

erythrocytes and its implication for plasma sampling[J]. Clin Chem, 1992, 38(7): 1311-1315.

[4] 袁平宗. 循环酶法测定同型半胱氨酸的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(4): 424-425.

[5] 邢凌生, 吕礼应, 张敏, 等. 血脂和黄疸对酶法测定血清钠的干扰分析[J]. 安徽医科大学学报, 2008, 43(6): 664-666.

[6] 刘雪峰, 张银菊. 标本溶血对生化检验结果的影响与干扰[J]. 医学检验与临床, 2011, 22(4): 101-102.

[7] 谭为, 周卫东. 标本溶血对干化学生化分析仪测定结果的影响[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(2): 180-181.

(收稿日期: 2012-08-09)

• 临床生物化学与检验论著(全军检验大会优秀论文) •

Logistic 回归和 ROC 曲线综合评价可溶性 Lox-1 等生化标志物联合检测对急性冠脉综合症的诊断价值

何家艳¹, 李 丹², 刘春雷², 郅 岩², 高 娇², 敬 华^{2△}

(1. 安徽医科大学研究生学院, 安徽合肥 230032; 2. 中国人民解放军第三〇六医院检验科, 北京 100101)

摘 要:目的 应用 Logistic 回归和 ROC 曲线探讨可溶性 Lox-1、肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶、肌红蛋白及超敏 C 反应蛋白单独或联合检测对急性冠脉综合症的诊断价值。方法 收集经冠状动脉造影确诊的冠心病患者 119 例, 其中急性冠脉综合征组 78 例、稳定型心绞痛组 41 例; 另收集经冠状动脉造影证实冠脉无狭窄者 41 例为冠心病组。分别检测可溶性 Lox-1、肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶、肌红蛋白及超敏 C 反应蛋白浓度。应用 Logistic 回归模型, 绘制 ROC 曲线, 获得单独或联合检测时的曲线下面积等诊断效能参数, 进而评价各指标用于急性冠脉综合症的诊断价值。结果 sLox-1 诊断 ACS 时的曲线下面积为 0.934, 95%CI(0.894~0.975)。上述 5 种生化标志物水平与诊断 ACS 的相关程度为 sLox-1>Myo>cTnI>CK-MB>hs-CRP; “sLox-1+肌钙蛋白 I+肌红蛋白”联合检测的曲线下面积为 0.987[95%CI(0.974~1.000)], 敏感度为 93.9%, 特异度为 96.2%, 高于上述生化标志物单独检测及“肌钙蛋白 I+肌红蛋白+CK-MB”联合检测。结论 sLox-1 用于 ACS 的诊断具有一定临床意义, 与肌钙蛋白 I 和肌红蛋白进行联合检测时可以发挥较好的互补作用, 与单独检测相比诊断效能大大提高, 且高于“肌钙蛋白 I+肌红蛋白+CK-MB”联合检测。

关键词:可溶性凝集素样低密度脂蛋白受体-1; 急性冠脉综合征; Logistic 模型; ROC 曲线
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.20.013 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2012)20-2462-03

Logistic regression and ROC curve evaluates soluble Lox-1 and other four biomarkers in diagnosis of acute coronary syndrome

He Jiayan¹, Li Dan², Liu Chunlei², Bing Yan², Gao Jiao², Jing Hua^{2△}

(1. Graduate School, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China;
2. Department of Clinical Laboratory, the PLA 306th Hospital, Beijing 100101, China)

Abstract: Objective Using the Logistic regression and the ROC curve to evaluate the diagnostic value of soluble Lox-1, cTnI, Myo, CK-MB, hsCRP to ACS, both alone and combined. **Methods** 119 patients with coronary heart disease which had been confirmed by coronary angiography were included in this study, including acute coronary syndrome group(78 cases) and stable angina group(41 cases). Another group included 41 cases without coronary heart disease, which had also been confirmed by coronary angiography. Concentrations of sLox-1, Myo, cTnI, CK-MB and hs-CRP were measured, and the Logistic regression model and the ROC curves were used to evaluate the diagnostic value for ACS. **Results** For sLox-1, the area under the ROC curve was 0.934[95%CI(0.894-0.975)]. The diagnostic relevance of the five biochemical markers for ACS was sLox-1>Myo>cTnI>CK-MB>hs-CRP. The area under the ROC curve of the “sLox-1+cTnI+Myo” combination for ACS was 0.987[95%CI(0.974-1.000)]. The diagnostic sensitivity and specificity were 93.9% and 96.2%, respectively, which is higher than any of the biomarkers alone and the combination of “Myo+cTnI+CK-MB”. **Conclusion** sLox-1 has certain value for diagnosing ACS. “sLox-1+cTnI+Myo” combination plays a better role in diagnosing ACS than sLox-1 alone and the “Myo+cTnI+CK-MB” combination.

