

# 克罗恩病患者 Hcy、sTM 及 PC 水平改变的临床观察

刘伟<sup>1,2</sup>, 王晶<sup>1</sup>, 丁少桢<sup>1</sup>, 胡翠<sup>1</sup>, 刘晓昌<sup>1</sup>, 梅俏<sup>1</sup>, 许建明<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨克罗恩病(CD)患者中同型半胱氨酸(Hcy)、血栓调节蛋白(sTM)及蛋白C(PC)水平改变和临床关联。方法 收集74例CD患者临床资料,采用ELISA法检测CD患者中Hcy、sTM和PC水平,进行临床关联分析。结果 CD患者中Hcy和sTM水平显著高于对照组( $P < 0.01$ ),PC水平略低于对照组,但差异无统计学意义。按CD患者的不同临床特征分组,非狭窄非穿透型组CD患者中PC水平高于狭窄型组( $P < 0.05$ )。CD患者中sTM与PC水平明显相关。结论 CD患者中Hcy、sTM水平明显高于正常对照组,提示有潜在的增加血栓形成的风险。

**关键词** 克罗恩病;同型半胱氨酸;血栓调节蛋白;蛋白C

**中图分类号** R 345; R 574; R 341.32

**文献标志码** A **文章编号** 1000 - 1492(2018)07 - 1126 - 04

**doi:** 10. 19405/j. cnki. issn1000 - 1492. 2018. 07. 029

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种累及消化道全层的节段性的非特异性肉芽肿性炎症性疾病,目前病因及发病机制尚不完全明确,研究<sup>[1]</sup>显示CD患者肠黏膜具有微血管闭塞的病理表现,可能与存在微血管功能不全的病理生理机制有关,CD患者胃肠道病变中具有微血管受累的特征,同时研究<sup>[2]</sup>表明CD患者具有高凝状态改变,易并发血栓栓塞风险,血栓栓塞症的发病率介于1% ~ 6.7%<sup>[3]</sup>。CD高凝状态在于炎症对凝血系统的影响使止血平衡机制破坏,血液的凝固系统被激活,导致了血栓栓塞性疾病。研究<sup>[4]</sup>表明,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)能够抑制血管内皮细胞介导的几种不同的抗凝血机制,包括抑制内皮细胞表面血栓调节蛋白的表达和活性,能够激活炎症反应的重要调节因子,损伤血管内皮细胞,进一步影响凝血纤溶的动态平衡,导致血液的高凝状态。血栓调节蛋

白(soluble thrombomodulin, sTM)与蛋白C(protein C, PC)是抗凝途径之一的蛋白C途径的重要组成。该研究通过检测CD患者中血浆Hcy、sTM和PC水平,并进行临床关联分析,探讨CD患者中Hcy和蛋白C途径相关因素的改变,为临床预防CD患者血栓前状态提供实验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 2015年8月~2016年5月在安徽医科大学第一附属医院消化内科住院的74例CD患者,男42例,女32例,年龄13~59( $36.50 \pm 11.96$ )岁,按临床症状、内镜表现、放射学及组织学特征进行诊断,诊断标准参考2012年我国炎症性肠病共识意见<sup>[5]</sup>。对照组为30例健康体检者,男17例,女13例,年龄13~60( $38.06 \pm 11.24$ )岁。排除肝硬化、妊娠、既往血栓史、糖尿病、肾功能不全、癌症及近3个月服用避孕药、抗凝药、皮质激素者。两组年龄、性别差异均无统计学意义。

**1.2 检测方法** 抽取清晨静脉血,离心(3 000 r/min, 10 min),取血浆, -80℃保存。Hcy、sTM及PC水平采用ELISA法检测,检测方法按试剂盒说明书进行。

**1.3 统计学处理** 使用SPSS 18.0软件进行分析。两组计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组均衡性采用方差齐性检验,两组间计量资料的比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CD患者血浆中Hcy、sTM及PC水平** 与对照组比较,CD患者血浆中Hcy、sTM水平升高,差异有统计学意义( $F = 19.72, 18.60, P < 0.05$ ),PC水平接近于正常对照组,差异无统计学意义( $F = 0.16, P = 0.89$ )。Hcy显著升高提示CD患者具有血栓前状态的高危因素,sTM显著升高提示CD患者血浆中蛋白C途径处于失衡状态。见表1。

