

· 论 著 ·

低氧性肺动脉高压患者凝血纤溶因子和血细胞比容的变化及其意义

李宜珊, 康睿男, 张舒婷, 李杰娜, 施熠炜

山西医科大学第一医院呼吸与危重症医学科, 山西 太原 030001

摘要: **目的** 观察低氧性肺动脉高压(HPH)患者凝血纤溶因子、血细胞比容(HCT)的变化情况及与动脉血气分析、肺动脉收缩压(PASP)的相关性,旨在探讨凝血纤溶因子和 HCT 在 HPH 诊治中的临床意义。**方法** 2017 年 11 月至 2018 年 11 月入选明确诊断的 31 例 HPH 患者为 HPH 组,入选同期 34 例健康体检者为对照组。对入选者检测凝血纤溶因子[血管性血友病因子(vWF)、蛋白 C、组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)和纤溶酶原活化剂抑制剂-1(PAI-1)]、HCT 和动脉血气[二氧化碳分压(PaCO₂)、氧分压(PaO₂)]分析,并测量 PASP。**结果** HPH 组患者血浆 vWF、t-PA、PAI-1、HCT 和 PaCO₂ 水平均显著高于对照组,HPH 组患者血浆蛋白 C、PaO₂ 水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。HPH 组患者 t-PA/PAI-1 的比值显著低于对照组[(0.132 ± 0.006) vs (0.160 ± 0.018), $t = 8.041, P = 0.000$]。vWF、PAI-1、HCT 与 PaO₂ 均呈负相关($r = -0.395, -0.317, -0.522, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);vWF、PAI-1、HCT 与 PaCO₂ 均呈正相关($r = 0.504, 0.377, 0.642, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);vWF、PAI-1、HCT 与 PASP 均呈正相关($r = 0.796, 0.547, 0.666, P < 0.01$)。PaCO₂ 与 PASP 呈正相关($r = 0.622, P < 0.05$),PaO₂ 与 PASP 呈负相关($r = -0.626, P < 0.05$)。**结论** HPH 患者存在明显的凝血纤溶功能失衡,其中血浆 vWF、PAI-1 和 HCT 水平可作为预测 HPH 患者肺动脉高压严重程度的指标。检测凝血纤溶因子和 HCT 水平的变化对 HPH 患者的病情判断及指导临床采取抗凝等治疗措施有重要意义。

关键词: 肺动脉高压,低氧性;血细胞比容;肺动脉收缩压;二氧化碳分压;血管性血友病因子;纤溶酶原活化剂抑制剂-1;组织型纤溶酶原激活剂

中图分类号: R 543.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2019)08-1045-04

Changes and significance of coagulation-fibrinolysis factors and hematocrit in patients with hypoxic pulmonary hypertension

LI Yi-shan, KANG Rui-nan, ZHANG Shu-ting, LI Jie-na, SHI Yi-wei

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: SHI Yi-wei, E-mail: chinasyw225@163.com

Abstract: Objective To observe the changes of coagulation-fibrinolysis factors and hematocrit (HCT) in patients with hypoxic pulmonary hypertension (HPH) and their associations with arterial blood gas analysis and pulmonary artery systolic pressure (PASP) so as to explore the clinical significance of coagulation-fibrinolysis factors and HCT in the diagnosis and treatment of HPH. **Methods** From November 2017 to November 2018, 31 HPH patients diagnosed definitely were enrolled (HPH group), and 34 healthy persons were served as control group. Coagulation-fibrinolysis factors [von Willebrand factor (vWF), protein C (PC), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (t-PA)], HCT and arterial blood gas analysis [partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂), partial oxygen pressure (PaO₂)] were detected, and PASP was measured in two groups. **Results** (1) The levels of vWF, PAI-1, t-PA, HCT and PaCO₂ in HPH group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$), and the levels of PC and PaO₂ were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$). (2) Compared with control group, the ratio of t-PA / PAI-1 decreased significantly in HPH group (0.132 ± 0.006 vs $0.160 \pm 0.018, t = 8.041, P = 0.000$). (3) vWF, PAI-1, HCT were negatively correlated with PaO₂ ($r = -0.395, r = -0.317, r = -0.522, P < 0.05$ or $P < 0.01$) and were positively correlated with PaCO₂ ($r = 0.504, r = 0.377, r = 0.642, P < 0.05$ or $P < 0.01$) and PASP ($r = 0.796, r = 0.547, r = 0.666, P < 0.01$). PaCO₂ was positively correlated with PASP ($r = 0.622, P < 0.05$), and PaO₂ was negatively correlated with PASP ($r = -0.626, P <$

