

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000227

冠心病患者血管性血友病因子裂解酶水平与 GRACE 评分及 Gensini 积分的相关性分析

杨 军, 王苏燕, 文格波, 邓 彪, 邝 宇, 江振涛, 张 勇, 王光辉

(南华大学第一附属医院心内科, 衡阳 421001)

【摘要】目的:检测冠心病患者外周血管性血友病因子裂解酶(von Willebrand factor-cleaving protease, vWF-cp)的水平变化以及联合全球急性冠脉注册事件(Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE)评分观察对冠心病危险分层的评估价值。**方法:**选取冠心病患者 96 例,其中稳定性心绞痛组(stable angina pectoris, SAP)47 例,急性冠脉综合征组(acute coronary syndrome, ACS)49 例;同时选取同期无血管病变的非冠心病患者 49 例作为对照组,采用 GRACE 系统进行评分及分层,同时利用 Gensini 评分系统评定冠状动脉狭窄程度,用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定外周血 vWF-cp 的浓度。**结果:**对照组的 vWF-cp 水平明显高于 ACS 组($P=0.000$),亦明显高于 SAP 组($P=0.000$),ACS 组与 SAP 组相比,差异有统计学意义($P=0.023$);ACS 组 GRACE 评分明显高于对照组($P=0.000$),SAP 组亦明显高于对照组($P=0.008$),ACS 组与 SAP 组相比,ACS 组明显升高,差异有统计学意义($P=0.033$);不同 Gensini 积分的冠心病患者的 vWF-cp 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。冠心病患者 Gensini 积分等级与 vWF-cp 水平无明显相关性($r=0.060, P=0.616$)(采用 Spearman's rho 法)。GRACE 评分等级与 vWF-cp 水平呈负相关($r=-0.672, P=0.000$)(采用 Spearman's rho 法)。**结论:**GRACE 评分联合 vWF-cp 可以在临床上更准确、有效的预测冠心病患者的风险及预后。

【关键词】GRACE 评分;血管性血友病因子裂解酶;冠心病;危险分层;Gensini 积分

【中图分类号】R541.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-04-15

Correlation among von Willebrand factor-cleaving protease levels in peripheral blood, GRACE score and Gensini score in patients with coronary heart disease

Yang Jun, Wang Suyan, Wen Gebo, Deng Biao, Kuang Bei, Jiang Zhentao, Zhang Yong, Wang Guanghui

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of South China University)

【Abstract】Objective: To investigate the peripheral blood of von Willebrand factor-cleaving protease(vWF-cp) levels in patients with coronary heart disease(CHD) and its correlation with global registry of acute coronary events(GRACE) score then to assess the risk of CHD with the combination of them. **Methods:** Totally 145 patients who underwent coronary angiography were selected as research subjects. They were divided into three groups by coronary angiography: 49 patients with non-coronary heart disease as control group; 47 patients with stable angina(SAP) as SAP group; 49 patients with acute coronary syndrome(ACS) as ACS group. All patients were scored by GRACE system and then layered. Meanwhile, degree of coronary artery stenosis was assessed by Gensini scoring system and vWF-cp level was measured by ELISA. **Results:** vWF-cp levels in control group were strikingly higher than those in ACS group($P=0.000$) and also higher than those in SAP group($P=0.000$); vWF-cp levels in ACS group were obviously decreased compared with those in SAP group($P=0.023$). GRACE scores in ACS and SAP groups were increased compared with those in control group($P=0.000$) ($P=0.008$); GRACE score in ACS group was increased compared with that in SAP group($P=0.033$). There was no significant difference in vWF-cp level among CHD patients with different Gensini scores($r=0.060, P=0.616$), but GRACE score was negatively correlated with vWF-cp levels($r=-0.672, P=0.000$). **Conclusion:** Combination of GRACE score and vWF-cp levels could predict risk and prognosis in patients with CHD accurately and efficiently.

