

先天性心脏病合并肺高压患者血循环中 vWF 相关抗原的表达

庄梅¹, 韩国栋², 罗红鹤³, 魏民新³, 伍联近³, 孙培吾³, 张希³

(1. 中山大学附属第一医院保健科, 广东广州 510080; 2. 广州市肿瘤医院, 广东广州 510095;

3. 中山大学附属第一医院心外科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】观察先天性心脏病(先心病)合并肺高压患者血浆 von Willebrand(vWF)相关抗原的表达水平及其与肺动脉压力的相关性。【方法】连续观察左向右分流型先心病 32 例, 按肺动脉收缩压/体循环动脉收缩压比值(p_p/p_s)分肺高压组(PH, 再依轻、中、重分为 PH1 和 PH2 组)和非肺高压组(NPH), 分别为 19 例和 13 例。男 18 例, 女 14 例, 年龄(13 ± 12)岁。选择同期良性胸部疾病手术 13 例为对照组。心内矫治术前采外周静脉、肺动脉和肺静脉血, 以双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血浆 vWF 水平。对照组只检测外周静脉血。【结果】①PH 组血浆 vWF 表达水平(PH1 组 $119\% \pm 22\%$, PH2 组 $148\% \pm 29\%$)明显高于 NPH 组($96\% \pm 22\%$)和对照组($87\% \pm 17\%$)($P < 0.01$)。外周静脉血浆 vWF 表达水平的增高与 p_p/p_s 呈正相关关系($r = 0.754$)。②血循环不同部位的血浆 vWF 表达水平有显著性差异, 其强度沿肺静脉、外周静脉和肺动脉的位置顺序从高而低。【结论】①在无其它干扰因素影响下, 左向右分流型先心病患者的术前外周静脉血浆 vWF 表达与 p_p/p_s 呈正相关关系。②先心病合并肺高压患者血浆 vWF 表达在肺循环明显高于体循环。

关键词: 血管性假血友病因子; 高血压, 肺性; 心脏缺损, 先天性

中图分类号: R541.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)06-0455-03

The Expression of von Willebrand Factor Related Antigen in the Circulation of Patients with Congenital Heart Defect with Pulmonary Hypertension

ZHUANG Mei¹, HAN Guo-dong², LUO Hong-he³, WEI Min-xin³, WU Lian-jin³, SUN Pei-wu³, ZHANG Xi³. (1. Department of Health, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080; 2. Guangzhou Tumors Hospital, Guangzhou 510095, 3. Cardiothoracic Surgery Department, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract 【Objective】To estimate the expression level of von Willebrand Factor related antigen (vWF) in plasma and the relationship with the degree of pulmonary hypertension in patients with congenital heart defects 【Methods】Thirty-two consecutive cases with left-to-right shunt congenital heart defect were involved in this study. They were divided into pulmonary hypertension (PH) group (regrouped PH1 for mild hypertension PH2 for middle or severe hypertension) and non-pulmonary hypertension (NPH) group according to the pre-operative hemodynamic parameter p_p/p_s (systolic pulmonary arterial pressure p_p , systemic systolic blood pressure p_s). There were 19 cases in PH group and 13 in NPH group with totally 18 in male and 14 in female. The mean age was (13 ± 12) years. At the same time, 13 patients suffering from benign thoracic surgical disease without heart-lung problem were included in the study as a control group. Pre-operative peripheral venous blood sample, pulmonary artery blood sample and pulmonary vein blood sample were taken at the time just before the intra-cardiac correction. Only peripheral vein blood sample was collected in the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used for assessing the expression of vWF in the plasma 【Results】①The expression level of vWF was significantly higher in PH group than that in NPH group and control group ($P < 0.01$), with PH1 group in $119\% \pm 22\%$, PH2 group in $148\% \pm 29\%$, NPH group in $96\% \pm 22\%$ and the control group in $87\% \pm 17\%$. There was a positive relationship ($r = 0.754$) between the expression of vWF in the peripheral venous plasma and p_p/p_s . ②There was a significant vWF expression difference among the blood sample from different circulation places. The vWF expression concentration in the blood samples went down in a sequence of pulmonary venous plasma, peripheral venous plasma and pulmonary arterial plasma 【Conclusion】①A positive relationship between vWF expression in the pre-operative peripheral venous plasma with the hemodynamic parameter p_p/p_s is found in patients suffering from the left-to-right shunt congenital heart defect in the circumstances without interfering factors. ②The expression of vWF in pulmonary circulation is higher than that in systemic circulation of patients with the left-to-right shunt congenital heart defect.

