

• 经验交流 •

脂蛋白、载脂蛋白与超敏 C 反应蛋白联合检测在冠心病诊断中的意义*

郑红云,李 艳[△],岳永奇,戴 雯,童永清
(武汉大学人民医院检验科 430060)

摘 要:**目的** 探讨冠心病(CHD)患者血清中脂蛋白 Lp(a)、载脂蛋白(ApoA1、ApoB、ApoE)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的表达水平与冠心病严重程度的相关性。**方法** 在该院随机选取 137 例健康者及 148 例冠心病患者,并对血清脂蛋白 Lp(a)、载脂蛋白(ApoA1、ApoB、ApoE)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)进行统计学分析。**结果** 与健康组相比,冠心病患者血清中脂蛋白 Lp(a)、载脂蛋白 ApoE、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)均有不同程度的升高($P<0.05$),而年龄、性别、ApoA1、ApoB、ApoA1/ApoB 水平均差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血清中 Lp(a)、ApoE、hs-CRP 是 CHD 发病的重要危险因素,与 CHD 的发生、发展及预后密切相关,联合检测对冠心病具有较高的临床诊断价值。

关键词:冠心病; 脂蛋白 a; 载脂蛋白; C 反应蛋白质

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.15.042 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2012)15-1884-03

冠心病(coronary heart disease, CHD)已成为威胁中老年人健康的主要疾病之一。众所周之,血脂紊乱与冠心病的发生、发展至关重要,目前研究已经证实血脂异常,包括高三酰甘油(TG)、总胆固醇(Te)、LDL-C、低 HDL-C 是冠心病的危险因素^[1],而脂蛋白 Lp(a)、载脂蛋白 A1、B 在冠状动脉粥样硬化发生、发展中的作用越来越引起人们的重视^[2-3]。近年来,对炎性反应血液标志物预测价值的研究和冠状动脉斑块稳定性的因素研究也日益受到关注,大量资料显示,冠心病的发生过程中动脉粥样硬化斑块的形成,是一种全身心血管系统的慢性炎性反应的结果^[2]。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是炎性病变的敏感标志物,可反映机体炎性反应程度。本研究通过检测冠心病(CHD)患者血清中 Lp(a)、载脂蛋白及 hs-CRP 的水平,探讨其与 CHD 发病的相关性及预测 CHD 的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 148 例为 2011 年 6 月 1 日至 2012 年 2 月 5 日在本院内科行选择性冠状动脉造影并已确诊为冠心病的住院患者,其中男 96 例,女 52 例,年龄 40~80 岁,平均年龄(63.37±10.42)岁。对照组为 137 例本院健康体检者,男 70 例,女 67 例,年龄 40~80 岁,平均年龄(57.81±11.00)岁。两组均排除凝血机能障碍、脑血管意外、肝肾功能疾病、自身免疫性疾病、癌症等重大疾病。患者入院前未服用降脂类药物治。与对照组比较,冠心病组患者血浆 LDL-C 水平显著增高, HDL-C 水平明显降低,炎性标志物 CRP 水平亦明显升高。冠心病患者血脂异常、CRP 水平增高作为 CHD 独立的危险因子已较为明确,但 Lp(a)、载脂蛋白、CRP 三者联合检测在冠心病中的作用尚不明确。

1.2 方法 所有研究对象均于清晨空腹采集静脉血,分离血

清放置 4℃ 冰箱待测。Lp(a)及载脂蛋白(ApoA1、ApoB、ApoE)指标检测均采用 Olympus AU5400 全自动生化分析仪及其配套专用试剂进行测定(免疫比浊法)。超敏 C 反应蛋白采用免疫荧光干式定量法,试剂为韩国 CHROMA READER 免疫荧光分析仪配套试剂。所有检测指标参考范围为 Lp(a) <300 mg/L, ApoA1 1~1.6 g/L, ApoB 0.75~1 g/L, ApoA1/ApoB 1.17~1.7, ApoE 27~45 mg/L, hs-CRP <3 mg/L。

