

# 高血压病血栓前状态分子标志物及药物干预的研究进展

雷贻禄<sup>1</sup>,李成林<sup>2</sup>,卢健棋<sup>2</sup>,王庆高<sup>2</sup>,罗锦伟<sup>1</sup>

(1.广西中医学院硕士研究生,广西 南宁 530001;2.广西中医学院第一附属医院,广西 南宁 530023)

关键词:高血压病血栓前状态;药物干预;综述

中图分类号:R544.1 文献标识码:A 文章编号:1008-7486(2011)03-0063-03

高血压血栓前状态(PTS)是机体可能发生血栓形成的状态,即纤维蛋白产生前的状态。目前主要的研究一致认为是血管内皮细胞的损伤、凝血功能的紊乱、血液流变学的改变等共同作用下而形成的。PTS提出之后,其相关研究逐渐受到足够的重视。目前检测PTS分子标志物主要有四方面:①与血管内皮细胞损伤相关的标志物,主要包括血管性假性血友病因子(vWF)、血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)、血栓素B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)、内皮素-1(ET-1)、血栓调节蛋白(TM)、 $\delta$ -酮-前列腺素F<sub>1a</sub>(6-K-PGF<sub>1a</sub>)等;②与凝血功能相关标志物的检测,主要有血小板表面P-选择素(CD62P)、血浆组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)、抑制剂(PAI-1)和凝血四项[血浆纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(IT)]、狼疮样抗凝物质(LA)、凝血酶原片段(F1+2);③与血液流变学相关的标志物检测,主要包括:血黏度(全血低切黏度、中切黏度、高切黏度、血浆黏度)、血细胞比容及红细胞沉降率;④与血小板方面相关的标志物检测,主要有血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板体积分布宽度(PDW)、血小板聚集率(PAR)、大血小板率(P-LCR)、血小板 $\alpha$ -颗粒膜蛋白-140(GMP-140)等。近年来有关这些标志物的实验室检测以及相关药物干预的研究,为预防和监测血栓性疾病起到重要的意义。现就近年来PTS分子标志物的检测及药物干预的相关研究作一综述。

## 1 相关分子标志物的研究

**1.1 血管内皮细胞损伤标志物检测** 宗俊学等<sup>[1]</sup>检测了1 000例原发性高血压病患者和100例健康成人的6-K-PGF<sub>1a</sub>、TXB<sub>2</sub>的含量和活性,结果发现高血压患者血浆TXB<sub>2</sub>含量明显升高,差异有显著性( $P<0.01$ ),而6-K-PGF<sub>1a</sub>含量明显下降( $P<0.01$ )。芦璐等<sup>[2]</sup>则发现高血压患者血浆vWF明显升高,vWF的含量随着血压增高而增高。郑晓晖等<sup>[3]</sup>发现单纯高血压患者组ET-1、TXA<sub>2</sub>、vWF水平明显高于健康对照组,而6-K-PGF<sub>1a</sub>则相反( $P<0.05$ )。李晓梅等<sup>[4]</sup>对原发性高血压级、级患者及正常人分别测定血清一氧化氮(NO)水平和血浆TXB<sub>2</sub>和6-K-PGF<sub>1a</sub>进行相互比较。结果与正常对照组比较发现,原发性高血压级、级患者血浆TXB<sub>2</sub>的水平明显升高,

血清NO、6-K-PGF<sub>1a</sub>水平明显下降,差别有统计学意义( $P<0.05$ );血清NO与血浆6-K-PGF<sub>1a</sub>呈正相关( $P<0.05$ ),血清NO与血浆TXB<sub>2</sub>呈负相关( $P<0.05$ )。马宏等<sup>[5]</sup>发现高血压存在明显内皮损伤。正常血管的管腔表面均覆盖着内皮组织,具有调节血管舒张功能、血流稳定性和血管重构的重要作用,而当血压升高时可使血管壁剪切力和亲和力相加,损害血管内皮及其功能,损伤的内皮细胞释放血管活性物质引起血管平滑肌收缩,血液循环障碍,从而促进血栓形成。综上可知vWF、ET-1、TXB<sub>2</sub>、TXA<sub>2</sub>水平随血压分级增加,内皮损伤程度的加重,与血栓的形成密切相关,血清NO与血浆6-K-PGF<sub>1a</sub>则呈负相关。

