

## 冠心病患者外周血血管性假血友病因子裂解酶水平的变化及临床意义

杨军, 王苏燕, 张勇, 王光辉, 邝亭, 江振涛, 文格波

(南华大学附属第一医院心内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 冠心病; 血管性假血友病因子裂解酶; 高敏 C 反应蛋白; 氨基末端利钠肽前体; 超敏肌钙蛋白

[摘要] **目的** 探讨不同危险分层的冠心病患者外周血血管性假血友病因子裂解酶(ADAMTS-13)水平的变化及与高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、氨基末端利钠肽前体(NT-proBNP)、超敏肌钙蛋白(hs-cTn)水平和左室射血分数(LVEF)的相关性。**方法** 选取冠心病患者 96 例, 稳定型心绞痛(SAP)47 例, 急性冠状动脉综合征(ACS)49 例, 其中包括不稳定型心绞痛(UAP)26 例和急性心肌梗死(AMI)23 例; 同时选取冠状动脉无狭窄的患者 49 例作为对照组, 所有入选患者均在入院后即刻采血, 而急性心肌梗死患者均为发病 6 h 内, 并在入院 10~14 天后再次采血。用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血浆 ADAMTS-13 的浓度。**结果** ACS 组患者外周血 ADAMTS-13 水平( $286.22 \pm 21.75$  ng/L)明显低于 SAP 组( $357.47 \pm 21.98$  ng/L)和对照组( $581.85 \pm 21.52$  ng/L), AMI 组与 UAP 组的外周血 ADAMTS-13 水平比较差异无统计学意义( $256.21 \pm 29.43$  ng/L 比  $258.55 \pm 31.56$  ng/L), AMI 组 10~14 天后 ADAMTS-13 水平明显高于其急性期( $619.91 \pm 30.80$  ng/L 比  $256.21 \pm 29.43$  ng/L)。ACS 组 hs-CRP、NT-proBNP、hs-cTn 均明显高于对照组及 SAP 组, 而 LVEF 低于对照组及 SAP 组, 冠心病患者外周血 ADAMTS-13 水平的变化与其他血清学指标 hs-CRP、NT-proBNP、hs-cTn 等存在明显负相关, 与 LVEF 存在明显正相关。**结论** 外周血 ADAMTS-13 水平变化与冠心病患者的危险分层密切相关, 联合其他血清学指标和 LVEF 可能可以更好的预测冠心病患者急性心脏事件的发生。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The Changes and Significance of ADAMTS-13 Levels in Patients with Coronary Heart Disease

YANG Jun, WANG Su-Yan, ZHANG Yong, WANG Guang-Hui, KUANG Bei, JIANG Zhen-Tao, and WEN Ge-Bo

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; A Disintegrin and Metalloprotease with A Thrombo Spondin Type 1 Motifs 13; High-Sensitive C-Reactive Protein; N-Terminal Natriuretic Peptide Precursor; High-Sensitive Cardiac Troponin

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the peripheral blood of a disintegrin and metalloprotease with a thrombo spondin type 1 motifs 13(ADAMTS-13)levels in the patient with coronary heart disease (CHD) and its correlation with high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP), N-terminal natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), high-sensitive cardiac troponin (hs-cTn). **Methods** 145 cases of patients who underwent coronary angiography were selected as research subjects.

They were divided into three groups by coronary angiography: 47 cases of patients with stable angina as SAP; 49 cases of patients with acute coronary syndrome(ACS), including 26 cases of unstable angina(UAP) and 23 cases of acute myocardial infarction(AMI); 49 cases of patients with non-coronary heart disease as control group. The bloods of all patients were collected after inhospital, blood of the AMI group was collected again after 10~14 days as recovery period. The ADAMTS-13 levels of all patients were measured with ELISA.