1.3 用 Judkins 法行 CAG 检查 选择性多体位投照行左、右冠状动脉造影,以通用直径法评估右冠、左主干,左前降支、左回旋支及其大分支狭窄程度,其中任何 1 支狭窄大于或等于 50 者为阳性,诊断为 CHD;冠状动脉正常或狭窄小于 50 者为阴性,可认为非 CHD。50%~70%为中度狭窄,71%~99%为重度狭窄,100%为完全闭塞。

1.4 所有数据均使用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,计量资料检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示;两组计数资料比较用成组 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 冠心病组与健康对照组血浆 Lp(a)、载脂蛋白(ApoA1、ApoB、ApoE)、hs-CRP 水平比较。其中 Lp(a)、ApoE 和 hs-CRP 在冠心病组水平分别为 281.43±21.87、39.29±0.83、3.93±0.33,而健康对照组分别为 135.74±7.27、35.82±0.63、1.60±0.14,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);而 ApoA1、ApoB 在两组水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 亚组分析中,随着血管病变支数的增加,Lp(a)、载脂蛋白和 hs-CRP 水平的变化,见表 2。

表 1 各组血清 Lp(a)、载脂蛋白、hs-CRP 的水平($\bar{x} \pm s$)						
分组	脂蛋白(a)(mg/L)	ApoA-1(g/L)	ApoB(g/L)	ApoA1/ApoB	ApoE(mg/L)	hs-CRP(mg/L)
冠心病组	281.43±21.87	1.26±0.02	0.80±0.02	1.68±0.04	39.29±0.83	3.93±0.33
健康对照组	135.74±7.27*	1.29±0.02	0.81±0.02	1.70±0.04	35.82±0.63*	1.60±0.14*

* : $P<0.05$,与健康对照组相比。

* 基金项目:中央高校基本科研业务专项资金—青年教师资助项目(302274664)。 △ 通讯作者,E-mail:yanlitf@yahoo.com.cn。

表 2 冠心病各组血清 Lp(a)、载脂蛋白、hs-CRP 的水平(±s)

病变支数	脂蛋白(a)(mg/L)	ApoA-1(g/L)	ApoB(g/L)	ApoA1/ ApoB	ApoE(mg/L)	hs-CRP(mg/L)
单支病变组	178.50±16.86	1.32±0.02	0.82±0.03	1.72±0.07	40.90±1.38	3.18±0.47
两支病变组	296.33±46.38*	1.28±0.04	0.80±0.04	1.78±0.13	40.52±1.86	2.29±0.47
多支病变组	434.87±66.22*#	1.17±0.04*#	0.81±0.02	1.56±0.09	35.99±1.69*	5.22±0.77*#

*: $P<0.05$, 与单支病变组相比; #: $P<0.05$, 与两支病变组相比。

3 讨 论

脂蛋白(a)即 Lp(a)是一种富含胆固醇的脂蛋白,核心部分为中性脂质和 ApoB-100 分子,其外围包绕着亲水性的 Apo(a),二者以二硫键共价连接;其中 Apo(a)是 Lp(a)的特征性糖蛋白成分,主要由一种称为 Kringle 的特征性结构构成。Lp(a)主要由肝脏合成后分泌入血,血浆 Lp(a)浓度主要取决于 Lp(a)的合成速率,而与分解速率基本无关。Lp(a)和纤溶酶原(PLG)结构上具有高度的同源性,Lp(a)可通过以下几个途径干预纤溶过程:可竞争性抑制 PLG 激活,干扰 PLG 与受体的结合,并抑制血小板血栓的溶解;可竞争性地抑制组织型纤溶酶原激活物(t-PA)与 PLG 的结合,从而抑制纤维蛋白的溶解;Lp(a)可干扰纤溶酶原与链激酶的结合,从而抑制了对纤溶酶原的激活作用。因而,Lp(a)的主要功能是阻止血管内血块溶解,促进动脉粥样硬化形成^[4]。

