

## 临床研究

DOI:10. 3969/j. issn. 0253-3626. 2012. 05. 023

# 动脉硬化闭塞症患者介入治疗后 ET-1、T/P(TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>) 的变化及其与血管病变程度的关系

唐 君

(重庆医科大学附属第一医院血管外科,重庆 40016)

**【摘 要】**目的:探讨下肢动脉硬化闭塞症(Arteriosclerosis obliterans, ASO)患者介入治疗后血浆内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)、血栓素 A<sub>2</sub>(Thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)、前列环素 I<sub>2</sub>(Prostacyclin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>)及 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 值(TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>, T/P)变化及其与血管病变程度的关系。方法:42 例 ASO 患者按泛大西洋协作组(Transatlantic inter society consensus, TASC)指南分期分为 A、B、C 组,用酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测患者腔内介入治疗前后血浆 ET-1、TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 水平,计算 T/P 值。结果:各组患者术后血浆 ET-1、T/P 值都有升高,差异均有统计学意义( $F=44.34, P<0.01$ ;  $F=109.09, P<0.01$ )。B 组、C 组 ET-1 在术前、术后均高于 A 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );T/P 值在 A 组、B 组、C 组两两比较中差异均存在统计学意义( $P<0.05$ ),随 TASC 分期增高而升高。术后 T/P 值与术后 PGI<sub>2</sub> 值呈负相关性( $r=-0.638, P<0.01$ ),与术后 TXA<sub>2</sub> 值无相关性( $r=0.099, P>0.05$ )。结论:ASO 患者介入治疗术后血浆 ET-1、T/P 值进一步升高,内皮细胞损害是主要的原因;ET-1、T/P 值及 T/P 差值随血管病变程度加重而升高;血管病变程度越严重,术后血栓形成几率越高。

**【关键词】**动脉硬化闭塞症;内皮素-1;血栓素 A<sub>2</sub>;介入治疗

**【中国图书分类法分类号】**R446.11

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2011-12-27

## Changes of blood plasma ET-1 and T/P(TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>) and their relationship with vascular lesions in patients with arteriosclerosis obliterans before and after the interventional therapy

TANG Jun

(Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

**【Abstract】Objective:** To investigate the changes of blood plasma endothelin-1 (ET-1), thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), prostacyclin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) and TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> (T/P) as well as their relationship with vascular lesions in patients with arteriosclerosis obliterans (ASO) before and after interventional therapy. **Methods:** Totally 42 cases with ASO were divided into group A, B and C based on transatlantic inter society consensus (TASC). The levels of ET-1, TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> in plasma in all cases were measured by method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) before and after interventional treatment, then the value of T/P were calculated. **Results:** The levels of ET-1, T/P were increased in all groups after interventional therapy compared with those before the operation with statistical differences ( $F=44.34, P<0.01$ ;  $F=109.09, P<0.01$ ). The level of ET-1 in group B and C before and after the operation was significant higher than in group A with statistical differences ( $P<0.05$ ). Statistical differences was observed in the value of T/P between group A, B and C ( $P<0.05$ ). The value of T/P was increased as the vascular lesion become more and more severe. Negative correlation was observed between postoperative T/P value and postoperative PGI<sub>2</sub> value ( $r=-0.638, P<0.01$ ) while no correlation was found between postoperative T/P value and postoperative TXA<sub>2</sub> value ( $r=0.099, P>0.05$ ). **Conclusion:** The levels of ET-1 and T/P in blood plasma are increased in patients with ASO after all interventional therapy, the cause of which is the damage of endothelial cell. The levels of ET-1, T/P and the changes of T/P value are increased as the vascular lesion become more and more severe. The formation of postoperative thrombus is positively associated with the severity of vascular lesion.

