参考文献

- [1] 陈建贵,李文妍,高健,等.综合康复训练对痉挛型脑性瘫痪患儿平衡功能及步态的影响[J].中国中西医结合儿科学,2018,10(1):12-15.
- [2] 涂博,张红梅,宋高飞.小脑顶核电刺激联合系统康复锻炼治疗小儿脑瘫的临床效果分析[J].安徽医药,2016,20(4):754-755.
- [3] 周满相,黄任秀,张靖,等.核心稳定性训练对不随意运动型脑瘫患儿坐位平衡功能的影响[J].中国社区医师,2018,34(13):175-176.
- [4] SCHASFOORT F, DALLEMEIJER A, PANGALILA R, et al. Value of botulinum toxin injections preceding a comprehensive rehabilitation period for children with spastic cerebral palsy: A cost-effectiveness study[J]. J Rehabil Med, 2018, 50(1): 22-29.
- [5] 任素伟,朱玲玲,林春,等. Peabody运动发育量表2干预方案结合核心稳定性训练对痉挛型偏瘫的脑性瘫痪患儿上肢功能及运动功能独立性的影响[J].中国康复医学杂志,2018,33(7):817-821.
- [6] 梁文锐,吴小平,张启富,等.束带强化核心稳定性训练对痉挛型脑性瘫痪患儿运动功能及平衡的效果[J].中国康复理论与实践,2018,24(1):97-100.
- [7] 徐成娥,张蕾,李文娟,等.核心稳定性训练对不随意运动型脑瘫患儿粗大运动功能恢复的影响[J].临床和实验医学杂志,2018,17(6):660-663.
- [8] KUO HC, FRIEL KM, GORDON AM. Neurophysiological mechanisms and functional impact of mirror movements in children with unilateral spastic cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2018, 60(2):155-161.
- [9] 冯茹,闫冬梅,李专.针刺联合康复治疗对痉挛型脑瘫患儿粗大运动功能恢复的临床观察[J].针灸临床杂志,2017,33(5):22-25.
- [10] 赵娇娇,傅照华.核心稳定性训练在脑瘫患儿运动功能康复中的应用进展[J].中华物理医学与康复杂志,2017,39(3):234-236.
- [11] 刘冬芝,尚清.核心稳定性训练配合综合康复在小儿脑性瘫痪康复治疗中的应用[J].中国中西医结合儿科学,2017,9(3):185-187.
- [12] PARK TS, DOBBS MB, CHO J. Evidence Supporting selective dorsal rhizotomy for treatment of spastic cerebral palsy [J]. Cureus, 2018, 10(10): e3466. DOI: 10.7759/cureus.3466.
- [13] 白艳,高永平,赵燕.核心稳定性训练对痉挛型脑性瘫痪儿童爬行能力的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(10):2116-2118.
- [14] 王志如.核心稳定性训练在痉挛型脑瘫患儿精细运动功能中的临床应用[J].临床研究,2017,25(5):27-28.
- [15] 李卓,邢亮,张丽,等.核心稳定性训练对脑瘫患儿平衡功能的影响[J].中国医学创新,2016,13(24):132-135.
- [16] LEE HY, YUN YJ, YU SA, et al. A cross-sectional survey of clinical factors that influence the use of traditional Korean medicine among children with cerebral palsy [J]. Integr Med Res, 2018, 7(4):333-340.
- [17] 林小苗,邹林霞,杨立星,等.核心稳定性训练在痉挛型脑瘫患儿精细运动功能中的临床应用[J].中国儿童保健杂志,2016,24(11):1180-1183.

(收稿日期:2019-02-08,修回日期:2019-06-24)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.014