**Results** The ADAMTS-13 level in the ACS group ( $286.22 \pm 21.75$  ng/L) was strikingly lower than that in the SAP group ( $357.47 \pm 21.98$  ng/L) and the control group

[收稿日期] 2013-05-12

[基金项目] 湖南省科技厅重点资助项目(2009SK2010)

[作者简介] 杨军, 博士, 副主任医师, 研究方向为冠心病及其防治, E-mail 为 yangjunincn@163.com。通讯作者王苏燕, 硕士, 医师, 研究方向为冠心病及血运重建, E-mail 为 wsuswallow@163.com。张勇, 硕士, 医师, 研究方向为冠心病及血运重建, E-mail 为 zjmc71313@163.com。

( $581.85 \pm 21.52$  ng/L), but there was no significant difference between the AMI group ( $256.21 \pm 29.43$  ng/L) and UAP group ( $258.55 \pm 31.56$  ng/L). The ADAMTS-13 level in the AMI group after 10 ~ 14 days was higher than that in the acute stage ( $619.91 \pm 30.80$  ng/L vs  $256.21 \pm 29.43$  ng/L). In the ACS group, the hs-CRP, NT-proBNP, hs-cTn levels were higher than those in control group and the SAP group; the LVEF was lower than that in control group and SAP group. The ADAMTS-13 levels had negative correlation with hs-CRP, NT-proBNP and hs-cTn, but had positive correlation with LVEF. **Conclusion** The ADAMTS-13 levels had close relation to the stability of coronary heart disease, and the combination with serological markers and LVEF could predict the occurrence of thrombotic events in patients with CHD better.

冠状动脉粥样硬化性心脏病是指冠状动脉粥样硬化使血管腔狭窄或者阻塞,或(和)因冠状动脉功能性改变(痉挛)导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病。近年来临床医学将其分为急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和慢性冠状动脉病。ACS的发病机制主要是由于不稳定性粥样斑块溃破、内皮损伤、炎症加重及血小板聚集,继而出血和血管内血栓形成,而使血管完全或者非完全堵塞。近年研究表明,血管性假血友病因子裂解酶(ADAMTS-13)对血栓形成有重要作用,也参与ACS中冠状动脉血栓形成的机制,本研究拟通过检测不同危险分层的冠心病患者外周血ADAMTS-13水平及变化,并观察其与常用冠心病危险分层指标如氨基末端利钠肽前体(NT-proBNP)水平、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、超敏肌钙蛋白(hs-cTn)、左心室射血分数(LVEF)的相关性,以探讨其在冠心病危险评估中的临床应用价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2010年1月~2011年3月在我院住院、并通过冠状动脉造影确诊为冠心病患者96例,其中稳定型心绞痛47例,ACS 49例(包括不稳定型心绞痛患者26例,发病12 h内的急性心肌梗死患者23例);同时选取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及《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周有感染、手术、高热及应用炎症抑制药物史等。

### 1.2 研究方法

所有患者在入院后即抽取肘静脉血4 mL,室温血液自然凝固10~20 min,离心20 min左右(2000~3000 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 $-20^{\circ}\text{C}$ 保存。各组患者均严格按照指南推荐进行治疗。急性心肌梗死患者在入院10~14天后再次采血并保存。采用CUSABIO公司的Human ADAMTS-13 ELISA Kit试剂盒对ADAMTS-13水平进行检测,具体操作详见说明书。hs-CRP、NT-proBNP、hs-cTn等分别由检验科进行相关检测。

### 1.3 统计学处理

数据用SPSS 13.0统计软件做统计分析,结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用SNK法进行分析,两因素相关采用Pearson相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

SAP组、ACS组及对照组间平均年龄、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差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ;表1)。

### 2.2 外周血ADAMTS-13水平

ACS组外周血ADAMTS-13水平( $286.22 \pm 21.75$  ng/L)明显低于对照组( $581.85 \pm 21.52$  ng/L)及SAP组( $357.47 \pm 21.98$  ng/L)( $P$ 均 $< 0.05$ ),SAP组亦显著低于对照组( $P < 0.01$ )。

