

· 论 著 ·

凝血酶激活的纤溶抑制物与冠心病关系研究

赵梦男¹, 田沛茹², 邱莉³, 李雨宁¹, 王晓楠¹, 易博禹¹, 时景璞¹

1. 中国医科大学附属第一医院临床流行病学与循证医学教研室, 辽宁 沈阳 110001;

2. 赤峰市医院慢病管理中心; 3. 抚顺市中心医院

摘要: **目的** 分析凝血酶激活的纤溶抑制物 (TAFI) 水平与冠心病的关系, 为防制冠心病提供依据。**方法** 选取辽宁省抚顺市中心医院住院治疗的冠心病患者为病例组, 选取该院同期住院的非冠心病患者为对照组, 收集研究对象的人口学信息和 TAFI、血脂、血糖等实验室检测资料, 采用 Logistic 回归模型分析 TAFI 水平与冠心病的关系。**结果** 纳入病例组和对照组各 222 例, 年龄中位数分别为 62 岁和 57 岁。冠心病临床类型为稳定型心绞痛 100 例, 不稳定型心绞痛 44 例, 急性心肌梗死 78 例。多因素 Logistic 回归分析结果显示, TAFI > 22.88 $\mu\text{g/mL}$ (对照组 TAFI 浓度的第 75 百分位数) 与冠心病患病存在统计学关联 ($OR=1.619$, $95\%CI: 1.011\sim 2.593$); TAFI > 22.88 $\mu\text{g/mL}$ 与不稳定型心绞痛 ($OR=2.917$, $95\%CI: 1.433\sim 5.939$)、急性心肌梗死 ($OR=2.626$, $95\%CI: 1.007\sim 6.847$) 存在统计学关联。**结论** 高水平 TAFI 与不稳定型心绞痛和急性心肌梗死有关。

关键词: 凝血酶激活的纤溶抑制物; 冠心病; 病例对照研究

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2020) 12-1208-05

The relationship between thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and coronary heart disease

ZHAO Mengnan*, TIAN Peiru, QIU Li, LI Yuning, WANG Xiaonan, YI Boyu, SHI Jingpu

*Department of Clinical Epidemiology and Evidence-based Medicine, The First Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and coronary heart disease (CHD), and to provide evidence for the prevention of CHD. **Methods** The patients with CHD in Fushun Central Hospital in Liaoning Province were selected as the case group, the patients without CHD in the same hospital and period were selected as the control group. The demographic information and clinical examination results (serum TAFI, lipid, glucose, etc.) were collected to analyze the association between TAFI and CHD by logistic regression models. The multivariate logistic regression analysis was used to explore the relationship between TAFI and CHD. **Results** There were 222 cases, including 100 cases of stable angina, 44 cases of unstable angina and 78 cases of acute myocardial infarction, and 222 controls. The median ages of cases and controls were 62 and 57 years old. The results of multivariate logistic regression analysis showed that serum TAFI > 22.88 $\mu\text{g/mL}$ (P_{75} of controls) was associated with the risk of CHD ($OR=1.619$, $95\%CI: 1.011\sim 2.593$), unstable angina ($OR=2.917$, $95\%CI: 1.433\sim 5.939$) and acute myocardial infarction ($OR=2.626$, $95\%CI: 1.007\sim 6.847$). **Conclusion** The high level of TAFI is related to CHD, unstable angina and acute myocardial infarction.

Keywords: thrombin activatable fibrinolysis inhibitor; coronary heart disease; case-control study

2018 年中国冠心病患者约为 1 100 万, 患病率和死亡率处于上升趋势^[1]。吸烟、血脂异常和高血

压是常见的冠心病危险因素, 近年来有研究发现凝血酶激活的纤溶抑制物 (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI) 与冠状动脉粥样硬化的炎症和进展存在一定关联^[2]。TAFI 是一种主要以酶原形式存在的纤维蛋白溶解抑制剂, 在凝血与纤溶系统中发挥