◇ 心脑血管疾病 ◇

血清组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物水平与冠心病的关联分析

李梅¹,唐永钦²,李祥¹作者单位:¹滁州市中西医结合医院检验科,安徽 滁州 239000²滁州市第一人民医院普外科,安徽 滁州 239000

摘要:目的 探讨血清组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(t-PAIC)水平与冠心病及冠状动脉病变程度之间的关系。方法 选择2017年3月至2018年6月滁州市中西医结合医院155例经冠状动脉造影诊断为冠心病的病人,并选择同期在该院检查排除冠心病的对照人群160例。测量病人血清t-PAIC及其他常规生化指标含量。采用logistic回归模型分析血清t-PAIC水平与冠心病风险之间的独立关系,并使用多重线性回归分析冠心病病人冠脉病变程度的可能影响因素。结果 在年龄、性别均衡可比的情况下,冠心病组病人血清t-PAIC水平为(12.97±4.47)ng/mL,高于对照组的(7.88±2.62)ng/mL($\chi^2 = 12.280, P < 0.001$)。logistic回归分析结果显示:血清t-PAIC水平较高的病人发生冠心病的OR值为1.49(1.25~1.79)。多元线性回归结果显示高血压、LDL-C、t-PAIC水平为冠心病病人冠脉狭窄程度的独立影响因素($P < 0.05$)。结论 血清t-PAIC水平与冠心病发病风险之间存在正向关联,同时也与冠心病病人冠脉病变程度有关。

关键词:冠心病; 组织型纤溶酶原激活物; 纤溶酶原激活物抑制物1; 冠状动脉狭窄; 冠状血管造影术; 胆固醇; 三酰甘油类; 脂蛋白(A); 脂蛋白类,LDL; 脂蛋白类,HDL

The correlation analysis of the level of serum tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex with risk of coronary heart disease

LI Mei¹, TANG Yongqin², LI Xiang¹

Author Affiliations:¹Clinical Laboratory of Combine Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Chuzhou, Anhui 239000, China; ²Department of General Surgery, First People's Hospital, Chuzhou, Anhui 239000, China

Abstract: Objective To investigate the association of the level of serum tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex (t-PAIC) with risks of coronary heart disease (CHD) and the degree of coronary artery lesions. **Methods** From March 2017 to June 2018, a total of 155 cases of CHD were recruited in our study. And 160 cases of controls were selected from these who were free of coronary heart disease in clinical laboratory of combine traditional Chinese and western medicine hospital. The serum t-PAIC and other conventional biochemical indexes were determined. The independent association between the serum t-PAIC and risk of CHD was analyzed by logistic regression, and the possible influencing factors of the degree of coronary artery lesions were analyzed by multiple linear regression. **Results** There was no significant difference in characteristics of age and gender between CHD and control group. The level of serum t-PAIC in the CHD group was (12.97 ± 4.47) ng/mL, which was significantly higher than that in the control group (7.88 ± 2.62) ng/mL ($\chi^2 = 12.280, P < 0.001$). The binary logistic regression analysis indicated that the OR of the risk of CHD was 1.49 (1.25-1.79) for patients with higher level of serum t-PAIC. The results of multiple linear regression analysis show that the high blood pressure, LDL-C, serum t-PAIC level were the independence influencing factors for the degree of coronary artery lesions ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum t-PAIC was associated with CHD as well as the degree of coronary artery lesions.

Key words: Coronary disease; Tissue plasminogen activator; Plasminogen activator inhibitor 1; Coronary stenosis; Coronary angiography; Cholesterol; Triglycerides; Lipoprotein(a); Lipoproteins, LDL; Lipoproteins, HDL

随着我国经济及居民生活水平的不断提高,人们的心血管病的患病率也在逐渐增加,有研究表明目前我国患心血管病的人数已经达到2.9亿,其中冠心病(coronary heart disease, CHD)病人达到了1 100万^[1-2]。且CHD已成为我国居民死亡的主要原因之一,居民死因构成中CHD已达到40%^[3-4],严重影响人们的身体健康。组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex, t-PAIC)作为组织型纤溶酶原激活物与纤溶酶原激活物抑制剂-1型(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的结合产物,当病人体内t-PAIC水平失衡时,会导致机体纤维蛋白沉积,从而促进血栓形成,增加CHD的发病风险^[5-6]。已有临床流行病学研究表明,较高的t-PAIC水平与CHD发病风险增加有关,还会增加CHD病人的预后不良情况^[7]。目前国内分析t-PAIC水平与CHD风险关系的研究不多,且没有进一步探讨t-PAIC水平与冠脉病变程度之间的关联。因此,本研究通过病例对照研究分析血清t-PAIC水平与CHD及冠脉病变程度之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年3月至2018年6月在滁州市中西医结合医院经冠脉造影确诊为冠心病的

