

溃疡性结肠炎患者血栓前状态分子标志物的变化意义

姜忠信, 刘成玉, 何 宏

姜忠信, 刘成玉, 青岛大学医学院诊断学教研室 山东省青岛市 266021
何宏, 青岛大学医学院附属医院检验科 山东省青岛市 266003
项目负责人: 姜忠信, 266021, 山东省青岛市登州路38号, 青岛大学医学院
诊断学教研室, jzx99@163.com
电话: 0532-2911511
收稿日期: 2004-12-27 接受日期: 2005-01-13

摘要

目的: 探讨溃疡性结肠炎(UC)患者血栓前状态分子标志物水平的变化。

方法: 采用ELISA法检测32例活动期UC患者, 20例缓解期UC患者及45名健康对照组的小血小板颗粒膜蛋白-140(GMP-140), 血管性假性血友病因子(vWF:Ag), 血栓调节蛋白(TM), D-二聚体(DD), 凝血酶-抗-凝血酶复合物(TAT)含量并进行分析。

结果: 活动期UC患者GMP-140, vWF:Ag, TM, D-D, TAT含量均明显高于缓解期患者及对照组($P<0.01$), 缓解期UC患者血栓前状态分子标志物水平明显高于对照组($P<0.05$ 或 0.01), 不同病变部位的活动期UC患者指标由高到低的顺序是:全结肠炎组, 左半结肠炎组, 直乙结肠炎组, 直结肠炎组, 各组之间比较差异有显著性($P<0.05$ 或 0.01), 活动期和缓解期UC患者各指标之间呈显著正相关($P<0.01$)。

结论: UC患者处于明显的血栓前状态, 血栓前状态分子标志物水平与病变活动性及病变范围有关, 血栓前状态分子标志物水平的监测可作为监测UC患者活动性及判断疗效的指标。

姜忠信, 刘成玉, 何宏. 溃疡性结肠炎患者血栓前状态分子标志物的变化意义. 世界华人消化杂志 2005;13(5):692-694
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/692.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种免疫相关性炎症性肠病, 病情的活动性与严重性的评估对指导临床治疗具有十分重要的意义. UC患者常伴有肠外表现, 其中血栓栓塞最为常见, 是导致病情恶化的重要原因之一^[1-3]. 本研究对52例UC患者的血栓前状态分子标志物水平进行

检测, 旨在探讨UC患者血栓形成的发病机制。

1 材料和方法

1.1 材料 病例组UC患者52例, 符合2000年全国炎症性肠病会议修改的对炎症性肠病诊治规范建议的诊断标准^[4], 排除心、肝、肾、肺、脑血管疾病等高凝状态患者, 就诊前4 wk未服用影响凝血、纤溶系统的药物. 其中活动期UC患者32例, 男18例, 女14例, 年龄23-58(平均 40.3 ± 9.5)岁, 根据病变部位不同分为全结肠炎、左半结肠炎、直乙结肠炎、直结肠炎; 缓解期UC患者20例, 男11例, 女9例, 年龄22-55(平均 38.1 ± 9.3)岁. 对照组为青岛市中心血站健康献血者45名, 男25名, 女20名, 年龄20-55(平均 36.8 ± 9.6)岁, 试验前4 wk未服用过抗凝药物. 两组年龄、性别差异无显著性。

1.2 方法 晨起空腹采静脉血0.0 018 L注入含0.0 002 L 20 g/LEDTA- Na_2 塑料管中, 1 h内3 000 r/min离心10 min, 取血浆分装于EP管内, -30°C 保存, 30 d内用于检测血浆GMP-140, vWF, DD, TAT, TM的水平. GMP-140, vWF, TAT试剂盒由上海太阳生物技术有限公司提供, TM试剂盒由上海贝特生物技术有限公司提供, DD试剂盒由上海捷门生物公司提供, 操作严格按照试剂盒说明书进行。