**【Key words】**arteriosclerosis obliterans; endothelin-1; thromboxane A<sub>2</sub>; interventional therapy

内介入治疗实现血管再通术后发生血管再次闭塞甚至急性血栓形成,研究表明可能与患者体内参与血栓前状态的因子有关<sup>[1]</sup>。本研究通过检测患者介入治疗前后血浆内皮素-1 (Endothelin-1, ET-1)、血栓素 A<sub>2</sub> (Thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>) 和前列环素 I<sub>2</sub> (Prostacyclin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) 的浓度,探讨 ASO 患者介入治疗后 ET-1、T/P (TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>) 值的变化及其与血管病变程度的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2011 年 2-8 月期间入住重庆医科大学附属第一医院血管外科 ASO 患者。入组标准:年龄大于 50 岁;股腘段动脉病变;闭塞血管远端至少有 1 条流出道通畅;经介入治疗实现血管再通者。排除标准:严重心肺、脑、肾疾病等不能耐受手术者;风湿性疾病;肿瘤患者;血液系统疾病患者。最终入组共 42 例,男 33 例,女 9 例,平均年龄 (72.43 ± 13.00) 岁。42 例患者术前于重庆医科大学附属第一医院行 CTA 检查或术前 DSA 造影。根据血管病变程度的不同,按照泛大西洋协作组 (Transatlantic inter society consensus, TASC) 标准分为 3 组<sup>[2]</sup>:A 组:病变单个狭窄 ≤ 10 cm;单个闭塞 ≤ 5 cm,男 14 例,女 4 例,平均年龄 (68.17 ± 14.00) 岁。B 组:多发病变 (狭窄或闭塞),每个长度 ≤ 5 cm;单个狭窄或闭塞 ≤ 15 cm 未累及到膝下;腘动脉严重钙化闭塞 ≤ 5 cm;单纯腘动脉闭塞,其中男 12 例,女 3 例,平均年龄 (70.47 ± 16.00) 岁。C 组:多发的狭窄或闭塞总计 > 15 cm 包括或不包括严重钙化;介入治疗后需要处理的再狭窄或闭塞,男 7 例,女 2 例,平均年龄 (75.24 ± 19.00) 岁。

1.2 标本的采集

介入手术开始前 2 h 采集第一次血液标本,手术结束未用药物治疗前即采集第 2 次血液标本。以肘正中静脉采血,两次均采集 4 ml,枸橼酸钠抗凝,采集后在 30 min 内以 3 000 r/min 离心约 10 min,取上层血浆置于 -20 ℃ 保存待测 (3 个月内进行测定,以上各步操作均在室温下进行)。试验过程及标本采集经医院伦理委员会审批,患者对试验及治疗均知情同意。

1.3 血浆 ET-1、TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 浓度、纤维蛋白原及血小板计数的测定

通过采用 ELISA 法检测患者介入前后血浆 ET-1、TXB<sub>2</sub>、6-Keto-PGF<sub>1α</sub> 浓度,测定方法严格遵守操作说明步骤进行,均由重庆医科大学附属第一医院检验科专用仪器测定。

1.4 统计学分析

采用 SAS8.1 统计软件进行统计分析,资料满足正态性及方差齐性,用  $\bar{x} \pm s$  描述计量资料,频数描述计数资料;术前术后比较采用配对样本 *t* 检验,重复测量的方差分析;组间差异采用 SNK-*q* 检验分析,检验标准 ( $\alpha = 0.05$ );指标间用直

线相关分析。

2 结果

2.1 42 例 ASO 患者介入治疗术前、术后指标整体比较

42 例 ASO 患者经介入治疗术后,ET-1、T/P (TXB<sub>2</sub>/6-keto-PGF<sub>1α</sub>) 有所增高,6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量明显下降,较术前相比差异均有统计学意义 (表 1);然而 TXB<sub>2</sub> 含量未有明显变化。

表 1 所有 ASO 患者介入治疗前、后各测量值比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) (ng/L)  
Tab.1 Detection of all values in patients with ASO before and after operation ( $\bar{x} \pm s$ ) (ng/L)

	<i>n</i>	术前	术后	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
ET-1	42	132.13 ± 43.21	161.62 ± 48.36	36.10	<0.01
TXB <sub>2</sub>	42	224.85 ± 67.49	211.80 ± 55.71	2.79	>0.05
6-keto-PGF <sub>1α</sub>	42	192.41 ± 93.71	131.06 ± 73.26	84.67	<0.01
T/P	42	1.38 ± 0.61	1.99 ± 0.89	75.98	<0.01

2.2 血管病变程度不同的 ASO 患者术前、术后 ET-1、T/P 值变化

2.2.1 ASO 患者血浆 ET-1 含量的组内比较及在术前、术后的组间比较 患者血浆 ET-1 含量组内比较行重复测量方差分析,组内比较提示术后 ET-1 含量较术前相比有所升高,差异有明显统计学意义 ( $F = 44.34, P < 0.01$ );在术前、术后两个时间点 3 组患者 ET-1 含量组间差异采用 SNK-*q* 检验两两比较,从表 2 可以看出在同一时点血浆 ET-1 含量在 B、C 组明显高于 A 组,B 组、C 组比较中两时间点差异均没有统计学意义 ( $P > 0.05$ );差值组间比较中,未发现明显差异。

表 2 3 组患者术前、术后血浆 ET-1 含量 ( $\bar{x} \pm s$ ) (ng/L)