Key words: angio-pseudohemophilia agent; hypertension, pulmonary; cardiac defect, congenital

收稿日期: 2002-04-15

基金项目: 广东省科委自然科学基金资助项目(970047)

作者简介: 庄梅(1965-), 女, 广东汕头人, 主治医师; 罗红鹤, 教授, 课题负责人。

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是先天性心脏病(congenital heart defect, CHD, 下称先心病)常见的并发症,其程度直接影响患者的手术预后。肺血管内皮细胞(endothelial cell, EC)在PH的发生和发展过程中起重要的作用, von Willebrand 因子(vWF)是血管 EC 受损的重要指标,它在血循环中表达水平的强弱反映了血管 EC 受损及血小板激活的情况。作者检测一组先心病患者不同部位血循环中 vWF 的表达水平,观察分析其与肺动脉高压的相关性。

1 材料与方 法

1.1 对 象

连续选取左向右分流型 CHD 患者 32 例。男 18 例,女 14 例,年龄(13±12)岁(0.45~58 岁)。全部病例均经过体格检查、心电图、胸部正侧位 X 线片、彩色多普勒超声显像和心导管等检查确诊,手术前无服用抗凝/促凝血药物史、无吸烟史,无高血压、冠心病、血液病、糖尿病、结缔组织病及恶性肿瘤,肝肾功能正常。按手术前心导管检查的肺动脉收缩压/体循环收缩压比值(p_p/p_s)分为肺高压(PH)组和非肺高压(NPH)组。其中 PH 组 19 例, NPH 组 13 例。将 PH 组再分为轻度肺高压组(PH1)和中重度高压组(PH2)。NPH 组($p_p/p_s < 0.25$)13 例,年龄(15±10)岁。PH1 组($0.25 \leq p_p/p_s < 0.45$)7 例,年龄(19±19)岁;PH2 组($p_p/p_s \geq 0.45$)12 例,年龄(20±16)岁。病种:房间隔缺损(ASD)5 例,室间隔缺损(VSD)13 例,房室间隔缺损(AVSD)1 例。同期,连续选择 13 例无心肺疾病或恶性肿瘤的良性胸部疾病手术病人为对照组,男 8 例,女 5 例,年龄(21±14)岁(1~57 岁)。其中胸腺疾病 5 例,良性纵隔肿瘤 5 例,先天性支气管囊肿 1 例,食管贲门失弛缓 1 例和外伤性膈疝 1 例。对照组与各组的年龄无显著性差异($P > 0.05$)。

1.2 方 法

PH 组和 NPH 组患者在心内矫治手术体外循环转流前抽取外周静脉血、肺动脉血和肺静脉血作血浆 vWF 表达水平检测。对照组在手术前抽取外周静脉血检测血浆 vWF 水平。vWF 水平检测采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)和按检测药盒说明书进行。根据各标准点测得值对 vWF 标准血浆稀释度在双对数坐标纸上作标准曲线,待测血浆样品 vWF 水平检测后从标准曲线上查出将该检测血

