

• 临床检验研究论著 •

血清 cTnT、Hcy、hs-CRP 水平与心脑血管事件危险的相关性研究*

陆婷婷, 刘莎, 谭畅畅, 唐亚蒙, 黄泽智[△]

(邵阳医学高等专科学校医学检验系, 湖南邵阳 422000)

摘要:目的 探讨血清心肌钙蛋白 T(cTnT)、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平与心脑血管事件危险的相关性及联合检测的临床价值。方法 应用化学发光法和免疫比浊法对 46 名健康体检者和 122 例急性冠脉综合征(ACS)、脑卒中(ST)、脑梗死(CI)患者住院时血清 cTnT、Hcy 和 hs-CRP 水平进行测定,并对检测结果进行统计学分析。结果 ACS、ST、CI 3 组患者血清 cTnT、Hcy 和 hs-CRP 水平与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.01$);且 3 项指标升高和心脑血管事件呈正相关($P < 0.01$)。cTnT、Hcy 和 hs-CRP 单项指标检测对心脑血管事件的阳性检出率分别为 45.08%、68.85%、86.88%,特异度为 95%~100%,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);3 项指标联合检测,敏感度可提高至 96.72%,且敏感度和特异度之和最大。结论 血清 cTnT、Hcy 和 hs-CRP 升高是心脑血管事件的危险因素且与其发生发展呈正相关;联合检测血清 cTnT、Hcy 和 hs-CRP 水平对心脑血管事件的预测、治疗和预防具有极重要的临床价值。

关键词:心肌钙蛋白 T; 同型半胱氨酸; 高敏 C 反应蛋白; 心脑血管事件

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.10.002

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)10-1203-03

Study the risk correlation between the serum levels of cardiac troponin T, homocystein and hypersensitive C-reaction protein for patients with cardiocerebral vascular events*

Lu Tingting, Liu Sha, Tan Changchang, Tang Yameng, Huang Zezhi[△]

(Department of Medical Laboratory, Shaoyang Medical College, Shaoyang, Hunan 422000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the risk correlation between the serum levels of cardiac troponin T(cTnT), Homocystein (Hcy) and Hypersensitive C-reaction protein(hs-CRP) for patients with cardiocerebral vascular events and the clinical diagnosis value of combined detection. **Methods** The serum levels of cTnT, Hcy and hs-CRP in 122 patients with acute coronary syndrome (ACS), stroke (ST) and cerebral infarction (CI), and 46 healthy controls were detected by chemiluminescence and immunoturbidimetry and analyzed statistically. **Results** The serum levels of cTnT, Hcy and hs-CRP in the three-group patients with ACS, ST and CI were significantly higher than those of the control group ($P < 0.01$). There was a positive correlation between the elevated three markers and cardiocerebral vascular events ($P < 0.01$). The sensitivity of serum cTnT, Hcy and hs-CRP were 45.08%, 68.85%, 86.88%, the specificity was 95%—100%. The positive rate in patients with cardiocerebral vascular events compared with control group were significantly higher ($P < 0.01$). Combined determination of serum cTnT, Hcy and hs-CRP would increase the sensitivity to 96.72%. **Conclusion** The elevated levels of cTnT, Hcy and hs-CRP in serum are risky factors of cardio cerebral events and closely related to the genesis and development of them. The combined detection of serum cTnT, Hcy and hs-CRP levels might have important clinical value in the prediction, treatment and prevention of cardiocerebral vascular events.

Key words: Cardiac troponin T; homocysteine; hypersensitive C-reaction protein; cardiocerebral vascular events

心脑血管疾病是严重威胁人类健康与生命的头号杀手,具有高发病率、高致残率、高病死率、发病急、变化快等特点。急性冠脉综合征(acute coronary syndrom, ACS)、脑卒中(stroke, ST)、脑梗死(cerebral infarction, CI)是临床常见的心脑血管急症,也是造成急性死亡的重要原因。因此,心脑血管疾病的早期诊断对治疗和预后尤为重要。大量研究资料表明,血清心肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)对心肌损伤的敏感度和特异度都较高,是目前诊断急性心肌梗死(AMI)的金指标^[1-2]。高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症是动脉硬化及血栓形成的代谢性病因之一,作为心脑血管疾病独立危险因素而备受关注^[3]。超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reaction protein, hs-CRP)是一种较为敏感的急、慢性炎症反应标志物,其水平的变化与冠状动脉事件发生的危险度呈正相关^[4-7]。本