**2.2 CD患者中Hcy、sTM及PC水平的改变与临床特征的关联分析** 按CD不同病变的疾病行为分为狭窄型组34例,穿透型组12例,非狭窄非穿透组

2018 - 03 - 08 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81470809)

作者单位: <sup>1</sup> 安徽医科大学第一附属医院消化内科,安徽省消化病重点实验室,合肥 230022

<sup>2</sup> 蚌埠市第三人民医院消化内科,蚌埠 233000

作者简介: 刘伟,男,硕士研究生,主治医师

梅俏,男,博士,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,

E-mail: meiqiao@hotmail.com

表1 CD患者中sTM、Hcy、PC水平的改变(ng/ml  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	sTM	Hcy	PC
CD	74	25.88 ± 17.44*	16.27 ± 12.49*	8.14 ± 2.85
对照	30	11.48 ± 6.01	5.84 ± 3.35	8.23 ± 2.48

与对照组比较: \*  $P < 0.05$ 

28例结果显示,非狭窄非穿透型组PC水平高于狭窄型组( $9.55 \pm 2.76$  vs  $7.20 \pm 2.83$ ,  $F = 8.9$ ,  $P < 0.05$ ),Hcy和sTM水平比较差异无统计学意义。按CD不同病变范围分为回肠末端组36例,回肠组10例,回结肠组20例,上消化道组8例。3组CD患者中Hcy、sTM及PC水平比较差异均无统计学意义。按CD患者发病年龄分为 $\leq 16$ 岁组6例,17~40岁组41例,年龄 $> 40$ 岁组27例。3组CD患者中Hcy、sTM及PC水平比较差异无统计学意义。见表2。

表2 CD不同临床特征中Hcy、sTM及PC水平的改变(ng/ml  $\bar{x} \pm s$ )

项目	n	Hcy	sTM	PC
疾病行为	74			
穿透型	12	14.15 ± 9.24	24.01 ± 10.30	7.50 ± 2.01
狭窄型	34	16.77 ± 15.84	29.25 ± 21.30	7.20 ± 2.83
非狭窄非穿透型	28	15.83 ± 10.12	25.51 ± 21.30	9.55 ± 2.76*
病变部位	74			
回肠末端	36	15.16 ± 9.02	25.33 ± 20.05	8.97 ± 2.08
回肠	10	16.78 ± 15.66	28.36 ± 22.03	8.68 ± 2.36
回结肠	20	15.78 ± 11.23	23.09 ± 10.08	8.33 ± 3.36
上消化道	8	16.89 ± 11.58	29.33 ± 19.31	8.98 ± 4.41
年龄(岁)				
$\leq 16$	6	40.84 ± 13.02	29.83 ± 16.01	8.62 ± 2.88
17~40	41	15.81 ± 12.96	24.14 ± 17.86	8.94 ± 2.91
$> 40$	27	14.11 ± 4.83	33.90 ± 15.50	9.06 ± 2.86

与狭窄型组比较: \*  $P < 0.05$ 

### 2.3 CD患者中Hcy与sTM、PC水平的相关分析

CD患者中sTM与PC水平呈正相关性( $r = 0.401$ ,  $P < 0.05$ ),可能与sTM作为PC抗凝系统的关键环节,参与机体炎症和抗凝机制的调节有关。见图1。Hcy与sTM水平及Hcy与PC水平有相关趋势( $r = 0.165$ ,  $P = 0.160$ ;  $r = 0.051$ ,  $P = 0.668$ ),差异无统计学意义,可能与样本量较小有关。

### 3 讨论

CD患者血栓栓塞的事件发生率和死亡率近年来逐渐增加,CD患者血栓事件的发生部位可以为消化道,同时可以发生在消化道以外的其他器官。CD患者存在微血管功能不全及微血栓形成的改变,提示CD发病机制可能与微血栓形成有关。研究<sup>[6]</sup>表

