

• 论 著 •

冠心病患者血液 Lp-PLA2、hs-CRP 及 D-二聚体检测的相关性分析

陈 琼¹, 吴敏校¹, 陈宏斌¹, 阮章元²

(福建医科大学附属闽东医院: 1. 检验科; 2. 输血科, 福建福安 355000)

摘 要:目的 探讨冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)患者血液脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及 D-二聚体检测的相关性。方法 选择 260 例冠心病患者作为观察组, 260 例健康体检者作为对照组, 检测两组研究对象血清 Lp-PLA2、hs-CRP、D-二聚体及各项生化指标水平, 采用 Spearman 相关性分析检验各项检测指标的关系。结果 观察组患者 Lp-PLA2、hs-CRP、D-二聚体水平明显高于对照组, 且 Lp-PLA2、hs-CRP 及 D-二聚体与心功能指标均呈正相关($r=0.873, 0.782, 0.674, P<0.05$)。结论 Lp-PLA2、hs-CRP 及 D-二聚体检测是诊断冠心病的重要指标。

关键词:冠心病; 1-烷基-2-乙酰甘油磷酸胆碱酯酶; C 反应蛋白质; D-二聚体
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.02.009 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2016)02-0164-03

The correlation studies of the Lp-PLA2, hs-CRP and D-dimer in patients with coronary heart disease

Chen Qiong¹, Wu Minxiao¹, Chen Hongbin¹, Ruan Zhangyuan²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Blood Transfusion, Mindong Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuan, Fujian 355000, China)

Abstract: Objective To study the correlations among the lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), hypersensitive C-reactive protein(hs-CRP) and D-dimer in patients with the coronary heart disease. **Methods** 260 cases of patients with coronary heart disease(CHD) were enrolled in the study as observation group and 260 healthy people from the physical examinations were recruited as control group. The concentrations of Lp-PLA2, hs-CRP, D-dimer and other biochemical indicators in blood sera of the two groups were detected, using the Spearman correlation analysis to test the relationship between those indicators. **Results** The Lp-PLA2, hs-CRP, D-dimer levels of the observation group were obviously higher than those of control group. The Lp-PLA2 level of the observation group was positively correlated with the cardiac function index($r=0.873, P<0.05$). hs-CRP was positively correlated with cardiac function index($r=0.782, P<0.05$). D-dimer was positively correlated with the functional grades of heart($r=0.674, P<0.05$). **Conclusion** Lp-PLA2, hs-CRP and D-dimer could be important indicators for the detection of coronary heart disease.

Key words: coronary disease; 1-alkyl-2-acetyl glycerophosphocholine esterase; C-reactive protein; D-dimer

冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)是临床最常见的心血管病变。有研究表明, 炎症反应与冠状动脉粥样硬化的形成关系密切^[1]。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、D-二聚体与机体炎症反应密切相关, 是判断机体有无炎症反应的重要指标。诸多研究显示, Lp-PLA2、hs-CRP、D-二聚体检测对冠心病的诊断具有十分重要的意义^[2]。为此本研究检测了冠心病患者血清 Lp-PLA2、hs-CRP 及 D-二聚体水平, 分析其与冠心病患者心功能的相关性, 旨在为冠心病的诊断及预防提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2015 年 1 月本院收治的 260 例冠心病患者作为观察组, 选择同期健康体检者 260 例作为对照组。观察组患者中男 144 例, 女 116 例; 年龄 32~78 岁, 平均(62.43±10.45)岁; 心功能 I 级 70 例, II 级 90 例, III 级 80 例, IV 级 20 例。入选标准: (1)冠心病诊断符合中华医学会心血管分会制定的《冠心病诊断与治疗指南》; (2)年龄 18~80 岁; (3)自愿加入本研究。排除标准: (1)心脏瓣膜病、心房纤颤及心肌疾病; (2)纳入前 2 周患各种急、慢性感染; (3)严重肝、肾功能不全, 全身免疫性疾病, 恶性肿瘤, 血液系统疾病, 甲状腺功能异常, 周围血管病变者; (4)不能配合检查及观察者。对照组健康体检者中男 140 例, 女 120 例; 年龄 31~76 岁, 平均(61.12±11.23)岁。两组研究对象性别、年龄等比较

