

• 论 著 •

糖基化载脂蛋白 A-I 和肾损伤因子-1 联合检测对冠心病诊断价值的初步研究*

李长平¹, 朱亚文², 余 翠², 张明茹³, 陈 忠^{1,2Δ}

1. 上海交通大学附属第六人民医院心血管内科, 上海 200233; 2. 上海海洋大学水产与生命学院, 上海 201306; 3. 复旦大学附属中山医院心血管内科, 上海 200032

摘要:目的 探讨糖基化载脂蛋白 A-I(gly-ApoA-I)和肾损伤因子-1(KIM-1)联合检测对冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的诊断价值及临床意义。方法 检测 136 例冠心病患者(病例组)和 50 例非冠心病患者(对照组)血浆 gly-ApoA-I 和 KIM-1 水平,分析 2 项指标。将病例组分为稳定性心绞痛(SAP)组、不稳定性心绞痛(UAP)组和急性心肌梗死(AMI)组,分析 3 组与对照组间 gly-ApoA-I 和 KIM-1 水平差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价 gly-ApoA-I 和 KIM-1 对冠心病的辅助诊断效能。结果 与对照组比较,病例组 2 型糖尿病及吸烟比例更高,KIM-1、gly-ApoA-I 水平升高($P < 0.05$)。与对照组比较,SAP 组、UAP 组和 AMI 组 gly-ApoA-I 和 KIM-1 水平明显升高($P < 0.05$)。与 SAP 组比较,UAP 组和 AMI 组 gly-ApoA-I 和 KIM-1 水平明显升高($P < 0.05$)。与 UAP 组比较,AMI 组 gly-ApoA-I 和 KIM-1 水平明显升高($P < 0.05$)。相关性分析显示,gly-ApoA-I 与 KIM-1 水平呈正相关($r = 0.788, P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,gly-ApoA-I 诊断冠心病的曲线下面积为 0.802(95%CI:0.769~0.891, $P < 0.001$),灵敏度为 82.1%,特异度为 86.4%;KIM-1 诊断冠心病的曲线下面积为 0.795(95%CI:0.717~0.873, $P < 0.001$),灵敏度为 83.6%,特异度为 80.2%,特异度为 92.2%;二者联合检测诊断冠心病的曲线下面积为 0.898(95%CI:0.838~0.937, $P < 0.001$),灵敏度为 94.6%。结论 Gly-ApoA-I 和 KIM-1 水平升高可能与冠心病发生风险增加有关,二者联合检测对诊断冠心病有一定价值。

关键词:糖基化载脂蛋白 A-I; 肾损伤因子-1; 冠心病; 诊断价值; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.19.023 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2021)19-2403-04 **文献标志码:**A

Preliminary study on diagnostic value of combined detection of gly-ApoA-I and KIM-1 in the coronary heart disease*

LI Changping¹, ZHU Yawen², YU Cui², ZHANG Mingru³, CHEN Zhong^{1,2Δ}

1. Department of Cardiology, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; 2. College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China; 3. Department of Cardiology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic value and clinical significance of combined detection of gly-cated apolipoprotein A-I (gly-ApoA-I) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) in the coronary heart disease. **Methods** The plasma gly-ApoA-I and KIM-1 levels of a total of 136 patients with coronary heart disease (case group) and 50 non-coronary heart disease controls (control group) were detected, and the correlation between the two indicators and the differences between the groups were analyzed. At the same time, the case group was divided into stable angina pectoris (SAP) group, unstable angina pectoris (UAP) group and acute myocardial infarction (AMI) group, and the differences of gly-ApoA-I and KIM-1 levels between the three groups and the control group were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the efficacy of gly-ApoA-I and KIM-1 in the diagnosis of coronary heart disease. **Results** Compared with the control group, the proportion of type 2 diabetes and smoking was higher in the case group, and KIM-1 and gly-ApoA-I increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of gly-ApoA-I and KIM-1 in the SAP group, UAP group, and AMI group were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the

* 基金项目:上海申康医院发展中心科研项目(SHDC12017X24);上海市浦东新区科经委科研项目(PKJ2018-Y53)。

作者简介:李长平,男,住院医师,主要从事心血管病临床与基础研究。 Δ 通信作者, E-mail: zhongchen7498@hotmail.com。

本文引用格式:李长平,朱亚文,余翠,等.糖基化载脂蛋白 A-I 和肾损伤因子-1 联合检测对冠心病诊断价值的初步研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(19):2403-2406。