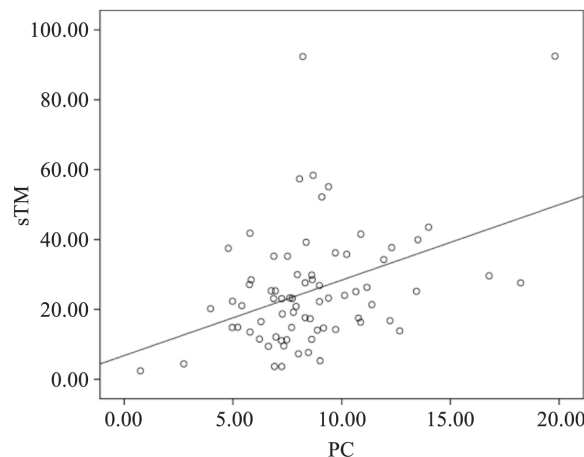


图1 CD患者sTM与PC水平相关性

明,CD患者血栓形成和体内高凝状态有关。研究<sup>[7]</sup>表明,CD患者的高凝状态,可能与体内Hcy、sTM、PC等水平变化引起的凝血、止血和抗凝系统失调的病理过程相关。

Hcy是蛋氨酸代谢的重要中间产物,炎症性肠病患者血浆及肠黏膜组织Hcy水平明显增高,可能与IBD患者肠黏膜高通透性有关<sup>[8]</sup>,Hcy能够产生超氧化物以及过氧化物引起血管内皮细胞受损,由血管内皮细胞介导的几种不同的抗凝血机制受到抑制,包括抑制内皮细胞表面血栓调节蛋白的表达和活性,凝血因子功能改变,有利于微血栓的形成,因此,高Hcy血症是血栓形成的独立危险因素<sup>[9-10]</sup>。PC是体内的主要抗凝系统之一,蛋白C途径<sup>[11]</sup>的重要组成部分,机体内PC、sTM、蛋白S(protein S,PS)和内皮细胞蛋白C受体(endothelial cell protein C receptor, EPCR)组成PC抗凝途径,生理状态下,PC是维生素K依赖性的双链糖蛋白,由肝脏合成,以无活性的酶原形式存在<sup>[12]</sup>,sTM与凝血酶结合后,将PC激活为活化PC(activated protein C, aPC),aPC在一定条件作用下,抑制凝血因子VIII和V的活化,阻止血栓形成。sTM为血栓调节蛋白,是一种重要的抗凝辅助因子,可作为血栓形成的评估指标<sup>[13]</sup>,是血管内皮细胞受损的特异性标志,在内皮细胞损伤性的血管疾病中,均可检测到sTM升高<sup>[14]</sup>,血管内皮细胞是止血和炎症通路相互作用的中心环节,在肠道微循环功能紊乱中起重要作用。微血栓形成可造成血管内皮细胞受损,内皮细胞受损后出现微血管功能紊乱,加重微血栓形成<sup>[15]</sup>。同时血管内皮细胞自身具有抗血栓功能,血管内皮细胞受损后,抗凝作用转变为促凝作用。

本研究显示,CD患者的Hcy、sTM水平显著升

高,同时 PC 水平有一定程度的升高。Hcy 通过损伤血管内皮细胞功能,抑制内皮细胞表面血栓调节蛋白的表达与活性;sTM 水平显著升高,提示 CD 患者体内 PC 抗凝途径处于失衡状态。因此,CD 患者中 sTM、Hcy 水平升高及阻止血栓形成的 PC 水平失衡,提示 CD 患者存在血栓前状态病理特征。CD 患者中 sTM、Hcy 及 PC 水平与临床特征进行关联分析,除了 PC 水平在非狭窄非穿透型组高于狭窄型组外,均未显示明显的统计学意义,考虑可能与样本量较小有关,需要有大样本的临床观察进一步明确。sTM 与 PC 水平呈正相关,Hcy 与 sTM 水平及 Hcy 与 PC 水平有相关趋势,提示 CD 患者具有血栓前状态的病理生理特征。因此,评估 CD 患者 Hcy、sTM 以及 PC 水平,有利于评估 CD 患者是否存在血栓前状态并进行药物防治,预防 CD 患者的血栓栓塞并发症的发生,同时发挥抗炎作用,有利于改善 CD 患者肠道炎症。