差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 心功能分级方法 参照世界卫生组织心功能分级标准: I 级为患者体力活动不受限; II 级为体力活动轻度受限, 休息时无不适, 但日常活动会出现气短、乏力、胸痛或近乎晕厥; III 级为体力活动明显受限, 休息时无不适, 但低于日常活动量会出现气短、乏力、胸痛或近乎晕厥; IV 级为不能进行任何体力活动, 具有右心衰竭征象, 休息时可出现气短、乏力, 任何活动均可加重症状。

1.2.2 生化指标检测方法 采集研究对象晨起空腹肘静脉血 4 mL 置于生化采血管内, 室温下静置 60 min, 以 3 000 r/min 离心 15 min, 取上层血清, 置于-80℃冰箱中待测。采用多功能微孔板读数仪以酶动力学方法测定血清 Lp-PLA2 水平, 试剂盒由美国 Cayman 公司提供; 采用全自动生化分析仪以免疫比浊法测定血清 hs-CRP 水平; 采用全自动凝血分析仪以免疫比浊法测定血清 D-二聚体水平, 试剂盒由美国 ACL 公司提供。

1.3 统计学处理 应用 SPSS14.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以率或构成比表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Spearman 相关性分析检验不同指标间的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组研究对象 Lp-PLA2、hs-CRP、D-二聚体水平比较

观察组患者 Lp-PLA2、hs-CRP、D-二聚体水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组研究对象 Lp-PLA2、hs-CRP、D-二聚体水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2	hs-CRP	D-二聚体
观察组	260	44.23±14.25	45.94±12.76	298.34±78.37
对照组	260	20.82±8.34	5.48±1.37	67.23±23.76
<i>t</i>	—	3.283	4.764	4.284
<i>P</i>	—	0.014	0.009	0.011

—:无数据。

2.2 观察组患者各指标相关性分析 观察组患者 Lp-PLA2、hs-CRP、D-二聚体与心功能指标均呈正相关($r=0.873$ 、 0.782 、 0.674 , $P<0.05$)。不同心功能等级患者各指标水平,见表 2。

表 2 不同心功能等级患者 Lp-PLA2、hs-CRP、D-二聚体水平

心功能	<i>n</i>	Lp-PLA2	hs-CRP	D-二聚体水平
I 级	70	21.47±5.37	11.94±10.37	159.43±23.65
II 级	90	29.37±7.48	22.54±12.43	243.78±43.53
III 级	80	37.49±8.93	41.15±13.82	312.34±56.98
IV 级	20	49.37±10.38	57.32±14.71	507.36±122.35
<i>t</i>	—	42.84	26.48	32.193
<i>P</i>	—	0.017	0.002	0.001

—:无数据。

3 讨 论

冠心病是临床最常见的心血管疾病,动脉粥样硬化是冠心病的病理基础。有研究发现,动脉粥样硬化的形成过程均有炎症介质参与,炎症反应与冠心病的发生、发展及预后关系密切^[3]。hs-CRP 是目前最常用的炎症反应标志物,其是一种急性时相反应蛋白。有研究发现,hs-CRP 在组织损伤 6~8 h 后在白介素(IL)-1、IL-6 等炎症细胞因子诱导下产生,其升高的程度与炎症反应程度呈正比。有研究发现,hs-CRP 与冠心病的发生、发展及预后关系密切。杨燕玲^[4]研究发现,血清 hs-CRP 水平与破溃的冠状动脉粥样斑块数呈正相关,hs-CRP 水平高低也反映了冠状动脉血管壁本身的炎症程度。盖丽等^[5]研究发现,hs-CRP 水平高低可以反映冠心病的病情程度;急性心肌梗死患者 hs-CRP 水平明显高于不稳定型心绞痛患者,不稳定型心绞痛患者 hs-CRP 水平又明显高于稳定型心绞痛患者。本研究结果显示,观察组患者血清 hs-CRP 水平明显高于对照组,说明血清 hs-CRP 水平对冠心病诊断具有一定价值,与王亚平^[6]研究结果一致。