统计学处理 检测结果以(mean \pm SD)的方式表示, 采用SPSS11.0统计软件进行t检验, Pearson相关性检验。

2 结果

活动期UC患者GMP-140, vWF, DD, TAT, TM水平显著升高, 与缓解期患者及对照组比较差异有显著性($t = 7.282-54.079$, $P<0.01$), 而缓解期UC患者各指标与对照组比较差异也有显著性($t = 12.999-25.280$, $P<0.05-0.01$, 表1). 活动期UC患者GMP-140, vWF, DD, TAT, TM水平由高到低的顺序是:全结肠炎、左半结肠炎、直结肠炎、直结肠炎, 各组之间比较差异均有显著性($t = 3.15-19.15$, $P<0.05-0.01$), 其中全结肠炎各指标水平增高尤其显著($t = 17.40-3.15$, $P<0.05-0.01$, 表2)。

表1 UC患者血浆GMP-140, vWF, DD, TAT, TM含量(mean \pm SD)

分组	n	TAT($\mu\text{g/L}$)	GMP-140($\mu\text{g/L}$)	vWF:Ag(%)	D-D(mg/L)	TM($\mu\text{g/L}$)
活动期UC	32	14.2 \pm 1.1 ^b	20.6 \pm 1.8 ^b	192.9 \pm 8.6 ^b	0.86 \pm 0.11 ^b	47.2 \pm 1.3 ^b
缓解期UC	20	7.7 \pm 0.50 ^{ba}	14.0 \pm 1.0 ^{ba}	137.2 \pm 3.6 ^{ba}	0.45 \pm 0.06 ^{ba}	35.0 \pm 5.1 ^{ba}
对照组	45	4.6 \pm 0.40	9.8 \pm 1.5	123.8 \pm 5.9	0.35 \pm 0.03	26.5 \pm 1.4

^a $P<0.05$ vs 活动期UC, ^b $P<0.01$ vs 对照组.

表2 UC病变部位与血浆GMP-140, vWF, DD, TAT, TM含量(mean±SD)

分组	n	TAT(μg/L)	GMP-140(μg/L)	vWF:Ag(%)	D-D(mg/L)	TM(μg/L)
全结肠炎	7	15.8 ± 0.7 ^{ab}	23.2 ± 0.6 ^{ab}	204.3 ± 8.4 ^{ab}	1.0 ± 0.03 ^{ab}	48.7 ± 0.2 ^{ab}
左半结肠炎	9	14.5 ± 0.06 ^b	21.4 ± 0.5 ^b	195.1 ± 2.4 ^b	0.9 ± 0.02 ^b	47.7 ± 0.5 ^b
直乙结肠炎	10	13.6 ± 0.3 ^b	19.6 ± 0.5 ^b	188.9 ± 2.1 ^b	0.8 ± 0.04 ^b	46.7 ± 0.3 ^b
直肠炎	6	13.0 ± 0.1	18.22 ± 0.40	183.0 ± 2.5	0.7 ± 0.04	45.3 ± 0.5

^aP<0.05 vs左半结肠炎, 直乙结肠炎; ^bP<0.01 vs直肠炎.

表3 UC患者各指标之间相关系数比较(r)

	GMP-140	TM	VWF:Ag	DD	TAT
GMP-140	—	0.788 ^b	0.837 ^b	0.840 ^b	0.858 ^b
TM	0.788	—	0.856 ^b	0.790 ^b	0.855 ^b
VWF:Ag	0.837	0.856	—	0.831 ^b	0.962 ^b
DD	0.840	0.790	0.831	—	0.819 ^b
TAT	0.858	0.855	0.962	0.819	—

^bP<0.01.

活动期UC患者GMP-140, vWF, DD, TAT, TM水平之间呈明显的正相关性($r = 0.788-0.962$, $P<0.01$, 表3).