0.05)。**Conclusions** The plasma levels of vWF, PAI-1 and HCT can be used as indicators to predict the severity of pulmonary hypertension in HPH patients with significant imbalance between coagulation and fibrinolysis. The detection of coagulation and fibrinolysis levels and HCT is of great significance for judging the condition of HPH patients and guiding clinical treatment of anticoagulation.

Key words: Pulmonary hypertension, hypoxic; Hematocrit; Pulmonary artery systolic pressure; Partial pressure of carbon dioxide; von Willebrand factor; Plasminogen activator inhibitor-1; Tissue plasminogen activator

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是以持续和显著的肺动脉压力升高并最终导致右心衰竭和死亡为主要特征的临床-病理生理综合征。低氧性肺动脉高压(hypoxic pulmonary hypertension, HPH)隶属于第三大类 PH,是慢性低氧性肺部疾病(如慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、睡眠呼吸暂停、尘肺等)引起的临床上较为常见的病症,也是引起患者高致残率、高死亡率的常见原因之一^[1-2]。其发病机制目前仍不清楚,传统观念认为低氧所致的肺血管收缩是形成此类肺动脉高压的主要原因^[3]。研究还发现长期低氧导致血液黏稠度增加,肺小动脉内血栓形成也是肺动脉高压发生和发展的原因之一^[3]。

凝血纤溶因子血管性血友病因子(vWF)、蛋白 C、组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)和纤溶酶原活化剂抑制剂-1(PAI-1)的快速检测已在临床上开展,虽然应用范围小,但与传统凝血指标凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)和凝血酶时间(TT)相比,在对血栓性疾病和血栓形成等方面评估具有重要意义^[4]。在反映血液黏稠度的众多因素中,血细胞比容(HCT)是最主要的影响因素^[5]。因此,本研究通过观察 vWF、蛋白 C、t-PA、PAI-1 和 HCT 在 HPH 患者体内的变化情况,分析上述指标与动脉血气和肺动脉收缩压(PASP)的相关性,为疾病的诊断、严重程度判断以及临床治疗等方面提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2017 年 11 月至 2018 年 11 月我院收治的 HPH 患者 31 例,其中女性 11 例,男性 20 例,年龄 43~78(67.91±5.78)岁。纳入标准:(1)在海平面静息状态下,经胸心脏超声检查提示肺动脉收缩压(PASP)≥50 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)^[6];(2)基础疾病为慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、尘肺、支气管扩张、睡眠呼吸暂停低通气综合征等慢性低氧性疾病。排除标准:排除冠状动脉性心脏病、心肌梗死、房颤、慢性肝肾功能不全、肺栓塞、急性脑出血、血液病、肿瘤、其他引起 PH 的疾病[如甲亢、门脉高压性肺动脉高压、结缔组织病、先天性心脏病、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染等]及院外近 2 周口服阿

司匹林、华法令等抗凝药物患者。选择同期我院体检的 34 例正常者为对照组,其中女性 15 例,男性 19 例,年龄 47~73(65.82±4.56)岁。

1.2 方法

1.2.1 血液学指标的测定 两组入选者均在入院清晨空腹抽取静脉血 5 ml 抗凝处理后取血浆用于凝血纤溶因子及 HCT 检测。其中凝血纤溶因子包括 vWF、蛋白 C、t-PA 和 PAI-1,均采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)测定;HCT 使用血细胞分析仪测定。两组入选者在入院当时(未给予吸氧)抽取动脉血 2 ml,使用丹麦雷度 ABL800 全参数血气分析仪检测血气分析。