Lp-PLA2 是最近几年发现的炎症标志物,有研究发现,Lp-PLA2 作为一种炎症介质与心血管事件的发生、发展密切相关,其具有促进动脉粥样硬化斑块形成的作用,其基因的多态性影响冠心病的易感性。有研究发现,Lp-PLA2 与冠状动脉血管病变及冠心病的预后关系密切,控制 Lp-PLA2 水平可能成为冠心病治疗的重要途径^[7]。Lp-PLA2 又称为血小板活化因子乙酰基水解酶,主要由巨噬细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞及泡沫细胞等炎症细胞分泌,人血浆中的 Lp-PLA2 主要以脂蛋白颗粒结合形式存在,有研究发现,约 2/3 Lp-PLA2 与低密度脂蛋白结合^[8]。关于 Lp-PLA2 促冠状动脉粥样硬化的机制

尚未完全明确,目前比较认可的观点为 Lp-PLA2 被血液运送到冠状动脉壁上易受损伤的区域,被水解氧化为氧化型低密度脂蛋白、动脉粥样硬化因子溶血卵磷脂(Lyso-PC)及氧化型游离脂肪酸(OX-FA),Lyso-PC 和 OX-FA 作为促炎症介质,通过诱导炎症趋化因子和吸引炎症细胞加重粥样斑块的炎症反应并能增加斑块的易损性^[9-10]。本研究结果显示,血清 Lp-PLA2 水平与心功能指标呈正相关($r=0.873$, $P<0.05$),Lp-PLA2 水平越高,反映患者心功能越差。

D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子Ⅻ交联后再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,是一个特异性的纤溶过程标志物。D-二聚体水平升高可以反映纤维蛋白血栓形成及纤溶的发生,可以作为体内凝血状态、纤溶亢进及血栓形成的标志物。临床研究发现,D-二聚体水平与冠心病的发生、发展关系密切。Rosenson 等^[11]研究发现,急性心肌梗死患者血清 D-二聚体水平明显高于不稳定型心绞痛患者,而不稳定型心绞痛患者血清 D-二聚体水平又明显高于稳定型心绞痛患者,说明血清 D-二聚体水平与冠心病的病情程度相关。有研究发现,炎症反应与血栓形成关系密切,一方面炎症反应可促进血管内皮细胞表达更多的组织因子,而内皮细胞组织因子的活化使凝血进一步激活,纤维蛋白降解形成 D-二聚体;另一方面有研究发现,D-二聚体可作为促炎症介质,刺激巨噬细胞、内皮细胞产生较多的炎症介质,促进动脉粥样硬化的进展,说明炎症和血栓是相互活化的,共同导致心血管事件的发生^[12]。本研究结果显示,观察组患者血清 D-二聚体与心功能等级呈正相关($r=0.674$, $P<0.05$),提示心功能降低更易于血栓形成,分析原因为心功能等级越高表示心功能越差,心脏泵血功能越差,血流淤滞,更加容易形成血栓;另一方面更差的心功能往往意味着更多的血管病变及炎症介质释放,这满足了凝血形成的 2 个要素即“血管病变和血液成分改变”。

总之,本研究证实,hs-CRP、Lp-PLA2 和 D-二聚体均是冠心病患者良好的监测指标,在预测冠心病患者心脏功能方面具有重要的参考价值。

参考文献

[1] Sloop GD. Atherosclerosis——an inflammatory disease[J]. N Engl J Med,1999,340(24):1928.

[2] 林翠荣,江华. 冠心病患者相关生化指标分析[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(6):845-847.

[3] Rosenson RS,Stafforini DM. Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2[J]. J Lipid Res,2012,53(9):1767-1782.

[4] 杨燕玲. 冠心病患者检测超敏 C-反应蛋白与总胆固醇、高密度脂蛋白的临床意义[J]. 临床军医杂志,2012,40(5):1088-1090.