【Key words】 score of global registry of acute coronary events; von Willebrand factor-cleaving protease; coronary heart disease; risk layer; Gensini score

作者介绍: 杨 军, Email: Yangjunincn@163.com,

研究方向: 冠心病的预防与治疗。

通信作者: 文格波, Email: wsuswallow@163.com。

基金项目: 湖南省科技厅重点项目资助项目(编号: 2009SK2010)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000227.html>

冠状动脉粥样硬化性心脏病是由于冠状动脉的部分或完全闭塞而引起心肌缺血或坏死,临床上以心前区疼痛为主要症状的疾病。目前认为其发生主要不良心脏事件不仅是由于动脉粥样硬化进展,更主要是可能由于血管内皮的损伤、血小板黏附和积聚、局部血栓形成有关。血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)与血管性血友病因子裂解酶(von Willebrand factor-cleaving protease, vWF-cp)是血管内皮损伤和凝血状态改变的敏感标志物,有研究发现其外周血的酶活性和浓度水平与急性冠脉综合征的发生发展有关。本文通过测定不同冠心病患者血浆 vWF-cp 的水平变化,旨在探讨冠心病患者外周血 vWF-cp 的水平变化以及联合全球急性冠脉注册事件(Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE)评分观察对冠心病危险分层的评估价值,并探讨 vWF-cp 与 GRACE 评分及 Gensini 积分的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机选取 2010 年 1 月至 2011 年 3 月在我院住院、并通过冠脉造影确诊为冠心病患者 96 例,其中稳定性心绞痛组(stable angina pectoris, SAP)47 例,急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)组 49 例;同时选取同期无血管病变的非冠心病患者 49 例作为对照组。临床诊断均符合中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会制定的符合缺血性心脏病的命名和诊断标准和《急性心肌梗死诊断和治疗指南》的冠心病分类诊断标准。排除有下列情况之一者:严重肝、肾功能障碍,慢性炎症性疾病,严重凝血机制异常,恶性肿瘤,近期有其他活动性出血病史如消化性溃疡等,碘过敏实验阳性,酮症酸中毒等糖尿病急性并发症,心源性休克,心肌炎或心力衰竭,近期重大外伤,自身免疫性疾病,严重的全身其他系统疾病,近 4 周无感染、手术、高热及

应用炎症抑制药物史等。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料记录 记录所有入组对象年龄、静息心率、收缩压、血肌酐、心肌酶、心电图 ST 段改变、既往心力衰竭史、心肌梗死史以及是否接受再灌注治疗等情况。应用 GRACE 评分工具对所有患者进行院内评分,并将评分进行危险分层。低危组 68 例;GRACE 评分<108 分;中危组 45 例;GRACE 评分 109~140 分;高危组 32 例;GRACE 评分>140 分。同时所有患者在签署知情同意后行冠脉造影,通过不同的体位观察冠状动脉的病变支数及狭窄程度。冠心病组患者血管多支病变 55 例,单支病变 41 例。按 AHA 分段评价标准,冠状动脉狭窄分为小于等于 25%、50%、75%、90%、100%。采用 Gensini 积分对每支血管病变程度进行定量评价,狭窄小于等于 25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 4 分,76%~90%为 8 分,91%~99%为 16 分,100%为 32 分。每例患者病变程度的最终积分为各支积分之和。其中 1~10 分 31 例,11~23 分 30 例,24~34 分 18 例,>34 分 17 例。

1.2.2 标本处理 所有患者在入院后即抽取肘静脉血 4.5 ml,室温血液自然凝固 10~20 min,离心 20 min 左右(2 000~3 000 r/min)。仔细收集上清,保存过程中如出现沉淀,应再次离心,将标本放于-20℃保存。

1.2.3 血清 vWF-cp 水平的检测 采用 CUSABIO 公司的 Human vWF-cp ELISA Kit 试剂盒(货号为 CSB-EL001301HU)对 vWF-cp 水平的进行检测,具体操作详见说明书。

