

急性冠状动脉综合征患者血管性血友病因子水平及与冠状动脉病变的关系

陈美娟, 屈晓冰, 陈珑珑, 胡信群

(中南大学湘雅二医院老年病科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 血管性假性血友病因子与冠状动脉病变的关系; 酶联免疫吸附法; 急性冠状动脉综合征; 血管性假性血友病因子; 动脉粥样硬化

[摘要] 探讨急性冠状动脉综合征患者血管性假性血友病因子水平及其与冠状动脉粥样硬化病变的关系。应用酶联免疫吸附法检测 54 例急性冠状动脉综合征患者、15 例稳定型心绞痛患者和 20 例冠状动脉造影正常者血浆血管性假性血友病因子水平, 依据冠状动脉造影结果分为三支血管病变组($n=31$)、双支血管病变组($n=18$)和单支血管病变组($n=20$), 比较各组血管性假性血友病因子水平的差异和分析血管性假性血友病因子与冠状动脉病变血管支数的关系。结果发现, 急性冠状动脉综合征患者血浆血管性假性血友病因子水平明显高于稳定型心绞痛组($P<0.05$)和对照组($P<0.05$); 三支、双支血管病变组血管性假性血友病因子水平高于单支血管病变组($P<0.05$); 血管性假性血友病因子水平与冠状动脉病变血管支数呈正相关($r=0.224, P<0.05$)。结果提示, 急性冠状动脉综合征患者存在内皮功能的损害和高凝状态, 血管性假性血友病因子是识别与预测不稳定性斑块的指标。血管性假性血友病因子水平受冠状动脉粥样硬化病变程度的影响。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship between Von Willebrand Factor and the Coronary Stenosis in Acute Coronary Syndrome

CHEN Mei Juan, QU Xiao Bing, CHEN Long Long, and HU Xin Qun

(Department of Geriatrics, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; von Willebrand Factor; Atherosclerosis; Stable Angina Pectoris; Coronary Artery Disease

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between von Willebrand factor (vWF) and the numbers of coronary artery stenotic lesions in acute coronary syndrome. **Methods** The concentration of plasma vWF was measured by enzyme linked immunoassay (ELISA) in 54 patients with acute coronary syndrome and 15 stable angina pectoris and 20 normal persons without any angiographically detectable coronary artery disease. The relationship between plasma vWF level and the number of coronary vessels with stenosis was assessed. **Results** The concentrations of plasma vWF in patients with acute coronary syndrome were significantly higher than those in patients with stable angina pectoris ($P<0.05$) or control subjects ($P<0.05$). The level of plasma vWF was obviously higher in the multiple vessel groups than in the single vessel group ($P<0.05$), and the concentration of plasma vWF was positively related to number of vessels with percent stenosis of $>50\%$ diameter ($r=0.224, P<0.05$). **Conclusions** The vWF level, which is an indicator of thrombogenesis and endothelial damage, was significantly increased in patients with acute coronary syndrome. It is an indicator of distinguishing and predicting acute coronary instability and it is influenced by the degree of coronary atherosclerosis.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是由于粥样斑块破裂所致的一组临床综合征, 严重地危害着人类健康。因此寻找导致不稳定性斑块形成及破裂的因素, 识别和预测脆性斑块意义重大^[1]。研究发现, 血管内皮功能损伤和血栓形成在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生、发展中起

重要作用。血管性假性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)是反映内皮功能损害和高凝状态的重要标志物之一^[2], 与 ACS、心肌梗死等冠状动脉疾病密切相关, 但与冠状动脉粥样硬化病变程度关系的研究较少。本研究旨在观察 ACS 患者血浆 vWF 水平及其与冠状动脉粥样硬化病变的关系, 进一步探讨临床上识别和预测不稳定性斑块的有效指标。

