

ET-1 及 TXA₂ 水平的变化及其在急性冠脉综合征中的临床意义

王媛媛^{1,2}, 马洪俊¹, 王玉平¹, 吴英凤¹, 赵树武³, 刘革明¹, 桂正光¹, 张杰¹, 刘毅¹, 曹景丽¹, 李振龙¹

(1. 天津大港油田总医院心血管内科, 天津 300280;

2. 天津中医药大学, 天津 300193;

3. 天津大港医院心血管内科, 天津 300270)

【摘要】 目的 探讨急性冠脉综合征患者介入术前、术后血浆内皮素-1 (ET-1)及血栓素 A₂ (TXA₂)水平的变化及其临床意义。方法 选取 123 例诊断为急性冠脉综合征患者, 根据心肌酶水平分为不稳定心绞痛组及急性心肌梗塞组, 两组患者均进行经皮冠状动脉成形术及即刻支架植入术, 分别于术前 5 min 及术后 12 h 采集外周静脉血, 测试 ET-1 及 TXA₂ 水平。结果 急性心肌梗塞组与不稳定心绞痛组相比, 术前 ET-1 均值间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 术后则差异无统计学意义; 术前及术后 TXA₂ 差异均无统计学意义。但在急性心肌梗塞患者冠脉造影中显示有血栓形成的患者, 血浆中 TXA₂ 含量高于无血栓形成的患者 ($P < 0.05$), 应用血栓抽吸技术后, 术后两组患者血浆中含量差异无统计学意义。结论 急性心肌梗塞患者血浆中 ET-1 的明显升高, 可能与血管痉挛、血栓形成及心肌损伤有密切关系。TXA₂ 在急性心肌梗塞患者血浆中的明显升高, 提示着更高的血栓风险, 而血栓抽吸技术可能对有明确血栓形成的急性心肌梗塞患者的预后积极意义。

【关键词】 急性冠脉综合征; 内皮素-1; 血栓素 A₂; 经皮冠脉成形术; 血栓抽吸

【中图分类号】 R543.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2013)24-3607-03

Clinical significance of ET-1 and TXA₂ in patients with acute coronary syndrome. WANG Yuan-yuan^{1,2}, MA Hong-jun¹, WANG Yu-ping¹, WU Ying-feng¹, ZHAO Shu-wu³, LIU Ge-ming¹, GUI Zheng-guang¹, ZHANG Jie¹, LIU Yi¹, CAO Jing-li¹, LI Zhen-long¹. 1. Department of Cardiovascular Internal Medicine, Dagang Oil Field General Hospital, Tianjin 300280, CHINA; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300280, CHINA; 3. Department of Cardiovascular Internal Medicine, Tianjin Dagang Hospital, Tianjin 300270, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the changes of endothelin-1 (ET-1) and Thromboxane A₂ (TXA₂) levels after primary percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome, and to analyze their clinical significance. **Methods** A total of 123 patients with acute coronary syndrome were divided into unstable angina group (UA group) and acute myocardial infarction group (AMI group), according to the myocardial enzymes

基金项目: 天津大港油田科技项目

通讯作者: 王媛媛。E-mail: fangjie2002@sina.com

患者机体细胞免疫功能得到显著改善。目前以免疫治疗为主要手段的肝癌生物治疗已被认为是继手术、放疗和化疗后治疗 HCC 的第四模式^[12], 这种通过提高 HCC 组织对宿主的免疫原性和增强机体对肝癌细胞免疫应答能力的方式来抑制或消除 HCC 的治疗措施是一种治疗晚期肝癌患者及无法耐受手术或放化疗患者的有效途径。由此提示我们应重视动态监测细胞免疫功能在肝癌治疗中的应用, TACE 治疗后早期可适当给予 HCC 患者免疫增强剂如胸腺肽 α_1 , 以增强其机体细胞免疫功能, 增加 TACE 等治疗耐受性, 提高其疗效。

参考文献

[1] 孙厚坦, 赵威武, 杨峰, 等. 中晚期肝癌的联合治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(33): 3756-3758.

[2] 莫永祥, 徐校成, 邵国良. 常规 TACE 术联合 RAD-p53 动脉灌注治疗原发性肝癌的初步研究[J]. 浙江医学, 2009, 31(5): 651-653.

[3] 蔡恒毅, 郭贵海. 经肝动脉化疗栓塞术对不同中医证型原发性肝癌患者细胞免疫功能影响的研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(19): 2218-2221, 2224.