[5] 盖丽,李会玲,李会娟,等. 胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值与超敏 C 反应蛋白在冠心病治疗中的应用价值[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(2):3-4.

[6] 王亚平. 脂蛋白(a)、超敏 C-反应蛋白及 D-二聚体在冠心病早期诊断中的应用[J]. 现代预防医学,2012,39(20):5422-5423.

[7] Madarame H,Kurano M,Fukumura K,et al. Haemostatic and inflammatory responses to blood flow-restricted exercise in patients with ischaemic heart disease:a pilot study[J]. Clin Physiol Eunct Imaging,2013,33(1):11-17.

[8] Catena C,Colussi G,Brosolo G,et al. A prothrombotic state is associated with early arterial damage in hypertensive(下转第 168 页)

NEUT%、CRP 水平均较健康者呈不同程度增高,差异均有统计学意义($P<0.05$),故三者对 COPD 肺部感染均有重要的诊断价值。将所选的 186 例患者的痰培养结果和实验室检测指标结合起来比较分析发现正常菌群组患者 WBC、CRP 水平与有病原菌生长组接近,差异均无统计学意义($P>0.05$)。WBC 是一种传统检测指标,但其受年龄、应激、药物、外界环境及个体差异等因素的影响较大,甚至部分感染者 WBC 变化并不显著,因此以 WBC 作为细菌感染的单一诊断指标有一定的局限性。CRP 是一种能与肺炎球菌 C 多糖结合的急性时相反应蛋白,在炎症发生时 4~6 h 内 CRP 可迅速升高,30~50 h 达峰值,且半衰期相对较短(4~6 h)。其不受性别、年龄及高球蛋白血症等多种因素的影响,当患者病情好转时即能快速降至正常水平。此外检测 CRP 快速、简单、价廉,因此,CRP 较其他急性期反应物质能够更有效地监测疗效,以及是否合并有细菌感染;但 CRP 虽有一定的灵敏度,但其特异性较差,有研究表明,CRP 升高除了出现在局部感染、外科损伤或败血症等炎性反应中外,2 型糖尿病、高血压、消化系统疾病、风湿病和脑血管疾病等 CRP 水平亦会升高^[2]。CRP 意义之广泛限制了其在 COPD 肺部感染诊断中的价值。本研究结果与文献[3-4]报道的结果相符。

国内很多研究表明,呼吸系统细菌感染患者 PCT 水平和非细菌感染患者 PCT 水平差异显著^[5-7]。在人体正常生理状态下 PCT 极低(<0.01 ng/mL),然而在病理状态下由于受到细菌毒素及炎性细胞因子的刺激,PCT 水平随之增高,在全身炎症反应前 2~3 h 即可以升高,因此,具有早期诊断价值,然而在病毒感染、癌性发热、慢性非特异性炎症、移植宿主排斥反应等疾病时 PCT 水平一般不升高,仅在受到细菌感染时才明显升高,因此 PCT 具有特异性的诊断价值,但本研究检测 PCT 患者较少,正常菌群组 PCT 水平与有病原菌生长组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究对 WBC 和 CRP 2 项检测指标的灵敏度、特异性和阳性预测值进行了比较,结果显示,CRP 灵敏度明显高于 WBC,差异有统计学意义($P<0.05$),但特异性与阳性预测值比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。说明 CRP 对 COPD 肺部感染诊断价值高于 WBC,在一些症状不明显、WBC 和 NEUT%检测结果正常的患者中进行 CRP 检测对诊断可能具有决定性的意义,与胡冬梅^[8]的研究结果相符。

本研究结果显示,COPD 肺部感染中白假丝酵母所占比例较大,白假丝酵母是人体口腔咽喉部位正常菌群,老年人常患有多种慢性基础疾病,当免疫功能低下时就会转化为优势菌群,对人体造成伤害。COPD 细菌感染以 G⁻菌为主,在 G⁻菌中又以非发酵菌多见,由于本研究所选病例多为抵抗力较弱的老年人,所以,多数患者所感染细菌为条件致病菌,而且除细菌外,真菌也是主要感染的病原菌。G⁺菌组患者 WBC、NEUT%、CRP 水平与 G⁻菌组比较差异均无统计学意义($P>$

