

· 论 著 ·

3 项指标联合检测与动脉粥样硬化发展变化的关系

涂 秀,戴学庆[△],马海梅

(江苏省金湖县人民医院检验科,江苏淮安 211600)

摘要:目的 分析超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、D-二聚体(D-D)水平与动脉粥样硬化(AS)发展变化的关系及意义。方法 回顾性分析 92 例 AS 患者,其中急性冠状动脉综合征(ACS)组 61 例,稳定型心绞痛(SAP)组 31 例;并根据 CT 检测的冠状动脉斑块结果将 92 例 AS 患者进一步分为斑块组、无斑块组,稳定斑块亚组、不稳定斑块亚组;另外选择 42 例体检健康者纳入对照组。比较各组 3 项指标水平。结果 SAP 组和 ACS 组血中 hs-CRP、D-D、Hcy 水平均明显高于对照组,ACS 组血中 hs-CRP、D-D、Hcy 水平均明显高于 SAP 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。斑块组 hs-CRP、D-D、Hcy 水平均明显高于无斑块组,不稳定斑块亚组明显高于稳定斑块亚组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ACS 患者 3 项指标水平均呈正相关($P < 0.05$)。结论 血清 hs-CRP、Hcy 和血浆 D-D 浓度与 AS 的发生、发展密切相关,3 项指标联合检测对 AS 的预防、治疗和预后均有重要临床意义。

关键词:动脉粥样硬化; 超敏 C 反应蛋白; 同型半胱氨酸; D-二聚体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.11.044

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)11-1580-03

The relationship between three indicators and the development of atherosclerosis

Tu Xiu, Dai Xueqing[△], Ma Haimei

(Department of Clinical Laboratory, Jiangsu People's Hospital, Huaian, Jiangsu 211600, China)

Abstract: Objective Analyze the relationship between high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), homocysteine (Hcy), D-dimer (D-D) levels and atherosclerosis (AS). **Methods** A total of 92 patients with AS were analyzed retrospectively, including acute coronary syndrome (ACS) group with 61 cases, stable angina pectoris (SAP) group with 31 cases. According to the result of coronary artery plaque CT detection was further divided into plaque group, non plaque group, stable plaque subgroup, and unstable plaque subgroup. Meanwhile 42 healthy subjects were selected as control group. The levels of the three indicators were compared. **Results** The serum hs-CRP, Hcy and plasma D-D concentration in the ACS group and SAP group were significant higher than those of the control group ($P < 0.05$), and those of the ACS group were significant higher than those of the SAP group ($P < 0.05$). The serum hs-CRP, Hcy and plasma D-D concentration in the plaque group were significant higher than those of the non plaque group, those in the unstable plaque subgroup were significant higher than those of the stable plaque subgroup ($P < 0.05$). The serum hs-CRP, Hcy and plasma D-D concentration of the ACS patients were all correlated positively. **Conclusion** Serum hs-CRP, Hcy and plasma D-D levels are closely related to the development of AS, the combined detection of three indexes is value for the prevention, treatment and prognosis of AS.

Key words: atherosclerosis; high sensitivity C-reactive protein; homocysteine; D-dimer

动脉粥样硬化(AS)所致的心脑血管疾病是严重危害人类生命健康的疾病之一。AS 是综合性的慢性病理过程,其发病机制有多种学说,最主要的有脂质浸润学说、血栓形成学说、单克隆学说和损伤反应学说^[1]。本研究通过测定 AS 患者血浆超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、D-二聚体(D-D)水平,探讨其与 AS 发展变化的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 1~12 月本院心血管内科 AS 患者 92 例,其中男 60 例,女 32 例;年龄 54~86 岁,平均(70.2±10.3)岁;其中急性冠状动脉综合征(ACS)患者 61 例纳入 ACS 组,稳定型心绞痛(SAP)患者 31 例纳入 SAP 组。92 例 AS 患者中进行了 CT 检查的患者共 63 例,根据 CT 检测的冠状动脉斑块结果将其分为无斑块组(34 例)与斑块组(29 例),根据斑块性质进一步分为不稳定斑块亚组(13 例)及稳定斑块亚组(16 例)。所有纳入患者排除急性脑血管病、血液系统疾病、肿瘤、肺部感染、外伤和严重肝肾功能障碍。同期本院体检健康者 42 例纳入对照组,其中男 27 例,女 15 例;年龄 52~80 岁,

