

新型血栓与止血分子标志物在急性冠脉综合征中的研究进展

王哲¹, 齐微¹, 王悦¹, 夜雪敏¹, 邢延芳^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属东关分院检验科, 陕西 延安

Email: 514962437@qq.com, *xingyanfang@126.com

收稿日期: 2020年10月11日; 录用日期: 2020年11月2日; 发布日期: 2020年11月9日

摘要

急性冠脉综合征是严重的心血管疾病, 可并发恶性心律失常、急性心力衰竭和心脏破裂等, 常可危及生命, 是冠心病中的危重类型, 早期诊断对疾病的治疗效果与后续恢复至关重要。本文就新型血栓与止血分子标志物在急性冠脉综合征的早期诊断做一综述。

关键词

急性冠脉综合征, 血栓与止血分子标志物

Research Progress of Novel Thrombus and Hemostatic Molecular Markers in Acute Coronary Syndrome

Zhe Wang¹, Wei Qi¹, Yue Wang¹, Xuemin Ye¹, Yanfang Xing^{2*}

¹Yan'an University School of Medicine, Yan'an Shaanxi

²Department of Laboratory Medicine, Dongguan Branch of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Email: 514962437@qq.com, *xingyanfang@126.com

Received: Oct. 11th, 2020; accepted: Nov. 2nd, 2020; published: Nov. 9th, 2020

Abstract

Acute coronary syndrome is a serious cardiovascular disease that can be complicated by malig-

*通讯作者。

文章引用: 王哲, 齐微, 王悦, 夜雪敏, 邢延芳. 新型血栓与止血分子标志物在急性冠脉综合征中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(11): 2487-2492. DOI: 10.12677/acm.2020.1011375

nant arrhythmia, acute heart failure, and heart rupture. It can often be life-threatening. It is a critical type of coronary heart disease. Early diagnosis is critical to the treatment effect and subsequent recovery of the disease. This article reviews the early diagnosis of acute coronary syndrome by new molecular markers of thrombosis and hemostasis.

Keywords

Acute Coronary Syndrome, Thrombus and Hemostasis Molecular Markers

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)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, 包括不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UA)、ST 段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)及非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)。研究证实, 内皮细胞的损伤、纤溶-凝血系统的激活是诱发急性血栓形成、ACS 发生重要条件[1]。目前, 心肌标志物在临床上应用广泛, 其局限性在于心肌细胞损伤后才能检测[2]。当出现心肌标志物改变时, 心肌细胞已经发生了不可逆损伤甚至坏死, 相较于心肌梗死的速度和损伤程度, 给予临床医生的预警时间远远不够, 无法进行早期诊断和临床抗栓药物的使用。如果在疾病早期发生阶段就能识别并给予及时干预, 对减少心肌细胞损伤、限制梗死面积、预防再发栓塞、延长患者生命具有重要临床意义。

临床研究表明, 斑块破裂伴随血栓形成是急性冠脉综合征的主要原因, 急性心肌梗死的发病与动脉内血栓形成关系密切。在斑块破裂过程中, 内皮细胞失去抗血栓形成的屏障作用, 并通过细胞黏附因子的过度表达, 使淋巴细胞在斑块内积聚, 参与炎症反应。目前常用的凝血指标有凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、D-二聚体(D-Dimer, DD)、纤维蛋白原降解产物(fibrin/fibrinogen degradation products, FDPs)等, 对凝血系统的监测不够敏感, 异常时凝血功能往往已严重紊乱。在血栓形成过程中, 血管内皮细胞会释放或合成许多物质, 其中血栓调节蛋白(TM)、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制物复合物(PIC)、组织纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物(t-PAI-C)是血栓形成过程中产生的血栓前状态分子标志物, 这些凝血、纤溶标志物的检测有助于血栓性疾病患者的早期诊断及预防。

本研究对近年血栓标志物的研究进展作以下综述, 为急性冠脉综合症的早期诊断及治疗提供新的思路。

2. 新型血栓与止血标志物

2.1. 血栓调节蛋白(Thrombomodulin, TM)

