

关节置换围术期患者血浆内皮细胞蛋白 C 受体和血栓调节蛋白水平变化分析*

赵慧茹^a, 王 聪^b, 苏 玉^a, 张会英^a

(北京积水潭医院 a. 检验科; b. 急诊科, 北京 100035)

摘要:目的 评估血浆内皮细胞蛋白 C 受体(endothelial cell protein C receptor, EPCR)和血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)在人工关节置换术围术期的水平变化。方法 119 例(男 32 例,女 87 例,年龄 57.75±12.04 岁)于 2015 年 3~6 月间在北京积水潭医院矫形骨科接受全膝关节置换术和全髋关节置换术的患者,观察其在术前、术后第 1 天和第 3 天血浆内皮细胞 EPCR 和 TM 的浓度变化。结果 ①血浆 EPCR 浓度术后第 1 天与术前相比减低 40.34%,术后第 3 天与术前相比减低 49.45%,术后第 3 天与术后第 1 天相比减低 15.26%,差异均具有统计学意义($F=5.63$, 均 $P<0.05$);②血浆 TM 浓度术后第 1 天与术前相比减低 12.77%,术后第 3 天与术前相比减低 40.53%,术后第 3 天与术后第 1 天相比减低 31.83%,差异均具有统计学意义($F=7.87$, 均 $P<0.05$)。结论 关节置换术后 3 天内 EPCR 和 TM 水平进行性减低。

关键词:内皮细胞蛋白 C 受体;血栓调节蛋白;关节置换术

中图分类号:R687.4;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)02-125-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.02.035

Analysis of Changes in Plasma Endothelial Protein C Receptor and Thrombomodulin Level in Patients with Joint Replacement During Perioperative Period

ZHAO Hui-ru^a, WANG Cong^b, SU Yu^a, ZHANG Hui-ying^a (a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Emergency, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

Abstract: Objective To evaluate the level of plasma endothelial cell protein C receptor (EPCR) and thrombomodulin (TM) in the perioperative period of artificial joint replacement. **Methods** 119 patients (male 32, female 87, age distribution 57.75±12.04) who underwent total knee replacement and total hip arthroplasty from March to June 2015 in Department of Orthopedics of Beijing Jishuitan Hospital were selected. The levels of plasma endothelial cell EPCR and TM were compared before and after operation for 1 and 3 days. **Results** ①The concentration of plasma EPCR on the first day after surgery was reduced by 40.34% compared with preoperative, and on the third day after surgery reduced by 49.45% compared with preoperative, and on the third day after surgery was reduced by 15.26% compared with the first day after surgery. The differences were all statistically significant ($F=5.63$, $P<0.05$). ②The concentration of plasma TM on the first day after surgery was reduced by 12.77% compared with preoperative, and on the third day after surgery reduced by 40.53% compared with preoperative, and on the third day after surgery was reduced by 31.83% compared with the first day after surgery. The differences were all statistically significant ($F=7.87$, $P<0.05$). **Conclusion** The concentration of EPCR and TM were progressively reduced within 3 days after arthroplasty.

Keywords: endothelial cell protein C receptor; thrombomodulin; joint replacement

血管内皮细胞在生理状态下最基本的功能是抗血栓形成,以保证血液流动性与循环管道通畅性,其中血管内皮细胞分泌内皮细胞蛋白 C 受体(endothelial cell protein C receptor, EPCR)和血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)在内皮细胞的抗栓功能中承担重要的作用。人工关节置换术后较常见的并发症是下肢深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT),在未采取有效预防措施的情况下,关节置换术后 DVT 的发生率为 41%~85%,

严重时可发生肺栓塞而影响患者生命^[1]。血管内皮细胞损伤或活化被认为是血栓形成的首要因素,血管内皮细胞可合成和释放多种活性物质,这些物质相互拮抗使血管内皮细胞的抗血栓与促血栓作用保持动态平衡,而当这些活性物质的表达发生异常,会使抗血栓与促血栓作用失衡,若同时有血流和(或)血液成分的改变,可导致血栓形成。因此,分析血管内皮细胞释放的活性物质的含量变化一直是研究诊断血栓性疾病的重要途径。本研究旨