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2020.12.005

作者简介: 赵梦男, 硕士在读

通信作者: 时景璞, E-mail: sjp562013@126.com

着重要的调节作用^[3],凝血与纤溶系统的不平衡对冠心病的发生发展具有一定作用,有研究认为可能是冠心病的独立危险因素^[4]。但是 TAFI 水平与冠心病风险程度之间的关系尚存争议^[5]。采用病例对照研究方法分析血清 TAFI 水平与冠心病的关系,为防制冠心病提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选取辽宁省抚顺市中心医院住院治疗的冠心病患者为病例组。纳入标准:(1)根据《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[6]《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[7]和《非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南(2016)》^[8]诊断为冠心病,且冠心病临床类型明确;(2)冠心病诊断为 2018 年 4 月—2019 年 9 月。排除标准:患肝、肾、血液系统疾病或其他心血管疾病。采用频数匹配法选取该院同期住院的非冠心病患者为对照组,排除肝、肾、血液系统疾病,冠心病或其他心血管疾病患者。本研究通过中国医科大学附属第一医院医学科学研究伦理委员会审查(科伦审〔2019〕287号)。

1.2 方法 通过医院的病案信息管理系统收集研究对象性别、年龄、民族、职业、吸烟、饮酒和体质指数(BMI)等信息。采集血样,采用美国贝克曼库尔特公司生产的 AU5800 生化分析仪测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血糖(GLU)、血钠(Na)、血钾(K)、血尿酸(UA)和肌酸激酶(CK)等生化指标。采用美国贝克曼库尔特公司生产的 AU480 全自动生化分析仪和辽宁迈迪生物科技有限公司的 TAFI 定量检测试剂盒测定 TAFI(免疫比浊法)^[9]。以大于对照组血清 TAFI 浓度的第 75 百分位数定义为高 TAFI 水平。

1.3 统计分析 采用 EpiData 3.1 软件双录入建立数据库,采用 SPSS 23.0 软件统计分析。定量资料采用中位数和四分位数间距 [$M(Q_R)$] 描述,定性资料采用相对数描述,冠心病及其不同临床类型患病影响因素分析采用 Logistic 回归模型。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 病例组 222 例,年龄最小 35 岁,最大 88 岁, $M(Q_R)$ 为 62(11) 岁,男性 145 例,占 65.32%;对照组 222 例,年龄最小 33 岁,最大 87 岁, $M(Q_R)$ 为 57(12) 岁,男性 112 例,占 50.45%。冠心病临床类型中,稳定型心绞痛 100

例,年龄最小 46 岁,最大 79 岁, $M(Q_R)$ 为 64(9) 岁,男性 57 例,占 57.00%;不稳定型心绞痛 44 例,年龄最小 40 岁,最大 81 岁, $M(Q_R)$ 为 61(10) 岁,男性 29 例,占 65.91%;急性心肌梗死 78 例,年龄最小 35 岁,最大 88 岁, $M(Q_R)$ 为 60(15) 岁,男性 59 例,占 75.64%。

2.2 冠心病与 TAFI 水平的 Logistic 回归分析 以是否患有冠心病为应变量(0=对照组,1=病例组)进行单因素 Logistic 回归分析,结果显示,性别、年龄、职业、吸烟、饮酒、BMI、TG、GLU、K、CK、TAFI 均与冠心病患病存在统计学关联 ($P<0.05$),见表 1。以单因素分析结果 $P<0.05$ 的变量为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,高 TAFI ($>22.88 \mu\text{g/mL}$) 与冠心病患病存在统计学关联,见表 2。

表 1 冠心病影响因素的单因素 Logistic 回归分析

变量	病例组 [n (%)]	对照组 [n (%)]	OR 值	95%CI	P 值
性别					
女	77 (34.68)	110 (49.55)	1.000		
男	145 (65.32)	112 (50.45)	1.849	1.263~2.709	0.002
年龄(岁)					
≤60	94 (42.34)	147 (66.22)	1.000		
>60	128 (57.66)	75 (33.78)	2.669	1.816~3.922	<0.001
职业					
其他	75 (33.78)	110 (49.55)	1.000		
离退休人员	147 (66.22)	112 (50.45)	1.925	1.313~2.823	0.001
吸烟					
否	139 (62.61)	182 (81.98)	1.000		
是	83 (37.39)	40 (18.02)	2.717	1.755~4.206	<0.001
饮酒					
否	146 (65.77)	181 (81.53)	1.000		
是	76 (34.23)	41 (18.47)	2.298	1.483~3.561	<0.001
BMI (kg/m ²)					
<24.00	84 (37.84)	111 (50.00)	1.000		
≥24.00	138 (62.16)	111 (50.00)	1.643	1.126~2.397	0.010
TG (mmol/L) ^a					
<1.89	153 (69.23)	183 (82.43)	1.000		
≥1.89	68 (30.77)	39 (17.57)	2.085	1.332~3.266	0.001
GLU (mmol/L) ^a					
<6.11	142 (64.25)	175 (78.83)	1.000		
≥6.11	79 (35.75)	47 (21.17)	2.071	1.356~3.164	0.001
K (mmol/L) ^a					
<4.03	132 (59.73)	109 (49.10)	1.000		
≥4.03	89 (40.27)	113 (50.90)	0.650	0.446~0.947	0.025