Tab.2 Detection of ET-1 in all three groups before and after operation( $\bar{x} \pm s$ ) (ng/L)				
TASC 分级	<i>n</i>	术前	术后	差值(术后-术前)
A 组	18	101.27 ±46.16	123.21 ±40.58	33.21 ±24.56
B 组	15	140.07 ±45.46 *	170.73 ±49.78 *	32.28 ±27.13
C 组	9	140.94 ±34.01 **	173.22 ±42.76 **	30.65 ±28.71

注:\*,与 A 组比较  $P < 0.01$ ;#,与 B 组比较  $P > 0.05$ 。差值:每名患者 ET-1 含量术后值与术前值之差

2.2.2 ASO 患者血浆 T/P 值组内比较及在术前、术后组间比较 患者血浆 T/P 值组内比较行重复测量方差分析,组内 ( $F = 109.09, P < 0.01$ ),组内比较提示患者血浆 T/P 术后较术前相比有明显升高趋势;在术前、术后两个时间点 3 组患者 T/P 值组间差异采用 SNK-*q* 检验两两比较,从表 3 可以看出在同一时点血浆 T/P 值平均数都随分组升高,在组间两两比较中差异全部有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示 T/P 值随血管病变程度加重而升高;同时发现差值组间两两比较中差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),说明血管病变程度越严重,介入治疗后 T/P 值变化越大。

3 讨论

虽然 ASO 患者介入手术中使用大量肝素抗凝,

但是很多患者术后很快出现血栓再次形成,有文献报道与血栓前状态有关<sup>[3]</sup>。ET-1、T/P 值是与动脉血栓形成有关的重要实验室指标,其中 ET-1、PGI<sub>2</sub> 与内皮功能相关,TXA<sub>2</sub> 与血小板功能状态有密切关系。

表 3 3 组患者术前、术后血浆 T/P 值( $\bar{x} \pm s$ ) (ng/L)

Tab.3 Detection of T/P value in all three groups before and after operation( $\bar{x} \pm s$ ) (ng/L)

TASC 分级	n	术前	术后	差值(术后-术前)
A 组	18	0.69 ± 0.30	0.97 ± 0.30	0.28 ± 0.14
B 组	15	1.33 ± 0.34 *	1.83 ± 0.44 *	0.50 ± 0.29 *
C 组	9	1.76 ± 0.58 **	2.63 ± 0.83 **	0.86 ± 0.40 **

注:\*,与 A 组比较  $P < 0.05$ ;#,与 B 组比较  $P < 0.05$ 。差值:每名患者 T/P 值术后值与术前值之差

ET-1 是由血管内皮细胞分泌的一种强有力的收缩肽,具有强烈的缩血管和促细胞增殖作用,是目前所知作用最强和作用时间最持久的缩血管物质<sup>[4]</sup>,同时 ET-1 是目前所发现的唯一可作用于小于 50 nm 毛细血管的缩血管物质<sup>[5]</sup>,因此其导致微循环障碍的作用受到关注。血管内皮损伤时,ET-1 合成和释放增加,其与血管平滑肌细胞上的受体结合,通过激活钙通道,促进血管平滑肌收缩<sup>[6]</sup>。研究表明 ET-1 表达与血管壁增生有关<sup>[7,8]</sup>,可能参与动脉粥样硬化的过程<sup>[4]</sup>。Cunningham 等<sup>[9]</sup>也通过人外周血细胞分离培养证实 ET-1 可以刺激单核细胞产生炎性介质 TNF- $\alpha$  和 IL-8。ASO 患肢已有的组织缺氧及术后血管再通后出现的高血流冲击都可引起内皮细胞的破坏和增生<sup>[10]</sup>,进一步刺激内皮细胞增加分泌 ET-1,引起再通血管强烈收缩,加重血栓前状态。本研究 ASO 患者血管再通后 ET-1 水平较术前明显升高,与文献报道相符,分析认为血管再通后的高血流冲击和缺血再灌注损伤引起的内皮细胞损害,是发生体内 ET-1 水平升高的原因。在术前、术后组间比较中 B、C 组明显高于 A 组,说明病变血管的程度影响着体内 ET-1 的含量。

TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 均由前列腺素转化而成,是生理活性较强、作用相反的血管活性物质。TXA<sub>2</sub> 主要由血小板产生,血小板聚集激活时会释放大量的 TXA<sub>2</sub>,有强烈收缩血管和促进血小板聚集作用。PGI<sub>2</sub> 主要由内皮细胞产生,对抗 TXA<sub>2</sub>,抑制血小板聚集和扩张血管。正常情况下,TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 二者互为拮抗,处于适当的动态平衡,维持血管正常舒缩及血小板状态的稳定<sup>[11]</sup>。有研究表明应用比值衡量对血管作用的活性更合理<sup>[12]</sup>,这一比值一定程度上反应内皮细胞分泌及血小板功能状态。当动脉粥样硬化时,血管内皮细胞受损,PGI<sub>2</sub> 生成减少,同时