**1.2 与凝血功能相关标志物的检测** 正常情况下外周血中的凝血、抗凝血、纤溶、血小板的功能是处于一种相互制约的平衡状态,而发生PTS时这种平衡已被打破,主要表现在凝血活性亢进,纤溶活性降低,抗凝血酶水平降低,活化的蛋白C抵抗(APC-R)、狼疮样抗凝物质(LA)含量升高,纤维蛋白原、红细胞、血小板的聚集性增加,从而导致全血黏度增高,血液处于高凝状态。哈木拉提·吾甫尔等<sup>[6]</sup>检测了PTS分子标志物CD62P、t-PA、PAI-1和凝血四项:FIB、APTT、PT、IT。结果提示级高血压患者:血小板活化、凝血功能都增强,而纤溶功能减退,存在明显的血栓前状态。朱燕等<sup>[7]</sup>发现高血压患者的PT、APTT、FIB均有显著性差异( $P<0.01$ ),但TT测定则无显著性差异。刘雪燕等<sup>[8]</sup>则发现高血压患者的凝血指标明显升高,但其抗凝系统活化不明显;LA阳性率分别为38.6%;APC-R的阳性率为7%,这可能与LA阳性抗凝系统的活化不足、内皮细胞损伤有密切关系。芦璐等<sup>[9]</sup>研究发现老年级高血压组患者血浆中Ag、P-选择素、Fg、F1+2的含量,PAI-1较对照组均明显升高,而抗凝血酶和tPA较对照组均明显下降,比较差异有统计学意义(均为 $P<0.01$ )。

**1.3 与血液流变学相关标志物的检测** 多数研究者认为,血液流变学的改变可能发生在高血压发病之前,其改变主要体现在血液黏度、红细胞压积、血浆纤维蛋白原、血沉的增高等方面,其中全血黏度增高是血压增高的主要原因,各项指标改变与高血压的并发症相关性较为显著。芦璐等<sup>[10]</sup>检测1 000例原发性高血压患者及100例健康人的血流动力学指标血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度及红细胞比容,结果发现高

投稿日期:2011-7-20

基金项目:广西医疗卫生重点科研课题(重2010086)

血压组患者血黏度均明显升高,并且血黏度与平均动脉压呈正相关。王小芳<sup>[11]</sup>发现高血压患者全血黏度、血浆黏度、血细胞比容及红细胞沉降率均明显高于正常对照组,而高血压患者的血液流变学检测指标除红细胞沉降率外,其余各项指标(全血低切黏度、中切黏度、高切黏度、血浆黏度、血细胞比容)均高于正常对照组。并由此提出全血黏度增高是血压增高的主要原因。赖秋梅<sup>[12]</sup>发现高血压患者的全血黏度、血浆黏度、血细胞比容及纤维蛋白原均高于对照组,差异具有显著性( $P<0.01$ )。并且提出高血压病的病情进展与血液流变学各项指标密切相关,血黏度升高的机制可能是由于高血压患者的血管结构与功能改变,血管内皮细胞的缺血缺氧,使血管壁光滑度和负电性下降,继而引起血小板、红细胞等与血管之间静电排斥减弱,从而导致了血液黏度增加及动力学的改变。

**1.4 与血小板相关标志物的检测** 研究发现PTS主要与血小板聚集、异常黏附功能及血小板 $\alpha$ -颗粒膜蛋白-140分子数增高有关,而其中血小板黏附功能异常可能是高血压患者发生血栓性疾病的重要因素。朱燕等<sup>[13]</sup>检测了53例高血压患者的血小板参数及凝血功能指标,发现高血压患者的血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板体积分布宽度(PDW)、大血小板率(P-LCR)均有显著性差异( $P<0.01$ )。提出血小板各项参数与高血压患者形成PTS密切相关。刘兴德等<sup>[14]</sup>测定了62例EH患者和30名健康体检者外周血清GMP-140含量,结果发现EH组外周血清GMP-140明显高于对照组( $P<0.01$ )。EH组单个核细胞GMP-140 mRNA表达水平与对照组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。由此证明了EH患者存在GMP-140水平升高,而GMP-140 mRNA表达上调可能是EH患者外周血清GMP-140含量增高的机制之一。赵秀芳等<sup>[15]</sup>发现高血压尿微量白蛋白正常组的水小板聚集率(PAR)明显高于正常对照组( $P<0.01$ )。高血压尿微量白蛋白异常组的PAR又较高血压尿微量白蛋白正常组明显升高( $P<0.01$ )。由此提出高血压早期即有血小板聚集率升高发生,而肾脏损害时升高更为明显,二者呈正相关。王国飞等<sup>[16]</sup>的研究证实,血压控制不佳,血管壁损伤严重,血小板在体内发生聚集,释放反应加重,靶器官损害较重。

