

葛根素对不稳定心绞痛患者血小板颗粒膜蛋白、溶酶体膜蛋白及血浆纤溶酶原激活物抑制物、C-反应蛋白的影响

罗助荣¹ 郑冰²

内容提要 目的:探讨血小板表面活性蛋白血小板颗粒膜蛋白(CD63)、溶酶体膜蛋白(CD62P)、血浆纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)及C-反应蛋白(CRP)在不稳定心绞痛(UAP)发生、发展中的作用,及葛根素对不稳定心绞痛患者CD63、CD62P、PAI-1及CRP的影响。方法:59例UAP患者随机分成葛根素组(32例)及抵克力得组(27例),并对照观察治疗4周前后血小板CD63、CD62P及血浆PAI-1、CRP水平的变化。结果:(1)与健康人及稳定性心绞痛(SAP)对照组比较,UAP患者血小板CD63、CD62P及血浆PAI-1、CRP水平明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);随着不稳定心绞痛Braunwald分级的加重,血小板CD63、CD62P及血浆PAI-1、CRP水平亦增加;(2)治疗4周后,葛根素组及抵克力得组CD63、CD62P、PAI-1及CRP测定值分别显著低于治疗前水平($P < 0.05$, $P < 0.01$);而治疗后两组间上述各指标水平比较差异无显著性。结论:血小板活化、纤溶机制异常及炎症反应物这三者在UAP发生及发展过程中起着重要的作用;葛根素抗血小板活化、改善纤溶活性及减轻炎症反应的突出作用对预防急性冠状动脉综合征的发生和发展有极其重要的临床意义。

关键词 不稳定心绞痛 葛根素 血小板活化 纤溶 炎症反应

Effect of Puerarin on Platelet Activating Factors CD63 and CD62P, Plasminogen Activator Inhibitor and C-reactive Protein in Patients with Unstable Angina Pectoris LUO Zhu-rong, ZHENG Bing *Department of Cardiology, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou (350025)*

Objective: To explore the action of platelet surface activity protein (platelet granule membrane protein CD63 and lysosome membrane protein CD62P), plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and C-reactive protein (CRP) in occurrence and development of unstable angina pectoris (UAP), and the effect of Puerarin on them.

Methods: Patients with UAP were randomly divided into the treated group (32 cases, treated with Puerarin) and the control group (27 cases, treated with Ticlid), the therapeutic course was 4 weeks for both groups. Changes of CD63, CD62P, PAI-1 and CRP before and after treatment were observed. **Results:** The levels of CD63, CD62P, PAI-1 and CRP were higher in UAP patients than those in normal subjects and in the patients with stable angina pectoris ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). These parameters were increased along with the aggravating of patients in Braunwald's degree. After 4-week treatment, the above-mentioned parameters lowered in both groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and comparison between the two groups showed no significant difference statistically. **Conclusion:** Platelet activation, plasminogen activator and CRP play important roles in the occurrence and development of UAP. The obvious effect of Puerarin in anti-platelet activation, improving plasminogen activator and relieving inflammatory reaction was of great importance in preventing the occurrence and development of acute coronary syndrome clinically.

Key words unstable angina pectoris, Puerarin, platelet activation, plasminogen, inflammatory reaction

在急性冠状动脉事件发生过程中,血小板活化及

纤溶机制异常起着至关重要的作用。作为急性炎症反应物标志的血浆C-反应蛋白(CRP)与冠心病的发生、发展也密切相关⁽¹⁻³⁾。本研究采用流式细胞术(FCM)测定不稳定心绞痛(UAP)患者血小板表面活性蛋白

1. 解放军福州总医院心脏内科(福州 350025); 2. 福建中医学院附属第二人民医院检验科

血小板颗粒膜蛋白(CD63)、溶酶体膜蛋白(CD62P),同时检测血浆纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)及C-RP,旨在探讨其三者在上肢动脉粥样硬化(UAP)发生及发展中的作用,并为葛根素治疗UAP提供理论依据。

资料与方法

1 研究对象

1.1 研究组 随机选择解放军福州总医院住院的UAP患者59例。诊断依据本组病例均表现短期内心绞痛发作频繁,疼痛时间延长,程度加重,并经心电图及肌酸激酶(CK)、心肌型肌酸激酶同工酶(CK-MB)学检查排除急性心肌梗死。其临床按Braunwald分级:I级(新近发生的严重或加剧的心绞痛)19例,II级(2h内有,但48h内无静息心绞痛)16例,III级(48h内有静息心绞痛)24例。随机单盲分为:(1)葛根素组32例,其中男18例,女14例;年龄45~60岁,平均(58±13)岁;病程4~12年,平均(10.0±5.8)年。(2)抵克力得组27例,其中男14例,女13例;年龄44~61岁,平均(60±14)岁;病程3~11年,平均(9.0±5.4)年。两组患者性别、年龄、心绞痛类型及病程均有可比性。