1.2.2 PASP 的测定 使用彩色多普勒超声心动图仪(型号 GEVivid7,频率 2.5 MHz)测定三尖瓣返流量,依据三尖瓣返流量估测 PASP,在无右室流出道梗阻及肺动脉狭窄的情况下,肺动脉收缩压≈右室收缩压,依据简化 Bernoulli 方程^[7]:RVSP 为 $\Delta P + SRAP$ (RVSP 为右室收缩压;SRAP 为收缩期右房压; ΔP 为三尖瓣返流的最大压差)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的进行两组独立样本 *t* 检验;相关性采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组凝血纤溶因子、HCT、血气分析比较 HPH 组患者血浆 vWF、t-PA、PAI-1、HCT 和 PaCO₂ 水平均显著高于对照组($P < 0.01$),HPH 组患者血浆蛋白 C、PaO₂ 水平均显著低于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组 t-PA/PAI-1 的比值比较 HPH 组患者 t-PA/PAI-1 比值显著低于对照组,差异有统计学意义 [(0.132±0.006) vs (0.160±0.018)], $t = 8.041, P = 0.000$ 。

2.3 HPH 组患者凝血纤溶因子、HCT、PaO₂、PaCO₂、PASP 之间的相关性分析 (1)vWF、PAI-1、HCT 与 PaO₂ 均呈负相关($r = -0.395, -0.317, -0.522, P < 0.05, P < 0.01$),蛋白 C、t-PA 与 PaO₂ 无相关性;vWF、PAI-1、HCT 与 PaCO₂ 均呈正相关($r = 0.504、$

表 1 两组凝血纤溶因子、HCT 和动脉血气比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	vWF (%)	t-PA ($\mu\text{g/L}$)	PAI-1 ($\mu\text{g/L}$)	蛋白 C (mg/L)	HCT (%)	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)
HPH 组	31	255.15 ± 46.57	8.48 ± 0.36	64.13 ± 1.85	3.67 ± 0.27	0.48 ± 0.05	63.13 ± 10.16	46.84 ± 4.26
对照组	34	94.62 ± 4.05	5.38 ± 0.41	33.93 ± 2.50	4.13 ± 0.29	0.42 ± 0.02	93.03 ± 5.35	40.59 ± 1.86
<i>t</i> 值		20.028	32.426	55.028	6.616	6.701	15.031	7.821
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 HPH 组患者凝血纤溶因子及 HCT 与 PaO₂、蛋白 C、CO₂、PASP 之间的相关性分析

指标	PaO ₂		PaCO ₂		PASP	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
vWF	-0.395	0.028	0.504	0.004	0.796	0.000
t-PA	0.180	0.333	-0.126	0.501	-0.092	0.624
PAI-1	-0.317	0.032	0.377	0.037	0.547	0.001
蛋白 C	0.016	0.932	-0.306	0.094	-0.065	0.729
HCT	-0.522	0.003	0.642	0.000	0.666	0.000

0.377、0.642, $P < 0.05$, $P < 0.01$), 蛋白 C、t-PA 与 PaCO₂ 无相关性; vWF、PAI-1、HCT 与 PASP 均呈正相关 ($r = 0.796$ 、 0.547 、 0.666 , $P < 0.01$), 蛋白 C、t-PA 与 PASP 无相关性。见表 2。(2) PaCO₂ 与 PASP 呈正相关 ($r = 0.622$, $P < 0.05$), PaO₂ 与 PASP 呈负相关 ($r = -0.626$, $P < 0.05$)。