Key words: soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1; acute coronary disease; logistic models; ROC curve

目前认为急性冠脉综合征(ACS)与斑块不稳定、破裂和继发的血栓形成所致管腔严重狭窄或闭塞有关, 易损斑块破裂合并血栓形成是 ACS 的病理学基础^[1-2]。凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(Lox-1)是氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)在动脉粥样硬化斑块细胞表面的主要受体, 有研究表明 Lox-1 介导了 ox-LDL 的诸多生物学作用, 其代谢产物可溶性 Lox-1 (sLox-1)是动脉粥样硬化斑块稳定性的重要标志^[3-4]。近年来, 陆续有文献报道 sLox-1 水平在 ACS 发病早期就有显著升高^[5-7]。本文中分别测定 ACS 患者组和对照组的 sLox-1、肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、肌红蛋白(Myoglobin)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平, 并利用 Logistic 回归和 ROC 曲线探讨 sLox-1 等上述生化标志物单独和联合检测时

△ 通讯作者, E-mail: mananlidan@sina.com。

对 ACS 的诊断价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1 月至 2012 年 6 月就诊于本院急诊部与心内科患者 119 例,分为两组:其中 ACS 组 78 例,稳定型心绞痛(SAP)组 41 例,上述病例均经冠状动脉造影(CAG)、心肌酶学、心电图等检查证实,符合 2007 年 ACC/AHA 制定的冠心病指南的诊断标准。另设非冠心病(NCHD)组 41 例,均经 CAG 证实冠脉无狭窄。所有病例均排除急慢性肝肾功能不全、恶性肿瘤、甲状腺疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病和结缔组织病等并发症。

1.2 仪器与试剂 Myo、cTnI、CK-MB 采用 Beckman 公司的 ACCESS2 化学免疫发光仪检测,使用 Beckman 公司试剂。血脂、肝肾功、hs-CRP 等采用日立 7600 全自动生化分析仪进行,使用利德曼公司试剂。sLox-1 检测采用酶联免疫吸附法,试剂盒购自美国 R&D 公司,操作步骤严格按照说明书进行。

1.3 方法 每例患者均于入院后即刻(从发病至采血时间均小于 12 h)采集肘静脉血 8 mL,装于 2 管。用促凝剂促凝后以 2 800 r/min,离心 10 min,后取血清分装于 EP 管,一份血清用

于检测 Myo、cTnI、CK-MB、hs-CRP、血脂、肝肾功等指标,另一份血清保存于一 80 ℃ 冰箱,用于批量检测 sLox-1 水平。检测具体指标时,参照试剂说明书设置仪器检验参数,严格按照仪器使用要求,在仪器最佳状态下进行定标和试验,为保证仪器测试的精密性,每批次试验均跟随室内质控。

1.4 统计学处理 数据分析采用 SPSS13.0 软件包进行,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,利用 Logistic 回归筛选变量、建立回归方程,对预测变量 Y 和 sLox-1 等单独指标以及目前本院使用的“cTnI+Myo+CK-MB”联合检测指标进行 ROC 曲线分析,获得曲线下面积(AUC)等诊断效能参数。

2 结果

2.1 临床资料比较 ACS 组、SAP 组及 NCHD 组间年龄、性别、发病至采血的时间间隔、高血压史、糖尿病史、吸烟史、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇的差异均无统计学意义($P>0.05$)。3 组病例 sLox-1 等生化标志物的水平见表 1, sLox-1 水平在 ACS 组与 SAP 组之间和 ACS 组与 NCHD 组之间的差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 3 组病例中各生化标志物的水平

组别	n	sLox-1(pg/mL)	cTnI(ng/mL)	CK-MB(ng/mL)	Myo(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)
ACS	78	374.21±653.83*△	8.390±23.990*△	51.93±105.52*△	484.15±781.21*△	4.30±4.83△
SAP	41	46.56±23.34	0.023±0.036	3.02±2.08	51.12±90.57	2.77±7.20
NCHD	41	61.29±26.28	0.022±0.020	4.40±3.52	48.39±17.71	2.30±2.21

*:与 SAP 组相比较, $P<0.05$; △:与 NCHD 组相比较, $P<0.05$ 。

2.2 sLox-1 等生化标志物单独检测诊断 ACS 的 ROC 曲线 sLox-1、cTnI、CK-MB、Myo 及 hs-CRP 单独检测用于诊断 ACS 时的 ROC 曲线见图 1。其中 sLox-1 的曲线下面积为 0.934 (95%CI, 0.894~0.975),高于其他生化标志物。选取 Youden 指数(敏感性+特异性-1)最大时各生化标志物的水平作为诊断临界值,各自对应的敏感性、特异性见表 2。