病人155例(67例稳定性心绞痛,62例不稳定性心绞痛,26例急性心肌梗死)为冠心病组,CHD的诊断标准:冠脉造影时左主干、前降支、回旋支及右冠状动脉或其分支至少1支血管直径狭窄 $\geq 50\%$ ^[8]。冠心病组155例,年龄范围为50~78岁,年龄为 (65.5 ± 8.2) 岁。同时对照病人选择同期在滁州市中西医结合医院体检且没有冠心病史的人群,对照组与冠心病组在年龄(± 2 岁)、性别上进行匹配(1:1)对照组共有160例,年龄范围为51~79岁,年龄为 (66.5 ± 8.9) 岁。排除标准:(1)患有恶性肿瘤、痛风、非急性心肌梗死或者血液系统疾病的病人;(2)合并严重的肝肾功能疾病的病人;(3)合并结缔组织病变或者甲状腺疾病的病人。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 指标检测 记录病人病史资料中的一般临床资料。研究对象入院后在清晨抽取空腹外周静脉血5 mL,离心后分离血清。血清t-PAIC水平由SYSMEX化学发光仪器(HISCL-5000, Kobe, Japan)测定。采用日立7600全自动生化分析仪检测。血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、脂蛋白a(LPa)、低密度脂蛋白(LDL-C)及高密度脂蛋白(HDL-C)采用美国BECKMAN DX-800型全自动生化分析仪测定。所

有实验步骤均严格按照仪器说明书进行操作。

依照标准方法由两位及以上拥有介入资格证的医生对病人进行造影,分别记录左主干、回旋支、前降支、右冠状动脉的狭窄情况,根据血管管腔狭窄≥50%的数目分为单支病变组、双支病变组、三支病变组。采用Gensini积分评价冠脉病变的病变严重程度,血管狭窄<25%为1分;25%~<50%为2分;50%~<75%为4分;75%~<90%为8分;90%~<99%为16分;≥99%~100%为32分;每处病变的评分为狭窄程度评分乘以病变部位评分,每位病人的积分为所有病变积分的总和。

1.3 统计学方法 统计分析采用SPSS 23.0软件,定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用两独立样本t检验。定性资料以例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。使用二分类logistic回归分析血清t-PAIC水平与CHD之间的关联,并使用多重线性回归分析探讨各因素对CHD病人冠脉病变程度的影响,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较 本次研究的两组在性别、年龄、饮酒史、BMI及HDL-C水平间差异无统计学意义($P > 0.05$);与对照组比较,冠心病组中吸烟史、高血压、糖尿病及冠心病家族史的病人所占比例较高($P < 0.05$);血清中TC、TG、LDL-C以及LPa、t-PAIC水平高于对照组(均 $P < 0.01$)。具体见表1。

表1 冠心病组155例冠心病病人与对照组无冠心病史160例一般临床资料比较

项目	冠心病组 (n=155)	对照组 (n=160)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.5±8.2	66.5±8.9	(-1.036)	0.301
>60岁/例(%)	108(69.68)	110(68.75)	0.032	0.859
男性/例(%)	113(72.90)	115(71.88)	0.042	0.838
吸烟史/例(%)	58(37.42)	43(26.88)	4.019	0.045
饮酒史/例(%)	36(23.22)	25(15.63)	2.913	0.088
家族史/例(%)	31(20.00)	18(11.25)	4.589	0.032
体质指数/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.2±2.50	24.9±2.30	(1.109)	0.268
高血压史/例(%)	96(61.94)	52(32.50)	27.382	<0.001
糖尿病史/例(%)	25(16.13)	12(7.50)	5.655	0.017
TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.66±1.01	4.12±1.42	(3.899)	<0.001
TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.78±0.70	1.51±0.92	(2.937)	0.004
LDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.93±0.86	2.43±0.79	(5.376)	<0.001
HDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.98±0.12	1.01±0.14	(-1.363)	0.174
LPa/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	161.43±30.72	105.42±20.69	(18.920)	<0.001
t-PAIC/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	12.97±4.47	7.88±2.62	(12.280)	<0.001

注:TC为总胆固醇,TG为三酰甘油,LDL-C为低密度脂蛋白,HDL-C为高密度脂蛋白,LPa为脂蛋白a,t-PAIC为组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物

2.2 冠心病风险的多因素logistic回归分析 以是否具有冠心病为因变量(无=0;有=1),将年龄(<60岁=0;≥60岁=1)、性别(女=0;男=1)、高血压病史(无=0;有=1)、糖尿病史(无=0;有=1)、家族史(无=0;有=1)以及血清TC、TG、LDL-C、LPa及t-PAIC水平纳入模型,多因素logistic回归分析结果显示:有高血压病史、TC、LDL-C及t-PAIC水平是冠心病发生的独立危险因素。见表2。