[4] 田晓刚, 高力英. 外周血 T 细胞亚群检测在恶性肿瘤中的价值[J]. 甘肃医学, 2010, 29(1): 32-33.

[5] 谢巍, 周智. 自细胞介素-2 介导体内 T 细胞调节功能的研究进展[J]. 国外医学: 药学分册, 2006, 33(4): 272-274.

[6] Rigg KM, Shenton BK, Brothrick I, et al. Alterations in circulating lymphocyte number and function after circulation through colorectal carcinomas [J]. Surgery. 1997, 109(6): 747-755.

[7] 杨波, 祁岩超, 卢敏莹, 等. 流式细胞术分析六类肿瘤患者外周血淋巴细胞绝对数值的变化[J]. 实用肿瘤学杂志, 2006, 20(2): 81-83.

[8] 蔡秀军, 沈柏用. 原发性肝癌免疫治疗进展[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(8): 742-744, 747.

[9] 黄靓. 胸腺肽 α_1 对恶性肿瘤患者外周血免疫指标的影响[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(3): 462-463.

[10] 刘希琴, 周松. 康艾注射液治疗肿瘤临床研究进展[J]. 医药导报, 2009, 28(5): 625-626.

[11] 刘华强, 陈思现, 李勇, 等. 康艾注射液联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌 34 例临床观察[J]. 海南医学, 2007, 18(8): 19-20.

[12] 陈复兴. 肿瘤的细胞免疫治疗[J]. 国外医学: 免疫学分册, 2004, 27(4): 197-202.

(收稿日期: 2013-04-29)

levels. The two groups of patients underwent successful PCI. Blood samples were collected from all patients 5 minutes before procedure and 12 hours after procedure. The ET-1 and TXA₂ levels were measured. **Results** The mean ET-1 level in AMI group and UA group showed statistically significant difference before procedure ($P<0.05$), but with no significant difference after procedure ($P=0.263$). There was no statistically significant difference in TXA₂ levels between the two groups before and after PCI. But the mean TXA₂ level in patients that the thrombus can be seen during PCI was significantly higher than other patients in AMI group ($P=0.010$). **Conclusion** The ET-1 plasma levels are significantly increased in patients with acute myocardial infarction, which might be related to angiospasm, thrombosis and myocardial damage. The TXA₂ levels are also significantly increased, which may indicates higher risk of thrombosis in AMI. Thrombosis aspiration might decrease the TXA₂ plasma level and benefit revascularization.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Endothelin-1; Thromboxane A₂; Percutaneous coronary intervention; Thrombosis aspiration

急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)包括不稳定型心绞痛(Unstable angina, UA)、急性ST段抬高型心肌梗死(Acute ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)和急性非ST段抬高型心肌梗死(Acute non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI),是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂,继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临床综合征。内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)是一种公认的血管收缩因子,已有研究报道,ET-1在冠心病的发病中起着重要的作用,持续升高的ET-1亦是介入术后无复流的重要预测因子^[1]。血栓素A₂(Thromboxane A₂, TXA₂)主要来源于血小板,是强烈的血小板聚集因子和血管收缩因子,能诱发血栓形成。本研究观察急性冠脉综合征患者术前及术后ET-1及TXA₂的变化,旨在探讨上述两种血管活性因子在急性心肌梗塞及不稳定心绞痛发病中所起的作用及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年10月至2012年6月天津大港油田总医院心血管内科的急性冠脉综合征患者123例,根据心肌酶水平分为不稳定心绞痛组及急性心肌梗塞组,其中不稳定心绞痛组54例,包括初发型心绞痛、恶化性劳力性心绞痛、静息心绞痛和变异型心绞痛。急性心肌梗塞组69例,包括急性ST段抬高心肌梗塞和急性非ST段抬高心肌梗塞,符合2010年中华医学会心血管病分会制定的诊断标准。上述患者均经冠脉造影证实。排除标准:稳定型劳力性心绞痛、心肌病、瓣膜病,继发性高血压及急进性高血压,严重的肝、肾功能不全,肺动脉高压以及冠脉造影未见异常患者。