血浆 Lp(a)浓度在正常个体中相当稳定,受性别、年龄、饮食和物理因素的影响较小^[5]。大量国内外研究表明,冠心病患者体内 Lp(a)水平显著高于健康人群^[6],Lp(a)可能通过以下机制导致冠状动脉粥样硬化:(1)通过促进内皮细胞和平滑肌细胞的氧化修饰及巨噬细胞对氧化型 Lp(a)结合、摄取、促进泡沫细胞形成,造成斑块的不稳定^[7];根据相关研究报道^[8],Lp(a)作为配体与巨噬细胞 p 整合蛋白结合,使炎性细胞容易聚集到动脉粥样硬化的斑块,促进动脉粥样硬化的形成和发展;(2)干扰纤溶系统,Lp(a)通过与组织纤溶酶原激活剂、纤溶酶原和纤维蛋白三元复合物作用,同时降低机体对外部凝血系统的抑制而促进血液凝固^[9]。本研究结果显示,冠心病患者体内 Lp(a)水平显著高于健康人群,同时发现,随着冠状动脉严重程度的增加,其 Lp(a)水平亦呈递增趋势。

ApoE 是血浆重要的载脂蛋白之一,参与机体血脂代谢及调节胆固醇平衡,在动脉粥样硬化的发生、发展过程中起着重要的作用。大量研究表明^[10-11],ApoE 的主要功能是作为 CM 残粒受体和 LDL 受体的配体在脂质残粒的代谢中起重要作用。血浆中 3 种主要异构体(E2、E3、E4)由位于同一基因位点上的 3 个等位基因(ε2、ε3、ε4)所编码。ApoE 基因多态性的特点在一定程度上影响着某些人群 CHD 的易感性。一些学者发现,在 CHD 发病率低的日本人群中,ε2 频率高于其他人群,ε4 频率低于其他人群,而在心肌梗死(MI)发病率高的芬兰 ε2、ε4 频率正好相反。由此推测 ε4 等位基因是 AS 发生的潜在因素,为 CHD 的易患因子。Song 等^[12]对 1966~2004 年以来 48 篇有关 ApoE 与心血管疾病相关的研究文献进行荟萃分析,其中 CHD 患者 15 492 例,对照组有 32 965 例。通过分析发现,携带 ε4 等位基因者较携带 ε3/ε3 者患 CHD 的风险要高 42%,但很少有证据发现携带 ε2 等位基因者与患 CHD 风险之间的关系。研究发现 ApoE 的异构体与 LDL 受体的结合能力不同,与野生型 ApoE3 相比,ApoE2<2%,即几乎没有与 LDL 受体结合能力。由于 ApoE2 与受体的结合能力低,肝脏摄取处理 CM 残粒、极低密度脂蛋白(VLDL)残粒发生障碍,血中

的 VLDL 浓度升高,由于 VLDL 是富含 TG,所以表现为高三酰甘油血症;ApoE4 表现型的个体由于有高的受体结合能力,残粒代谢加速,VLDL 水平降低,LDL 合成增加而 LDL 受体下调,其分解降低,结果表现为血液总胆固醇及 LDL 水平升高。总之,患者血 ApoE 明显升高,对血脂水平有明显影响,是冠心病(CHD)、动脉粥样硬化(AS)的危险因子。本研究结果显示冠心病患者体内 ApoE 水平显著高于健康人群($P<0.05$)。