表2 冠心病155例发病风险的多因素logistic回归分析

因素	β值	SE值	Wald值	P值	OR(95%CI)值
高血压史	0.869	0.10	14.885	<0.001	2.39(1.53-3.70)
TC	0.733	0.364	4.056	0.044	2.08(1.02-4.24)
LDL-C	0.540	0.100	5.800	0.04	1.72(1.28-2.39)
t-PAIC	0.400	0.090	19.300	<0.05	1.49(1.25-1.79)

注:TC为总胆固醇,LDL-C为低密度脂蛋白,t-PAIC为组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物

2.3 血清t-PAIC水平与冠脉病变Gensini评分之间的相关性分析 在冠心病组155例冠心病病人中,以Gensini积分为因变量,以单因素分析中与Gensini积分相关的变量年龄、性别、高血压、糖尿病、TC、TG、LDL-C、HDL-C以及t-PAIC水平为自变量,进行多元线性回归分析,结果显示高血压、LDL-C、t-PAIC水平为冠心病病人冠脉狭窄程度的独立影响因素($P < 0.05$)。见表3。

表3 冠心病155例冠脉病变程度的多重线性回归分析

变量	β值	SE值	t值	P值
常数项	33.80	4.13	8.19	<0.001
高血压	9.17	2.98	3.08	0.002
LDL-C	0.14	0.06	2.71	0.007
t-PAIC	0.20	0.05	4.05	<0.001

注:LDL-C为低密度脂蛋白,t-PAIC为组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物

3 讨论

作为常见的心血管疾病之一,冠心病已成为导致我国居民死亡的首要死因。已有研究表明CAD的发生是多种因素包括病人年龄、性别、吸烟、饮酒以及合并高血压、糖尿病等共同作用的结果^[9]。同时人们也在逐渐探讨病人血液生化指标水平对冠心病发病风险的影响。本次多因素研究表明,在控制了传统危险因素及调整CHD相关血液生化标志物后,血清TC、LDL-C及t-PAIC水平对冠心病的发病存在独立的影响。而且,高血压、LDL-C、t-PAIC水平与冠状动脉病变程度之间也存在线性关联。

作为CHD的病理基础,动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的形成也同时受到许多物质的作用。相关研究表明,冠状动脉粥样硬化疾病病人机体中

存在纤维蛋白的降解能力的下降^[10],显示纤维蛋白在体内的分布异常与内皮损伤及动脉斑块的形成本有关,可能会进一步促进AS的发生与发展。人体中的纤维蛋白溶解系统可以将含有纤维蛋白的血栓降解及重塑,而且通过其转化生成的纤溶酶可以将纤维蛋白降解为许多种纤维蛋白产物。纤溶酶转化生成的过程中受到组织型及尿激酶型激活剂的作用,作为血浆中对纤溶活性影响最大的抑制剂之一,PAI-1在体内的含量异常会影响纤维蛋白正常的清除机制^[11-12]。而作为纤溶酶原激活剂与PAI-1的结合产物,临床上可以通过对血液t-PAIC水平的测量,来分析机体纤溶系统的健康程度。已有研究表明^[13-14],t-PAIC是机体血栓形成过程中重要的标志物,当其水平异常时,可能会导致纤维蛋白沉积,从而促进血栓的形成。

本次研究结果显示,与对照组病人比较,冠心病组病人体内t-PAIC水平较高,而且通过多因素logistic回归分析排除了可能的混杂因素之后发现,t-PAIC水平较高会使冠心病的发生风险增加1.49倍,与郭晓倩等^[15]的研究结果一致,表明t-PAIC含量的增加会促进病人冠状动脉粥样硬化。同时也有研究从分子水平探讨机体纤溶酶原抑制剂对血管硬化的影响^[16],研究显示与正常对照组人群相比,严重AS血管中血液的PAI-1 mRNA含量偏高,同时t-PAIC含量也在相应增加。t-PAIC水平异常与冠心病之间的关系也在一个随访研究中有所报道^[7]。另有动物实验研究结果显示,载脂蛋白E缺陷的小鼠更容易发生AS,其体内PAI-1的水平高于正常小鼠^[17]。与本研究发现t-PAIC可能是冠心病独立的危险因素的结果一致。