1.2 标本采集 诊断为急性冠脉综合征患者均在

经皮冠脉成形术前5 min抽取静脉血各1.5 ml,冠脉造影术后第12小时抽取静脉血各1.5 ml,离心分离血清。

1.3 试剂与仪器 碘^[125I]内皮素放射免疫分析药盒以及碘^[125I]血栓烷B2放射免疫分析药盒(北京康源瑞得生物技术有限公司),检测仪器为SN-695型免疫计数器(上海核所日环光电仪器有限公司),试剂、校标品及质量控制品均使用与试剂药盒配套的产品(北京康源瑞得生物技术有限公司)。

1.4 生化指标检测方法 所有研究对象均空腹12 h后于清晨抽取肘正中静脉血5 ml,采用全自动生化分析仪检查血胆红素、直接胆红素、间接胆红素、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇以及高密度脂蛋白胆固醇。ET-1以及TXA₂采用放射免疫法,使用SN-695型免疫计数器,按标准操作规程对血清ET-1及TXA₂进行测定。

1.5 统计学方法 采用SPSS11.0统计软件进行数据处理。所得正态分布数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间均数比较采用 t 检验,计数资料率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料比较 两组患者的性别、年龄以及高血压患病率差异无统计学意义($P>0.05$),急性心肌梗塞组糖尿病的患病率较不稳定心绞痛组高,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组间生化指标检测水平比较 两组间的总胆红素、直接胆红素、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇以及高密度脂蛋白胆固醇水平差异无统计学意义($P>0.05$),急性心肌梗塞组总胆固醇水平高于不稳定心绞痛组,两组差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 两组患者一般资料比较(例)

组别	男性	年龄($\bar{x}\pm s$)	高血压病史	糖尿病病史	冠脉造影结果	
					前降支病变	右冠病变
急性心肌梗塞组($n=69$)	57	64±13.75	33(33/69)	36(36/69)	34	21
不稳定心绞痛组($n=54$)	38	64±11.39	24(24/54)	18(18/54)	17	6
t 值	2.58	0.26	0.14	4.37		
P 值	0.11	0.79	0.71	0.04		

表 2 两组患者生化指标检测水平比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	总胆红素	直接胆红素	甘油三脂	总胆固醇	低密度脂蛋白胆固醇	高密度脂蛋白胆固醇
急性心肌梗塞组(n=69)	15.84±8.09	5.64±4.22	1.64±1.29	4.80±1.70	3.03±1.23	1.05±0.35
不稳定心绞痛组(n=54)	14.42±7.70	4.70±2.66	1.55±1.07	4.34±0.95	2.65±0.89	1.14±0.58
t 值	0.99	1.43	0.38	2.21	1.93	-0.99
P 值	0.32	0.16	0.70	0.03	0.06	0.33

2.3 ET-1 及 TXA₂ 变化 介入术前急性心肌梗塞组患者血浆中 ET-1 水平较不稳定心绞痛组明显升高 ($P<0.05$), 但术后两组患者 ET-1 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者术前及术后 TXA₂ 水平均差异无统计学意义 (见表 3)。但急性心肌梗塞组中冠脉造影发现有明显血栓影的患者中 TXA₂ 水平较无明显血栓形成患者 TXA₂ 升高, 两组差异有统计学意义 ($P<0.05$); 无明显血栓形成患者进行常规 PCI 术, 对有明确血栓形成的患者进行常规 PCI+血栓抽吸术, 术后两组患者血浆中 TXA₂ 含量差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

表 3 两组患者手术前后血浆 ET-1 及 TXA₂ 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{pg/ml}$)

组别	术前 ET-1	术后 ET-1	术前 TXA ₂	术后 TXA ₂
急性心肌梗塞组(n=69)	107.56±41.24	105.10±48.50	62.22±28.90	42.20±16.72
不稳定心绞痛组(n=54)	91.56±36.21	96.07±37.99	59.51±21.74	46.63±18.17
t 值	2.25	1.12	0.57	-1.40
P 值	0.026	0.263	0.568	0.163

表 4 急性心肌梗塞组不同术式手术前后 TXA₂ 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{pg/ml}$)

组别	术前 TXA ₂	术后 TXA ₂
常规 PCI 组(n=51)	56.95±22.19	43.85±18.08
常规 PCI+血栓抽吸组(n=18)	77.14±39.69	37.50±11.17
t 值	2.65	1.39
P 值	0.010	0.168