C 反应蛋白是由肝脏合成的急性时相反应蛋白,是敏感的炎性标志物,由巨噬细胞及中性粒细胞产生的 IL-6、IL-1 及 TNF 诱导,在健康人体内含量很少,在组织损伤、炎症反应后 6~8 h 血中 CRP 含量即迅速升高,48~72 h 达高峰,且升高程度与炎症反应程度呈正相关^[13],其水平的高低反映了机体应激反应的强弱^[14]。冠状动脉粥样硬化斑块中的炎症反应对斑块的形成、发展、融合、破裂起着非常重要的作用。它在 CHD 的形成和发展中的作用如下^[15]:介导内皮巨噬细胞摄取氧化型 LDL-C,然后转化为泡沫细胞;诱导黏附因子和组织因子的表达;激活补体,增强不稳定斑块的血管活性;抑制一氧化氮活酶,使一氧化氮合成减少,促进血栓形成;促进内皮素和 IL-6 的产生等。因此,认为 CRP 是一项冠心病独立的危险因子,可被认为可作为冠心病患者远期心血管事件发生及死亡的预测指标^[16]。本研究结果显示,冠心病患者体内 hs-CRP 水平显著高于健康人群($P<0.05$),该结果提示 hs-CRP 水平与冠心病发病关系密切。

综上所述,血清 Lp(a)、ApoE、hs-CRP 水平与冠心病的发生、发展密切相关;联合检测有利于冠心病的早期诊断及疗效观察,有一定的临床推广价值。

参考文献

[1] Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, novel and promising marker of coronary heart disease[J]. Clin Chem, 2001, 47: 403-411.

[2] 王芊. 动脉粥样硬化疾病中相关危险因子表达差异分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(1): 41-44.

[3] 饶荣, 刘志军. 80 例冠心病患者血清中脂蛋白 a 及载脂蛋白 A1 和 B 的检测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(3): 392-393.

[4] 赵金霞. 冠心病血清脂蛋白(a)和血浆血小板活化率相关性研究[J]. 医学检验与临床, 2004, (1): 7-8.

[5] Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(12): 2219-2226.

[6] Scano AM, Nakajima K, Edelstein C. Apoprotein(a) structure and biology[J]. Front Biosci, 2002, 6(3): 546-554.

[7] Sotiriou SN, Orlova VV, Al Fakhri N, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaque recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1[J]. Faseb J, 2006, 20(3): 559-561.

[8] Mareovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein(a) as a

prothrombotic factor; progress from bench to bedside[J]. Curr Opin Lipidol, 2003, 14(4): 361-366.

[9] 董军, 陈文祥. 血浆脂蛋白(a)检测的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(11): 1035-1037.

[10] Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, et al. Apolipoprotein E genotype in matched men and women with coronary heart disease[J]. Arm Clin Lab Sci, 2005, 35(4): 391-396.

[11] Banares VG, Peterson G, Aguilar D, et al. Association between the APOE allele and atherosclerosis is age dependent among Argentine[J]. Hum Biol, 2005, 77(2): 247-256.

[12] Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Metaanalysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease[J]. Ann Intern Med, 2004, 141(2): 137.

• 经验交流 •

21 例多次单采血小板献血者外周血网织红细胞和红细胞变化的观察^{*}

赵宏祥¹, 汪 玲², 黄红亮¹

(1. 江苏省盐城市中心血站 224005; 2. 江苏省连云港市中心血站 222005)

摘 要:目的 探讨献血者多次单采血小板后外周血网织红细胞和红细胞的变化情况。方法 选择 21 例自愿捐献单采血小板大于或等于 5 次的献血者(每次捐献间隔期大于或等于 1 个月),抽取献血者全血 3 mL, EDTA-K₂ 抗凝,用全自动血细胞计数仪进行网织红细胞和红细胞各项参数的检测,并对数据进行统计和分析。结果 献血者多次单采血小板后,网织红细胞百分比(Ret%)、网织红细胞绝对数(Ret#)、未成熟网织红细胞比例(IRF)、低荧光强度网织红细胞比率(LFR)、中荧光强度网织红细胞比率(MFR)、高荧光强度网织红细胞比率(HFR)、网织红细胞血红蛋白含量(RET-He)、红细胞平均体积(MCV)、平均血红蛋白含量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞分布宽度(RDW)各项参数均在正常参考范围以内,与正常参考值均数相比除 MCV、MCHC 外均有统计学意义($P<0.05$),而 MCV、MCHC 与正常参考值均数相比无统计学意义($P>0.05$)。Ret%、Ret# 接近正常参考值范围的上限。结论 适量多次捐献血小板(每次捐献间隔期大于或等于 1 个月),可刺激骨髓红细胞的造血功能,使外周血中的网织红细胞比例略有增加,但网织红细胞和红细胞的各项参数均在正常参考范围以内,对献血者身体健康无明显不利影响。