平均(67.3±11.2)岁。

1.2 标本采集 所有被试于清晨采集空腹静脉血 4 mL,分装于两试管中,每管 2 mL。一管用于检测血清 hs-CRP 及 Hcy,另一管加入枸橼酸钠抗凝,4 000 r/min 离心 15 min,取血浆,用于检测 D-D 水平。

1.3 检测方法 采用免疫比浊法检测血浆 D-D、Hcy 水平,仪器为全自动血凝分析仪(STAGO 公司生产);应用酶联免疫吸附法检测 hs-CRP 水平,试剂盒和抗体由上海森熊科技有限公司提供,检测程序严格按照说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析。相关分析采用 Pearson 相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组被试 3 项指标水平比较 SAP 组和 ACS 组血中 hs-CRP、D-D、Hcy 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ACS 组血中 hs-CRP、D-D、Hcy 水平均明显高于

SAP 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 斑块组与无斑块组 3 项指标水平比较 斑块组 hs-CRP、D-D、Hcy 水平均明显高于无斑块组, 不稳定斑块亚组明显高于稳定斑块亚组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组被试 3 项指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP(mg/L)	D-D(mg/L)	Hcy(μ mol/L)
ACS 组	61	19.72 \pm 10.21*	1.78 \pm 1.56*	21.38 \pm 7.14*
SAP 组	31	11.13 \pm 8.72*#	1.41 \pm 0.53*#	16.17 \pm 5.38*#
对照组	42	4.38 \pm 1.50	0.80 \pm 0.32	12.49 \pm 4.08

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; #: $P < 0.05$, 与 ACS 组比较。

表 2 斑块组与无斑块组 3 项指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP(mg/L)	D-D(mg/L)	Hcy(μ mol/L)
无斑块组	34	5.72 \pm 4.23	1.19 \pm 1.12	10.01 \pm 5.57
斑块组	29	12.52 \pm 16.43*	2.01 \pm 1.63*	20.12 \pm 6.79*
不稳定斑块亚组	13	16.87 \pm 20.12#	2.46 \pm 1.71#	23.42 \pm 7.54#
稳定斑块亚组	16	9.79 \pm 6.41	1.58 \pm 1.34	15.71 \pm 6.88

*: $P < 0.05$, 与无斑块组比较; #: $P < 0.05$, 与稳定斑块亚组比较。

2.3 ACS 患者 3 项指标水平的 Pearson 相关分析 ACS 患者 3 项指标水平均呈正相关 ($P < 0.05$), 其中 D-D 与 hs-CRP 相关系数 (r) 为 0.59, hs-CRP 与 Hcy r 为 0.71, D-D 与 Hcy r 为 0.63。

3 讨 论

ACS 是具有慢性炎症反应特征的病理过程, 能引起局部蛋白质水解、斑块破裂、血栓形成或管腔闭塞, 从而引起冠心病^[2]。C 反应蛋白 (CRP) 是一种急性期蛋白, hs-CRP 是通过超敏感检测方法检测到的血清中微量的 CRP, 反映轻微炎症状况, 其水平升高可以反映机体存在炎症反应机制的激活^[3]。CRP 能加速 AS 的形成, 主要通过 3 种途径: (1) 能诱导泡沫细胞形成, 进而促进斑块形成; (2) 可以通过激活机体单核细胞、促进组织分泌组织因子, 启动凝血机制; (3) 增加内皮细胞内细胞黏附分子的表达^[4]。而 Hcy 是蛋氨酸代谢的中间产物, 是已被证实的动脉系统疾病的独立危险因素^[5-6]。Hcy 可能通过破坏血管内皮, 激活血小板、凝血系统, 抑制蛋白 c 等多种途径参与血栓形成^[7-9]。国际上对高同型半胱氨酸血症是冠心病一个独立、重要的危险因素的观点已取得了共识^[10]。本研究显示 ACS 组和 SAP 组 hs-CRP、Hcy 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时还发现斑块组 hs-CRP、Hcy 水平明显高于无斑块组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 不稳定斑块亚组 hs-CRP、Hcy 水平明显高于稳定斑块亚组, 因而表明 Hcy、hs-CRP 在 AS 的发生、发展中起到促进作用, 两者的升高与 AS 的形成具有一定相关性。另一方面, 研究中还发现 hs-CRP、Hcy 升高具有一致性, 故认为两者之间存在一定的相关性, 这与闰斌等^[11]相关报道相一致。