3 讨论

ET-1 是由 21 个氨基酸构成的活性多肽, 是由内皮细胞分泌的缩血管因子。健康人体内的 ET-1 能够增加血管平均动脉压, 降低心率、心输出量及每搏输出量, 能够引起强烈的以及持久的肺、肾脏、内脏、心肌、骨骼肌的血管收缩。既往研究表明: ET-1 mRNA 能够上调炎症因子如 TGF- β 、TNF- α 、白介素、胰岛素及血管紧张素 (Ang- II) 的水平, 能够降低 NO、PGI₂ 及剪切力因子等舒血管物质。冠脉的特殊血液动力学特征显示: ET-1 mRNA 的表达明显高于大动脉 2.5 倍, 而 eNOS 的表达低于大动脉约 5 倍, 因此内皮功能的紊乱以及动脉粥样硬化更易发生在冠脉, 尤其是剪切力因子以及 NO 等舒血管因子降低时冠脉血流出现显著下降, 从而增加冠脉血管疾病的风险及加快冠心病的进展^[2-4]。本观察显示, 急性心肌梗塞患者术前血浆中 ET-1 表达高于不稳定心绞痛患者, 提示 ET-1 升高是血管发生持续收缩的重要影响因素, 而术后 ET-1 的明显下降一定程度上提示冠脉血液动力学的恢复。

TXA₂ 是具有强烈促进血管收缩和血小板聚集作用的细胞因子, 生理状态下, 同样由花生四烯酸代谢产生的 PGI₂ 与 TXA₂ 的作用处于动态平衡状态。当血管内皮损伤后血小板被激活, 启动凝血反应, 活化的血小板又不断释放 TXA₂, 引起局部血液凝集。严重粥样硬化的血管内皮几乎不能产生 PGI₂, 且由于 ET-1 的释放, 血管中的 PGI₂ 减少, 更加重了血管收缩及血栓形成。研究显示, 在急性心肌梗死中, TXA₂ 水平与肌钙蛋白峰值时间相同, 并且与梗塞面积的扩大相关^[5]。王志军等^[6]研究显示: 不稳定心绞痛及急性心肌梗塞患者体内血栓素水平较稳定性心绞痛高。本临床观察显示, 不稳定心绞痛与急性心肌梗塞组术前及术后 TXA₂ 的含量差异无统计学意义。但在冠脉造影过程中有明显血栓形成的患者中, 血浆 TXA₂ 的含量高于未见明显血栓影的患者, 进行血栓抽吸后, 两组患者血浆中 TXA₂ 含量差异无统计学意义。

根据上述临床数据观察, ET-1 以及 TXA₂ 两种重要的缩血管因子, 能够作为急性冠脉综合征术前及术后的重要预测因子, 一定程度上评估冠脉血流动力学和血栓负荷情况, 对冠脉介入术前及术后抗栓治疗方案提供参考价值^[7]; 且对于有血栓形成的急性冠脉综合征患者进行血栓抽吸术对于恢复血管正常状态有着积极意义, 但由于本临床试验中进行血栓抽吸的患者相对较少, 因此 TXA₂ 对血栓的预测价值尚有待进一步的验证。

参考文献

- [1] Bohm F, Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease [J]. Cardiovascular Research, 2007, 76: 8-18.
- [2] Liu Y, Gutterman DD. Vascular control in humans: focus on the coronary microcirculation [J]. Basic Res Cardiol, 2009, 104(3): 211-227.
- [3] Little PJ, Burch ML, Getachew R, et al. Endothelin-1 stimulation of proteoglycan synthesis in vascular smooth muscle is mediated by endothelin receptor transactivation of the transforming growth factor- β type I receptor [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2010, 56(4): 360-368.
- [4] Dancu MB, Tarbell JM. Coronary endothelium expresses a pathologic gene pattern compared to aortic endothelium: correlation of asynchronous hemodynamics and pathology *in vivo* [J]. Atherosclerosis, 2007, 192(1): 9-14.
- [5] Fu LW, Phan A, Longhurst JC. Myocardial ischemia-mediated excitatory reflexes: a new function for thromboxane A₂? [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 295(6): 2530-2540.
- [6] 王志军, 苏永臣, 温建艳, 等. 冠心病患者 11-DH-TXB₂ 水平分析及其与预后的关系 [J]. 山东医药, 2008, 48(14): 25-27
- [7] Adlbrecht C, Bonderman D, Plass C, et al. Active endothelin is an important vasoconstrictor in acute coronary thrombi [J]. Thrombosis and Haemostasis, 2007, 97(4): 642-664.

(收稿日期: 2013-03-18)