急性心肌梗死患者在入院10~14天后外周血ADAMTS-13水平( $619.91 \pm 30.80$  ng/L)明显高于其急性期( $256.21 \pm 29.43$  ng/L)及UAP组( $258.55 \pm 31.56$  ng/L)( $P$ 均 $< 0.01$ ),急性心肌梗死急性期ADAMTS-13水平与UAP组之间比较差异未显示出统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.3 常用血清学指标变化

ACS组外周血hs-CRP、NT-proBNP和hs-cTn水平明显高于对照组及SAP组,SAP组外周血hs-

CRP、NT-proBNP 水平显著高于对照组(表 2)。

表 1. 三组间基本临床资料的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. The comparison of clinical data among the three groups

项 目	对照组	SAP 组	ACS 组
年龄(岁)	61.10 ± 1.07	63.60 ± 1.23	60.78 ± 1.10
男/女(例)	28/21	25/22	29/20
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.79 ± 0.46	23.33 ± 0.60	21.97 ± 0.49
空腹血糖(mmol/L)	5.88 ± 0.50	7.16 ± 0.50	6.54 ± 0.47
收缩压(mmHg)	126.38 ± 2.65	133.23 ± 2.91	130.70 ± 2.93
舒张压(mmHg)	80.72 ± 1.56	82.89 ± 1.72	81.39 ± 1.76
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.15 ± 0.12	3.06 ± 0.13	3.07 ± 0.13
谷草转氨酶(U/L)	21.80 ± 1.31	23.77 ± 1.46	25.10 ± 1.56
血肌酐(μmol/L)	82.03 ± 3.05	86.65 ± 3.52	87.00 ± 3.60

## 2.4 心脏彩超结果

与对照组相比,SAP 组 LVEF 有所下降,但差异

表 3. 心脏彩超结果

Table 3. Echocardiography results

项目	对照组	SAP 组	ACS 组
LVEDD(mm)	27.81 ± 1.71	36.01 ± 1.95 <sup>b</sup>	34.04 ± 1.82 <sup>a</sup>
LVEDD(mm)	44.83 ± 1.48	51.43 ± 1.77 <sup>b</sup>	48.68 ± 1.62
LVEF	67.03% ± 1.61%	61.90% ± 2.03%	51.81% ± 2.21% <sup>bc</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 SAP 组相比。

## 2.5 外周血 ADAMTS-13 水平与心脏彩超结果及 hs-CRP、NT-proBNP、hs-cTn 水平的相关性

外周血 ADAMTS-13 水平与 LVEDD ( $r = -0.236, P = 0.045$ )、LVEDD ( $r = -0.258, P = 0.037$ ) 存在显著负相关,与 LVEF 存在正相关 ( $r = 0.473, P = 0.000$ ); ADAMTS-13 水平与 hs-CRP ( $r = -0.809, P = 0.000$ )、NT-proBNP ( $r = -0.604, P = 0.000$ ) 和 hs-cTn ( $r = -0.245, P = 0.022$ ) 均存在显著负相关。

## 3 讨论

已有研究表明<sup>[1,2]</sup>, 冠心病的病理基础是动脉粥样硬化,而 ACS 的发生发展与不稳定性斑块的破裂和血栓形成密切相关。冠心病患者从稳定到不稳定,最后到心肌梗死,炎症和血栓贯穿病程发生发展始终。ADAMTS-13 是新近发现的一种血浆金属蛋白酶,由血管内皮细胞合成,不仅是反映冠心病患者炎症反应的敏感标志物,同时在血栓的形成中起重要作用。ADAMTS-13 是具有凝血酶敏感蛋