TM 是由血管内皮细胞合成、位于血管细胞膜表面的糖蛋白, 可稳定表达于机体细胞膜表面和血浆中[3]。它与凝血酶结合发挥抗凝血激活作用, 还是激活活化蛋白 C(PC)的辅助因子。在血管内皮受到损伤时, TM 容易游离到循环血液中, 即血中 TM 浓度显示高值时, 反映了血管内皮损伤。TM 主要通过以

下几个方面发挥抗凝作用：① TM 是凝血酶的受体，其与凝血酶结合形成血栓调节蛋白-凝血酶-PC 复合物通过抑制凝血酶的产生，减少纤溶抑制物(thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor: TAFI)的激活，促进纤溶酶原激活物抑制剂的降解，发挥促纤溶作用；并且高浓度的 TM 会导致纤维蛋白溶解的上调，低浓度的 TM 对纤维蛋白溶解具有下调的调节作用[4]；② 通过与凝血酶形成复合物，使凝血酶丧失活化纤维蛋白原的能力；③ 血栓调节蛋白与凝血酶结合促进凝血酶活化蛋白 C (PC)，活化的蛋白 C (APC)在蛋白 S (PS)的作用下，可以使凝血因子 Va 和因子 VIIIa 失活，并结合因子 Xa，抑制 Xa 活化凝血酶原而发挥抗凝作用；④ 蛋白酶激活受体(PAR)与 TM 通过竞争凝血酶上的位点，可减少血小板的活化。[5] [6] 研究发现，血小板聚集功能亢进及血管内皮细胞损伤在 ACS 发病中起重要作用[7]。黄丽红[8]等发现，随着病情进展 TM 浓度呈增高趋势，这也与其他国内外报道[9]相符，说明 TM 浓度不但与冠心病发生有关，而且与冠心病的进展及并发症的发生相关，这可能因为 TM 浓度高反映冠状动脉损伤重，内皮细胞损伤范围大。即提示 TM 水平是反映冠心病患者内皮损伤的良好指标，也是评价冠状动脉硬化狭窄程度的指标[10]，其浓度可反映 ACS 的病变严重程度及冠脉病变范围，对 ACS 患者的预后有一定的指导意义。

2.2. 血浆凝血酶 - 抗凝血酶复合物(TAT)

生理情况下，体内生成极少量凝血酶(thrombinT)很快会被抗凝血酶-III (antithrombin-III, AT-III)以 1:1 的比例结合生成 TAT 而灭活，以维持内环境的稳定，故很难直接检测凝血酶的含量，由此认为血浆 TAT 水平可以间接反映凝血酶的生成量，来衡量体内的高凝状态。凝血酶的血液半衰期极短，因此不能直接测定，而 TAT 的血液半衰期为 3~15 分钟而能够测定。TAT 的显著增加说明机体内凝血系统被激活且处于高水平，提示血栓形成风险，可以较早反应人体凝血功能。Mair 等发现，急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)患者，TAT 变化较心肌钙蛋白 T (cTnT)和肌酸激酶-MB (CK-MB)、肌红蛋白等更为敏感[12]。高 TAT 的 AMI 患者可能有心肌大片的坏死[11]。因此，TAT 水平有助于 AMI 早期诊断及预后判断。沈培辰[12]等研究发现 AMI 患者组 TAT 水平明显高于正常对照组(P 均<0.01)，且比较溶栓前、治疗后 6 h、12 h 的 TAT 浓度发现，溶栓 6hTAT 的浓度比溶栓前比有所升高，而在溶栓 12 后下降，与国内外文献报道一致。还有研究发现[13]，凝血酶在 AMI 发作时上升，溶栓后更高，这种升高可能是 15%~25% AMI 患者溶栓后发生再闭塞的重要原因，提示 TAT 可预测 AMI 患者溶栓治疗结果。综上所述，TAT 的检测及动态观察有助于早期监测机体凝血系统的变化，对于 AMI 的早期诊断、治疗及预后判断都有重要的意义。

2.3. 纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制物复合物(PIC)