表 1 (续)

变量	病例组 [n (%)]	对照组 [n (%)]	OR值	95%CI	P值
CK (U/L) ^a					
< 196	151 (68.33)	190 (85.59)	1.000		
≥196	70 (31.67)	32 (14.41)	2.752	1.721~4.402	<0.001
TAFI (μg/mL)					
≤22.88	139 (62.61)	167 (75.23)	1.000		
> 22.88	83 (37.39)	55 (24.77)	1.813	1.205~2.728	0.004

注: a表示数据存在缺失。

2.3 不同临床类型冠心病与 TAFI 水平的 Logistic 回归分析

分别以是否患有稳定型心绞痛、不稳定型心

绞痛和急性心肌梗死作为应变量 (0=对照组, 1=病例组) 进行单因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 年龄、职业、TG、Na 和 CK 均与稳定型心绞痛患病存在统计学关联 ($P<0.05$); 年龄、职业、吸烟、BMI、TG、GLU 和 TAFI 均与不稳定型心绞痛患病存在统计学关联 ($P<0.05$); 性别、年龄、吸烟、饮酒、BMI、TG、GLU、K、CK 和 TAFI 均与急性心肌梗死患病存在统计学关联 ($P<0.05$), 见表 3。分别以各临床类型冠心病单因素分析结果 $P<0.05$ 的变量为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 高 TAFI ($> 22.88 \mu\text{g/mL}$) 与不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患病存在统计学关联, 见表 4。

表 2 冠心病患病影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	参照组	β	$s_{\bar{x}}$	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
TAFI (μg/mL)							
> 22.88	≤22.88	0.482	0.240	4.020	0.045	1.619	1.011~2.593
常量		-1.884	0.307	37.558	<0.001		

表 3 不同临床类型冠心病患病影响因素的单因素 Logistic 回归分析

变量	稳定型心绞痛				不稳定型心绞痛				急性心肌梗死			
	例数 [n(%)]	OR值	95%CI	P值	例数 [n(%)]	OR值	95%CI	P值	例数 [n(%)]	OR值	95%CI	P值
性别												
女	43 (43.00)	1.000			15 (34.09)	1.000			19 (24.36)	1.000		
男	57 (57.00)	1.302	0.809~2.094	0.277	29 (65.91)	1.899	0.965~3.735	0.063	59 (75.64)	3.050	1.707~5.448	<0.001
年龄 (岁)												
≤60	32 (32.00)	1.000			21 (47.73)	1.000			41 (52.56)	1.000		
> 60	68 (68.00)	4.165	2.516~6.894	<0.001	23 (52.27)	2.147	1.117~4.127	0.022	37 (47.44)	1.769	1.047~2.988	0.033
职业												
其他	25 (25.00)	1.000			14 (31.82)	1.000			36 (46.15)	1.000		
离退休人员	75 (75.00)	2.946	1.746~4.974	<0.001	30 (68.18)	2.105	1.059~4.182	0.034	42 (53.85)	1.146	0.683~1.922	0.266
吸烟												
否	75 (75.00)	1.000			30 (68.18)	1.000			34 (43.59)	1.000		
是	25 (25.00)	1.517	0.860~2.675	0.150	14 (31.82)	2.123	1.033~4.366	0.041	44 (56.41)	5.888	3.352~10.344	<0.001
饮酒												
否	77 (77.00)	1.000			31 (70.45)	1.000			38 (48.72)	1.000		
是	23 (23.00)	1.319	0.741~2.346	0.347	13 (29.55)	1.851	0.891~3.845	0.099	40 (51.28)	4.647	2.658~8.124	<0.001
BMI (kg/m ²)												
< 24.00	44 (44.00)	1.000			13 (29.55)	1.000			27 (34.62)	1.000		
≥24.00	56 (56.00)	1.273	0.792~2.045	0.319	31 (70.45)	2.385	1.185~4.979	0.015	51 (65.38)	1.889	1.106~3.227	0.020
TG (mmol/L) ^a												
< 1.89	70 (70.00)	1.000			28 (65.12)	1.000			55 (70.51)	1.000		
≥1.89	30 (30.00)	2.011	1.160~3.485	0.013	15 (34.88)	2.514	1.228~5.144	0.012	23 (29.49)	1.962	1.080~3.565	0.027