白结构的去整合素域和金属蛋白酶域蛋白(ADAMTS)家族的一个新成员,又名血管性假血友病因子裂解酶(von Willebrand factor cleaving protease, vWF-cp),能将血管性假血友病因子(von Willebrand factor, vWF)多聚体水解成为小分子的肽段,即 vWF 降解片段。故在血浆中,ADAMTS-13 主要调节 vWF 水平和活性,首先是通过调节 vWF 多聚体大小的调控来调节其黏附能力和血栓形成。ADAMTS-13 表达降低,将导致血浆中超大 vWF 多聚体增多,从而使血小板之间以及与血管壁之间的相互作用调节受损,最终导致受损动脉内形成富血小板血栓,其次可能是发生 ACS 时,超大型 vWF 多聚体明显增多,从而使 ADAMTS-13 消耗性降低。与此同时,ADAMTS-13 活性受 vWF 水平的调节,vWF 水平增高,ADAMTS-13 的活性降低,可能与 vWF 对该酶本身或相关的调节因子、辅助因子进行调控致使酶活性降低有关。本研究结果表明,ACS 组患者血浆 ADAMTS-13 水平明显低于 SAP 组及对照组,SAP 组血浆 ADAMTS-13 水平也显著低于对照组,这与国内外以往的研究结果一致<sup>[3,4]</sup>。提示外周血 AD-

表 2. 临床常用血清学指标变化

Table 2. Change of clinical serum markers

项 目	对照组	SAP 组	ACS 组
hs-CRP(mg/L)	1.37 ± 1.05	2.86 ± 1.26 <sup>a</sup>	6.55 ± 1.28 <sup>bc</sup>
NT-proBNP(ng/L)	81.28 ± 1.41	288.40 ± 1.55 <sup>a</sup>	1318.26 ± 1.32 <sup>bc</sup>
hs-cTn(μg/L)	5.25 ± 1.35	7.59 ± 1.32	93.33 ± 1.32 <sup>bc</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 SAP 组比较。

白结构的去整合素域和金属蛋白酶域蛋白(ADAMTS)家族的一个新成员,又名血管性假血友病因子裂解酶(von Willebrand factor cleaving protease, vWF-cp),能将血管性假血友病因子(von Willebrand factor, vWF)多聚体水解成为小分子的肽段,即 vWF 降解片段。故在血浆中,ADAMTS-13 主要调节 vWF 水平和活性,首先是通过调节 vWF 多聚体大小的调控来调节其黏附能力和血栓形成。ADAMTS-13 表达降低,将导致血浆中超大 vWF 多聚体增多,从而使血小板之间以及与血管壁之间的相互作用调节受损,最终导致受损动脉内形成富血小板血栓,其次可能是发生 ACS 时,超大型 vWF 多聚体明显增多,从而使 ADAMTS-13 消耗性降低。与此同时,ADAMTS-13 活性受 vWF 水平的调节,vWF 水平增高,ADAMTS-13 的活性降低,可能与 vWF 对该酶本身或相关的调节因子、辅助因子进行调控致使酶活性降低有关。本研究结果表明,ACS 组患者血浆 ADAMTS-13 水平明显低于 SAP 组及对照组,SAP 组血浆 ADAMTS-13 水平也显著低于对照组,这与国内外以往的研究结果一致<sup>[3,4]</sup>。提示外周血 AD-

AMTS-13 水平与冠心病患者急性血栓形成和急性心脏事件发生有关,并可能有助于冠心病患者的临床危险分层和评估<sup>[5]</sup>。以往对 ADAMTS-13 的研究局限于其活性的检测,而对其蛋白表达的研究很少,本试验采用最新酶联免疫吸附试验方法直接测定血浆 ADAMTS-13 的浓度,这样可能更灵敏准确地反映血浆 ADAMTS-13 表达水平的即时变化。

本研究还发现 AMI 组患者发生心肌梗死后血浆 ADAMTS-13 水平明显降低,但在心肌梗死逐渐恢复时 ADAMTS-13 水平也逐渐回复,在心肌梗死发生 10~14 天后 ADAMTS-13 水平已有明显上调,并显著高于急性期及 UAP 组,甚至达到非冠心病对照组患者的 ADAMTS-13 水平。此前已有学者发现心肌梗死恢复期患者外周血 ADAMTS-13 活性已有一定恢复, Bander 等<sup>[6]</sup>也报道了急性心肌梗死患者血浆 ADAMTS-13 水平显著低于对照组, ADAMTS-13 水平在入院后 3 天内急剧下降但此后便缓慢回升。但在本试验中发现心肌梗死后血浆 ADAMTS-13 表达水平不仅存在时相性变化和恢复性上调,而且这种变化发生比以往观察到的时间来得更早,在心肌梗死发生 10~14 天后外周血 ADAMTS-13 表达水平就已恢复到接近非冠心病对照组水平。

