

高甘油三酯血症与血凝纤溶系统的关系

叶平 尚延中 张振菊^① 邓新心 殷忠建

(中国人民解放军总医院老年心内科, 北京 100853)

The Association of Hypertriglyceridemia with Plasma Haemostatic and Fibrinolytic Activities

YE Ping, SHANG Yan-Zhong, ZHANG Zhen-Ju, DENG Xin-Xin and YIN Zhong-Jian

(Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT

Aim To investigate the association of lipid metabolism disturbance with haemostatic activity and fibrinolytic activity.

Methods Serum lipids, some plasma haemostatic and fibrinolytic parameters were determined in 61 patients with hyperlipidemia (hypertriglyceridemia in 45 and mixed hyperlipidemia in 16) and compared with those in 18 healthy controls.

Results The plasma activities of type-1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1), coagulation factor VII (FVII) and X (FX) were significantly higher, tissue type plasminogen activator (tPA) was significantly lower in hyperlipidemic patients when compared with those in healthy controls ($P < 0.05 \sim 0.001$). Furthermore serum triglyceride level was positively correlated with plasma activities of PAI-1, FVII and FX ($P < 0.05 \sim 0.001$), and negatively correlated with tPA activity ($P < 0.01$). Serum cholesterol level was also positively correlated with plasma fibrinogen level and PAI-1 activity ($P < 0.05$).

Conclusion Hyperlipidemia, especially hypertriglyceridemia may increase coagulation activity and decrease fibrinolytic activity, benefiting the formation of thrombosis. Therefore, hyperlipidemia is an im-

portant risk factor for atherosclerosis.

KEY WORDS Serum lipid; Hypertriglyceridemia; Haemostatic activity; Fibrinolytic activity; Atherosclerosis

摘要 为研究脂质代谢紊乱与血浆凝血纤溶活性的关系,分别测定了 61 例高脂血症患者(混合性高脂血症 16 例和单纯性高甘油三酯血症 45 例)的血清脂质和血浆反映凝血纤溶活性的有关指标,并与 18 例正常人对比。结果发现,高脂血症患者的血浆纤溶酶原激活剂抑制物-1、凝血因子 VII 和凝血因子 X 活性明显高于正常对照组($P < 0.05 \sim 0.001$),组织型纤溶酶原激活物活性明显低于正常对照组($P < 0.05$)。血清甘油三酯水平与血浆纤溶酶原激活物抑制物-1、因子 VII 和因子 X 活性呈显著的正相关性($P < 0.05 \sim 0.001$),与组织型纤溶酶原激活物活性呈显著的负相关性($P < 0.01$);血清胆固醇水平与血浆纤维蛋白原水平和纤溶酶原激活物抑制物-1 活性呈显著的正相关性($P < 0.05$)。结果提示,脂质代谢紊乱,特别是高甘油三酯血症可增加体内凝血活性,降低纤溶活性,有利于血栓形成,对动脉粥样硬化的发生和发展有不利的影响。

关键词 血脂; 高甘油三酯血症; 凝血因子活性; 纤维蛋白溶解活性; 动脉粥样硬化

高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)是常见的脂质代谢异常,一些研究报道 HTG 是冠心病的一个独立危险因素^[1],可能是通过不同途径来影响动脉粥样硬化的发生和发展。Aberg 等^[2]资料显示,HTG 有利于急性心肌梗死的发生,提示血循环中甘油三酯水平可能影响血栓形成。本研究测定了 HTG 患者血清脂质和血浆凝血系统、纤溶系统的有关指标,旨在探讨脂质代谢紊乱与凝血纤溶系统功能的关系,以便进一步阐明高脂血症加速动脉粥样硬化形成的作用机理。

^①解放军工程兵研究所医院,北京

1 对象及方法

1.1 研究对象

受检对象共 79 例, 年龄 30 ~ 77 岁, 平均 54.9 ± 9.8 岁。共分为 3 组, ①正常对照组: 共 18 例, 各项血脂指标均在正常范围; ②单纯性高甘油三酯血症组: 45 例, 均为已确诊的高甘油三酯血症患者。其血清总胆固醇(total cholesterol, TC) < 5.95 mmol/L, 甘油三酯(triglyceride, TG) > 2.26 mmol/L; ③混合性高脂血症组: 16 例, 均为已确诊的混合性高脂血症患者(TC > 5.95 mmol/L, TG > 2.26 mmol/L)。高脂血症患者在抽血前 4~6 周未用过降脂药。