D-D 是纤溶酶作用于交联纤维蛋白形成的特异性降解产物, 当机体血液处于高凝状态或纤溶功能亢进时, D-D 可特异性升高^[12]。本研究结果显示, ACS 组及 SAP 组的血浆 D-D 水平较对照组明显增高, 同时还发现斑块组 D-D 水平明显高于无斑块组 ($P < 0.05$), 不稳定斑块亚组明显高于稳定斑块亚组, 与相关文献报道一致^[13]。健康人血浆 D-D 的水平小于 0.4 mg/L。血液中 D-D 水平升高表明继发纤溶性增加, 说明与心血管病存在密切相关性, 可作为体内血栓形成的分子标志之

一^[14]。Rider 等^[15]曾对 296 例原健康而在 60 个月随访期间发生心肌梗死的受试者进行比较, 同时与随访期间无心梗死的受试者相比较, 结果发现血浆 D-D 水平处于最高 5% 区间内的男子发生心肌梗死的相对危险性为该水平较低男子的 2 倍。另有研究表明, 测量 D-D 有助于了解机体的凝血、纤溶等变化, 对 AS 的预防和治疗有积极的临床意义^[16]。

本研究 AS 患者血 hs-CRP、D-D 和 Hcy 水平均可升高, 且 hs-CRP、D-D 水平升高的程度与 Hcy 水平呈正相关, 并且 Hcy 水平的高低与 AS 的严重程度相关联。由于 hs-CRP、D-D 和 Hcy 对血管内皮细胞、炎症反应等起共同作用, 三者是联系在一起的, 为此 hs-CRP、D-D、Hcy 之间的相互联系值得进一步深入探讨和分析。

综上所述, 本试验结果表明血 hs-CRP、D-D 和 Hcy 水平与 AS 的发生、发展有着密切的关系, 对动脉斑块性质评估及预后随访均有极其重要的价值。临床应大力推广 3 项指标的联合检测, 可有效降低 AS 的发展和发病。

参考文献

- [1] 任丽, 王阶, 冯玲, 等. 冠状动脉临界病变中西医研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(7): 1875-1878.
- [2] 吴炜, 张抒扬. 急性冠脉综合征的抗凝药物应用新进展[J]. 中国医学前沿杂志, 2012, 4(6): 9-11.
- [3] 邵自强, 焦劲松, 王国相. 脑出血患者 D-二聚体、同型半胱氨酸及超敏 C-反应蛋白的水平变化分析[J]. 中日友好医院学报, 2010, 24(6): 331-333.
- [4] Koltowski L, Filipiak KJ, Rdzanek AA, et al. IgG, IgM and inflammatory markers serum concentration in patients with acute coronary syndrome: a pilot study[J]. Kardiologia, 2012, 70(10): 1023-1028.
- [5] 黄宁, 柳卫芳, 毕正. 下肢骨折并发深静脉血栓患者血浆 Hcy、LP(a) 水平检测及分析 [J]. 山东医药, 2010, 50(51): 99-100.
- [6] 欧永强. D-二聚体、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白对深静脉血栓性疾病早期诊断及预后的价值[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(11): 2290-2291.
- [7] Oudi ME, Aouni Z, Mazigh C, et al. Homocysteine and markers of inflammation in acute coronary syndrome[J]. Exp Clin Cardiol, 2010, 15(2): 25-28.
- [8] Lu YF, Lu SZ, Chen YD. Relationship between serum vasoactive factors and plaque morphology in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome[J]. Chinese Med J, 2010, 123(2): 193-197.
- [9] Wang G, Mao JM, Wang X, et al. Effect of homocysteine on plaque formation and oxidative stress in patients with acute coronary syndromes[J]. Chin Med J (Engl), 2004, 117(11): 1650.
- [10] 刁殿琛. 同型半胱氨酸在脑血管病中的诊断价值[J]. 实验与检验医学, 2009, 27(4): 417-418.
- [11] 闰斌, 郭金涛, 刘乐喜, 等. 同型半胱氨酸, 超敏 C-反应蛋白与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(4): 50-52.
- [12] 侍冬成, 吴蔚, 赵钢, 等. D-二聚体峰值变化与下肢骨折、骨盆骨折患者深静脉血栓的关系研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(13): 1291-1293.
- [13] Tardy B, Tardy-Poncet B, Viallon A, et al. D-dimer levels in patients with suspected acute cerebral venous thrombosis[J]. Am J Med, 2009, 113(6): 238-241.
- [14] Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, et al. (下转第 1583 页)