3 讨论

溃疡性结肠炎是一种主要累及结肠黏膜的慢性非特异性炎症^[5], 病程迁延, 反复发作^[6], 病因和发病机制还不十分明确^[7-9]. UC患者炎症发生时可能直接或间接地造成组织损伤, 肠系膜血管可出现多灶性的微梗死, 发生血小板栓塞性疾病的概率比正常人要高, 这可能与患者体内血小板处于活化状态密切相关^[10], 表明UC患者处于明显的血栓前状态^[11], 这种高凝状态及血栓形成以常规检测指标很难检测到^[12], 通过检测凝血激活的某些微量分子标志物可反映UC患者体内高凝状态的形成^[13-16]. 我们检测UC患者凝血、抗凝血及纤溶系统激活的分子标志物显示, 活动期UC患者的血浆GMP-140, vWF, DD, TAT, TM明显高于缓解期UC患者及对照组, 其中以全结肠炎患者各指标升高尤为显著, 提示活动期UC患者处于明显的血栓前状态, 且血栓前状态分子标志物水平与病变范围有密切关系.

vWF及TM作为血管内皮细胞受损的敏感指标, 在内皮细胞损伤时, vWF及TM可升高. vWF及TM的增高有利于血小板在受损内皮细胞局部黏附、聚集, 从而有利于血栓的形成. 本结果显示, 活动期UC患者vWF及TM水平均明显升高, 且病变范围越广泛, 血浆vWF及TM水平增高越明显, 表明内皮细胞损伤在这类患者的凝血系统激活中有重要作用, 且与病变部位大小密切相关. 因此, UC患者处于明显的高凝状态, 对这些患者不应全身应用止血敏, 止血环酸等加重高凝状态和微血栓形成的药

物, 而应用抗凝药物, 可改善患者的病情^[13, 17].

近年来的研究表明, 血小板活化与UC的发病机制密切相关^[18-20], GMP-140作为P选择素家族的重要成员之一, 是体内血小板活化的敏感指标, 与多种炎性细胞的活化和浸润密切相关, 在炎症反应中起重要作用^[21]. 本文结果显示, 活动期UC患者GMP-140水平明显高于缓解期UC患者及对照组, 而在不同病变范围的UC患者中, 随着病变范围的增大, GMP-140的水平也随着增高, 表明活动期UC患者体内血小板异常活化, 而应用P选择素单抗及改善炎症反应的药物对UC具有治疗作用^[21-23]. 血小板活化可释放多种炎性因子, 一方面直接参与炎症反应, 另一方面可活化其他的炎性细胞, 参与炎症反应, 最终导致肠黏膜的损伤^[24], 而损伤范围越广的患者, 这种情况越明显, 研究表明对这类患者进行抗凝治疗更有效^[13, 17, 25]. TAT复合物是凝血酶已生成的指标, 在血栓前状态时TAT含量增高^[26]. 本研究提示血浆TAT水平在活动期UC患者明显高于缓解期患者及对照组, 表明活动期UC患者凝血系统被明显激活, 这可能与UC患者肠系膜微血栓形成密切相关.

DD作为交联纤维蛋白的降解产物, 其水平增高反映凝血酶生成增高和继发性纤溶活性增强. 本结果显示活动期UC患者血浆DD水平明显高于缓解期UC患者及对照组, 且与病变范围呈正相关, 表明活动期UC患者存在继发性纤溶功能亢进的病理生理改变, 这与文献^[27]报道相一致. 作为血管内皮细胞损伤的指标vWF及TM, 凝血酶生成的指标TAT、血小板活化的指标GMP-140以及纤溶系统被激活的指标DD, 在活动期UC患者中均明显高于对照组及缓解期UC患者, 且病变范围越广, 指标升高越明显, 各指标在活动期UC患者中呈正相关, 表明UC患者凝血、抗凝及纤溶系统均被激活, 各指标相互作用引

起肠系膜局部血栓形成. 因此, 有学者认为对活动期 UC 患者进行肝素抗凝治疗很有必要性, 而且没有明显的副作用^[27-29]; 而缓解期 UC 患者各指标也是增高的, 但没有活动期 UC 患者明显, 表明凝血, 纤溶指标升高程度可反映 UC 患者病情的活动程度, 经治疗缓解后, 炎症反应虽然得到一定控制, 但仍高于对照组, 表明对 UC 患者进行维持治疗的重要性^[30-31]. 因此, 检测 UC 患者血栓前状态分子标志物水平不仅对 UC 发病机制的探讨有一定临床意义, 而且对病情的活动程度及疗效评价均有一定参考价值.