1.3 统计学处理

数据用 SPSS 13.0 统计软件做统计分析,数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK- q 法进行,相关性分析采用 Spearman's rho 相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 3 组一般临床资料的比较

各组间平均年龄、性别、体质指数、空腹血糖、收缩压、舒张压、血脂、谷草转氨酶、肌酐等相关危险因素均无统计学差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组间基本临床资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison on basic clinical data among three groups($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	SAP 组	ACS 组	对照组与 SAP 组 相比的 P 值	对照组与 ACS 组 相比的 P 值	SAP 与 ACS 组相 比的 P 值
例数(例)	49	47	49			
男/女(例数)	28/21	25/22	29/20			
年龄(岁)	61.10±1.07	63.60±1.23	60.78±1.10	0.111	0.836	0.076
体质指数(kg/m ²)	22.79±0.46	23.33±0.60	21.97±0.49	0.477	0.224	0.084
空腹血糖(mmol/L)	5.88±0.50	7.16±0.50	6.54±0.47	0.073	0.330	0.371
收缩压(mmHg)	126.38±2.65	133.23±2.91	130.70±2.93	0.124	0.256	0.643
舒张压(mmHg)	80.72±1.56	82.89±1.72	81.39±1.76	0.351	0.777	0.541
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.15±0.12	3.06±0.1	3.07±0.13	0.595	0.664	0.920
谷草转氨酶(U/L)	21.80±1.31	23.77±1.46	25.10±1.56	0.317	0.107	0.535
血肌酐(μmol/L)	82.03±3.05	86.65±3.52	87.00±3.60	0.323	0.294	0.945

2.2 3 组患者 vWF-cp 比较

对照组的 vWF-cp 水平明显高于 ACS 组 ($P=0.000$), 亦显著高于 SAP 组 ($P=0.000$), ACS 组明显低于 SAP 组 ($P=0.023$); ACS 组 GRACE 评分明显高于对照组 ($P=0.000$), 亦高于 SAP 组 ($P=0.033$), 与对照组相比, SAP 组明显升高 ($P=0.008$)。见表 2。

2.3 不同支数血管病变患者的 vWF-cp 比较

冠心病患者冠状动脉多支病变组 55 例, 其 vWF-cp 水平为 (276.46 ± 19.23) pg/ml, 单支病变组 41 例, vWF-cp 水平为 (340.29 ± 24.33) pg/ml, 两者相比多支病变组明显低于单支病变组, 差异有统计学意义 ($P=0.043$)。

2.4 不同 Gensini 积分患者的 vWF-cp 比较

冠心病患者不同 Gensini 积分的 vWF-cp 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

2.5 不同 GRACE 评分患者的 vWF-cp 的比较

与低危组患者 vWF-cp 水平相比, 中危组患者降低 ($P=0.003$), 高危组患者亦明显降低 ($P=0.000$); 与中危组患者相比, 高危组患者明显减低, 并且差异有统计学意义 ($P=0.000$)。见表 4。

2.6 相关性分析

2.6.1 vWF-cp 与 GRACE 评分的相关性 结果表明: 患者外周血 vWF-cp 水平与 GRACE 评分等级呈负相关, vWF-cp 水平随着 GRACE 评分等级的升高而出现递减的趋势 ($r=-0.672$, $P=0.000$), 见图 1。