文通过对 122 例 ACS、ST 和 CI 患者及 46 名健康对照者血清 cTnT、Hcy 和 hs-CRP 水平联合检测,分析 ACS、ST 和 CI 与这 3 项指标的相关性,探讨心脑血管事件的危险因素,为其早期诊断、治疗和预防提供新的科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有病例均为 2011 年 12 月至 2012 年 9 月在邵阳医专附属医院心内科的住院者。ACS 组:共 65 例,其中 AMI 患者 44 例(男 29 例,女 15 例),平均年龄(64.8±14.7)岁;不稳定型心绞痛(UAP)患者 21 例(男 13 例,女 8 例),平均年龄(58.6±11.5)岁。按照 WHO 缺血性心脏病诊断标准,在 48 h 内确诊。ST 组:25 例(男 14 例,女 11 例),平均年龄(63.8±13.6)岁,经 CT 24 h 内确诊。CI 组:32 例(男 17 例,女 15 例),平均年龄(65.3±14.2)岁,经 CT 24 h 内确诊。对

* 基金项目:湖南省 2012 年大学生研究性学习和创新性实验计划项目资助(2012-593)。 作者简介:陆婷婷,女,2011 级医学检验技术专业学生。 [△] 通讯作者, E-mail: huangzz1964@163.com。

照组:随机抽取邵阳医专附属医院体检中心的健康体检者 46 名(男 26 名,女 20 名),平均年龄(52.5±7.6)岁,排除近期感染、自身免疫性疾病、心脑血管疾病、内分泌疾病及肝肾功能异常者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有研究对象清晨空腹静脉采血约 3 mL 于真空干燥管中,分离血清后,样本 2 h 内测定完毕。所有检测都经严格的质量控制,保证结果的准确性。

1.2.2 仪器与试剂 仪器为日立 7600-020ISE 全自动生化分析仪和罗氏 COBAS6000 化学发光分析仪。cTnT 应用免疫化学发光分析法,试剂由罗氏公司提供;Hcy 应用酶循环法,试剂由北京九强生物技术有限公司提供;hs-CRP 应用乳胶增强免疫比浊法,试剂均由宁波美康生物科技有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS12.0 进行统计分析。数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,百分率差异采用 χ^2 检验,各变量间相关性分析采用多线性回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者与对照组血清 cTnT、Hcy 和 hs-CRP 水平的检测结果 ACS、ST 和 CI 3 组患者血清 cTnT、Hcy、hs-CRP 均明显高于对照组($P < 0.01$)。检测结果详见表 1。

表 1 3 组患者血清 cTnT、Hcy 和 hs-CRP 的检测比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	cTnT($\mu\text{g/L}$)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP(mg/L)
ACS 组	65	0.56±0.41*	51.35±13.49*	27.63±8.51*
ST 组	25	0.12±0.07*	47.62±12.86*	24.16±7.25*
CI 组	32	0.10±0.05*	45.97±10.27*	21.71±5.49*
对照组	46	0.03±0.01	10.86±2.15	1.87±0.58

*: $P < 0.01$,与对照组比较。

2.2 3 组患者血清 Hcy 和 cTnT、hs-CRP 水平与心脑血管事件危险相关性分析 Hcy 和 cTnT、hs-CRP 水平与心脑血管事件的发生呈正相关($r = 0.511 \sim 0.998$)。

2.3 单项指标对心脑血管事件早期诊断的敏感度和特异度比较 单项指标中 hs-CRP 的敏感度最高(86.88%),Hcy 次之(68.85%),cTnT 最低(45.08%),差异有统计学意义($P < 0.01$),但 3 项指标的特异度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表 2。

表 2 单项指标对心脑血管事件早期诊断的敏感度和特异度

指标	实验组 (<i>n</i> =122)	对照组 (<i>n</i> =46)	敏感度 (%)	特异度 (%)
cTnT(+)	55	0	45.08	100.00
Hcy(+)	84	0	68.85	100.00
hs-CRP(+)	106	2	86.88	95.00
χ^2	—	—	414.47	0.51
<i>P</i>	—	—	<0.001	>0.05

—:无数据。

2.4 3 项指标联检对心脑血管事件早期诊断的敏感度和特异度比较 cTnT、Hcy 和 hs-CRP 3 项指标联测,其中任一指标

阳性即为阳性,敏感度可提高到 96.72%,且敏感度和特异度之和最大;3 项指标均阳性的敏感度较低,只有 44.26%,但特异度为 100%。见表 3。

表 3 cTnT、Hcy 和 hs-CRP 联检对心脑血管事件早期诊断的敏感度和特异度

指标	实验组 (<i>n</i> =122)	对照组 (<i>n</i> =46)	敏感度 (%)	特异度 (%)
cTnT(+) 或 Hcy(+)	95	0	77.86	100.00
cTnT(+) 或 hs-CRP(+)	109	2	89.34	95.00
Hcy(+) 或 hs-CRP(+)	113	2	92.62	95.00
cTnT(+) 或 Hcy(+) 或 hs-CRP(+)	118	2	96.72	95.00
cTnT、Hcy、 hs-CRP 均(+)	54	0	44.26	100.00