4 参考文献

- 1 贺国斌, 欧阳钦, 陈岱云, 李俸媛. 溃疡性结肠炎结肠组织微血栓形成的研究. 中国内镜杂志 2003;9:34-35
- 2 江学良, 秦成勇, 李国庆. 溃疡性结肠炎的其他治疗. 世界华人消化杂志 2000;8:341-342
- 3 Larsen TB, Nielsen JN, Fredholm L, Lund ED, Brandslund I, Munkholm P, Hey H. Platelets and anticoagulant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:92-96
- 4 中华医学会消化病学分会. 对炎症性肠病诊断治疗规范的建议. 中华内科杂志 2001;40:138-141
- 5 Kornbulth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. american college of gastroenterology, practice parameters committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-211
- 6 Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002;8:158-161
- 7 Wu HG, Zhou LB, Shi DR, Liu SM, Liu HR, Zhang BM, Chen HP, Zhang LS. Morphological study on colonic pathology in ulcerative colitis treated by moxibustion. *World J Gastroenterol* 2000;6:861-865
- 8 Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. Plasma matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as biomarkers of ulcerative colitis activity. *World J Gastroenterol* 2003;9:2843-2845
- 9 周婷, 林平, 潘慧, 梅林. 溃疡性结肠炎发病机制及其研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11:1782-1786
- 10 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐风. 抗栓灵含片治疗伴有血小板活化的难治性溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2003;11:1214-1218
- 11 赵金满, 杜绍荣, 傅宝玉. 平均血小板体积与炎症性肠病活动性的关系. 世界华人消化杂志 2002;10:1360-1361
- 12 罗燕军, 于皆平. 炎症性肠病活动性的分子标志物. 世界华人消化杂志 2001;9:698-701
- 13 Jiang XL, Quan QZ, Liu T, Dong XC. Recent advances in research of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:216-218
- 14 Xia B. Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:245-250
- 15 Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol* 2001;7:175-184
- 16 Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:776-781
- 17 王青, 许琳. 溃疡性结肠炎的实验室检查和活动性评估. 世界华人消化杂志 2000;8:336-337
- 18 Dong WG, Liu SP, Zhu HH, Luo HS, Yu JP. Abnormal function of platelets and role of angelica sinensis in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004;10:606-609
- 19 Van Bodegraven AA, Schoorl M, Baak JP, Linskens RK, Bartels PC, Tuynman HA. Hemostatic imbalance in active and quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:487-493
- 20 郭洁, 沈志祥, 谭诗云. 炎症性肠病的活动性指标. 世界华人消化杂志 2001;9:1431-1434
- 21 陈维雄, 陈金联, 达炜, 陈尼维, 朱金水. P 选择素和 ICAM-1 对小鼠溃疡性结肠炎的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:722-724
- 22 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 齐风. 溃疡性结肠炎患者黏附分子的变化意义. 华人消化杂志 1998;6:54-55
- 23 Das KM, Farag SA. Current medical therapy of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2000;6:483-489
- 24 Fagerstam JP, Whiss PA, Strom M, Andersson RG. Expression of platelet P-selectin and detection of soluble P-selectin, NYP and RANTES in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Res* 2000;49:466-472
- 25 江学良. 重视溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗. 世界华人消化杂志 2003;11:1081-1082
- 26 吴方, 王学锋, 曾晓颖, 何清, 璩斌, 焦洁茹, 黄霞萍, 王鸿利. 高凝状态患者止血分子标志物的检测及其临床意义. 上海医学检验杂志 2000;15:180-182
- 27 贺国斌, 欧阳钦. 溃疡性结肠炎的血栓前状态与肝素治疗. 国外医学内科学分册 2000;27:238-241
- 28 Rampton DS. Management of difficult inflammatory bowel disease: where are we now? *World J Gastroenterol* 2000;6:315-323
- 29 韩英, 李世荣. 溃疡性结肠炎治疗的新进展及新策略. 世界华人消化杂志 2000;8:1273-1275
- 30 江学良. 重视溃疡性结肠炎的维持治疗. 世界华人消化杂志 2005;13:1-5
- 31 陈治水, 危北海, 张万岱. 溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案. 世界华人消化杂志 2004;12:2690-2693

编辑 潘伯荣 审读 张海宁