纤溶是健康人体的重要生理功能，与血液凝固存在着既矛盾又统一的动态平衡关系。当机体发生血栓时，纤溶系统被激活而发生血栓溶解，血流复通。PIC 是由 α_2 PI 与血液中的纤溶酶以 1:1 结合形成的化合物，是忠实反映纤溶状态的极其有用的纤溶系统分子标志物。纤溶酶在血液中的半衰期极短而 PIC 半衰期为 6 小时，通过测定血中 PIC 的浓度能够了解采血时纤溶激活的程度。PIC 代表纤溶系统激活，纤维蛋白在纤溶酶的作用下降解为 FDP 和 D-D。在急性血栓形成条件下，纤维蛋白溶解系统被活化，其激活物 PIC 显著升高。吕永楠[14]等试验表明，PIC 对急性心肌梗死具有较高的诊断价值(AUC = 0.909)，提示 PIC 作为纤溶酶活化因子，具有较好的血栓形成诊断价值。急性心肌梗死患者存在再发血栓风险，心肌标志物在短时间内难以评估二次血栓风险，但 PIC 水平动态变化有助于临床医生在短时间内评估二次血栓形成的风险。

2.4. 组织型纤溶酶原激活剂-纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物(t-PAI-C)

纤维蛋白溶解可分为两个基本阶段：纤溶酶原的激活和纤维蛋白的降解。正常情况下，血浆中的纤溶酶以无活性的纤溶酶原形式存在。由血管内皮细胞释放到血液的组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)，是血液中纤溶酶原激活物的一种，是激活纤溶系统的主要物质，也是内源性对抗血栓形成的关键物质[15] [16]，与生理性抑制因子纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)迅速以 1:1 结合，形成组织型纤溶酶原激活剂-纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物(t-PAI-C)，该复合物被认为是纤溶系统分子标志物，也是血管内皮细胞损害指标的分子标志物。t-PA 释放能力降低可能与内源性血管内血栓形成防御功能受损有关[17]。当凝血在其他健康的血管中开始时，内皮细胞被激活并释放大量纤溶酶组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)，在不可逆的组织损伤发生之前溶解血栓[18] [19]。当内皮功能受损时，t-PA 释放减少[15]。在血栓形成过程中，血栓局部内皮细胞释放 t-PA 的速度和程度对于增加血栓溶解起着决定作用[20] [21]，决定着血栓是继续形成还是发生溶解。纤溶酶原激活及纤维蛋白降解的程度取决于局部 t-PA 的急性释放及其随后产生的抑制物之间的平衡，这种平衡是通过 t-PA 与 PAI-1 形成复合物实现的。这种纤溶系统失衡的存在，造成局部微血栓扩张，最终引起大动脉栓塞[22]。这种失衡在增加心肌梗死危险因素中有着重要作用。一项前瞻性研究发现 AMI 组与健康对照组、稳定型冠心病组相比 t-PAI-C 显著升高，但在发病 30 d 后，AMI 组和稳定型冠心病组之间差异并不显著[23]。这反映了 t-PAI-C 有作为 AMI 早期诊断分子标志物的价值。几项前瞻性群组研究支持这样一个观点，即纤溶因子如 PAI-1 和 t-PA 的质量浓度可以预测 AMI 的未来趋势[24]。有研究表明内皮细胞的纤溶能力测定是一个强大的预测急性心血管事件风险的新方法[25]。血栓前状态和纤溶系统激活的检测可能是 ACS 患者重要的危险分层依据，并且这些测定可能有助于指导冠心病不稳定的抗血栓治疗[26]。