结果活跃,代谢反应阳性期待值指标为 C-DGUA、C-THY、R-DEX、C-MAA、C-DFRU、M-PHOT,阳性结果符合率 100.0%;其他期待值结果不定。见表 1(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。

2.1.2 表皮葡萄球菌生化表型 表皮葡萄球菌生化表型结果活跃度不高,代谢反应阳性期待值指标为 R-DEX、S-URE、C-DFRU、M-PHOT,阳性结果符合率为 100.0%;其他期待值结果不定。见表 2(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。

2.2 耐药菌株检测 Phoenix™ 100 随机抽样 10 株金黄色葡萄球菌,检出耐药株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MESA)6 株,携带葡萄球菌耐药基因 *MecA* 菌 4 株,产 β -内酰胺酶菌 8 株,红霉素诱导克林霉素耐药(STAmls)菌 2 株。随机抽样 10 株表皮葡萄球菌,检出耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MESE)7 株,产 β -内酰胺酶菌 8 株,STAmls 菌 2 株。

2.3 药敏试验结果 243 株金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率最高(97.6%),其他依次为红霉素(76.1%)、庆大霉素(35.0%),而对利福平(19.5%)、达福普汀(12.2%)、呋喃坦啶(10.7%)的耐药率较低。未见对万古霉素、利奈唑胺耐药菌株。

2.4 毒素基因及耐药基因检测结果 随机测定 10 株金黄色葡萄球菌,共检出 *MecA* 阳性 4 株(40.0%),肠毒素基因阳性 5 株(50.0%)其中携带 *sea* 基因 4 株(80.30%),1 株同时携带 *sea*、*sec* 基因,未检出携带 *see* 和 *seb* 基因菌株。主要 PCR 产物测序结果经 GenBank 比对证实,同源性均超过 98.0%。

3 讨论

本研究结果显示,Phoenix™ 100 全自动微生物分析系统在葡萄球菌鉴定中有 46 种生化表型,金黄色葡萄球菌 C-3MGA、C-DMNT、R-MAL、C-IMN 结果在期待值阳性一侧(占 80.0%以上),表皮葡萄球菌 C-DGUA、C-KGA、R-MAL 结果在期待值阳性一侧(占 80.0%以上),上述结果对葡萄球菌鉴定没有影响,但作为葡萄球菌区域性生活代谢环境调查时,具有一定意义,可进行流行病学分析。C-CLST 10 株表皮葡萄球菌结果阳性与期待值结果不符,没有影响到表皮葡萄球菌鉴定结果(符合率 95.0%),其他生化表型结果与期待值基本一致,符合率 95.0%~99.0%。Phoenix™ 100 全自动微生物分析系统在葡萄球菌鉴定中抽样检出 MRSA 菌 6 株,携带 *MecA* 菌 4 株,产 β -内酰胺酶菌 8 株,STAmls 菌 2 株。抽样检出 MESE 菌 7 株,产 β -内酰胺酶菌 8 株,STAmls 菌 2 株。其中携带 *MecA* 菌 4 株,与 PCR 法一致,*MecA* 株的表达水平可能与 MRSA 对 β -内酰胺类抗菌药物耐药程度相关^[3];耐药株 ME-SA、MESE 菌检出率高于其他报道^[4],可能与地区差异有关。葡萄球菌是血源性感染的主要致病菌,其中某些金黄色葡萄球菌可产生肠毒素。肠毒素的特点是耐热性较强,并且对蛋白酶不敏感,环境一旦被金黄色葡萄球菌污染极易引起疾病的爆发。金黄色葡萄球菌肠毒素引起的中毒以 a 型居多,b 型次之,c 型及 e 型少见,本研究中对金黄色葡萄球菌进行产毒培养,有 5 株检出肠毒素,并且 4 株为 a 型肠毒素^[5]。Phoenix™