表 3 (续)

变量	稳定型心绞痛				不稳定型心绞痛				急性心肌梗死			
	例数 [n(%)]	OR值	95%CI	P值	例数 [n(%)]	OR值	95%CI	P值	例数 [n(%)]	OR值	95%CI	P值
GLU (mmol/L) ^a												
< 6.11	75 (75.00)	1.000			26 (60.47)	1.000			41 (52.56)	1.000		
≥6.11	25 (25.00)	1.241	0.712~2.163	0.446	17 (39.53)	2.435	1.220~4.858	0.012	37 (47.44)	3.360	1.941~5.817	<0.001
Na (mmol/L) ^a												
< 139	22 (22.00)	1.000			11 (25.58)	1.000			33 (42.31)	1.000		
≥139	78 (78.00)	2.117	1.227~3.654	0.007	32 (74.42)	1.737	0.831~3.630	0.142	45 (57.69)	0.814	0.482~1.377	0.443
K (mmol/L) ^a												
< 4.03	55 (55.00)	1.000			25 (58.14)	1.000			52 (66.67)	1.000		
≥4.03	45 (45.00)	0.789	0.491~1.268	0.327	18 (41.86)	0.695	0.359~1.344	0.279	26 (33.33)	0.482	0.281~0.827	0.008
CK (U/L) ^a												
< 196	98 (98.00)	1.000			43 (97.73)	1.000			10 (12.99)	1.000		
≥196	2 (2.00)	0.121	0.028~0.516	0.004	1 (2.27)	0.138	0.018~1.038	0.054	67 (87.01)	39.781	18.554~85.295	<0.001
TAFI (μg/mL)												
≤22.88	71 (71.00)	1.000			23 (52.27)	1.000			45 (57.69)	1.000		
> 22.88	29 (29.00)	1.240	0.731~2.104	0.425	21 (47.73)	2.772	1.425~5.393	0.003	33 (42.31)	2.227	1.294~3.832	0.004

注: a表示数据存在缺失。

表 4 不同临床类型冠心病患病影响因素的多因素 Logistic 回归分析

应变量	自变量	参照组	β	s _{x̄}	Wald χ ² 值	P值	OR值	95%CI
不稳定型心绞痛	TAFI (μg/mL)							
	> 22.88	≤22.88	1.071	0.363	8.710	0.003	2.917	1.433 ~ 5.939
	常量		-3.572	0.508	49.512	<0.001		
急性心肌梗死	TAFI (μg/mL)							
	> 22.88	≤22.88	0.966	0.489	3.901	0.048	2.626	1.007 ~ 6.847
	常量		-5.295	0.665	63.392	<0.001		

3 讨论

研究结果显示,高 TAFI 水平可能增加冠心病、不稳定型心绞痛和急性心肌梗死的患病风险。这可能与冠状动脉内的慢性炎症和血栓形成有关。冠心病是冠状动脉粥样硬化导致的病理改变,是在多种危险因素作用下形成的,当冠状动脉内皮细胞损伤,血小板黏附并聚集形成血栓和突出于管腔的粥样斑块,会导致管腔狭窄、血流受阻及心肌缺血缺氧, TAFI 在此过程中可能起到关键作用^[10]。TAFI 作为一种纤维蛋白溶解抑制剂,在凝血平衡和纤溶系统中具有重要的调节作用^[1-2],它可由凝血酶、纤溶酶或凝血酶-血栓调节蛋白复合物等物质激活,活化的 TAFI 通过去除部分降解的纤维蛋白羧基末端的赖氨酸残基来减弱纤维蛋白凝块的溶解活性,从而抑制纤维蛋白溶

解^[11]。因此, TAFI 的增加导致血栓性疾病的形成,很可能是血栓性疾病的新危险因素。TAFI 还具有广泛的抗炎特性^[12],其水平与急性期反应物相关。炎症可促进高凝状态,血栓形成中的物质也可引起炎症,且炎症过程在斑块破裂、加速血栓形成等方面起到重要作用^[13]。