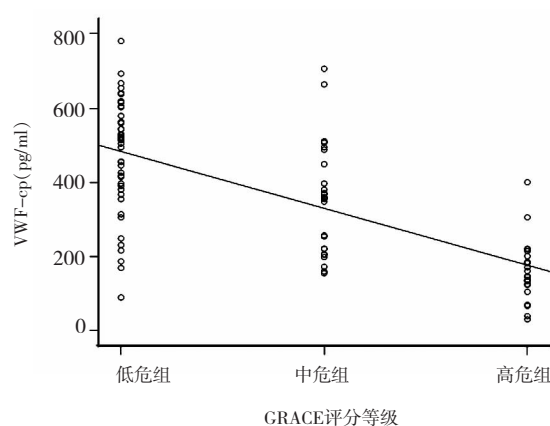


图 1 vWF-cp 与 GRACE 评分的相关性

Fig.1 Correlation between vWF-cp and GRACE score

2.6.2 vWF-cp 与 Gensini 积分等级的相关性 结果表明: vWF-cp 与 Gensini 积分等级缺乏相关性 ($r=-0.060$, $P=0.572$)。

3 讨论

ACS 的主要病理机制是冠状动脉易损斑块的破裂, 内皮下组织暴露, 引起血小板的激活、聚集, 血栓形成, 最终导致冠脉急性完全或者不完全堵塞。vWF-cp 是新近发现的一种血浆金属蛋白酶, 它主要将分子量的血管性血友病因子多聚体水解成

表 2 3 组患者 vWF-cp 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison on vWF-cp among three groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	SAP组	ACS组	对照组与 SAP 组 相比的 P 值	对照组与 ACS 组 相比的 P 值	SAP 与 ACS 组相 比的 P 值
例数 (n)	49	47	49			
vWF-cp (pg/ml)	581.85 ± 21.52	357.47 ± 21.98^a	286.22 ± 21.75^{ab}	0.000	0.000	0.023
GRACE 评分 (分)	93.68 ± 3.77	107.86 ± 3.56^a	118.89 ± 3.63^{ab}	0.008	0.000	0.033

注: a, 与对照组比较, $P<0.01$; b, 与 SAP 组相比, $P<0.05$

表 3 冠心病患者不同 Gensini 积分的 vWF-cp 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison on different Gensini scores in patients with CHD ($\bar{x} \pm s$)

Gensini 评分 (分)	例数 (n)	vWF-cp (pg/ml)	与 0~10 分组相比的 P 值	与 11~23 分组相比的 P 值	与 24~34 分组相比的 P 值
0~10	31	294.81 ± 30.15			
11~23	30	359.69 ± 30.77	0.137		
24~34	18	271.76 ± 41.81	0.656	0.095	
>34	17	279.82 ± 45.45	0.784	0.150	0.897

表 4 不同 GRACE 评分患者的 vWF-cp 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison on vWF-cp in patients with different GRACE scores ($\bar{x} \pm s$)

GRACE 评分	例数	vWF-cp (pg/ml)	与低危组相比的 P 值	与中危组相比的 P 值
低危组 (<108 分)	68	475.27 ± 20.83		
中危组 (109~140 分)	45	358.16 ± 27.41^a	0.003	
高危组 (>140 分)	32	159.87 ± 29.80^{ab}	0.000	0.000

注: a, 与低危组比较, $P<0.01$; b, 与中危组相比, $P<0.01$

小分子的肽段^[1],因此 vWF-cp 可以通过对 vWF 多聚体大小的调控来调节 vWF 多聚体与内皮下胶原和血小板的黏附能力,从而影响血栓的形成。既往研究证实了在体内 vWF-cp 能切割血小板-vWF 链,调节血小板与活化的血管壁的相互作用,阻止活化的微静脉内血栓形成,调节受损动脉内的血栓反应^[2]。本研究结果表明,ACS 组患者血浆 vWF-cp 水平明显低于 SAP 组,亦明显低于非冠心病对照组, SAP 组血浆 vWF-cp 水平也明显低于对照组,这与国外相关文献的报道结果一致^[3-4]。其原因可能是:冠状动脉粥样硬化患者血管内皮损伤导致大分子 vWF 产生过多,从而使 vWF-cp 大量消耗导致活性下降。因此 ACS 组及 SAP 组患者 vWF-cp 水平明显下降,而且当 vWF-cp 被消耗到一定程度时,大分子的长链状 vWF 因缺少该酶对它的剪切而进一步增多,这种结构的 vWF 分子极易与已经受损的血管内皮下胶原及血小板结合,聚集而形成血栓^[5]。因此, vWF-cp 与冠状动脉的不稳定斑块密切相关,这与以往的报道一致^[6]。