SAP group, the levels of gly-ApoA-I and KIM-1 in the UAP group and AMI group were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the UAP group, the levels of gly-ApoA-I and KIM-1 in the AMI group were significantly higher ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that gly-ApoA-I was positively correlated with KIM-1 level ($r = 0.788, P < 0.001$). ROC curve analysis in diagnosing coronary heart disease showed that the area under the curve of gly-ApoA-I was 0.802 (95% CI: 0.769–0.891, $P < 0.001$), and the sensitivity was 82.1%, the specificity was 86.4%. The area under the curve of KIM-1 was 0.795 (95% CI: 0.717–0.873, $P < 0.001$), and the sensitivity was 83.6%, the specificity was 80.2%. The area under the curve of the combined detection of the two indicators was 0.898 (95% CI: 0.838–0.937, $P < 0.001$), and the sensitivity was 94.6%, the specificity was 92.2%. **Conclusion** The increased levels of Gly-ApoA-I and KIM-1 may be related to the increased risk of coronary heart disease. The combined detection of the two indicators is of certain value in the diagnosis of coronary heart disease.

Key words: glycated apolipoprotein A-I; kidney injury molecule-1; coronary heart disease; diagnostic value; correlation

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是一种常见的心血管疾病,严重影响人们的生命健康和生活质量。研究显示,血浆高密度脂蛋白(HDL)具有心血管保护作用,HDL水平与心血管风险呈负相关,HDL每增加一个标准差(15 mg/mL),患冠心病的风险下降22%^[1]。载脂蛋白A-I(ApoA-I)是HDL的主要蛋白组分,其通过加速胆固醇逆向转运及抗炎、抗氧化、抗凋亡和改善内皮细胞功能等机制抑制动脉粥样硬化进程,降低冠心病发病风险^[2]。HDL或ApoA-I易受氧化和糖基化,形成糖基化载脂蛋白A-I(gly-ApoA-I),ApoA-I的糖基化与冠心病的严重程度和冠状动脉粥样斑块的进展密切相关^[3-4]。有研究还发现,肾损伤因子-1(KIM-1)可能也是心血管疾病发展的有用预测因子^[5-8]。然而,gly-ApoA-I和KIM-1联合检测对冠心病诊断价值及具体临床意义目前尚不明确,本文对此进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年5月10日至2019年5月10日在上海交通大学附属第六人民医院心内科住院期间确诊、临床资料完整,且符合纳入标准的136例冠心病患者作为病例组,排除既往心肌梗死、心脏病、心脏瓣膜病、肝脏疾病、急慢性肾功能不全、消化系统疾病及血液系统疾病。病例组根据我国相关指南诊断标准^[9-10],分为稳定性心绞痛(SAP)53例(SAP组),不稳定性心绞痛(UAP)42例(UAP组),急性心肌梗死(AMI)41例(AMI组)。同期收集因疑似冠心病在上海交通大学附属第六人民医院住院并经冠状动脉造影等检查排除冠心病的50例患者作为对照组。

1.2 方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测研究对象血浆 gly-ApoA-I 和 KIM-1 水平,试剂盒分别购自上海沪震实业有限公司和上海基免生物技术有限公司,由上海交通大学附属第六人民医院中心实验室进行统一质控和检测。同时收集研究对象的基本临床资料及生化指标等数据。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比