本研究并未发现稳定型心绞痛与 TAFI 水平之间存在关联,推测 TAFI 水平与冠心病关系的争议可能是各研究的冠心病临床类型构成不同导致的。有研究发现,血浆 TAFI 水平高于对照组^[14],心绞痛和心肌梗死患者的血浆 TAFI 水平高于对照组^[15-16],与本研究结果一致;但是也有研究发现冠心病患者的血浆 TAFI 浓度与对照组比较显著降低^[17]。对冠心病患者 TAFI 水平产生争议大致有以下原因:一是受 TAFI 基因的多态性影响;二是因为不同研究中患者的特征

调查和采血时间不同^[18]；三是可能与检测 TAFI 的形式与方法不同有关；四是可能与地区和人种的差异有关^[5]。

冠心病已成为严重危害全民健康的疾病，具有高死亡率和高致残率，寻找协助早期诊断和检测冠心病的手段显得十分重要。本研究发现高浓度的血清 TAFI 水平可能是冠心病的危险因素，并在不同临床类型冠心病中的关联强度表现出非一致性，血清 TAFI 有望成为辅助诊断冠心病的生物标志物。但因本研究纳入的冠心病为现患病例，易发生奈曼偏倚；同时因本研究为病例对照研究，在判断血清 TAFI 水平与冠心病发生的因果联系上存在一定局限性。

参考文献

- [1] 胡盛寿, 杨跃进, 郑哲, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34 (3): 209-220.
- [2] YILDIRIM M N, SELCOKI Y, UYSAL S, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: its role in slow coronary flow [J]. Herz, 2014, 39 (8): 993-1000.
- [3] BRIDGE K I, BOLLEN L, ZHONG J, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in human abdominal aortic aneurysm disease [J]. J Thromb Haemost, 2017, 15 (11): 2218-2225.
- [4] PLUG T, MEIJERS J C. Structure-function relationships in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor [J]. J Thromb Haemost, 2016, 14 (4): 633-644.
- [5] 江明华, 吴连拼, 陶红群, 等. 汉族人凝血酶活化的纤溶抑制物编码区的基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病相关性研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30 (9): 1017-1022.
- [6] 中华医学会心血管病学分会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (3): 195-206.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43 (5): 380-393.
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 (2016) [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45 (5): 359-376.
- [9] DAI H X, SHI J P, HE Q, et al. Dose-response relationship between thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and stroke: a Chinese case-control study [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 4376-4381.
- [10] SCHROEDER V, CHATTERJEE T, MEHTA H, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels in patients with coronary artery disease investigated by angiography [J]. Thromb Haemost, 2008, 88 (7): 1020-1025.
- [11] BOFFA M B, NESHEIM M E, KOSCHINSKY M L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): molecular genetics of an emerging potential risk factor for thrombotic disorders [J]. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord, 2001, 1 (2): 59-74.
- [12] LEUNG L L, MYLES T, NISHIMURA T, et al. Regulation of tissue inflammation by thrombin-activatable carboxypeptidase B (or TAFI) [J]. Mol Immunol, 2008, 45 (16): 4080-4083.
- [13] 吴连拼, 江明华, 黄明远, 等. 急性冠脉综合征患者 pentraxin-3 与凝血酶活化的纤溶抑制物的变化 [J]. 心脑血管病防治, 2012, 12 (6): 447-448.
- [14] DE BRUIJNE E L E, GILS A, GUIMARÃES A H C, et al. The role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in arterial thrombosis at a young age: the ATTAC study [J]. J Thromb Haemost, 2009, 7 (6): 919-927.
- [15] 梁红英, 邝开安, 张淑玲. 心肌梗死患者凝血酶激活纤溶抑制物与纤维蛋白原的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19 (1): 83.
- [16] 张铭朋, 刘向群, 许玲, 等. 老年不稳定性心绞痛患者血浆凝血酶激活纤溶抑制物的变化及低分子量肝素的治疗作用 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27 (17): 1688-1690.
- [17] 李桂艳, 李萍, 贾明利, 等. 凝血酶激活纤溶抑制物散射比浊法检测结果临床应用评估 [J]. 临床军医杂志, 2016, 44 (10): 1059-1061.
- [18] PAOLA C A, ANTONUCCI E, LIOTTA A A, et al. TAFI activity and antigen plasma levels are not increased in acute coronary artery disease patients admitted to a coronary care unit [J]. Thromb Res, 2006, 118 (4): 495-500.

收稿日期: 2020-07-15 修回日期: 2020-08-29 本文编辑: 徐文璐