[收稿日期] 2004-03-09

[修回日期] 2004-08-08

[作者简介] 陈美娟, 硕士研究生, 主要从事老年冠心病研究。屈晓冰, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事老年冠心病研究, 为本文通讯作者。胡信群, 博士, 主治医师, 主要从事心血管介入研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

冠状动脉造影检查者 89 例, 其中 69 例符合冠心病的诊断(经冠状动脉造影凡左主干、左前降支、左回旋支或右冠状动脉至少有一支管腔直径狭窄 $\geq 50\%$), 按美国心脏病学会 (ACC)、美国心脏病协会 (AHA) 制定的诊断标准^[3] 将冠心病分为两组: ACS 组 54 例, 其中男性 41 例, 女性 13 例, 年龄 63.1 ± 9.3 岁; 稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 组 15 例, 其中男性 12 例, 女性 3 例, 年龄 63.0 ± 9.7 岁。并依据冠状动脉病变支数分为三组: 单支血管病变组 20 例, 双支血管病变组 18 例, 三支血管病变组 31 例。冠状动脉造影正常者 20 例作为对照组, 其中男性 14 例, 女性 6 例, 年龄 60.3 ± 8.8 岁。凡合并瓣膜性心脏病、心肌病, 合并急慢性感染, 自身免疫性疾病或结缔组织性疾病, 急慢性肝肾疾病, 合并糖尿病, 合并恶性肿瘤均予排除。

1.2 标本收集与指标测定

选择性冠状动脉造影前抽取患者桡动脉血 2 mL, 注入 EDTA 抗凝管中, 3000 r/min 离心 10 min 分离血浆, 分装保存于 -20°C 冰箱待测。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血浆 vWF 浓度, 试剂盒购于上海太阳生物有限公司。同时采血测定血脂、血常规、空腹血糖、肝肾功能、心肌酶学和肌钙蛋白等生物化学指标。

表 1. 各组临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics in all groups

指 标	急性冠状动脉 综合征组 (<i>n</i> = 54)	稳定型 心绞痛组 (<i>n</i> = 15)	对照组 (<i>n</i> = 20)	单支血管 病变组 (<i>n</i> = 20)	双支血管 病变组 (<i>n</i> = 18)	三支血管 病变组 (<i>n</i> = 31)
年龄 (岁)	63.1 ± 9.3	63.0 ± 9.7	60.2 ± 8.7	61.8 ± 9.0	63.3 ± 9.6	9.5 ± 1.7
男/女 (例)	41/13	12/3	14/6	16/4	13/5	24/7
吸烟 (例)	34/20	7/8	9/11	12/8	9/9	20/11
甘油三酯 (mmol/L)	2.21 ± 2.31	2.23 ± 1.84	1.69 ± 0.74	1.74 ± 1.62	2.02 ± 1.24	2.64 ± 2.85
总胆固醇	4.80 ± 1.09	5.26 ± 1.24	4.56 ± 1.00	4.72 ± 0.96	5.23 ± 1.16	4.83 ± 1.22
高密度脂蛋白	1.02 ± 0.30	1.06 ± 0.31	1.05 ± 0.30	1.14 ± 0.29	1.14 ± 0.27	1.00 ± 0.35
低密度脂蛋白	2.76 ± 0.88	2.95 ± 0.98	2.77 ± 0.76	2.74 ± 0.86	3.04 ± 0.953	2.71 ± 0.91
载脂蛋白 A1	1.11 ± 0.22	1.18 ± 0.28	1.13 ± 0.18	1.15 ± 0.23	1.11 ± 0.26	1.12 ± 0.22
载脂蛋白 B	0.84 ± 0.27	0.28 ± 0.28	0.79 ± 0.18	0.78 ± 0.25	0.91 ± 0.22	0.87 ± 0.30
体质指数	23.7 ± 2.67	22.9 ± 2.26	23.6 ± 2.94	22.91 ± 3.09	23.53 ± 2.08	23.97 ± 2.51
空腹血糖	6.16 ± 1.9	6.32 ± 1.53	5.53 ± 0.91	5.79 ± 0.56	5.37 ± 0.97	6.23 ± 1.39
收缩压 (mm Hg)	130.3 ± 20.3	129.4 ± 18.1	123.7 ± 21.9	131.5 ± 17.2	128.8 ± 21.6	130.0 ± 20.7
舒张压 (mm Hg)	75.6 ± 11.4	72.4 ± 8.5	75.7 ± 13.3	74.4 ± 9.4	76.0 ± 12.0	74.6 ± 11.3