较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-whitney U 检验;计数资料以频数或百分率表示,采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,通过曲线下面积分析 gly-ApoA-I 及 KIM-1 对冠心病辅助诊断效能。分析 gly-ApoA-I 与 KIM-1 的相关性采用 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组一般特征比较 病例组中男 86 例,女 50 例;平均年龄(69.08±12.69)岁;对照组中男 24 例,女 26 例;平均年龄(65.34±14.51)岁。与对照组比较,病例组 2 型糖尿病及吸烟比例更高($P < 0.05$);KIM-1、gly-ApoA-I、肌钙蛋白-I(cTnI)、N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平更高($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同表型冠心病患者和对照组患者 gly-ApoA-I 和 KIM-1 水平比较 与对照组比较,SAP 组、UAP 组和 AMI 组 gly-ApoA-I 和 KIM-1 水平均明显升高($P < 0.05$)。与 SAP 组比较,UAP 组和 AMI 组 gly-ApoA-I 和 KIM-1 水平均明显升高($P < 0.05$)。与 UAP 组比较,AMI 组 gly-ApoA-I 和 KIM-1 水平均明显升高($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 gly-ApoA-I 与 KIM-1 相关性分析 Pearson 相关性分析显示,gly-ApoA-I 与 KIM-1 水平均呈正相关($r = 0.788, P < 0.001$)。同时,gly-ApoA-I 与 cTnI、NT-proBNP 呈正相关($r = 0.667, 0.561, P < 0.05$);KIM-1 与 NT-proBNP 呈正相关($r = 0.611, P < 0.05$),与 cTnI 无相关性($P > 0.05$)。

2.4 gly-ApoA-I、KIM-1 对冠心病辅助诊断效能分析 gly-ApoA-I 诊断冠心病的曲线下面积为 0.802 (95% CI: 0.769~0.891, $P < 0.001$),灵敏度为 82.1%,特异度为 86.4%;KIM-1 诊断冠心病的曲线下面积为 0.795 (95% CI: 0.717~0.873, $P < 0.001$),灵敏度为 83.6%,特异度为 80.2%,特异度为 92.2%;二者联合检测诊断冠心病的曲线下面积为 0.898 (95% CI: 0.838~0.937, $P < 0.001$),灵敏度为

94.6%。见图 1。

表 1 病例组与对照组一般特征比较

组别	n	gly-ApoA-I [M(P ₂₅ , P ₇₅), ng/mL]	KIM-1 [M(P ₂₅ , P ₇₅), ng/mL]	高血压病[n(%)]	2 型糖尿病[n(%)]	吸烟[n(%)]
对照组	50	26.06(20.04, 29.24)	1.30(0.85, 1.88) ^a	13(26)	17(34) ^a	22(44) ^a
病例组	136	51.41(37.52, 68.68)	2.06(1.68, 2.90)	55(40)	74(54)	83(61)

组别	n	hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
对照组	50	6.41 ± 1.29 ^a	6.23 ± 2.06	133.92 ± 25.23	1.76 ± 0.27	3.21 ± 0.83
病例组	136	16.50 ± 3.63	7.22 ± 2.52	131.47 ± 20.62	1.69 ± 0.24	2.98 ± 0.91

组别	n	HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	SCr[M(P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	UA($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	cTnI [M(P ₂₅ , P ₇₅), ng/mL]	NT-proBNP ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)
对照组	50	1.14 ± 0.35	72.50(62.00, 84.00)	349.40 ± 98.09	0.010(0.004, 0.020) ^a	512.35 ± 154.06 ^a
病例组	136	1.43 ± 0.27	74.00(63.00, 94.00)	376.28 ± 113.27	0.020(0.010, 0.210)	2 981.66 ± 692.09

注：与病例组比较，^aP < 0.05。

表 2 不同表型冠心病患者和对照组患者 gly-ApoA-I 和 KIM-1 水平比较[M(P₂₅, P₇₅), ng/mL]

组别	n	gly-ApoA-I	KIM-1
对照组	50	26.06(20.04, 29.24)	1.30(0.85, 1.88)
SAP 组	53	37.25(28.01, 46.34) ^a	1.85(1.51, 2.19) ^a
UAP 组	42	52.73(40.25, 63.01) ^{ab}	2.22(1.52, 2.76) ^{ab}
AMI 组	41	80.51(61.56, 80.76) ^{abc}	3.39(2.08, 4.30) ^{abc}

注：与对照组比较，^aP < 0.05；与 SAP 比较，^bP < 0.05；与 UAP 比较，^cP < 0.05。

态到不稳定状态，gly-ApoA-I 水平在 SAP、UAP 及 AMI 组中总体呈逐渐升高趋势，与国内外研究结果相一致^[1,3]。

KIM-1 是一种肾脏生物标志物，正常情况下，肾近端小管中不存在 KIM-1 基因或蛋白表达，任何导致上皮细胞去分化或毒性肾损伤的病理生理状态均会诱导 KIM-1 mRNA 合成，随后 KIM-1 合成并在其受影响区域近端小管顶端膜上积聚，因此，其可能为判断肾损伤的新的生物标志物^[5]。有研究者发现，肾脏功能状态与心血管疾病患者预后密切相关，高 KIM-1 水平可能与心力衰竭和心血管死亡的高风险相关，推测 KIM-1 可能是心血管疾病发展有用的预测因子^[7-8]。本研究结果显示，与 SAP 组相比，UAP 和 AMI 组 KIM-1 水平升高，提示 KIM-1 与冠心病临床表型演变或冠状动脉斑块不稳定性进展相关，值得进一步研究。