1.2 对照组 (1)健康人组24名,男15名,女9名;年龄37~56岁,平均(52±13)岁。(2)稳定性心绞痛(SAP)组21例,男13例,女8例;年龄38~62岁,平均(59±10)岁。

2 治疗方法 两研究组均用硝酸异山梨酯、低分子肝素及肠溶阿斯匹林等基础治疗。葛根素组在此基础上加用葛根素(商品名:普乐林,山东烟台中策药业有限公司生产,批号951124)500mg静脉滴注,每日1次,疗程为4周;抵克力得组加用盐酸噻氯匹定(商品名:抵克力得,杭州赛诺非民生制药有限公司,批号1998J-50)250mg口服,每日1次,疗程4周。所有患者分别于治疗前后抽空腹静脉血进行研究指标的检测。

3 指标检测 禁食12h后采取清晨肘静脉血6ml,注入含有1%EDTA 2Na的试管中,离心后分离富含血小板的血浆,置低温冰箱保存备测。

3.1 血小板CD63、CD62P检测 按照本院全军医学中心流式细胞室操作规程,采用美国Becton Dick-

inson公司生产的FACS Vantage流式细胞仪检测。CD63、CD62P单克隆抗体(McAb)由Immunotech公司提供。

3.2 血浆PAI-1检测 采用发色底物法。严格按试剂盒说明书操作方法进行。试剂盒由福建太阳生物技术公司提供。

3.3 血浆C-RP检测 以激光散射比浊法,采用美国Beckman Array 360激光散射比浊仪。试剂盒由美国Beckman公司提供。

4 统计学方法 采用t检验、F检验和直线相关分析。

结 果

1 各组CD63、CD62P、PAI-1及C-RP测定值比较 见表1。UAP患者上述各项指标均高于健康人组及SAP组($P < 0.05$, $P < 0.01$);而SAP组患者上述各项指标均高于健康人组($P < 0.05$, $P < 0.01$);UAP患者CD63与PAI-1及C-RP呈正相关($r = 0.4362$, $P < 0.01$; $r = 0.3568$, $P < 0.01$);CD62P与PAI-1及C-RP亦呈正相关($r = 0.4129$, $P < 0.01$; $r = 0.3347$, $P < 0.01$);CD63与CD62P亦呈正相关($r = 0.4569$, $P < 0.01$)。

2 不同Braunwald分级UAP患者CD63、CD62P及PAI-1、C-RP测定值比较 见表2。随着UAP患者分级程度加重,上述各项指标均有增加的趋势,逐级比较差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3 两组患者治疗前后CD63、CD62P、PAI-1及C-RP测定值比较 见表3。治疗前两组间CD63、CD62P、PAI-1及C-RP测定值差异无显著性($P > 0.05$)。治疗4周后,两研究组UAP患者CD63、CD62P、PAI-1及C-RP测定值分别显著低于治疗前水平($P < 0.05$, $P < 0.01$)。而治疗后两组间上述各项指标差异无显著性($P > 0.05$)。

讨 论

本研究结果显示,UAP患者CD63、CD62P均明显高于SAP和健康人组,表明UAP患者血小板高度活化。同时还观察到纤溶指标PAI-1明显高于SAP和健康人组,提示UAP患者纤溶能力差,有血栓形成

表1 各组CD63、CD62P、PAI-1及C-RP测定值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD63(%)	CD62P(%)	PAI-1(AU/ml)	C-RP(mg/L)
健康人	24	2.13±1.48	1.74±1.35	7.84±2.51	2.86±1.73
SAP	21	10.26±1.39**	10.69±1.82**	9.65±2.47*	9.43±2.16**
UAP	59	15.94±2.38** [△]	15.89±2.49** [△]	12.46±2.61** ^{△△}	13.92±3.57** ^{△△}

注:与健康人组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与SAP组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

表 2 不同 Braunwald 分级 UAP 患者 CD63、CD62P、PAI-1 及 C-RP 测定值比较 ($\bar{x} \pm s$)

级别	例数	CD63(%)	CD62P(%)	PAI-1(AU/ml)	C-RP(mg/L)
I	19	11.63 ± 1.24	11.13 ± 1.27	9.48 ± 2.39	9.75 ± 2.24
II	16	13.62 ± 1.79**	13.89 ± 1.54**	10.75 ± 2.36	11.69 ± 3.28*
III	24	16.88 ± 2.39** ^{△△}	17.76 ± 2.32** ^{△△}	13.46 ± 3.76** [△]	12.58 ± 3.96**