* 作者简介:赵慧茹(1979—),女,硕士,主治医师,研究方向:出凝血疾病的实验室诊断及骨髓细胞形态学, E-mail: zhrjst@163.com。
通讯作者:张会英, E-mail: zhy_0825@hotmail.com。

在观察关节置换术后血管内皮细胞分泌的 EPCR 和 TM 的水平变化。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 3~6 月在北京积水潭医院矫形骨科接受全膝关节置换术和全髋关节置换术的患者 119 例,年龄分布 57.75 ± 12.04 岁,其中男性 32 例,年龄 54.68 ± 13.74 岁;女性 87 例,年龄 58.87 ± 11.23 岁。

1.2 试剂和仪器 血浆 EPCR 和 TM 检测试剂盒均购自上海科顺生物科技有限公司,全自动酶标仪-DR200Bs 购自北京普天新桥技术有限公司。

1.3 方法 术前及术后第 1 天、第 3 天空腹抽取患者静脉血 2.7 ml,用 0.108 mol/L 枸橼酸钠抗凝,静脉血与抗凝剂比例为 9:1,立即混匀,3 000 r/min 离心 10 min 后分离血浆置于 -80°C 冰箱保存。血浆 EPCR 和 TM 测定均采用酶联免疫吸附

(ELISA)双抗体夹心法原理定量测定,严格按照试剂盒说明书进行测定。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学处理。服从近似正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素重复方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 EPCR, TM 水平 见表 1。血浆 EPCR 水平术后第 1 天与术前相比减低 40.34%,术后第 3 天与术前相比减低 49.45%,术后第 3 天与术后第 1 天相比减低 15.26%,差异均具有统计学意义($F = 5.63, P < 0.05$)。血浆 TM 浓度术后第 1 天与术前相比减低 12.77%,术后第 3 天与术前相比减低 40.53%,术后第 3 天与术后第 1 天相比减低 31.83%,差异均具有统计学意义($F = 7.87, P < 0.05$)。

表 1 血浆 EPCR 和 TM 浓度($n = 119, \bar{x} \pm s$ ng/ml)

项 目	术前	术后 1 天	术后 3 天	F	P
EPCR	199.38 ± 57.44	118.94 ± 36.31	100.79 ± 30.97	5.63	< 0.05
TM	8.17 ± 3.93	7.13 ± 3.52	4.86 ± 2.49	7.87	< 0.05

3 讨论 关节置换可以使患者的生活质量得到极大的提高,但是手术激活凝血及术后制动导致静脉瘀滞等都是静脉血栓形成的危险因素^[2]。骨科患者术后凝血处于活化状态,其时间直到术后 90 天左右,30 天内患者处于高凝期^[3]。蛋白 C(protein C, PC)是体内重要的抗凝因子,是一种维生素 K 依赖性酶原,主要在肝脏中合成,其主要作用是活化后可灭活凝血因子 VIIIa 与凝血因子 Va,抑制血液凝固。PC,蛋白 S,蛋白 C 抑制物和血栓调节蛋白共同组成机体内重要的抗凝系统-蛋白 C 抗凝系统,在血液凝固和纤溶过程起着重要的平衡作用^[4]。TM 是激活 PC 的关键因子,生理情况下,PC 在凝血酶-TM 复合物的作用下水解其重链上发夹样活化肽域的精氨酸-异亮氨酸键(Ar9169),从而形成一个由 12 个氨基酸组成的活性多肽即活化蛋白 C(activated protein C, APC),1994 年 Fukudome 等在内皮细胞表面分离出 PC 和活化蛋白 C 的结合蛋白-EPCR。EPCR 是一种依赖维生素 K 的血浆 I 型跨膜糖蛋白,主要由大血管内皮细胞表达,其作用主要是与 PC 或 APC 有高亲和力结合,进而增加 PC 被凝血酶-TM 复合物激活的量,使得 APC 在体内活化效率提高数十倍^[5]。EPCR 活性下降可使 APC 形成减少,因凝血因子 VIIIa 与凝血因子 Va 的灭活减少,使凝血酶的生成增多加大血栓形成风险,本研究中术后 EPCR 水