近年来，虽然我国在冠心病诊疗技术等方面取得了较大进展，但其患病率和病死率仍然很高。预测冠状动脉疾病存在的无创模型可能有助于早期诊断及早期干预，最终减轻冠心病带来的社会经济负担。IBRAHIM 等^[6]开发了一套依托于载脂蛋白 C-I、KIM-1、中期因子、脂联素的冠状动脉疾病无创生物预测系统，提高了冠心病诊断的准确性，但该系统仍然比较复杂。本研究中笔者观察到，gly-ApoA-I 与 cTnI、NT-proBNP 传统心血管疾病生物标志物均呈正相关，KIM-1 与 NT-proBNP 也呈正相关。进一步根据 gly-ApoA-I、KIM-1 联合检测诊断冠心病 ROC 曲线结果分析，其诊断冠心病灵敏度均较高，二者联合检测进一步提高诊断冠心病的灵敏度，具有潜在的临床应用价值，支持其在冠心病危险分层和预后评估中的潜在应用价值和意义。

综上所述，本研究观察到冠心病患者 gly-ApoA-I 和 KIM-1 水平升高，二者水平呈正相关，并且 gly-

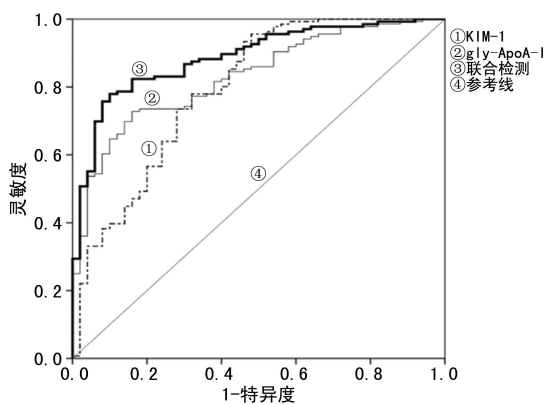


图 1 gly-ApoA-I、KIM-1 及联合检测对冠心病辅助诊断效能 ROC 曲线

3 讨论

临床研究显示，当 HDL 发生氧化、糖基化结构修饰后，其调节内皮细胞功能、抑制血小板激活、抗炎、抗氧化等功能下降，冠状动脉疾病风险增加^[11-12]。LI 等^[13]研究发现，AMI 急性期应激性高血糖和高血栓负荷状态下 HDL 更易发生氧化和糖基化，并可能对疾病产生不良影响。冠心病合并糖尿病患者血浆 ApoA-I 糖基化程度明显升高，且与冠状动脉病变程度相关^[3-4]。本研究结果显示，病例组 2 型糖尿病发生率较高，随着冠心病临床严重程度变化，从稳定状

ApoA-I 和 KIM-1 联合检测对诊断冠心病有一定价值。开展多中心、大样本随机对照研究有助于深入阐明 2 项指标的临床诊断和预后价值,有利于冠心病患者的早期危险分层及预后评估。

参考文献

- [1] VAN CAPELLEVEEN J C,BOCHEM A E,BOEKHOLDT S M, et al. Association of highdensity lipoprotein-cholesterol versus apolipoprotein a-i with risk of coronary heart disease; the european prospective investigation into cancer-norfolk prospective population study, the atherosclerosis risk in communities study, and the women's health study[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(8): e006636.
- [2] ROSENSEN R S, ANSELL B J, BARTER P, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(1): 48-60.
- [3] PU L J, LU L, ZHANG R Y, et al. Glycation of apoprotein A-I is associated with coronary artery plaque progression in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2013, 36(5): 1312-1320.
- [4] SRIVASTAVA R. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease[J]. Mol Cell Biochem, 2018, 440(1/2): 167-187.
- [5] PAAPSTELK K, ZILMER M, EHA J, et al. Early biomarkers of renal damage in relation to arterial stiffness and inflammation in male coronary artery disease patients [J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41(4): 488-497.
- [6] IBRAHIM N E, JANUZZI J L, MAGARET C A, et al. A clinical and biomarker scoring system to predict the pres-

ence of obstructive coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(9): 1147-1156.