注:与 I 级比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 II 级比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

表 3 两组患者治疗前后 CD63、CD62P、PAI-1 及 C-RP 测定值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	CD63(%)	CD62 P(%)	PAI-1 (AU/ ml)	C RP(mg/ L)
葛根素	治疗前	32	15.48 ±3.39	14.97 ±3.24	11.73 ±3.18	12.57 ±2.65
	治疗后	32	11.62 ±2.13 **	10.39 ±2.75 **	8.81 ±2.94 *	8.59 ±2.47 *
抵克力得	治疗前	27	15.12 ±2.92	14.65 ±3.47	12.03 ±2.72	11.58 ±3.81
	治疗后	27	10.28 ±3.35 **	9.43 ±2.58 **	9.51 ±3.24 *	8.25 ±2.76 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

现象。此外,急性炎症反应物 C-RP 亦高于健康人组及 SAP 对照组,提示 UAP 发生及发展过程中伴随着炎症反应的出现,均与文献报道相一致^[3]。我们还发现 UAP 患者血小板 CD63、CD62P 与纤溶指标 PAI-1 及炎症反应物 C-RP 存在不同程度的相关性。表明血小板是否活化及活化程度,可以判断体内有无血小板形成血栓倾向和血栓形成过程中是否伴随炎症反应。亦提示血小板高度活化、纤溶机制异常及炎症反应相互作用,共同参与 UAP 的发生和发展。

近年来,有关冠心病预防策略的研究进展很快,不稳定心绞痛是国内外研究的热点。在冠心病的急症过程中,血小板激活是一个关键因素,而促凝因素的增加是血栓形成的决定因素。凝血和纤溶系统的异常改变是导致冠状动脉内血栓形成的重要原因之一^[4]。活化血小板可通过释放 PAI 而将机体的纤溶系统活性进一步削弱。目前不少研究显示急性冠状动脉事件发生时,斑块破裂是纤维帽炎症变化的结果,血浆 C-RP 与冠心病危险性增加呈正相关^[2]。在 UAP 的发生机制中冠状动脉炎症可能起着重要作用。本研究结果发现,随着 UAP 心绞痛分级增加,CD63、CD62P、PAI-1 及 C-RP 测定值均有增加趋势,且三者改变相一致。提示 CD63、CD62P、PAI-1 及 C-RP 的改变与 UAP 患者临床病情严重程度呈一定相关性。有望成为冠心病患者病情程度及预后判别的有一个有价值的指标。

葛根素的主要成分为葛根黄酮,是从豆科植物野葛根中提取的异黄酮化合物。基础和临床试验均证明其具有扩张心、脑血管,降低血粘度,降低血小板聚集率,促进纤溶并有利于冠状动脉内血栓的清除^[5]。本研究应用葛根素治疗 UAP 4 周后,血小板膜活性蛋白标志 CD63、CD62P、纤溶因子 PAI-1 及炎症反应物 C-

RP 的水平均明显下降,与治疗前比较有明显差异。与抵克力得治疗后结果比较无统计学差异。抵克力得的抗血小板效应是通过拮抗 ADP 对激活的腺苷酸环化酶活性的抑制作用,使血小板 cAMP 显著提高,从而抑制 ADP 及其他血小板诱导剂诱导的血小板 GP II b/IIIa 受体纤维蛋白结合部位的暴露而实现的^[6]。因此,治疗不稳定心绞痛患者可以考虑联合应用葛根素,以减轻炎症反应的突出作用,对预防急性冠状动脉综合征的发生和发展有极其重要的临床意义,亦为传统的中医学治疗急性冠状动脉综合征开辟了一条新途径。

参 考 文 献

1. Corash L. Measurement of platelet activation by fluorescence activation flowcytometry. Blood cells 1990;16: 97—101.
2. Luigi M, Giovanna L, Rital L. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. Circulation 1999;99: 855—860.
3. Jansson JH, Olofsson BO, Nilsson TK. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease. Circulation 1993; 88: 2030—2034.
4. Moreno JA, Galvez MM, Cornudella R, et al. Fibrinolytic system in patients with myocardial infarction and other coronary disease risk factors. Sangre barc 1994;39: 111—117.
5. 罗助荣,盖晓波,郑卫星.葛根素对冠心病凝血纤溶活性和内皮功能的影响.中华实用中西医杂志 1999;12(12): 1982—1983.
6. Neumann FJ, Gawaz M, Dickfeldt, et al. Antiplatelet effect of ticlopidine after coronary stenting. J Am Cardiol 1997;29: 1515—1519.

(收稿:2000-07-10 修回:2000-09-15)