3 讨论

HPH 是以肺血管阻力持续增加为特征且具有潜在致命性的慢性肺血管疾病, 慢性低氧引起的 HPH 是其发病机制的关键环节, 也是造成临床病情恶化、死亡率升高的独立危险因素^[8], 同时血液高凝状态及肺部微小血栓形成也是造成 HPH 发生的重要原因^[3]。因此检测 HPH 患者体内凝血纤溶因子和 HCT 的变化情况对疾病严重程度的判断、临床治疗等具有重要意义。

vWF 是一种由血管内皮细胞和巨噬细胞合成、分泌的糖蛋白, 血中 vWF 升高被认为是血管内皮细胞受损的标志以及血小板活化的重要指标^[9]。在低氧刺激下血管内皮细胞受损, 引起 vWF 分泌到血浆中, vWF 和纤维连接蛋白一起与血小板膜上的糖蛋白 GP II b-III a 结合, 促使血小板黏附和聚集, 同时 vWF 作为凝血因子 VIII 的载体蛋白, 使凝血活性增高, 血液形成高凝状态^[10]。Kawut 等^[11]对 66 例 PH 患者进行回顾性队列研究发现, vWF 可以独立预测 PH 患者的长期生存率。本研究结果显示, HPH 组患者血浆 vWF 水平显著高于对照组, 且与 PASP 呈正相关, 这与张靖等^[12]在新生儿 HPH 中的研究结果一致。这提示 PASP 程度加重, 血管内皮细胞损伤也随之加重, 从而引起 vWF 的释放增多, 促使血液高凝状态形成, 肺血管阻力增加, 肺动脉压力升高并形成恶性循环。

t-PA 主要由血管内皮细胞合成并释放, 可以激活纤溶酶原, 使之转变为纤溶酶, 从而酶解纤维蛋白, 防止纤维蛋白过度沉积。PAI-1 为 t-PA 抑制剂, 由血管内皮细胞、血小板和血管平滑肌细胞合成并释放, 与 t-PA 形成 1:1 复合物形式灭活 t-PA, 从而促进血栓形成^[13]。t-PA、PAI-1 均是纤溶系统中调节纤溶活性的重要因子。正常情况下, 血浆 t-PA 和 PAI-1 处于动态平衡状态^[13]。本研究结果显示, HPH 组患者血浆 t-PA、PAI-1 水平均显著高于对照组, 且 PAI-1 水平与 PASP 呈正相关, 这与肖谋等^[14]在心病合并 PH 患者中的研究结果相似。有研究认为血管内皮细胞 t-PA 与 PAI-1 的比值可以反映血液的纤溶状态^[15-16], 单纯靠某一指标判断机体的纤溶状态较为片面。本研究中 t-PA 和 PAI-1 均呈升高趋势, 故采用 t-PA/PAI-1 的比值来判断纤溶活性更为可靠。本文结果显示, HPH 组患者血浆 t-PA/PAI-1 比值水平较对照组显著降低, 说明 PAI-1 较 t-PA 增高更为明显, 血浆 PAI-1 水平增高可以引起血液高凝状态, 纤溶功能受到抑制, 使纤维蛋白原含量增加, 纤维蛋白原及其产物纤维蛋白作用于血管平滑肌细胞并促进平滑肌细胞增殖、迁移和细胞外基质聚积^[17], 参与了 PH 的形成。

蛋白 C 是一种由肝脏合成的维生素 K 依赖性糖蛋白, 在人体内被凝血酶-血栓调节蛋白复合物激活后形成活化的蛋白 C, 继而灭活凝血因子 Va 和 VIII a, 也可促使血管内皮释放纤溶酶原激活物, 发挥抗凝血和促纤溶作用^[18]。本研究显示, HPH 组患者血浆蛋白 C 水平显著低于对照组, 说明 PH 致抗凝及纤溶系统发生紊乱, 引起血液高凝状态。

HCT 是反映血液黏稠度最重要的影响因素^[5], HCT 越高, 血液黏稠度越大。本研究显示, HPH 组患者 HCT 水平明显高于对照组, 且 HCT 与 PASP、PaCO₂ 均呈正相关, 与 PaO₂ 呈负相关。陈泳华等^[19]研究也发现 HCT 是慢性呼吸疾病所致 PH 的一个独立预测因子, HCT 可以预示 HPH 患者的病情严重程度。HCT 增高的原因可能为 HPH 患者长期缺氧促使肾脏的肾小球旁器释放促红细胞生成素, 导致继发性红细胞增多, HCT 也随之增多, 促使血液黏稠度升高, 一方面会直接使肺血管阻力增大, 另一方面可造