- [7] BEKER B M, CORLETO M G, FIEIRAS C, et al. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns [J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(4): 705-713.
- [8] 向瑞, 李振江. 急性肾损伤相关新型生物标志物的研究进展[J]. 中国临床研究, 2020, 33(1): 113-117.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019) [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.
- [10] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [11] 齐玥, 刘静, 王森, 等. 携带载脂蛋白 E 的 HDL-C 与冠心病发病风险的前瞻性队列研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(2): 297-302.
- [12] ROSENSEN R S, BREWER H B, ANSELL B J, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(1): 48-60.
- [13] LI B Q, ZHONG Y C, WANG X. Plasma oxidized high-density lipoprotein and glycated apolipoprotein A-I concentrations in ST-segment elevation myocardial infarction patients with stress hyperglycaemia or high thrombus burden [J]. Ups J Med Sci, 2018, 123(3): 158-166.

(收稿日期: 2021-02-08 修回日期: 2021-06-05)

(上接第 2402 页)

- [2] 张锡波, 何慧君, 叶旭鑫, 等. 羟苯磺酸钙对干化学和湿化学酶法检测肌酐的干扰分析 [J]. 医药前沿, 2019, 9(31): 244-245.
- [3] 王军. 两种仪器和试剂测定尿肌酐对比研究及偏倚评估 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(16): 2298-2299.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS/T 416-2013 干扰实验指南 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2013: 1.
- [5] 王正印, 尹元, 王伟灵. 肌酐检测方法及其常见药物对肌酐检测干扰的研究进展 [J]. 检验医学, 2018, 33(4): 370-373.
- [6] 石文, 黄婕如, 刘冬冬, 等. 应用 CLSI EP7-A3 评价肌酐测定的干扰因素 [J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 307-311.
- [7] GUO X, ZHAO F, YIN Y, et al. Calcium dobesilate: a drug treatment for diabetic retinopathy can negatively interfere with the measurement of glycated albumin using the enzymatic method [J]. Clinica Chimica Acta, 2018, 483(3): 1-5.
- [8] GUO X, HOU L, YIN Y, et al. Negative interferences by calcium dobesilate in the detection of five serum analytes involving Trinder reaction-based assays [J]. PLoS One, 2018, 13(2): e192440.
- [9] 陈克娜. 酶法检测肌酐水平降低的秘密: 羟苯磺酸钙的干扰 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(1): 121-125.

- [10] 郭正勇, 赵观进, 张宇, 等. 羟苯磺酸钙联合氯沙坦钾片治疗早期糖尿病肾病的临床研究 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(1): 101-104.
- [11] 王莹, 李彩, 朱峰, 等. 羟苯磺酸钙对动脉粥样硬化斑块形成的影响及其机制 [J]. 温州医科大学学报, 2020, 50(5): 47-50.
- [12] 王美珠, 康伟, 黄勤烽, 等. 3 种肌酐测定方法的分析性能评价 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(1): 68-71.
- [13] 余久如, 卢锦莲, 廖建红, 等. 高效液相色谱法检测慢性肾功能不全患者羟苯磺酸钙稳态血药浓度与 eGFR 及肌酐干扰值相关性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 62-66.
- [14] 宋静芳, 潘本友, 伍贤鼎, 等. 羟苯磺酸钙对氧化酶法检测血清肌酐影响的临床研究 [J]. 当代医学, 2019, 25(9): 175-177.
- [15] GUO X, HOU L, CHENG X, et al. Strong negative interference by calcium dobesilate in sarcosine oxidase assays for serum creatinine involving the trinder reaction [J]. Medicine, 2015, 94(23): e905.
- [16] 宋亚男, 朱蓓, 高飞, 等. 羟苯磺酸钙对肌酐氧化酶法评估肾功能的影响 [J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(3): 250-254.

(收稿日期: 2020-12-10 修回日期: 2021-05-27)