表 2 各生化标志物单独检测的诊断效能参数

检测项目	AUC(95%CI)	临界值	敏感度(%)	特异性(%)
sLox-1	0.934(0.894~0.975)	104.5 pg/mL	0.808	0.963
cTnI	0.863(0.806~0.920)	0.084 ng/mL	0.615	0.976
CK-MB	0.761(0.682~0.841)	5.400 ng/mL	0.692	0.841
Myo	0.889(0.840~0.939)	65.100 ng/mL	0.731	0.890
hs-CRP	0.711(0.629~0.793)	1.075 mg/L	0.833	0.634

2.3 sLox-1 等生化标志物的 Logistic 回归分析结果 经 Logistic 回归分析,5 种生化标志物水平与诊断 ACS 的相关程度为 sLox-1>cTnI>Myo>CK-MB>hs-CRP,见表 3。其中 sLox-1、cTnI 和 Myo 水平与 ACS 的诊断密切相关($P<0.05$)。

表 3 5 种生化标志物 Logistic 回归分析结果

检测项目	回归系数	标准差	Wald 值	P 值
sLox-1	-0.041	0.009	21.182	0.000
cTnI	-14.188	5.152	7.584	0.006
CK-MB	0.033	0.048	0.473	0.492
Myo	-0.011	0.005	4.114	0.043
hs-CRP	-0.011	0.049	0.048	0.827

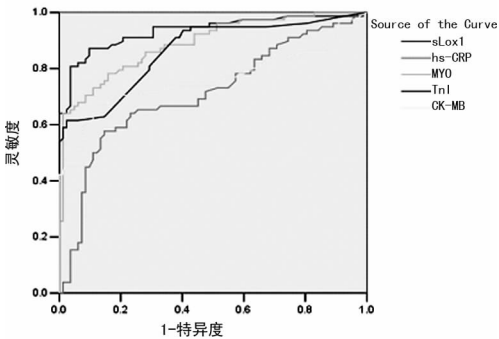


图 1 sLox-1 等生化标志物诊断 ACS 时的 ROC 曲线

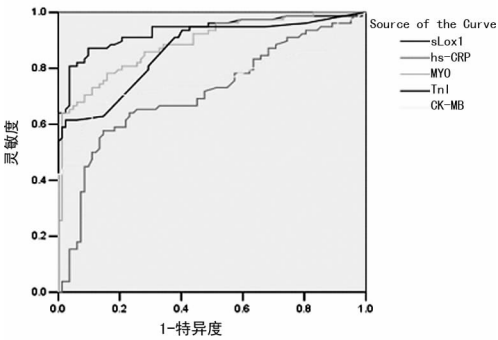


图 2 两种联合检测方案诊断 ACS 时的 ROC 曲线

2.4 sLox-1、cTnI、Myo 联合检测诊断 ACS 的 ROC 曲线 选

取与 ACS 诊断相关程度较高的 sLox-1、cTnI 和 Myo 进入联合检测方案,绘制 ROC 曲线,同时绘制“cTnI+Myo+CK-MB”联合检测诊断 ACS 的 ROC 曲线并进行比较,结果见图 2。“sLox-1+cTnI+Myo”联合检测诊断 ACS 的 AUC 为 0.987 [95%CI(0.974~1.000)]。敏感度为 93.9%,特异度为 96.2%,高于上述各生化标志物单独检测。而“cTnI+Myo+CK-MB”联合检测诊断 ACS 的 AUC 为 0.946 [95%CI(0.912~0.979)],敏感度为 87.8%,特异度为 91.0%。

3 讨论

尽管肌钙蛋白 I、肌红蛋白、CK-MB 等生化标志物用于 ACS 的辅助诊断已在临床广泛开展,ACS 的早期诊断仍是困扰临床医生的主要难题^[8]。与上述生化标志物普遍在心肌细胞坏死数小时后才开始升高不同,近年发现 Lox-1 在不稳定的动脉粥样硬化斑块肩部高度表达,其蛋白酶切产物——sLox-1 能及时反映斑块的稳定性,在 ACS 早期(发病后 89 min)就有明显升高^[5]。本研究旨在利用 ROC 曲线获得 sLox-1 用于诊断 ACS 的临界值、敏感性、特异性等参数并与目前常用的几种生化标志物进行比较,同时采用 Logistic 回归分析探讨更适合用于 ACS 诊断的联合检测方案。