3. 结语

在国家心血管病中心组织编撰的《中国心血管病报告 2018》中[27]，指出目前我国心血管病现患人数约为 2.9 亿，死亡率居所有疾病首位，死亡人数占居民疾病死亡人数的一半，且患病率及死亡率仍处于上升趋势。据统计，2016 年农村心血管病死亡占全部死亡的比率为 45.50%，城市心血管死亡占全部死亡的比率为 43.16%，即每 5 例死亡中就有 2 例死于心血管[28]，其中城市死亡率略有下降，农村则呈现了相反趋势，提示我国农村人群以及偏远地区的疾病基层防治工作不容小觑。目前，我国农村地区医疗仍处于落后水平，对于急性心肌梗死的介入治疗能力不足。因此，临床上对血栓分子标志物的监测，会给我们足够的时间采取有效措施，避免急性心肌梗死发生，而不是在梗死发生后挽救坏死的心肌细胞。新型血栓与止血分子标志物能够在心肌梗死亚急性阶段预测心肌梗死再发或猝死。这四种标志物在 AMI 患者血浆中的含量明显高于正常健康人群，可以作为早期检测动脉粥样硬化及血栓形成的分子标志物，同时标志物的含量在患者手术后明显降低，表明其可以用来检测治疗方法的有效性[29]。

4. 展望

近年来，TM、TAT、PIC、t-PAI-C 在冠心病早期诊断中的作用逐渐被认同，尤其在 ACS 的诊断中有一定的价值，但根据血栓标志物水平的动态变化制定相应的治疗方案及判断疗效还有待进一步研究，所以还需多种族人群的、更大规模的、多中心的研究加以论证，为 ACS 的早期诊断和防治提供依据。

参考文献

- [1] Hansson, G.K. (2005) Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 352, 1685-1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>