100 全自动微生物分析系统联合检测 *MecA* 等耐药基因和毒素基因^[6],有利于感染的诊断和预测感染的转归。Phoenix™ 100 全自动微生物分析系统药敏试验结果显示 243 株金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率最高(97.6%),而对利福平(19.5%)、达福普汀(12.2%)、呋喃坦啶(10.7%)的耐药率低。未见万古霉素、利奈唑胺耐药菌株^[7-8]。药敏结果略高于其他地区的报道^[9]。

Phoenix™ 100 全自动微生物分析系统操作时应注意,鉴定卡加样前制作菌液的菌落一定要选新鲜的优势单个菌落,这一点是确保鉴定准确性的前提。本研究表明,Phoenix™ 100 全自动微生物分析系统应用,有助于实验室的快速诊断,提高工作效率。而同时检验人员也应加强微生物基础知识和技能的培训,加深对仪器原理的理解,严格按仪器操作规程操作,并做好质量控制工作。本研究证实,Phoenix™ 100 全自动微生物分析系统在微生物检测方面具有自动化程度高,快速、准确等优点,能为医药卫生系统、商检、科研等提供一项简便快捷、准确可靠的检测手段,具有广泛的应用前景。同时也是一种进行感染性疾病控制及流行病学调查的工具。

参考文献

- [1] 都青,郝爱军,谌晓燕.耐甲氧西林葡萄球菌的临床分布特点及耐药性分析[J].检验医学与临床,2013,14(1):19-20.
- [2] 刘根焰,黄一宁,赵旺胜,等.金黄色葡萄球菌 *sasX*、*psm-mec*、*pvl* 三种毒力基因的检测与分析[J].临床检验杂志,2013,31(10):744-746.
- [3] 庞超.XK 型自动微生物鉴定药敏分析系统的评价[J].临床合理用药杂志,2010,3(14):123-124.
- [4] 王玫,吴薇,鲁辛辛.比较全自动微生物分析仪与基因分析在凝固酶阴性葡萄球菌鉴定中的作用[J].首都医科大学学报,2007,28(2):150-153.
- [5] 乔宁,喻华,殷琳,等.VITEK 2 COMPACT 全自动微生物分析仪性能分析[J].淮海医药,2012,30(3):211-213.
- [6] 黄辉,周建党,聂新民,等.*MecA* 基因在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对 β -内酰胺类抗生素耐药中的作用[J].中南大学学报:医学版,2012,37(6):567-571.
- [7] 马萍,张秀梅,聂庆东,等.社区医院与三级综合医院 MSSA 与 MRSA 的耐药率比较[J].国际检验医学杂志,2012,33(13):1610-1612.
- [8] 余方友,李美兰,林晓梅,等.万古霉素对金黄色葡萄球菌体外抗菌活性研究[J].中国微生态学杂志,2006,18(3):240-242.
- [9] 李小龙.葡萄球菌对常用抗生素耐药性调查研究[J].中外医学研究,2013,21(26):149-150.

(收稿日期:2015-02-08)



(上接第 1581 页)

Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT)[J]. Circ J, 2008, 72(4):618-625.

[15] Rider PM, Vaughan DE. Hemostatic factors and the risk of myo-

cardial infarction[J]. N Engl Med, 1995, 333(10):389.

[16] 吴梅君.超敏 C-反应蛋白、同型半胱氨酸、D-二聚体水平与急性冠脉综合征的关系[J].浙江实用医学,2011,16(5):333-334.

(收稿日期:2015-02-15)