本研究中,ACS 组病例 sLox-1 水平明显高于 SAP 组和 NCHD 组,与熊克宫和吴黎明^[9]及 Balin 等^[10]的研究结果一致。ACS 和 SAP 患者 sLox-1 水平升高主要与局部氧化应激压力及炎症水平引起的斑块稳定性降低有关,Saito 等^[11]认为局部的基质金属蛋白酶在此过程中发挥了重要作用。

通过绘制 ROC 曲线得到,sLox-1 诊断 ACS 的曲线下面积达到 0.934,高于 cTnI 等另外 4 种生化标志物。当取 104.5 pg/mL 为临界值时,sLox-1 诊断 ACS 的敏感度为 80.8%,特异度为 96.3%,表明 sLox-1 用于早期诊断 ACS 具有较高的敏感性和很高的特异性。值得注意的是,研究中 CK-MB 诊断 ACS 曲线下面积较低,仅为 0.761,可能与本研究对象发病时间与采血间隔均小于 12 h,部分 ACS 患者的 CK-MB 水平尚未开始升高有关,此结果与 Lin 等^[12]的报道相符。

多种指标联合检测是提高诊断试验临床价值的有效手段。本研究通过 Logistic 回归分析,将与 ACS 诊断相关程度较高的 sLox-1、cTnI 和 Myo 进行联合检测,并与本院目前使用的“cTnI+Myo+CK-MB”联合检测方案进行比较。结果表明“sLox-1+cTnI+Myo”联合检测的曲线下面积为 0.987,敏感度为 93.9%,特异度为 96.2%,具有比目前使用的“cTnI+Myo+CK-MB”联合检测(AUC 为 0.946,敏感度 87.8%,特异度 91.0%)更高的诊断效能。如将“sLox-1+cTnI+Myo”联合检测方案应用于临床,理论上有可能进一步提高 ACS 早期诊断的准确率。

综上所述,本研究结果提示,sLox-1 用于 ACS 的辅助诊断具有一定临床意义,与 cTnI 和 Myo 进行联合检测时可以发挥较好的互补作用,与单独检测相比诊断效能大大提高,且高于“cTnI+Myo+CK-MB”联合检测的诊断效能。更大规模的基于 sLox-1、cTnI 和 Myo 联合检测对 ACS 的早期诊断乃至预后评估的临床意义有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Nakamura M, Ohta H, Kume N, et al. Generation of monoclonal antibodies against a soluble form of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and development of a sensitive chemiluminescent enzyme immunoassay[J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 51(1):158-163.
- [2] Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Atherothrombosis and high-risk plaque. Part I: evolving concepts[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(6):937-954.
- [3] Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, et al. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1(sLOX-1) as a sensitive and specific biomarker for acute coronary syndrome: comparison with other biomarkers[J]. J Cardiol, 2010, 56(2):159-165.
- [4] Johnson JL. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2007, 5(2):265-282.
- [5] Nobuaki Kobayashi, Noritake Hata, Noriaki Kume, et al. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as an early biomarker for ST elevation myocardial infarction-time-dependent comparisons with other biomarkers[J]. Circ J, 2011, 75(6):1433-1439.
- [6] Nobuaki Kobayashi, Noritake Hata, Noriaki Kume, et al. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and high-sensitivity troponin T as diagnostic biomarkers for acute coronary syndrome-improved values with combination usage in emergency rooms[J]. Circ J, 2011, 75(12):2862-2871.
- [7] Nobutaka Inoue, Tomonori Okamura, Yoshihiro Kokubo, et al. LOX index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke[J]. Clin Chem, 2010, 56(4):550-558.
- [8] Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays[J]. N Engl J Med, 2009, 361(9):858-867.
- [9] 熊克宫, 吴黎明. 血清 sLox-1 与急性冠脉综合征的相关性研究[J]. 中国急救医学, 2011, 31(9):793-797.
- [10] Balin M, Celik A, Kobat MA. Circulating soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are associated with proximal/middle segment of the LAD lesions in patients with stable coronary artery disease[J]. Clin Res Cardiol, 2012, 101(4):247-253.
- [11] Saito A, Fujimura M, Inoue T, et al. Relationship between lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 expression and preoperative echogenic findings of vulnerable carotid plaque[J]. Acta Neurochir, 2010, 152(4):589-595.
- [12] Lin JC, Apple FS, Murakami MM, et al. Rates of positive cardiac troponin I and creatine kinase MB mass among patients hospitalized for suspected acute coronary syndromes[J]. Clin Chem, 2004, 50(2):333-338.

(收稿日期:2012-08-09)