

## • 研究报告 •

## 妊娠相关血浆蛋白 A 与不同类型冠心病的相关性研究

刘美霞 李如意 白晓谊 米杰 茹彦清 吴朝梅

【关键词】妊娠相关血浆蛋白 A; 冠心病; 动脉粥样硬化

冠心病的发生与动脉粥样硬化有关,急性冠状动脉综合征(ACS)的发生机制是冠状动脉(冠脉)粥样硬化斑块不稳定,导致易损斑块破裂、血小板聚集和血栓形成,发生不稳定型心绞痛(UA)或急性心肌梗死(AMI),并可引起心脏性猝死<sup>[1]</sup>。本研究通过检测血清妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)在不同冠心病中的浓度,探讨其与 ACS 的关系及其临床意义。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象:选择冠心病患者 69 例,平均年龄(56.06±12.25)岁。按 1979 年世界卫生组织(WHO)诊断标准,分为稳定型心绞痛(SA)组 22 例,平均年龄(56.25±9.63)岁;UA 组 23 例,平均年龄(53.87±10.91)岁;AMI 组 24 例,平均年龄(54.29±15.07)岁。患者均行冠脉造影检查,冠脉病变以血管直径狭窄程度≥50%为阳性,严重程度分为正常冠脉(0 支病变)、1 支病变、2 支病变和 3 支病变。冠脉造影正常、证实无冠心病 20 例为正常对照组,平均年龄(55.23±9.93)岁。排除标准:脑血管疾病或周围动脉疾病,感染,全身免疫性疾病,恶性肿瘤,以及肝、肾功能不全者。

1.2 试验方法:患者入院即刻(距症状初发时间不超过 12 h)采血用于测定 PAPP-A;血生化检查及正常对照组血样于入院后次日清晨空腹抽取。取静脉血 2~4 ml,静止 0.5 h 后 3 000 r/min(离心半径 12 cm)离心 10 min,收集上清液,于-80℃冰箱中保存直至检测。为避免批间误差和测量误差,样本全部收集完成后,一次性成批检测 PAPP-A,采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒为德国 DRG Instrument GmbH 公司产品,严格按说明书进行操作,用酶标仪在

基金项目:河北省医药卫生课题(03029)

作者单位:050051 石家庄,河北省人民医院心脏中心二科

作者简介:刘美霞(1963-),女(汉族),河北涿源人,副主任医师。

表 1 不同病种和冠脉不同病变支数患者血清 PAPP-A 水平的变化[M(Q)]

组别	例数(例)	PAPP-A(ng/L)	冠脉病变支数	例数(例)	PAPP-A(ng/L)
正常对照组	20	86.28(43.63)	0 支	20	89.19(68.54)
SA 组	22	78.43(52.45)	1 支	30	92.46(67.14)
UA 组	23	104.90(104.41)*#	2 支	23	168.28(121.09) <sup>△</sup>
AMI 组	24	147.06(95.10)*##	3 支	16	189.02(132.47) <sup>△△</sup>

注:与正常对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与 SA 组比较,# $P<0.05$ ,## $P<0.01$ ;与 0 支病变组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ,<sup>△△</sup> $P<0.01$ 

(450±1)nm 处读取吸光度(A)值,再计算出 PAPP-A 浓度。

1.3 统计学方法:用 SPSS 11.5 统计软件分析数据。对测定结果进行正态检验,资料为非正态分布时采用非参数检验,用中位数(四分位数间距)[M(Q)]表示。组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,有统计学差异时采用 Mann-Whitney 检验进行两两组间比较; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组血清 PAPP-A 水平的比较(表 1):正常对照组血清 PAPP-A 水平与 SA 组相比差异无显著性;AMI 组 PAPP-A 水平明显高于正常对照组( $P<0.01$ )和 SA 组( $P<0.01$ );UA 组 PAPP-A 水平明显高于正常对照组及 SA 组( $P$  均 $<0.05$ );AMI 组与 UA 组相比差异无显著性。

2.2 冠脉不同病变程度血清 PAPP-A 水平的比较(表 1):2 支病变和 3 支病变组 PAPP-A 水平与 0 支病变组比较差异均有显著性( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );1 支病变组 PAPP-A 水平与 0 支病变组比较差异无显著性。