本次研究进一步通过多重线性回归分析冠心病病人Gensini积分的独立影响因素,结果表明血t-PAIC水平在一定程度上可以预示冠脉病变的严重性,与同类研究结果一致^[15]。CHD病人体内t-PAIC水平较高时,会引起冠状动脉内纤维蛋白沉积更加显著。因此,血液纤溶系统t-PAIC标志物可以作为预示CHD的发生以及反映冠状动脉病变程度的独立指标,临床上可以对t-PAIC水平较高的高危人群制定个体化的治疗方案,从而更有效的预防病人血栓及其他并发症的发生。

综上所述,本研究结果显示t-PAIC水与冠心病发病风险之间存在正向关联,同时也与CHD病人冠脉病变程度有关。本次研究的对照人群主要是体检的健康人群,对是否具有冠脉病变的病人无法识别,可能会在有些指标的差异评估上不够准确。另

外,研究未纳入分析CHD病人对降脂类药物使用的情况,但本次分析的CHD病人主要为2017年3月之后的新发病例,使用药物的人群所占比例可能较低。因此还需要大样本的前瞻性研究来进一步探讨血清t-PAIC水平与冠心病发病以及冠脉病变程度之间的关系。

参考文献

- [1] 中国心血管病报告编写组.《中国心血管病报告2016》概要[J].中国循环杂志,2017,32(6):521-530.
- [2] 李镇,邵名亮,胡龙,等.血清同型半胱氨酸及载脂蛋白A-I水平与冠心病的关联分析[J].安徽医药,2019,23(8):1543-1546.
- [3] LIU C, YANG Y, PENG D, et al. Hyperhomocysteinemia as a metabolic disorder parameter is independently associated with the severity of coronary heart disease [J]. Saudi Medical Journal. 2015, 36(7): 839-846.
- [4] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2015》概要[J].中国循环杂志,2016,31(6):521-528.
- [5] 郭晓倩,任玮.几种凝血/纤溶标志物在部分血栓性疾病中的应用[J].微循环学杂志,2018,28(1):63-66.
- [6] 刘雅静,耿汉科.组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(t-PAIC)在冠心病患者中表达变化及与预后相关性分析[J].中国医药导刊,2019,21(3):133-136.
- [7] YANG SH, DU Y, ZHANG Y, et al. Serum fibrinogen and cardiovascular events in Chinese patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: a prospective observational study [J]. BMJ Open, 2017, 7(6): e015041. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015041.
- [8] 孙丽娜,范新俊.早发冠心病患者危险因素分析及冠脉病变特点研究[J].安徽医药,2018,22(4):692-695.
- [9] 郑迪,付瑞雪,李文华,等.脂蛋白相关磷脂酶A2、抗凝血酶Ⅲ与冠脉病变程度的关系[J].实用医学杂志,2017,33(16):2721-2724.
- [10] 刘瑞双,陈茂.纤维蛋白原对冠状动脉粥样硬化性心脏病影响的研究进展[J].华西医学,2018,33(3):342-347.
- [11] DOHI Y, OHASHI M, SUGIYAMA M, et al. Circulating thrombomodulin levels are related to latent progression of atherosclerosis in hypertensive patients [J]. Hypertens Res, 2003, 26(6): 479-483.
- [12] 孟英,刘宁,薛冰蓉,等.应用凝血标志物诊断创伤骨科术后静脉血栓形成的病例对照研究[J].中华检验医学杂志,2016,39(10):751-755.
- [13] 吕永楠,任玮,陈晶晶,等.急性心肌梗死患者血栓标志物水平变化及意义[J].微循环学杂志,2017,27(3):43-46.
- [14] 李妍,曾欧,李琳,等.冠心病患者血清CysC、Lp-PLA2、MMP-9、PAI-1水平变化及临床意义[J].山东医药,2016,56(33):5-7.
- [15] 郭晓倩,任玮,李艳.组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物与冠心病风险的相关性研究[J].中华检验医学杂志,2018,41(6):420-424.
- [16] 方叶青,谢秀梅,谢陪益,等.冠心病患者内皮祖细胞PA和PAI表达的变化[J].中国动脉硬化杂志,2013,21(7):627-630.
- [17] SHIMOIDE T, KAWAO N, TAMURA Y, et al. Role of macrophages and plasminogen activator inhibitor-1 in delayed bone repair in diabetic female mice [J]. Endocrinology. 2018, 159(4): 1875-1885.

(收稿日期:2018-07-23,修回日期:2019-10-29)