样品 vWF 水平,以百分比(%)表示。

1.3 数 据 处 理

定量资料采用组间 t 检验和相关和回归分析,以 $P < 0.05$ 为检验水准。

2 结 果

2.1 手术前外周静脉血浆 vWF 表达水平

各组手术前外周静脉血浆 vWF 检测结果:对照组(87%±17%)与 NPH 组(96%±22%)之间血浆 vWF 表达水平无显著性差异($P > 0.05$)。PH 组 vWF 水平显著高于 NPH 组和对照组($P < 0.05$)。而且,PH2 组(148%±29%)vWF 表达水平显著高于 PH1 组(119%±22%)($P < 0.05$)。散点图显示,手术前外周静脉血浆 vWF 表达水平与 p_p/p_s 之间存在正相关关系, $r = 0.754$ ($\nu = 30$, $P < 0.01$)。回归方程为: $\hat{y} = -0.137 + 4.378 \times 10^{-3}x$, 回归系数检验 t 值 = 6.30, $P < 0.01$ 。(x : 手术前外周静脉血浆 vWF 水平, y : p_p/p_s)。

2.2 手术前外周静脉、肺动脉、肺静脉血浆 vWF 表达水平的比较

手术前外周静脉、肺动脉、肺静脉血浆 vWF 表达水平的检测结果与比较见表 1。各组不同循环部位血浆 vWF 水平有显著性的差异, vWF 表达水平强度沿肺静脉、外周静脉、肺动脉从高降低。

表 1 手术前外周静脉、肺动脉、肺静脉血浆 vWF 表达水平比较

Table 1 Comparison of pre-operative plasma vWF expression in peripheral vein, pulmonary artery and pulmonary vein ($\bar{x} \pm s$, %)

Group	No.	VWF expression (%)		
		Peripheral vein	Pulmonary artery	Pulmonary vein
NPH	13	96±22	91±17	107±19 ²⁾
PH1	7	119±22	96±23	146±35 ¹⁾
PH2	12	148±29	124±28 ¹⁾	153±28 ^{1),2)}

1) Compare with peripheral vein; $P < 0.01$, 2) Compare with pulmonary artery; $P < 0.05$

3 讨 论

采用无创或微创方法监测和评价左向右分流型先心病(CHD)合并肺高压(PH),尤其是合并中重度以上 PH 病例的肺血管病变的程度和预后,一直是临床关注的问题。目前, vWF 在 PH 发生、发展过程中的作用尚不清楚。

3.1 手术前外周静脉血浆vWF表达水平与 p_p/p_s 变化的相关性

血循环中的vWF主要由血管EC产生^[1],vWF在血浆中的异常表达反映了血管EC的功能状态。有研究表明,PH患者血浆的vWF表达水平升高^[2]。Penny等^[3-4]认为血浆vWF表达水平与肺循环血流动力学指标有相关性。Schultze的动物实验结果却提示血浆vWF表达水平未能反映肺动脉压力。Blann等^[1]认为,血浆vWF水平受多种因素的影响,如动脉粥样硬化、高血压、糖尿病、结缔组织病、吸烟和肿瘤等因素均可使血浆vWF水平升高。本组研究在无上述影响因素的条件下,对临床CHD手术病例进行外周静脉血浆vWF表达水平与肺循环血流动力学指标的相关性进行观察。结果发现,无PH的CHD与非心肺疾病的对照组手术前外周静脉血vWF的表达水平差异无显著性。但是,CHD合并PH者手术前外周静脉血vWF表达水平显著升高。而且,随着肺动脉压力(p_p/p_s)的升高,vWF在血浆的表达水平也增高。手术前外周静脉血浆vWF表达水平与 p_p/p_s 之间存在正相关关系。其原因可能包括:①左向右分流型CHD患者肺循环血流量增加和肺动脉压力升高,肺血管EC在剪切应力作用下受损,细胞膜电位发生改变,离子通道开放,细胞浆内钙浓度发生改变,激活腺苷酸环化酶,通过第二信使环腺苷酸(cAMP)、环鸟苷酸(cGMP)激活蛋白激酶和磷酸化反应,改变了vWF的基因表达,使vWF合成和释放增加^[5]。②在PH状态下,vWF结构发生变化。高分子多聚体减少,分子较小的多聚体和二聚体在血浆的浓度增加。后者在血循环中的被清除速度较慢。③vWF血浆水平的升高与肺循环血流动力学的改变是由同一因素调节而增加,如儿茶酚胺或血管加压素等的上升^[6]。