## 3 讨论

有报道,PAPP-A 可能通过胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在冠脉粥样硬化的进展中起作用。研究显示 IGF-1 是冠脉粥样硬化的介质<sup>[2,3]</sup>;IGF-BP4 是 IGF-1 的抑制因子<sup>[4]</sup>,PAPP-A 作为 IGF-BP4 的蛋白水解酶,可增加 IGF-1 的活性,是 IGF-1 的一个特异性激活因子<sup>[4]</sup>。因此,PAPP-A 最终可以促进冠脉粥样硬化的进展和再狭窄<sup>[5]</sup>。另外,已发现冠脉粥样硬化斑块的

肩部和泡沫细胞聚集区存在大量基质金属蛋白酶(MMP),可导致斑块易破裂和重构<sup>[6]</sup>。由于 PAPP-A 是一个与锌结合的 MMP,它可能涉及斑块的细胞外基质和纤维帽变薄弱的过程<sup>[7]</sup>,引起斑块不稳定,使斑块破裂。Bayes Genis 等<sup>[8]</sup>证实,PAPP-A 在冠脉破裂和糜烂斑块中大量表达,而在稳定斑块中无表达。循环 PAPP-A 水平在 ACS 患者中明显升高;升高的 PAPP-A 水平出现在 UA 患者时,无肌钙蛋白-I 或 C-反应蛋白的升高,因此 PAPP-A 可不依赖于心肌坏死而评价斑块破裂或糜烂的危险性<sup>[8]</sup>。

本研究结果显示:①PAPP-A 在 ACS 患者中的水平升高,说明在冠心病急性期,高 PAPP-A 水平反映了冠脉粥样硬化斑块不稳定,易于破裂而发生急性心血管事件,因此可早期预测 ACS 的发生;②PAPP-A 水平越高,说明冠脉病变支数越多,相应的冠脉粥样硬化病变程度越严重。存在 2 支以上的多支病变可作为冠脉粥样硬化损伤的一个标志物,可作为 ACS 的早期预测指标及不良事件的预测因子,在这些患者的诊断中起重要作用。

## 参考文献:

- 1 王士雯,沈洪.总危险评价促进冠心病治疗的发展[J].中国危重病急救医学,2002,14:579-581.
- 2 Nichols T C, du Laney T, Zheng B, et al. Reduction in atherosclerotic lesion size in pigs by alpha Vbeta3 inhibitors is associated with inhibition of insulin-like growth factor-1 mediated signaling[J]. Circ Res, 1999, 85:1040-1045.
- 3 Du J, Delafontaine P. Inhibition of vascular

- smooth muscle cell growth through antisense transcription of a rat insulin-like growth factor I receptor cDNA[J]. Circ Res, 1995, 76: 963-972.
- 4 Lawrence J B, Oxvig C, Overgaard M T, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein - 4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein - A [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96: 3149-3153.
- 5 Bayes-Genis A, Conover C A, Schwartz R S. The insulin-like growth factor axis, a review of atherosclerosis and restenosis [J]. Circ Res, 2000, 86: 125-130.
- 6 高波, 李忠诚. 基质金属蛋白酶-3 血浆水平及其启动子基因 5A/6A 多态性与冠心病关系的研究[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 536-539.
- 7 Lund J, Qin Q P, Ilva T, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation[J]. Circulation, 2003, 108: 1924-1926.
- 8 Bayes-Genis A, Conover C A, Overgaard M T, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2001, 345: 1022-1029.

(收稿日期: 2005-09-22)  
(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

## 血液净化治疗多器官功能障碍综合征

江建强 马国英

【关键词】 血液净化; 多器官功能障碍综合征; 血液灌流; 血液透析; 血液透析滤过

多器官功能障碍综合征(MODS)病死率高达 80%~100%。2004 年 3 月—2005 年 11 月, 我院采用血液灌流(HP)联合血液透析(HD)/血液透析滤过(HDF)治疗 7 例 MODS 患者, 报告如下。

### 1 病例和方法

1.1 一般资料: 7 例患者中男 5 例, 女 2 例; 平均年龄(56.7±15.7)岁; 均符合 MODS 诊断标准。原发病: 重症胰腺炎 2 例, 鱼胆中毒 1 例, 产后 1 例, 重症感染 1 例, 心脏病介入治疗 2 例。