## 2 PTS的药物干预

目前对PTS干预方法主要是在高血压病患者进行降压治疗同时给予保护血管内皮、抗血小板活化以及抗凝、降低血液黏稠药物。包括血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、内皮素-1受体拮抗剂和他汀类药物。张润峰<sup>[17]</sup>的研究表明,合成与释放前列环素抑制血小板聚集,水解二磷酸腺苷减弱引起的水小板聚集,摄取与破坏血小板聚集的活性物质如5-羟色胺等一系列病理生理与生化变化是促使血栓形成的重要环节。故抗血小板活化也是防止血栓的生成和临床运用主要手段之一。代尊昌<sup>[18]</sup>予高血压患者服用氨氯地平5 mg,共用药8周,结果提示氨氯地平在降压的同时可明显改善高血压患者血栓前状态。马宏等<sup>[19]</sup>在药物基础降压前提下,加用氟伐他汀40 mg和拜阿司匹林0.1 g,治

疗4周后检测两组血栓前状态标志物,结果提示氟伐他汀与拜阿司匹林联合应用能显著降低原发性PTS分子标志物的水平。田连亮等<sup>[20]</sup>将60例高血压患者随机分为2组,硝苯地平普通片组(组)30例,控释片组(组)30例,分别口服硝苯地平片10 mg,每天3次,或硝苯地平控释片30 mg,每天1次,于服药前及4周末采血,测定血小板 $\alpha$ 颗粒膜蛋白(GMP-1),TXB2,组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)及其抑制物(PAI-1),与健康对照组比较后得出硝苯地平控释片能抑制老年高血压患者血小板活化和改善纤溶活性,而硝苯地平普通片对血小板及纤溶功能无明显影响。胡锦涛等<sup>[21]</sup>对40例原发性高血压患者血栓前状态的干预则应用培哚普利治疗,结果培哚普利治疗后血浆纤维蛋白原、D-二聚体显著降低,提示培哚普利抗高血压治疗可改善其血栓前状态。白丽华等<sup>[22]</sup>发现川芎嗪对内皮细胞有保护作用,能抑制血小板活化,调节凝血和纤溶,逆转血栓前状态。劳永光等<sup>[23]</sup>则使用立普妥联用银杏达莫注射液治疗,发现治疗组患者治疗后的血栓前状态分子标志物的水平有极显著下降( $P<0.01$ ),对照组患者治疗后的血栓前状态分子标志物的水平有显著下降( $P<0.05$ ),同时治疗前后改变值治疗组与对照组比较有显著性差异( $P<0.01$ )。

## 3 结 语

我国属于高血压病的高发国家,近期研究表明<sup>[24]</sup>,全国每年有230万人的死亡与血压升高有关,高血压患病率的不断升高及其严重的并发症如脑卒中、心肌梗死、心力衰竭及慢性肾脏病成为致残、致死的主要原因。PTS的研究以及对其进行有效的药物干预,为控制高血压病血栓性疾病的发展、伤残和死亡,从而减轻这一疾病所带来的沉重的社会、经济和医疗问题,提高广大患者的生活质量有着长远的意义。以上的研究表明高血压病血栓前状态主要与血管内皮细胞受损、凝血功能异常、血液流变学的改变等因素有关,并以此为理论基础指导各种药物对PTS的干预,使PTS各种标志物水平下降,但PTS标志物的下降是否一定会降低发生血栓的概率,以及各指标与心脑血管损害内在联系,有待进一步研究,目前的药物干预是否一定能降低其并发缺血性心脑血管疾病的发生率,仍需要大量的临床观察和循证医学的科学研究。PTS发生血栓的内在机制以及PTS的临床诊断治疗的规范化亦任重道远,将其结合中医理论,从而发挥中医药特色的优势有待进一步的研究。

### 参考文献

[1] 宗俊学,芦璐,徐洪玉.血栓前状态与高血压病的关系[J].血栓与止血学,2005,11(1):21-23.  
 [2] 芦璐,吕涌涛.高血压病患者血栓前状态的临床研究[J].中国实用内科杂志,2006,26(2):114-117.  
 [3] 郑晓晖,杨睿,王彦方,等.原发性高血压伴颈动脉粥样硬化患者血栓前状态标志物变化及其意义检测[J].中国实用期刊,2009,36(11):46-47.  
 [4] 李晓梅,徐茜,韦颖,等.原发性高血压患者血管内皮依赖性舒张功能障碍与血栓前状态的相关性研究[J].苏州大