目前在临床上, hs-cTn、hs-CRP 和 NT-proBNP 都是常用的可供冠心病临床危险分层的血清学指标,和其他血清学指标一样,已有大量临床观察显示其外周血水平与冠心病的危险分层及急性心脏事件的发生密切相关<sup>[7-10]</sup>。本试验也发现, ACS 组及 SAP 组患者 hs-CRP 均有明显增高,但 ACS 组增高得更明显,提示 hs-CRP 与冠心病病情严重程度相关,而 NT-proBNP 和 hs-cTn 也是反映心肌缺血损伤的重要血清学指标,本试验中 ACS 组患者 NT-proBNP 和 hs-cTn 的水平同样也明显高于 SAP 组及对照组。而通过临床心脏彩超检查也发现,冠心病患者的心脏左心室收缩期末内径、左心室舒张期末内径均比对照组有不同程度增大,而 ACS 组和 SAP 组的 LVEF 值均明显低于对照组, ACS 组 LVEF 值低于 SAP 组,这一观察结果也进一步证实了 LVEF 值是临床上有效的一个危险分层指标<sup>[11,12]</sup>。而本试验同时发现:冠心病患者外周血 ADAMTS-13 水平的变化不仅与冠心病的危险分层有关,同时其 ADAMTS-13 水平也与其他血清学指标 hs-cTn、hs-CRP、NT-proBNP 等的变化存在明显负相关,并与心脏彩

超检测到的 LVEF 值存在明显正相关。提示 ADAMTS-13 可能参与 ACS 的发生与发展,而外周血 ADAMTS-13 水平与反映冠心病危险分层的其他常用血清学指标密切相关,检测外周血 ADAMTS-13 水平并联合临床上其他常用危险分层指标或许能更有效的反映冠心病的危险分层,预测冠心病患者发生急性血栓形成和急性心脏事件的风险。

#### [参考文献]

- [1] Biasucci LM, Aantamaria M, Liuzzo G. Inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes[J]. *Minerva Cardioangiologica*, 2002, 50: 475-486.
- [2] Johann Auer, Robert Berent, Elisabeth Lassnig, et al. C reactive protein and coronary arterial disease[J]. *Japan Heart J*, 2002, 43: 607-619.
- [3] Sukawa 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: 758-763.
- [4] Ion 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] Raposeira S-Rouibm 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: 31-39.
- [6] Bander J, Elmariah S, Aledort LM, et al. Changes in von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement or balloon valvuloplasty[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(1): 86-93.
- [7] 杨天, 彭然, 许丹焰, 等. 冠心病患者血浆环氧二十碳三烯酸与高敏 C 反应蛋白及血脂的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(9): 805-808.
- [8] 王爱萍, 张焕轶, 杨曙光, 等. 急性冠状动脉综合征患者血清氮末端脑钠肽原水平与冠状动脉病变程度的关系[J]. *心脏杂志*, 2011, 23(5): 629-632.
- [9] 布哈力奇·尼亚孜, 吐尔洪江·瓦哈甫. 超敏肌钙蛋白 T 对急性冠状动脉综合征的临床诊断及短期预后价值[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(16): 191-192.
- [10] 夏珂, 郭兰燕, 赵震宇, 等. 合并糖代谢异常的冠心病患者血浆脂联素水平变化及其临床意义[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2012, 37(2): 179-184.
- [11] Richards AM, Nicholls MG, Troughton RW, et al. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(7): 1182-1188.
- [12] 郭雪微, 马玉山, 施一凡, 等. 冠心病不同类别与左室重构及心脏功能[J]. *中国循环杂志*, 2003, 18(2): 108-110.

(此文编辑 许雪梅)