### 参考文献

- [1] Papay P, Miehsler W, Tilg H, et al. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(9): 723–9.
- [2] Owczarek D, Cibor D, Sałapa K, et al. Anti-inflammatory and anticoagulant properties of the protein C system in inflammatory bowel disease [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2012, 122(5): 209–16.
- [3] Zezos P, Kouklalis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38): 13863–78.
- [4] Selhub J. Homocysteine metabolism [J]. *Annu Rev Nutr*, 1999, 19(7): 217–46.
- [5] 胡品津, 钱家鸣, 吴开春, 等. 我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2012 年·广州) [J]. *内科理论与实践*, 2013, 8(1): 61–75.
- [6] Maqro F, Soares J, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(17): 4857–72.
- [7] Dolapcioqlu C, Soyulu A, Kendir T, et al. Coagulation parameters in inflammatory bowel disease [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(5): 1442–8.
- [8] 刘晓昌, 梅 俏, 黄 健, 等. 同型半胱氨酸对溃疡性结肠炎患者肠黏膜通透性的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(4): 308–9.
- [9] Yang F, Qi X, Gao Z, et al. Homocysteine injures vascular endothelial cells by inhibiting mitochondrial activity [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 2247–52.
- [10] Meng S, Ciment S, Jan M, et al. Homocysteine induces inflammatory transcriptional signaling in monocytes [J]. *Front Biosci (Landmark ED)*, 2013, 1(18): 685–95.
- [11] Danese S, Vetrano S, Zhang L, et al. The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications [J]. *Blood*, 2011, 115(6): 1121–30.
- [12] Griffin J, Zlokovic B, Mosnier L. Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways [J]. *Int J Hematol*, 2012, 95(4): 333–45.
- [13] Bollen L, Vande C, Ballet V, et al. Thromboembolism as an important complication of inflammatory bowel disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(1): 1–7.
- [14] Strijbos M, Rao C, Schmitz P, et al. Correlation between circulating endothelial cell counts and plasma thrombomodulin levels as markers for endothelial damage [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(4): 642–7.
- [15] Yau J, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15(130): 1186–97.

## Clinical observation of changes in Hcy, sTM and PC levels in Crohn's disease patients

Liu Wei<sup>1,2</sup>, Wang Jing<sup>1</sup>, Ding Shaozhen<sup>1</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, The Key Laboratory of Digestive Diseases of Anhui Province, Hefei 230022; <sup>2</sup>Dept of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Bengbu City, Bengbu 233000)

**Abstract Objective** To investigate the association between the serum levels of homocysteine (Hcy), soluble thrombomodulin (sTM) and protein C (PC) with the clinic characteristics in patients with Crohn's disease (CD). **Methods** 74 CD patients' clinical data in the first affiliated hospital of Anhui medical university were collected. The levels of Hcy, sTM and PC in CD patients were detected by ELISA, and the correlation analysis of them with clinic parameters were performed. **Results** The levels of Hcy and sTM in patients were significantly higher than those in the normal groups ( $P < 0.01$ ), the level of PC was slightly lower than normal control, the difference was

网络出版时间: 2018-6-8 10:05 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180607.1132.030.html>