1.2 方法

抽取受试者空腹(餐后 12 h 以上)静脉血 7 mL, 其中 5 mL 按 1:9 的比例加入 3.84% 枸橼酸钠抗凝, 用以测定血浆凝血纤溶指标。抽血后 30 min 内 3 000 g 离心 15 min, 分别分离血清和血浆, 于 -80℃ 冻存。

血清脂质项目包括 TC 和 TG(酶法测定)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)(遮蔽法测定)、载脂蛋白 AI 和 B(透射比浊法测定)。

测定组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA)的血浆在冻存前先以 0.45 mmol/L 醋酸(pH4.3)酸化。血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)采用比浊法测定。纤溶酶原激活剂抑制物-1(type-1 plasminogen activator inhibitor, PAI-1)使用加拿大 Biopool 公司的 Chromolize™ PAI-1 试剂盒, tPA 使用 Chromolize™ tPA 试剂盒(批号 102080)以底物显色法测定。凝血因子 VII(factor VII)、和凝血因子 X(factor X)活性使用美国 Pacific Hemostasis 公司凝血因子缺乏血浆试剂盒(批号分别为 176-453 和 176-487)采用凝固点法定量测定。

1.3 统计方法

数据资料由 SAS 统计软件进行统计学处理。三组间各项脂质、凝血、纤溶指标均数的对比采用 *F* 检验和非配对 *t* 检验, 脂质水平与凝血纤溶系统活性的关系用单因素直线回归分析。

2 结果

2.1 各组间血浆凝血因子和纤溶成分活性的比较

高脂血症患者的血浆 PAI-1 活性、因子 VII 和因子 X 活性均明显高于正常对照组, tPA 活

性明显低于对照组, 其差异具有极为显著的统计学意义($P < 0.05 \sim 0.001$)。高脂血症组的纤维蛋白原水平虽高于正常对照组, 但其差异无统计学意义(表 1, Table 1)。

Table 1. Comparison of plasma fibrinolytic element activity and coagulation factor activity among three groups ($\bar{x} \pm s$).

Index	Control (n=18)	MHL (n=16)	HTG (n=45)
Male : female	15 : 3	6 : 10	34 : 11
Age (years)	53.7 ± 7.7	58.8 ± 7.3	53.7 ± 10.9
BMI (kg/m ²)	26.5 ± 2.3	25.9 ± 2.4	26.3 ± 2.6
TC (mmol/L)	4.8 ± 0.6	6.6 ± 0.4	5.2 ± 0.5
TG (mmol/L)	1.2 ± 0.5	3.0 ± 0.5	3.3 ± 1.2
HDLC (mmol/L)	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.1 ± 0.2
LDLC (mmol/L)	3.1 ± 0.5	4.2 ± 0.5	3.3 ± 0.5
FIB (g/L)	2.24 ± 0.4	2.49 ± 0.8	2.5 ± 0.7
tPA (kIU/L)	1.5 ± 0.3	1.3 ± 0.2 ^b	1.0 ± 0.5 ^b
PAI-1 (kIU/L)	15.4 ± 1.7	26.5 ± 7.9 ^a	20.4 ± 8.7 ^a
Factor VII (%)	68.6 ± 7.4	91.5 ± 10.4 ^b	95.7 ± 14.3 ^b
Factor X (%)	79.8 ± 17.0	90.9 ± 9.1 ^a	95.0 ± 12.1 ^a

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.001$, compared with control group.

MHL: mixed hyperlipidemia, HTG: hypertriglyceridemia.

2.2 血清脂质水平与血浆凝血因子和纤溶成分活性的相关性分析

单因素直线回归分析结果表明, 血清甘油三酯水平与除纤维蛋白原以外的各项血浆凝血纤溶指标, 如 PAI-1、因子 VII 和因子 X 活性呈显著的正相关性($P < 0.05 \sim 0.001$), 与 tPA 活性呈显著的负相关性($P < 0.01$); 血清总胆固醇水平与血浆纤维蛋白原水平和 PAI-1 活性呈显著的正相关性($P < 0.05$); 高密度脂蛋白胆固醇或低密度脂蛋白胆固醇水平与凝血因子和纤溶成分活性之间无显著的相关性(表 2, Table 2)。

3 讨论

动脉粥样硬化的形成是由多种因素共同参与所致, 脂质代谢紊乱不仅有利于脂质在动脉

Table 2. Correlation coefficients between serum lipid level and plasma fibrinolytic element activity, or coagulation factor activity.