- 学学报·医学版,2004,24(2):195-198.
- [5] 马宏,张七,王云英.原发性高血压血管内皮损伤与血栓前状态的研究[J].宁夏医学杂志,2006,28(6):440-441.
- [6] 哈木拉提·吾甫尔,沙吉旦·阿不都热衣木,热娜古丽·艾则孜,等.2级高血压患者血栓前状态分子标志物的变化[J].临床内科杂志,2008,25(4):241-243.
- [7] 朱燕,李丽,陈芳.53例高血压患者的血小板参数及凝血功能指标的观察[J].青海医药杂志,2009,39(12):54-55.
- [8] 刘雪燕,徐勇.118例冠心病、高血压患者凝血相关指标与血栓前状态的关系[J].临床内科杂志,2005,22(8):544-545.
- [9] 芦璐,韩晔.老年高血压患者的血栓前状态分子标志物的改变及临床意义[J].新医学,2006,37(3):157-159.
- [10] 芦璐,姚艳粉,宗俊学.血栓前状态与原发性高血压关系的临床研究[J].中国综合临床,2006,22(2):97-100.
- [11] 王小芳.高血压患者128例血液流变学检测结果及其临床意义[J].临床和实验医学杂志,2010,9(18):1409.
- [12] 赖秋梅.高血压患者的血液流变学观察[J].临床和实验医学杂志,2008,7(3):151-152.
- [13] 朱燕,李丽,陈芳.53例高血压患者的血小板参数及凝血功能指标的观察[J].青海医药杂志,2009,39(12):54-55.
- [14] 刘兴德,魏云鸿.原发性高血压患者GMP-140的研究[J].新医学,2009,40(9):581-583.
- [15] 赵秀芳,司一民.老年高血压病血小板聚集率和胱抑素C关系的研究[J].血管康复医学杂志,2010,19(2):136-137.
- [16] 王国飞,陈玉明,鲍勇.高血压病患者动态脉压与血小板功能变化探讨[J].实用临床医药杂志,2008,12(8):80-81.
- [17] 张润峰.高血压病与血栓前状态[J].高血压杂志,2004,12(1):8-11.
- [18] 代尊昌.氨氯地平对高血压患者血栓前状态的影响[J].海峡药学,2005,17(1):68-70.
- [19] 马宏,张七.氟伐他汀与拜阿司匹灵对PTS分子标志物的影响[J].青岛大学医学院学报,2007,43(3):215-217.
- [20] 田连亮,邹广涛.硝苯地平控释片对老年高血压血小板活化及纤溶活性影响[J].医药论坛杂志,2006,27(9):87-88.
- [21] 胡锦章,江牡丹,甘结友.培哚普利对老年原发性高血压患者血栓前状态的影响[J].安徽医药,2006,10(2):97-98.
- [22] 白丽华,陈铎.川芎嗪对妊娠期高血压疾病内皮细胞损伤与凝血-纤溶系统失衡的疗效[J].中国妇幼保健,2008,23(18):2572-2575.
- [23] 劳永光,刘华荣.立普妥、银杏达莫注射液联用对高血压伴左室肥厚患者血栓前状态的临床干预[J].实用医学杂志,2005,21(11):1201-1202.
- [24] 王文.我国高血压防治现状和策略[J].岭南心血管病杂志,2010,16(1):5-7.

(编辑 杨继峰)

## 高血压病患者健康教育概况

黄自群

(钦州市第一人民医院,广西 钦州 535000)

关键词:高血压病;健康教育;需求;综述

中图分类号:R544.1 文献标识码:A 文章编号:1008-7486(2011)03-0065-03

高血压病是一种常见、多发、全球广泛分布的慢性疾病。全世界高血压病患者达6亿,我国大约有9 000万<sup>[1]</sup>。高血压病严重危害人类身体健康,人群中79.7%的脑卒中及36.6%的冠心病是由高血压病引起<sup>[2]</sup>。因此,提高患者的服药依从性是控制血压的主要因素之一<sup>[3]</sup>。健康教育是通过有计划、有系统的社会教育活动,促使人们自愿地改变不良的健康行为和影响健康行为的相关因素,消除或减轻影响健康的危险因素,旨在预防疾病、促进健康和提高生活质量<sup>[4]</sup>。健康教育的实质是一种干预,它向人们提供改变行为和生活方式所必需的知识、技术与服务等,使人们在面临促进健康和疾病的预防、治疗、康复等各个层次的问题时,有能力做出行为抉择,采纳有利于健

康的行为和生活方式。其核心是教育人们树立健康意识,养成良好的行为和生活方式,提高健康素质和科学文化水平<sup>[5]</sup>。为帮助医护人员对不同高血压病人群开展有针对性、因人而异、个体化的健康教育,本文对高血压病患者的健康教育需求现状进行综述。

### 1 对健康教育内容的需求

1.1 门诊患者 国内关于门诊高血压病患者对健康教育内容的需求研究尚不多见。靳芹等<sup>[6]</sup>对140例门诊高血压病患者进行调查得知,门诊患者由于工作繁忙,患病后求治心切,非常需要医务人员提供高血压病的病因、危险因素、治疗、急性

收稿日期:2011-07-18