关键词:血小板去除法; 网织红细胞; 红细胞

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 15. 043 **文 献 标 识 码:**B **文章编号:**1673-4130(2012)15-1886-02

单采血小板因其浓度高、纯度高、临床治疗效果好等优点,已被临床广泛使用,该制品对血小板减少或功能异常而导致出血的患者具有明显疗效。在无偿献血宣传时称献血可促进人体骨髓的造血功能,对健康没有影响。那献血者长期多次捐献血小板后对人体红细胞系统究竟有无影响,会不会刺激骨髓对红细胞的造血功能,目前对此类问题研究报道较少。开展此课题研究对人们正确认识捐献单采血小板知识及有效进行成分献血者招募具有十分重要的意义。作者对 21 例多次捐献单采血小板献血者进行了研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 1 月至 2012 年 2 月中捐献大于或等于 5 次的无偿献血者 21 例,其中男 11 例,女 10 例,年龄:男性平均为 47 岁,女性平均为 41 岁。献血者外周 Plt 均大于或等于 $150\times10^9/L$,每次捐献间隔期大于或等于 1 个月,体检合格。在末次单采血小板前分别抽取献血者外周全血 3 mL, EDTA-K₂ 抗凝混匀,用全自动血细胞计数仪进行网织红细胞百分比(Ret%)、网织红细胞绝对数(Ret#)、未成熟网织红细胞比例(IRF)、低荧光强度网织红细胞比率(LFR)、中荧光强度网织红细胞比率(MFR)、高荧光强度网织红细胞比率(HFR)、网织红细胞血红蛋白含量(RET-He)、红细胞平均体积

[13] Kunes P. The role of pentraxin 3 in the inflammatory and immune response[J]. Cas Lek Cesk, 2005, 144(6): 382-384.

[14] Christos K, Paul DT. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review[J]. Am Coll Cardiol, 2005, 45(10): 1563-1569.

[15] 林琳, 刘明开, 佟凤芝, 等. 超敏 C 反应蛋白与冠状动脉粥样硬化疾病的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2009, 31(1): 102-105.

[16] 李晓春, 张松照, 赵葵, 等. 冠心病患者氧化型低密度脂蛋白自身抗体与高敏 C 反应蛋白的关系[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(4): 230-233.

(收稿日期:2012-02-16)

(MCV)、平均血红蛋白含量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞分布宽度(RDW)检测,并分析各项检测指标的变化情况。

1.2 仪器与试剂 日本 Sysmex XT-4000i 全自动血细胞计数仪及配套的检测试剂。血小板采集用美国 MCS+ED 血细胞分离机、Amicus 血细胞分离机、Trima 血细胞分离机及其配套的一次性封闭式耗材,每次采集 1~2 U 的机采血小板。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 18.0 软件对数据进行处理,采用 t 检验。

2 结 果

21 例多次单采血小板献血者外周血网织红细胞和红细胞检测情况,结果见表 1。

表 1 21 例多次单采血小板献血者外周血网织红细胞和红细胞检测情况($\bar{x}\pm s$)

检测项目 (单位)	检测结果	正常参考 均值	正常参考 范围	t 值	P 值
Ret(%)	1.24±0.39	1	0.5~1.5	2.892	<0.05
Ret#($\times10^{12}/L$)	0.06±0.02	0.05	0.025~0.075	2.414	<0.05

^{*} 基金项目:江苏省盐城市科技局研究课题(项目编号:YK2011045)。