	FIB	tPA	PAI-1	FVII	FX
BMI	0.041	0.063	0.103	0.011	0.026
TC	0.213 ^a	0.021	0.267 ^a	0.136	0.159
TG	0.062	-0.298 ^b	0.357 ^b	0.386 ^c	0.234 ^a
HDLC	0.081	0.117	0.019	-0.195	-0.039
LDLC	0.112	-0.033	0.177	0.068	0.142

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, c: $P < 0.001$.

壁的沉积,加速动脉粥样硬化斑块的形成,还可通过抑制纤溶系统活性,增加血液凝固性,加速血栓的形成,促进动脉粥样硬化的发生和发展。近年对高甘油三酯血症的研究发现,血TG以及富含TG的脂蛋白对凝血纤溶活性有明显的影响,因而更多趋向于认为高甘油三酯血症是动脉粥样硬化的独立危险因素^[3]。本研究结果显示,血清TG水平与血浆PAI-1、FVII和FX活性有显著的正相关性,与血浆tPA活性有显著的负相关性,说明甘油三酯是决定凝血和纤溶活性的重要因素,这一结果与文献^[3,4]报道一致。使用贝特类药物降低血清TG水平后,血浆PAI-1、FVII活性降低,FIB水平降低,凝血纤溶功能得到改善^[5,6],表明脂质代谢异常与血液高凝倾向之间有着密切的联系,降脂治疗可望减轻动脉粥样硬化的发展,减少严重的血栓并发症的发生。

国际上已有关于高甘油三酯血症如何影响凝血纤溶系统功能的机理的研究。体外实验显示,血TG水平升高不仅刺激内皮细胞分泌和释放PAI-1,而且还抑制tPA的快速释放,使细胞表面的纤溶酶含量降低,使纤溶活性降低^[7]。此外,血TG水平升高时,富含甘油三酯的大分子极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)脂解产生多量磷脂和游离脂肪酸,有利于凝血因子的激活;大分子VLDL脂

解过程还可增加其表面电荷密度,通过疏水性结合,形成较多的FVII-VLDL复合物,诱导FVII活化,继而激活FX,有利于血栓形成^[8]。这方面的研究还在进一步深入。

参考文献

- 1 Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, et al. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1980, **302**(24): 1383~389.
- 2 Aberg H, Lithell H, Selinus I, et al. Serum triglycerides are risk factor for myocardial infarction but not for angina pectoris. Results from a 10 years follow up of Uppsala primary preventive study. *Atherosclerosis*, 1985, **54**(1): 89~94.
- 3 Bradley WA, Booyse FM, Gianturco SH. Fibrinolytic and thrombotic factors in atherosclerosis and IHD: the influence of triglyceride rich lipoproteins (TGRLP). *Atherosclerosis*, 1994, **108**(suppl): S31~S39.
- 4 Negri M, Arigliano PL, Talamini G, et al. Levels of plasma VII and factor VII activated forms as a function of plasma triglyceride levels. *Atherosclerosis*, 1993, **99**(1): 55~61.
- 5 Avellone G, Garbo VD, Cordova R, et al. Effect of gemfibrozil treatment on fibrinolytic system in patients with hypertriglyceridemia. *Current Therapeutic Res*, 1992, **52**(3): 338~345.
- 6 O'Brien JR, Etherington MD, Shuttleworth RD, et al. A pilot study of the effect of gemfibrozil on some haemostatic parameters. *Thromb Res*, 1982, **26**(4): 275~279.
- 7 Stoko-Rahm A, Wiman B, Hamsten A, et al. Secretion of plasminogen activator inhibitor-1 from cultured umbilical vein endothelial cell is induced by very low density lipoprotein. *Arterioscler Thromb*, 1990, **9**(8): 934~938.
- 8 Xu N, Ohlin AK, Zhou L, et al. Binding of prothrombin to chyle chylomicrons: effects of temperature and calcium ions and role of surface phospholipids. *Thromb Res*, 1995, **80**(1): 35~46.

(1998-07-07 收到, 1998-11-03 修回)

(编辑: 朱雯霞)