** (13): 1 729-732.

(此文编辑 许雪梅)