2.2 血浆血管假性血友病因子水平比较

ACS 组血浆 vWF 水平高于 SAP 组和对照组 ($P < 0.01$); SAP 组与对照组血浆 vWF 水平无显著性差异 (表 2, Table 2)。

1.3 冠状动脉造影

常规依次行右冠状动脉和左冠状动脉造影, 多体位投照。造影设备为美国 GE 公司 LCN+ 双向数字血管摄影机, 配有数字成像系统、冠状动脉及左心室功能定量分析软件, 并用造影机的图像处理系统作狭窄定量分析。将累及冠状动脉左主干、左前降支、左回旋支或右冠状动脉管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 的支数分为 1 支、2 支和 3 支血管病变组。

1.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 组间率的比较用 χ^2 检验, 多组均数间的比较采用单因素方差分析, 两组均数比较采用 t 检验, Spearman 相关分析 vWF 浓度与冠状动脉病变血管支数的关系。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结 果

2.1 受试者的一般临床资料

ACS 组、SAP 组和对照组之间以及单支、双支和三支血管病变组之间在性别、年龄、吸烟、血脂、血压、血糖和体质指数等方面均无统计学差异 (表 1, Table 1)。

2.3 血浆血管假性血友病因子水平与冠状动脉病变血管支数的关系

双支、三支血管病变组血浆 vWF 水平均高于单支血管病变组 ($P < 0.05$); 双支、三支血管病变组之

间血浆 vWF 水平无明显差异(表 3, Table 3)。Spearman 相关统计发现, 血浆 vWF 水平与血管病变支数呈正相关($r = 0.224, P < 0.05$)。

表 2. 各组血浆血管假性血友病因子水平

Table 2. The level of plasma vWF in all groups

分 组	n	血管假性血友病因子
对照组	20	143.7% \pm 76.2%
急性冠状动脉综合征组	54	203.4% \pm 94.1% ^a
稳定型心绞痛组	15	131.4% \pm 74.7%

a: $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 3. 不同血管病变组血浆血管假性血友病因子水平比较

Table 3. The comparison of plasma vWF level in different vessel groups

分 组	n	血管假性血友病因子
单支血管病变组	20	150.4% \pm 88.5%
双支血管病变组	18	195.4% \pm 93.9% ^a
三支血管病变组	31	207.4% \pm 94.5% ^a

a: $P < 0.05$, 与单支血管病变组比较。

3 讨论

血管假性血友病因子(vWF)是一个大分子粘附糖蛋白,同时存在于血浆和内皮下组织,主要由血管内皮细胞合成并储存于其胞质的weibel-palade小体中,当内皮细胞受到刺激或损伤时,vWF能够从内皮细胞分泌到血浆或血管内皮下,是内皮功能损伤的一个敏感指标^[2]。本研究发现,ACS患者血浆vWF水平与SAP患者和对照组比较显著增高($P < 0.01$)。与以前的研究结果^[4,6]一致。表明ACS患者因冠状动脉内皮细胞受到脂质浸润的刺激或血栓斑块破裂的损伤而导致了内皮功能的损害。