成肺血管内皮细胞功能受损,引发肺小动脉原位血栓形成,广泛的肺小动脉血栓形成可导致肺血管阻力进一步增加,加重 PH^[20]。本研究发现,凝血因子 vWF、PAI-1、PASP 随 PaO₂ 的升高而逐渐降低,随 PaCO₂ 的升高而逐渐升高,说明低氧、高碳酸血症可能导致机体凝血纤溶系统失衡,同时还验证低氧性肺血管收缩与 PH 密切相关。

综上所述,HPH 患者存在明显的凝血纤溶功能失衡,其中血浆 vWF、PAI-1 和 HCT 水平可作为预测 HPH 患者 PH 严重程度的指标。因此,检测凝血纤溶指标和 HCT 水平的变化情况对 HPH 患者的病情判断及指导临床采取抗凝等治疗措施有重要意义。

参考文献

[1] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS); endorsed by: association for European paediatric and congenital cardiology (AEPC), international society for heart and lung transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (1): 67 - 119.

[2] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (25 Suppl): 34 - 41.

[3] Tuder RM, Stacher E, Robinson J, et al. Pathology of pulmonary hypertension [J]. *Clin Chest Med*, 2013, 34 (4): 639 - 650.

[4] 王淑娟. 关于选择血栓前状态实验室诊断指标的建议 [J]. *中华医学检验杂志*, 1998, 21 (5): 305 - 307.

[5] 朱增民. 红细胞压积对全血黏度关系的影响研究 [J]. *当代医学*, 2011, 17 (29): 20 - 21.

[6] Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30 (20): 2493 - 2537.

[7] 张贵灿. 现代超声心动图学 [M]. 2 版. 福州: 福建科学技术出版社, 2009: 217.

[8] Rowan SC, Keane MP, Gaine S, et al. Hypoxic pulmonary hypertension in chronic lung diseases: novel vasoconstrictor pathways [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4 (3): 225 - 236.

[9] Blann AD, Taberner DA. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? [J]. *Br J Haematol*, 1995, 90 (2): 244 - 248.

[10] Chauhan AK, Kisucka J, Lamb CB, et al. Von Willebrand factor and factor VIII are independently required to form stable occlusive thrombi in injured veins [J]. *Blood*, 2007, 109 (6): 2424 - 2429.

[11] Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, et al. Von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest*, 2005, 128 (4): 2355 - 2362.

[12] 张靖, 张焕新, 王越. 缺氧性肺动脉高压新生儿内皮素-1、血管性假血友病因子及心肌做功指数的变化及意义 [J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46 (2): 227 - 229.

[13] Oszajca K, Wroński K, Janiszewska G, et al. The study of t-PA, u-PA and PAI-1 genes polymorphisms in patients with abdominal aortic aneurysm [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41 (5): 2859 - 2864.

[14] 肖谋, 唐亮, 沈向前, 等. 先天性心脏病并肺动脉高压患者血清溶酶原激活剂抑制物-1 水平变化及其意义 [J]. *实用医院临床杂志*, 2011, 8 (6): 152 - 154.

[15] Rosenhek R, Korschneck I, Gharehbaghi-Schnell E, et al. Fibrinolytic balance of the arterial wall: pulmonary artery displays increased fibrinolytic potential compared with aorta [J]. *Lab Invest*, 2003, 83 (6): 871 - 876.

[16] 汪效松, 雷惠新, 张旭, 等. 脑梗死患者急性期血浆 PAI-1 与 t-PA 比值的变化及临床意义 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8 (8): 942 - 943.

[17] Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis [J]. *Front Biosci*, 2007, 12: 2957 - 2966.

[18] Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S-C4b binding protein complex [J]. *Blood*, 2004, 103 (4): 1192 - 1201.

[19] 陈泳华, 曾军, 刘春丽, 等. COPD 合并肺动脉高压疾病危险因素分析 [J]. *广州医药*, 2018, 49 (5): 74 - 77.

[20] 何建国. 肺血管病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.

收稿日期: 2019 - 01 - 10 修回日期: 2019 - 01 - 22 编辑: 王宇