0.05)。与黄晓霞等^[9]研究结果不一致,分析其原因:(1)统计人群不同,年龄层、地区均有较大差异;(2)统计的 G⁺菌组病例尚少,只有 15 例,可能不能够反映本地区人群的整体情况。

本研究探讨了 WBC、NEUT%、CRP 检测在 COPD 肺部感染中的临床价值,结果显示,COPD 肺部感染患者 WBC、NEUT%、CRP 均升高,均可作为 COPD 肺部感染的实验室检查项目;其中 CRP 有较好的灵敏度,可以提高细菌感染诊断率,值得临床推广应用。而这些实验室检查结果均不具有很好的特异性,PCT 特异性可能强于前面所述各项指标。如果初步诊断为细菌感染后这些指标也不能初步区分细菌是 G⁺菌或 G⁻菌。因此,WBC 与 CRP 的预测价值均有限,痰培养仍是诊断肺部感染不可替代的“金标准”。

PCT 急诊临床应用专家组认为不是所有的细菌性肺炎患者 PCT 水平均增高,据统计约 50%细菌性肺炎患者 PCT <0.5 ng/mL,28%细菌性肺炎患者 PCT <0.1 ng/mL,除细菌感染外还有很多非感染性疾病会导致 PCT 水平增高^[10]。PCT 水平正常或轻度增高不能排除肺部感染。因此,灵敏度好、特异性高的具有鉴别诊断意义的新指标尚有待于进一步研究发现。

参考文献

[1] 董西华,阿布都外力·吐尼牙孜,杜毅鑫. PCT 和 CRP 联合检测在细菌性肺炎和支原体肺炎鉴别诊断中的价值[J]. 广东医学, 2014,35(10):1532-1534.

[2] 王凡. C 反应蛋白的检测与临床应用进展[J]. 检验医学与临床, 2011,8(14):1761-1763.

[3] 张晓慧,李光韬,张卓莉. C 反应蛋白与超敏 C 反应蛋白的检测及其临床意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011,5(1):74-79.

[4] 祝筱姬,胡德忠,褚海波. C 反应蛋白检测在肺部感染中的应用[J]. 医学综述, 2011,17(23):3619-3621.

[5] 刘焰. 降钙素原联合 C 反应蛋白、白细胞检测在新生儿感染性肺炎中的临床价值探讨[J]. 中外医疗, 2014,33(8):174.

[6] 王树岐. 血清降钙素原在呼吸系统感染性疾病中的诊断价值[J]. 中外医疗, 2014,33(8):183.

[7] 陈红芳. 探讨血清降钙素原在感染性疾病中的诊断价值[J]. 吉林医学, 2014,35(11):2296.

[8] 胡冬梅. 血清降钙素原在下呼吸道感染中的诊断价值[J]. 中国实用医药, 2013,8(34):111-112.

[9] 黄晓霞,汤进,柏莹. PCT、CRP、WBC、Neu%在鉴别诊断儿童细菌感染及 G⁺与 G⁻菌感染中的应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2013,34(14):1850-1852.

[10] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012,21(9):944-951.

(收稿日期:2015-08-11)

(上接第 165 页)

patients[J]. J Atheroscler Thromb, 2012,19(5):471-478.

[9] Yuan SM, Shi YH, Wang JJ, et al. Elevated plasma D-dimer and hypersensitive C-reactive protein levels may indicate aortic disorders[J]. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2011,26(4):573-581.

[10] Lowe G. Can haemostatic factors predict atherothrombosis? [J] Intern Emerg Med, 2011,6(6):497-501.

[11] Rosenson RS, Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the

risk of atherosclerosis[J]. Eur Heart J, 2012,33(23):2899-2909.

[12] Ghanavatian S, Stein RA, Atar D, et al. The course of D-dimer, high-sensitivity C-reactive protein and pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-elevation myocardial infarction[J]. Clin Lab, 2011,57(9/10):771-776.

(收稿日期:2015-08-21)