3.2 循环系统中不同部位vWF表达水平差异的意义

Hassell等^[7]认为PH状态下的血浆vWF表达水平升高、血小板活性增强及其活性时间缩短等凝血相关改变在介导血小板于血管内皮下黏附、聚集和原位血栓的形成中,vWF起着关键作用。但是,vWF表达水平的异常改变及其代谢途径并未清楚。vWF表达水平以肺静脉血浆为最高,外周静脉血浆次之,肺动脉血最低。随肺动脉高压的加重,上述各部位血浆vWF水平的差异增大。Uren等^[8]认为,先心病的左向右分流使肺血流量和压力

增加,肺血管EC受损伤,vWF合成和释放增加,肺循环处于vWF的高表达状态。因此,肺静脉血浆vWF表达水平明显较高。此时,体循环血管EC无明显损伤。增高的vWF主要来源于肺循环。随着血液动力学的异常,血小板被激活和EC损害,可能激活一种能分离和降解大分子vWF的蛋白酶^[9],在体循环中,大分子vWF片断逐渐被血液中内皮细胞源性的蛋白酶降解、清除,这可能是血浆vWF的表达水平沿肺静脉→外周静脉→肺动脉途径呈下降趋势的可能原因。罗红鹤等^[10]认为,左向右分流型CHD患者血循环异常增高的vWF可能源于肺循环,肺循环血液处于高凝状态,促进了广泛的肺小动脉继发性病变^[10]。CHD并PH患者手术前外周静脉血浆vWF表达水平与血流动力学指标 p_p/p_s 之间存在正相关关系,在一定程度上可以反映左向右分流型CHD患者的肺高压的变化。左向右分流型CHD患者的肺循环vWF处于高表达状态。

参考文献:

- [1] Blann A D, Taberner D A. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: Dose it exist[J] ? Br J Haematol, 1995, 90(2): 244.
- [2] Lopes A A, Maeda N Y, Bylowski S P. von Willebrand factor and pulmonary endothelial dysfunction. Prognostic implication [J] . Arq Bras Cardiol 1998, 70(3): 141.
- [3] Ramos J C, Maeda N Y, Lopes A A. Decreased biological activity is related to abnormal multimeric structure of von Willebrand factor in pulmonary hypertension[J] . Braz J Med Biol Res, 1995, 28(8): 853.
- [4] Schultze A E, Emis J J, Roth R A. Cellular fibronectin and von Willebrand factor concentrations in plasma of rats treated with monocrotaline pyrrole[J] . Biochem Pharmacol 1996, 51(2): 187.
- [5] Ruggeri Z M. Structure and function of von Willebrand factor [J] . Thromb Haemost, 1999, 82(2): 576.
- [6] Penny W F, Weinstein M, Salzman E W, et al. Correlation of circulation von Willebrand factor levels with cardiovascular hemodynamics[J] . Circulation, 1991, 83(5): 1630.
- [7] Hassell K L. Altered hemostasis in pulmonary hypertension[J] . Blood Coagul Fibrinolysis, 1998, 9(2): 107.
- [8] Uren N G, Ludman P F, Crade T. Response of pulmonary circulation to acetylcholine, calcitonin gene related peptide substance P and oral nicardipine in patients with primary pulmonary hypertension[J] . J Am Coll Cardiol, 1992, 19(4): 835.
- [9] Lopes A A, Maeda N Y. Abnormal degradation of von Willebrand factor main subunit in pulmonary hypertension[J] . Eur Respir J, 1995, 8(4): 530.
- [10] 罗红鹤,魏民新,孙培吾,等.先天性心脏病并肺动脉高压症肺动脉数量与手术早期结果的关系[J] . 中山医科大学学报, 1997, 18(4): 292.

(编辑 刘清海)