# 个体化舌侧矫治微种植体远移下牙列有限元模型的构建与验证

刘刚<sup>1</sup> 蔡留意<sup>2</sup> 张月兰<sup>1</sup> 刘小东<sup>1</sup>

**摘要** 目的 建立个体化舌侧矫治远移下牙列的三维有限元模型,为进一步生物力学研究提供模型支持。方法 对志愿者进行 CT 扫描,将获得的数据导入 Mimics 软件中 3D 重构获得初步三维模型,经 Geomagic Studio 软件模型优化和曲面重建,获得下颌牙列和下颌骨三维模型。利用 UG NX8.5 建立个体化舌侧托槽、弓丝、牵引钩、微种植体、片段弓等模型。将所得的模型进行组装后在 Ansys 软件中进行网格划分、材料属性定义,最终建立三维有限元模型。对两个模型分别加载工况进行验证。结果 根据微种植体位置不同,建立三维有限元模型 2 个。工况 1 时合平面逆时针旋转趋势,下前牙伸长趋势,后牙压低伴有远中倾斜趋势;工况 2 合平面无明显旋转趋势,磨牙趋于整体移动。验证结果符合临床实际。结论 通过 CT 扫描以及多种软件的联合运用建立了精确度较高、几何相似性较好的个体化舌侧矫治微种植体远移下牙列的三维有限元模型,为后续研究提供了良好的平台。

**关键词** 舌侧矫治;微种植体;三维有限元;下牙列远移;生物力学

中图分类号 R 783.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)07-1129-06  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.07.030

个体化舌侧隐形矫治技术是 21 世纪主流的矫治技术之一,其具有美观、舒适、精确等优势,特别受到成年患者的欢迎。临床中下颌轻度前突、轻中度

拥挤<sup>[1]</sup>病例、二次矫正病例以及边缘病例<sup>[2]</sup>等需要整体远移下牙列进行矫治。目前相关临床和生物力学研究常见于唇侧矫治,舌侧矫治较少见。然而两者生物力学机制并不相同<sup>[3]</sup>,因此有必要对个体化舌侧矫治远移下牙列进行相关的生物力学研究。该研究旨在建立个体化舌侧矫治微种植体支抗整体远移下牙列的三维有限元模型,为进一步探索舌侧矫治技术整体远移下牙列的理想施力方式提供依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取健康志愿者 1 例。颜面部对称,比例协调;个别正常牙合,牙体牙周组织健康,牙槽骨高度正常;已拔除下颌第三磨牙。

**1.2 研究方法** 参照刘小东等<sup>[4]</sup>建模方法。采用螺旋 CT 对志愿者进行颌面部扫描获得 CT 数据,存储为 dicom 格式。通过 Mimics 17.0、Geomagic Studio 2013、Unigraphics NX 8.5、Ansys Workbench 15.0 等系列专用软件的综合运用完成有限元模型的建立。

**1.2.1 下颌骨、牙列、牙周膜三维模型的建立** 采用 64 排螺旋 CT 对志愿者进行颌面部扫描,获得下颌 CT 断层图像 202 张,存储为 dicom 格式。在 Mimics 17.0 软件中将 CT 图片数据有序排放并进行阈值分割,分别设置颌骨和牙齿阈值范围,获得下牙列和下颌骨的几何模型,输出文件为 stl 格式。Geomagic studio 2013 逆向工程软件读取 stl 数据,对模型边缘尖锐部分和孔隙等进行修整,对表面三角片进行编修、降噪,将模型曲面优化后得到光滑的下牙列和下颌骨曲面模型,见图 1。对曲面模型运行 Offset 命令,将牙根外表面向外均匀扩张 0.2 mm,经

2018-03-01 接收

基金项目:河南省医学科技攻关计划重点项目(编号:201402022)

作者单位:<sup>1</sup> 郑州大学第一附属医院,郑州 450003

<sup>2</sup> 武警河南总队医院口腔科,郑州 450052

作者简介:刘刚,男,硕士研究生;

蔡留意,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: daniel5363@163.com

not statistically significant. However, the levels of PC in the subgroup of non-stenotic with non-penetrating was significantly higher than that in the subgroup of stenosis ( $P < 0.05$ ). Moreover, the levels of sTM were positive related with PC levels in all the patients with CD, and the difference was statistically significant. **Conclusion** The levels of Hcy and sTM in CD patients were increasing and which indicated that possible high risk of thrombosis events in patients with CD.

**Key words** Crohn's disease; homocysteine; sTM; protein C