受损的内皮细胞与血小板黏附刺激血小板形成大量的 TXA<sub>2</sub><sup>[13]</sup>,导致 T/P 失衡,再加上炎性物质分泌增加,导致血管痉挛,导致血栓前状态,甚至继发血栓。缺血肢体血管再通后,高血流的冲击及脂质过氧化损害,内皮细胞再次损害,极易引起 T/P 值进一步失衡,加重循环血管血栓前状态,导致血栓形成。因此改善 T/P 比例失衡是改善 ASO 患者手术愈后的一个重要机制<sup>[14,15]</sup>。由于 TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 在体内极短时间内就分别水解为 TXB<sub>2</sub>、6-keto-PGF1 $\alpha$ ,本研究通过检测产物的变化评估体内 TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 的变化。

研究中 ASO 患者 TXA<sub>2</sub> 水平术后较术前比未有明显变化 ( $F = 2.79, P > 0.05103$ ),但是 T/P 值明显增高,说明术后 PGI<sub>2</sub> 降低是引起 T/P 失衡的主要原因。在相关性分析中也发现术后 T/P 值与 PGI<sub>2</sub> 负相关性也予以支持。因此,可推断血管内皮细胞损害是引起 T/P 升高的原因,与 ET-1 含量变化相符。虽然 TXA<sub>2</sub> 水平与文献报道不符,原因可能与术中应用大量肝素抑制 TXA<sub>2</sub> 有关。在术前、术后及差值组间两两比较 T/P 值均随分组呈升高趋势,差异有明显统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示体内 T/P 值水平及术后升高程度与血管病变程度明显有关。

通过研究发现,介入手术血管再通后 ASO 患者体内 ET-1、T/P 值会进一步升高,提示术后围手术期高凝状态可能进一步加重,内皮细胞损害是很重要的原因。同时我们还发现体内 T/P 值增加趋势与血管病变程度明显有关,对于血管病变严重的病人术后有必要加强药物支持治疗改善 T/P 值。但是 ASO 患者术后高凝状态机制复杂,是多种因素综合作用的结果,本研究结果仅能部分反映患者介入术后高凝状态情况。

参 考 文 献

[1] 秦健,李长勤,卢川,等. 下肢动脉硬化闭塞症的血管介入治疗研究[J]. 医学影像学杂志,2010,20(12):1879-1883.

Qin J, Li C Q, Lu C, et al. The study of interventional therapy in lower extremity arteriosclerosis obliterans[J]. Journal of Medical Imaging, 2010, 20(12):1879-1883.

[2] Norgren L, Hiatt W R, Dormandy J A, et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC)[J]. Int Angiol, 2007, 45(Suppl S):S5-67.

[3] Reriani M, Raichlin E, Prasad A, et al. Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis[J]. Circulation, 2010, 122(10):958-966.

[4] 卜 焯. 心血管支架置入后循环血中内皮素 1 的变化与血管内再狭窄[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(26):4885-4888.

Bu H. Relationship between endothelin-1 level changes and intravascular restenosis following cardiovascular stent implantation[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2010, 14(26):4885-4888.

## 个案与短篇

DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2012.05.024

## 儿童心因性震颤 1 例

段月琴<sup>1</sup>, 王 刚<sup>2</sup>

(1. 云南省怒江州人民医院内二科, 泸水 673100;

2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科, 上海 200025)

【中国图书分类法分类号】R749.7<sup>+</sup><sup>3</sup>

【文献标志码】B

【收稿日期】2012-03-05

儿童心因性运动障碍疾病 (Pediatric movement disorder) 常见于转换障碍 (Conversion disorder) 的患儿, 迄今报道发病年龄最小的患者为 4 岁, 多见于青春前期前后, 其中以震颤、肌张力障碍、肌阵挛、步态障碍常见, 临床多表现为突然单侧发病, 多有诱因<sup>[1,2]</sup>。然而临床上常易忽视该类疾病, 并易与其他儿童运动障碍疾病混淆。本文拟通过对 1 例儿童心因性震颤进行分析, 以提高儿科及神经内科医生对此类疾病的认识。