1.2 治疗方法: 在内科综合治疗基础上给予 HP 联合 HD/HDF, 选用意大利 Bellco 血液透析机, 透析器为 NT814, 灌流器为丽珠医用生物材料有限公司生产的 HA 型一次性无菌灌流器, 每次 2~3 h, 灌流器串联于透析器之前, 采用全身肝素化抗凝, 治疗间隔 2~3 d, 治疗次数根据患者情况增减。

1.3 统计学处理: 所有数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用 *t* 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

7 例患者器官受累以肾、肝、肺居多, 其治疗前后生化指标的变化见表 1。

7 例患者中 4 例痊愈, 3 例死亡。

### 3 讨论

多器官功能衰竭是指 2 个或 2 个以上脏器同时或序贯性发生功能衰竭, 病死率 80% 以上, 特别是出现 4 个脏器衰竭, 病死率 100%。其发病机制十分复杂, 目前认为主要是细菌感染后释放内毒素和创伤、失血等非细菌性炎症反应, 使机体产生大量致病因子并游离到血液中, 在其作用下机体组织细胞结构受损, 导致器官功能障碍, 临床上缺乏切实有效的治疗措施。有报道血液净化救治 MODS 可提高抢救成功率<sup>[1]</sup>, 以持续性 HDF 和直接 HP 吸附内毒素治疗和预防 MODS 报道较多<sup>[2]</sup>, 认为内毒素是脓毒症及感染性多器官功能衰竭的重要致病因素。由于内毒素属高分子物质, 单独透析不能有效清除。HP 能有效吸附和清除中、大分子物质, 如直接、间接胆红素, 内毒素及一些炎症介质等, 降低由此造成的各脏器损害, 因此 HP 联合 HD 治疗优势互补, 可迅速达到保证体内环境稳定, 解除意识障碍, 改善心、肺功能等目的。

MODS 病程凶险, 合并肾功能衰竭

时病死率明显提高, 临床用药十分困难, 容量负荷过多, 电解质、酸碱平衡紊乱, 毒素及代谢废物堆积等使营养支持难以实现, 进一步加重了器官功能障碍<sup>[3]</sup>。本组 7 例 MODS 经 HP 联合 HD/HDF 治疗后 SCr、BUN、丙氨酸转氨酶、总胆红素均明显改善, 电解质维持在平衡状态, CO<sub>2</sub>CP 改善, 同时本组 3 例死亡病例的受损器官数目明显高于存活组, 并且行血液净化治疗的时机明显晚于存活组。结果提示 MODS 患者的救治关键在于早期诊断, 及时治疗, 在发生并发症和衰竭器官数目较少时应用血液净化治疗预后好。

### 参考文献:

- 1 王云生, 胡祥仁, 陆林, 等. 血液净化救治急性肾功能衰竭伴多器官功能障碍综合征 31 例[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 241-242.
- 2 张畔. 持续血液净化技术治疗和预防多脏器功能衰竭的进展[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 697-698.
- 3 王俊霞, 刘春乔, 吕程, 等. 血液灌流联合 CVVH 治疗多器官功能障碍综合征 9 例临床分析[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 52.

表 1 MODS 患者治疗前后生化指标变化( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

时间	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)	CO <sub>2</sub> CP(mmol/L)	K <sup>+</sup> (mmol/L)	总胆红素(mmol/L)	丙氨酸转氨酶(U/L)
治疗前	18.35±9.59	389.79±335.19	15.57±4.19	5.10±1.05	75.24±73.55	602.0±507.7
治疗后	9.72±5.35*	246.67±197.78*	19.21±2.14*	4.50±0.29*	13.98±3.36*	175.2±195.3*

注: BUN 为尿素氮, SCr 为肌酐, CO<sub>2</sub>CP 为二氧化碳结合力; 与治疗前比较: \**P*<0.05

作者单位: 556000 贵州省黔东南州人民医院

作者简介: 江建强(1963-), 男(侗族), 贵州人, 副主任医师。

(收稿日期: 2006-02-11)

(本文编辑: 郭方)