- [2] 王琳. 血清 H-FABP 水平变化对急性心肌梗死早期诊断作用的初步分析[J]. 微循环学杂志, 2014, 24(2): 66-67.
- [3] 董昭, 刘秀珍, 刘从彬, 等. 血栓调节蛋白的临床研究进展[J]. 安徽医药, 2010, 14(4): 383-384.
- [4] Mosnier, L.O., Meijers, J.C. and Bouma, B.N. (2001) Regulation of Fibrinolysis in Plasma by TAFI and Protein C Is Dependent on the Concentration of Thrombomodulin. *Thrombosis and Haemostasis*, **85**, 5-11. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1612655>
- [5] Wu, Y.Z., Chang, L.H., Ren, H., et al. (2010) Changes of Thrombomodulin and Thrombomodulin Ala455Val Polymorphism(C14181) in Chinese Han Patients with Acute Cerebrovascular Diseases. *International Journal of Cerebrovascular Disease*, **18**, 21-25.
- [6] Tran, N.D., Wang, L., et al. (1998) Measurement of Thrombomodulin mRNA Expression in Brain Capillaries by Polymerase Chain Reaction. *Thrombosis Research*, **91**, 191-197. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(98\)00085-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(98)00085-1)
- [7] Krumholz, H.M. (1997) Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndromes. *Journal Watch Cardiology*, **338**, 1498-1505.
- [8] 黄丽红, 郭民, 侯纯荣, 孟眷. 急性冠脉综合征患者血栓调节蛋白水平及临床意义[J]. 中国医药导报, 2009, 6(28): 25-26.
- [9] Uno, M., Tsuji, H., Watanabe, M., et al. (1989) Application of Thrombin Antithrombin & Complex for Detecting a Latent Hypercoagulable State in Patients with Coronary Heart Disease. *Japanese Circulation Journal*, **53**, 1185-1195. <https://doi.org/10.1253/jcj.53.1185>
- [10] 潘志红, 张江蓉, 袁惠敏, 等. 老年人血栓调节蛋白与冠状动脉病变的相关性研究[J]. 中国综合临床, 2007(12): 1059-1060.
- [11] 吴方, 王学锋. 高凝状态患者止凝血分子标志物的检测及其临床意义[J]. 上海医学检验杂志, 2000, 15(3): 180-182.
- [12] 沈培辰, 张代富, 王娟, 马兰. 急性心肌梗死患者血浆 TAT 变化的价值[J]. 实用全科医学, 2005, 3(6): 477-478.
- [13] Giannitsis, E., Siemens, H.J., Mitusch, R., et al. (1999) Prothrombin Fragments F1+2, Thrombin Antithrombin & Complex, Fibrin Monomers and Fibrinogen in Patients with Coronary Atherosclerosis. *International Journal of Cardiology*, **68**, 269-274. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(98\)00256-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(98)00256-3)
- [14] 吕永楠, 任玮, 陈晶晶, 李晓艳. 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.
- [15] Kooistra, T., Schrauwen, Y., Arts, J., et al. (1994) Regulation of Endothelial Cell t-PA Synthesis and Release. *International Journal of Hematology*, **59**, 233-255.
- [16] Chandler, W.L., Trimble, S.L., Loo, S.C., et al. (1990) Effect of PAI-1 Levels on the Molar Concentrations of Active Tissue Plasminogen Activator (t-PA) and t-PA/PAI-1 Complex in Plasma. *Blood*, **76**, 930-937. <https://doi.org/10.1182/blood.V76.5.930.930>
- [17] Pia, L., Niklas, B., Emma, L., Erik, U., Mia, M., Karin, W., Lena, K. and Sverker, J. (2013) Histone Deacetylase Inhibitors Stimulate Tissue-Type Plasminogen Activator Production in Vascular Endothelial Cells. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **35**, 185-192. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0831-6>
- [18] Fox, K.A., Robison, A.K., Knabb, R.M., Rosamond, T.L., Sobel, B.E., et al. (1985) Prevention of Coronary Thrombosis with Subthrombolytic Doses of Tissue-Type Plasminogen Activator. *Circulation*, **72**, 1346-1354. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.72.6.1346>
- [19] Giles, A.R., Nesheim, M.E., Herring, S.W., Hoogendoorn, H., Stump, D.C., et al. (1990) The Fibrinolytic Potential of the Normal Primate Following the Generation of Thrombin *In Vivo*. *Thrombosis and Haemostasis*, **63**, 476-481. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1645069>
- [20] Oliver, J.J., Webb, D.J. and Newby, D.E. (2006) Stimulated Tissue Plasminogen Activator Release as a Marker of Endothelial Function in Humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, 2470-2479. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000189309.05924.88>
- [21] Hrafnkelsdottir, T., Gudnason, T., Wall, U., et al. (2004) Regulation of Local Availability of Active Tissue-Type Plasminogen Activator *In Vivo* in Man. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **2**, 1960-1968. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00948.x>
- [22] Salame, M.Y., Samani, N.J., Masood, I., et al. (2000) Expression of the Plasminogen Activator System in the Human Vascular Wall. *Atherosclerosis*, **152**, 19-28. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00441-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00441-4)
- [23] Shantsila, E., Montoro-García, S., Tapp, L.D., et al. (2012) Fibrinolytic Status in Acute Coronary Syndromes: Evidence of Differences in Relation to Clinical Features and Pathophysiological Pathways. *Thrombosis and Haemostasis*, **108**, 32-40. <https://doi.org/10.1160/TH12-01-0011>
- [24] Lijnen, H.R. and Collen, D. (1996) Impaired Fibrinolysis and the Risk for Coronary Heart Disease. *Circulation*, **94**,

2052-2054. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.9.2052>

- [25] Robinson, S.D., Ludlam, C.A., Boon, N.A., *et al.* (2007) Endothelial Fibrinolytic Capacity Predicts Future Adverse Cardiovascular Events in Patients with Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **27**, 1651-1656. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.143248>
- [26] Galvani, M., Ferrini, D., Ottani, F., *et al.* (1999) Early Risk Stratification of Unstable Angina/non-Q Myocardial Infarction: Biochemical Markers of Coronary Thrombosis. *International Journal of Cardiology*, **68**, S55-S61. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(98\)00292-7](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(98)00292-7)
- [27] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [28] 高润霖, 张澍, 王增武, 等. 新中国成立七十年来我国心血管病学的发展[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(9): 833-843.
- [29] Negreva, M., Georgiev, S., Prodanova, K., *et al.* (2016) Early Changes in the Antithrombin and Thrombin-Antithrombin Complex in the Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Cardiology Research*, **7**, 89-94. <https://doi.org/10.14740/cr469w>