## 1 病史资料

患儿, 女, 7 岁, 因“阵发性右手抖动 5 d”于 2011 年 12 月

作者介绍: 段月琴 (1980-), 女, 主治医师,

研究方向: 儿童神经内科。

通信作者: 王 刚, 男, 主治医师, 博士, Email: wgneuron@hotmail.com。

27 日收住我科。患儿于 5 d 前和同学打闹受刺激后, 突然出现右手不自主运动, 表现为安静及运动状态下震颤, 持续约 30 min 到 2 h 不等, 4~6 次/d, 可自行停止, 日间与夜间均有发作, 安静入睡后震颤可消失; 发作期间及间歇期无特殊不适主诉, 且发作前均有生气等情绪激动诱因, 遂就诊我院门诊, 予以安定针 6 mg、安慰剂 (生理盐水 2 ml) 肌肉注射, 无明显效果; 入院前晚给酸钙针 10 ml 及鲁米那针 100 mg 后入睡, 入睡后未再有震颤发生, 但晨起后又再次出现右手震颤, 收住我科; 发作以来无头痛、发热、无腹痛、肢体痛, 精神进食尚可, 二便无殊。既往史无殊, 个人出生史及家族史无殊。入院查体: T 36.7℃, P 90 bpm, R 22 bpm, W 22 kg, 心肺腹查体无明显异常。神经系统检查: 神清, 行走自如, 对答切题, 言语流利, 眼球各向运动可, K-F 环(-), 颅神经(-), 软腭及下颌均未见不自主运动, 四肢肌力 V、肌张力无明显增高, 腱反射(++~+++ ) 对称适中, 病理征阴性, 脑膜刺激征阴性。右手可见明显静止性及运动性震颤, 无法正常书写; 左手指鼻试验完成好, 双下肢跟膝胫试验完成好, 双上肢快幅运动

[5] 王 松, 郭洪志. 血浆内皮素-1 水平变化在急性脑梗死诱发全身炎症反应综合征中的意义[J]. 脑与神经疾病杂志, 2006, 14(5): 366-368.

Wang S, Guo H Z. The significance of serum ET-1 content changing in the acute cerebral infection leading to Systemic Inflammatory Response Syndrome[J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2006, 14(5): 366-368.

[6] Penna C, Rastaldo A, Mancardi D, et al. Effect of endothelins on the cardiovascular system[J]. J Cardiovasc Med, 2006, 7(9): 645-652.

[7] Sachidanandam K, Hutchinson J R, Elgebaly M M, et al. Glycemic control prevents microvascular remodeling and increased tone in Type 2 diabetes: link to endothelin-1[J]. American journal of physiology-regulatory integrative and comparative physiology, 2009, 296(4): R952-R959.

[8] Ivey M E, Osman N, Little P J, et al. Endothelin-1 signaling in vascular smooth muscle: Pathways controlling functions associated with atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2008, 199(2): 237-247.

[9] Cunningham M, Huribal M, Bala R, et al. Endothelin-1 and endothelin-4 stimulate monocyte production of cytokines[J]. Crit Care Med, 1997, 25(6): 958.

[10] Teerlink J R. Endothelins: pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2005, 2(4): 191-197.

[11] Wang Z, Wang C, Zhang W G, et al. Changes of TXA<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> during postoperative hypertensive crisis in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. J Huazhong Univ Sci Technol (Med Sci), 2008, 28(1): 87-89.

[12] 孙建玲, 张一梅, 刘大娟, 等. 实验性大鼠肺血栓栓塞前后血浆 TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> 和 T/P 变化及意义[J]. 中国伤残医学, 2007, 15(3): 7-8.

Sun J L, Zhang Y M, Liu D J, et al. Significance of the changes of thromboxan A<sub>2</sub> and prostaglandin I<sub>2</sub> before and after in experimental pulmonary thromboembolism of rats[J]. Chinese Journal of Trauma and Disability Medicine, 2007, 15(3): 7-8.

[13] Chen G G, Lee T W, Johnson H Y, et al. Increased thromboxane B<sub>2</sub> levels are associated with lipid peroxidation and Bcl2 ex2 expression in human lung carcinoma[J]. Cancer Letters, 2006, 234(2): 193-198.

[14] Jiang X W, Kambara K, Gotoh N, et al. Effects of low-dose Beraprost sodium a stable prostaglandin analogue, on reperfusion injury to rabbit lungs[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158(5pt1): 1669-1675.

[15] Monfort P, Cauli O, Montoliu C, et al. Mechanisms of cognitive alterations in hyperammonemia and hepatic encephalopathy: therapeutic implications[J]. Neurochem Int, 2009, 55(1-3): 106-112.

(责任编辑: 关蕴良)