大量的研究证实,动脉粥样斑块破裂极其伴随的血栓形成是引起冠状动脉急性狭窄或闭塞的重要病理基础,进而引起ACS的发生^[1,7]。血栓形成的机理主要涉及血小板和凝血酶激活两个重要环节,冠状动脉内膜严重损伤导致斑块破裂,通过血小板膜上的糖蛋白受体Ib与vWF结合,完成血小板的粘附并促进血小板的聚集与释放反应^[8,9],启动血栓形成。vWF分子象桥一样连接血小板,在内膜损伤处协助形成血小板的血栓。

vWF还可作为凝血因子V_A的载体蛋白在凝血过程中发挥作用,加速血栓的形成。ACS患者血浆vWF水平显著性增高,说明ACS患者体内确已存在高凝状态和内皮功能损伤,有着不稳定的冠状动脉斑块。因此,vWF可能是识别与预测不稳定性斑块

的实验室指标之一。本研究还发现,与冠状动脉单支病变组比较,双支和三支血管病变组血浆vWF水平显著升高($P < 0.05$)。血浆vWF水平与血管病变支数显著相关($r = 0.224, P < 0.05$)。随着冠状动脉粥样硬化程度的加重,血浆vWF水平升高,提示血液中vWF增高与动脉粥样硬化的发生密切相关。与文献[10]的研究结果一致。其可能的机理认为与氧化型低密度脂蛋白的参与有关,氧化型低密度脂蛋白能诱导内皮细胞释放vWF^[11],且对内皮细胞有细胞毒作用,是内皮细胞损伤的主要原因,氧化型低密度脂蛋白被巨噬细胞摄取后,加速胆固醇在胞内的积聚,最终导致泡沫细胞形成,从而促进动脉粥样硬化的发生^[12]。

总之,vWF水平受冠状动脉粥样硬化程度的影响,ACS患者存在内皮功能损害和高凝状态,对于ACS患者应强调积极的抗凝治疗和内皮功能的保护。vWF测定对于临床上识别与预测不稳定性斑块有重要的意义。

[参考文献]

- [1] NaghaVi M, Libby P, Falk E, Vichi A, Yoshika M, Fran E. From Vulnerable plaque to Vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*, 2003, **108** (14): 1 664-672
- [2] Schumacher A, Seljeflot I, Somervoll L, Esaki S, Kuzuya MA, Ramo M. Increased levels of endothelial haemostatic markers in patients with coronary heart disease. *Thromb Res*, 2002, **105** (1): 25-31
- [3] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Jones RH. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A Report of The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **36** (3): 970-1062
- [4] Heper G, Bayraktaroglu M. The importance of von Willebrand factor level and heart rate changes in acute coronary syndromes: a comparison with chronic ischemic conditions. *Angiology*, 2003, **54** (3): 287-299
- [5] Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solynoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation*, 2001, **103** (25): 3 062-068
- [6] 刘成玉, 姜忠信. 冠心病患者血栓前状态分子标志物的变化. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (6): 567-569
- [7] 马淑梅, 李晓东, 水野杏一, 大场崇芳. 应用冠状动脉造影对无症状习惯粥样斑块破裂的观察. *中华心血管病杂志*, 2001, **29** (8): 456-458
- [8] 袁洪, 李铁男, 张梦玺. 老年高血压患者血管内皮损伤、血小板活化及炎症因子的改变. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (3): 255-256
- [9] Hourdille P, Gralnick HR, Heilmann E, Derlon A, Ferrer AM, Vezon G. Von Willebrand factor bound to glycoprotein Ib is cleared from platelet surface after activation by thrombin. *Blood*, 1992, **79** (8): 2 011-021
- [10] Van der Meer IM, Brouwers GJ, Bulk S. Genetic variability of von Willebrand factor and risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *Br J Haematol*, 2004, **124** (3): 343-347
- [11] Blann AD, Burrows G, McCollum CN. Oxidized and native low-density lipoproteins induce the release of von Willebrand factor from human endothelial cells in vitro. *Br J Biomed Sci*, 2003, **60** (3): 155-160
- [12] Ross R. Atherosclerosis—An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*, 1999, **340** (2): 115-126

(此文编辑 文玉珊)