GRACE 研究作为一项前瞻性、国际、多中心急性冠状动脉事件的注册研究,其评分系统被认为是最有效的预测 ACS 死亡风险的工具之一^[7],其主要依据年龄、心率、收缩压、血肌酐、入院时心电图 ST 段改变、心肌酶等多项因素进行评分。本研究结果表明,ACS 组和 SAP 组患者 GRACE 评分明显高于对照组,与 SAP 组相比,ACS 组也明显升高,这与以往的研究结果一致^[8]。并将 GRACE 评分进行危险分层,结果提示,与低危组相比,中危组、高危组患者血浆 vWF-cp 活性明显下降。两者的相关性研究结果表明, vWF-cp 水平随着 GRACE 评分升高而下降,两者存在显著的负相关。因此,外周血 vWF-cp 水平和活性可以作为预测冠心病风险的一项重要指标。

对于冠状动脉病变的支数,本研究结果发现,多支血管病变的冠心病患者 vWF-cp 水平明显低于单支血管病变的患者,表明多支血管病变导致多处血内皮受损,从而导致大量的 vWF 释放入血,最终导致 vWF-cp 消耗增多而使得其在血浆中的浓度下降。同时,患者外周血 vWF-cp 水平与 Gensini 积分无明显相关,不同 Gensini 积分的患者的外周血 vWF-

cp 水平之间的差异无统计学意义。其主要原因可能与 Gensini 积分系统主要反映患者的冠状动脉血管病变程度,其积分越高说明病变血管支数越多和狭窄程度越严重,但与未必反映冠脉斑块的稳定性和冠脉病变的危险分层,因此,本研究中发现患者外周血 vWF-cp 浓度与 GRACE 评分呈负相关,而与反映冠状动脉血管狭窄程度的 Gensini 积分缺乏明显相关性。

综上所述,冠心病患者 vWF-cp 明显下降,并与 GRACE 评分存在显著的负相关,提示 vWF-cp 可能在冠心病患者的血栓形成中起重要保护作用。而外周血 vWF-cp 水平和活性联合 GRACE 评分可能更有效预测冠心病发生急性心脏事件的风险。

文 献 参 考

- [1] Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, et al. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family [J]. Blood, 2001, 98 (6): 1662-1666.
- [2] Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, et al. Getting to the site of inflammation, the leukocyte adhesion cascade updates [J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7 (9): 678-689.
- [3] Matsukawa M, Kaikita K, Soejima K, et al. Serial change in von Willebrand Factor-cleaving Protease (ADAMTS13) and prognosis after acute myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2007, 100 (5): 758-763.
- [4] Chion CK, Doggen CJ, Crawley JT, et al. ADAMTS13 and von Willebrand factor and the risk of myocardial infarction in men [J]. Blood, 2007, 109 (5): 1998-2000.
- [5] Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma-cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis [J]. Blood, 1996, 87 (10): 4223-4234.
- [6] 陈劲松, 匡希斌. 急性冠脉综合征与血管性血友病因子裂解酶的关系 [J]. 中国心血管病研究, 2007, 5 (9): 662-664.
- [7] Raposeiras-Roubín S, Aguiar-Souto P, Barreiro-Pardal C, et al. GRACE risk score predicts contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome and normal renal function [J]. Angiology, 2013, 64 (1): 31-39.
- [8] 邓彪, 杨军, 丁赛良, 等. GRACE 评分在急性冠状动脉综合征与稳定型心绞痛危险分层中的应用 [J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28 (11): 873-874.

(责任编辑: 关蕴良)