平进行性下降可能是关节置换术后血栓高发的重要原因。

虽然 TM 作为 PC 的辅因子,但其对凝血酶有多种作用,是凝血酶在细胞膜表面的受体,与凝血酶结合可阻止凝血酶对凝血蛋白的酶解作用和激活作用,还促使蛋白 C 活化效率增加了 1 000 倍。TM 主要表达于内皮细胞表面,推测其在保护血管内稳态、防止血管内血栓形成方面发挥重要作用。这一观点在内皮细胞特异性缺乏 TM 的突变鼠实验中得到证实^[6]。在某些情况下 TM 的表达下降,从而可能导致其血栓并发症发生。

本研究发现在关节置换术后前 3 天的患者中, EPCR 和 TM 水平呈时间依赖性下降,研究结果不排除关节置换术可能造成患者内皮细胞功能紊乱,从而使内皮细胞抗血栓与促血栓作用失衡,因此易并发 DVT 等并发症。已经在创伤骨科手术患者中证实血栓组 TM 水平高于非血栓组^[3],是否在关节置换术患者中也存在类似的现象、EPCR 和 TM 水平何时能恢复至正常水平均有待进一步的研究证实。另外内皮细胞在活化时也会释放 t-PA 及 PAI 等与纤溶系统相关的活性物质,这些物质的水平变化及其与 EPCR 和 TM 的关系值得我们进一步探讨。

参考文献:

(下转 133 页)

- [1] 赵慧茹,吴俊,马海梅,等. 血浆 D-二聚体和纤维蛋白原对全膝关节置换术后急性下肢深静脉血栓形成的诊断价值[J]. 医学研究杂志,2013,42(11):85-88.
Zhao HR, Wu J, Ma HM, et al. Diagnostic value of plasma D-dimer and fibrinogen in acute lower extremity deep vein thrombosis after artificial total knee replacement[J]. Journal of Medical Research, 2013, 42(11):85-88.
- [2] Dahl OE, Harenberg J, Wexels F, et al. Arterial and venous thrombosis following trauma and major orthopedic surgery: molecular mechanisms and strategies for intervention[J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41(2):141-145.
- [3] 孟英,刘宁,薛冰蓉,等. 应用凝血标志物诊断创伤骨科术后静脉血栓形成的病例对照研究[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(10):751-755.
Meng Y, Liu N, Xue BR, et al. Blood coagulation biomarkers for postoperative venous thromboembolism diagnosis in orthopedic traumatic patients: a case control study[J]. Chin J Lab Med, 2016, 39(10):751-755.
- [4] 鞠彦秀,赵凤芹,胡娟. 蛋白 C、蛋白 S 缺乏与肺血栓栓塞症的相关性研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2017,37(18):1437-1440.
Ju YX, Zhao FQ, Hu J. Investigation of correlation between protein C, protein S deficiency and pulmonary thromboembolism[J]. International Journal of Respiration, 2017, 37(18):1437-1440.
- [5] 孙天,王显. 络风宁 1 号方对心肌梗死大鼠血栓调节蛋白-活化蛋白 C-内皮细胞蛋白 C 受体系统的调节作用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(11):1342-1345.
Sun T, Wang X. Regulative effect of luofengning Fang 1 on system of thrombomodulin activated protein C-endothelial protein C receptor in rats with myocardial infarction[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2017, 9(11):1342-1345.
- [6] 赖斌,魏玉杰,刘惠亮. 血栓调节蛋白的功能及临床治疗研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(1):8-12.
Lai B, Wei YJ, Liu HL. Progress in researches for the function and clinical treatment of thrombomodulin[J]. Clinical Medication Journal, 2015, 13(1):8-12.

收稿日期:2018-01-08

修回日期:2018-02-24