3 讨论

近年来的研究表明,cTnT 作为心肌细胞所特有的一种调钙蛋白,具有高度的心肌特异度,是一种高灵敏度、高特异度的心肌损伤的监测指标^[8-10]。健康人血清中 cTnT 含量很低,在心肌细胞损伤后 3~4 h,血中 cTnT 浓度开始升高,其浓度有的达健康人的 10~50 倍,甚至上百倍。胸痛发作 24 h 内,血清 cTnT 对诊断 AMI 的敏感度和特异度分别为 99%和 93%,24 h 后敏感度和特异度均为 100%。与 CK-MB 相比,cTnT 持续时间长,达 2~3 周,对于 AMI 早期和亚急性期都有诊断价值^[11]。通过动态观察 AMI 患者 cTnT 含量变化,可判断溶栓再灌注是否成功。因此,cTnT 被认为是目前最好的 AMI 的确诊标志物,正逐步取代 CK-MB 成为 AMI 诊断的“金指标”^[1-2]。本研究资料也证实,在 ACS 组中 AMI 患者 44 例,cTnT 42 例阳性,阳性为 95.5%;ACS 组的 cTnT 浓度明显高于 ST、CI 和对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);ST、CI 组的 cTnT 浓度也高于对照组($P < 0.01$),说明 ST、CI 组患者也伴有不同程度的心功能衰竭;血清 cTnT 与心脑血管事件的发生呈明显正相关($r = 0.998, 0.676, 0.511$)。提示 cTnT 在脑血管事件中具有重要诊断价值。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管事件的病理基础,近年来学者们更倾向用炎症学说解释 AS 的发病机制^[12]。该学说认为在 AS 的病变发生发展过程中有多种因素共同作用于动脉壁,使之产生损伤性应答和炎症。如高 Hcy 血症、CRP、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)等^[3,13-14]。

Hcy 是血浆中一种含硫氨基酸,是蛋氨酸转甲基反应的中间产物,健康人血浆中 Hcy 的浓度为 5~15 $\mu\text{mol/L}$ 。近期研究表明,Hcy 主要通过致炎症因子、氧化应激和内质网应激、DNA 低甲基化、免疫应答等多种细胞机制激活炎症细胞因子、细胞分化介质,从而损伤内皮细胞功能,从而导致 AS 的发生与发展^[3,15]。流行病学研究也表明,Hcy 水平与血管危险之间呈高度相关性,血浆 Hcy 每升高 3 $\mu\text{mol/L}$,缺血性心脏病发生率增加 11%,脑卒中发生率增加 19%^[16]。本文研究显示,ACS、ST、CI 组患者血清 Hcy 水平明显高于对照组,差异显著;且 Hcy 与心脑血管事件的发生呈正相关(相关系数分别为 0.998、0.972、0.961)。这与有关文献报道相符^[3,14,17]。提示高 Hcy 血症与心脑血管事件发生密切相关,血清 Hcy 测定可作为一个指标评价心脑血管事件发生的独立危险因子。

CRP 是由活化巨细胞分泌的细胞因子白细胞介素-6(IL-

6) 刺激肝细胞产生的一种急性时相反应蛋白(APP), 是一种非特异度的高敏感度炎症标志物, 在急性炎症、组织损伤、感染、AMI 时, 血清中 CRP 明显增高。CRP 能激活补体, 促进粒细胞、巨噬细胞的运动和吞噬, 减少一氧化氮(NO)的释放和内皮素-1 的增加, 从而导致血管内皮细胞损伤, 促进血管内皮细胞增生、迁移、动脉内膜增厚, 促进 AS 的形成发展与动脉血栓形成, 增加心脑血管事件的危险^[18]。大量的临床研究资料表明, hs-CRP 水平与心脑血管粥样硬化密切相关, 当 hs-CRP 低于 2.0 mg/L 时, 发生心血管疾病的危险性很低, 而当 hs-CRP 高于 3.0 mg/L 时, 发生心血管疾病的危险性明显增加, 故认为 hs-CRP 可作为 AS 等心脑血管炎症疾病的独立危险因素^[5-7, 13-14, 17-18]。本研究显示, ACS、ST、CI 组患者血清 hs-CRP 水平明显高于对照组; 且与它们的发病危险呈正相关, 可见 hs-CRP 在心脑血管事件中起着非常重要的作用, 它可作为心脑血管事件危险评估的独立危险因素。

理想的心脑血管事件诊断的生化标志物应具有高度敏感度和特异度, 并且出现早、持续时间长、检测周期短, 但目前的生化标志物没有一项能完全达到要求, 这就需要将早期标志物和确定标志物联合应用。有研究表明, 即使在 cTnT 阴性的情况下, hs-CRP 也可作为强有力的 AMI 的预警器, 即 cTnT 和 hs-CRP 的协调应用对 AMI 的预测具有重要意义^[19]。本研究显示, 单项指标 cTnT、Hcy 和 hs-CRP 对心脑血管事件早期诊断的阳性检出率分别为 45.08%、68.85%、86.88%, 与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。同时表明, 多指标联检有助于提高疾病诊断的阳性率, 其中 3 项指标中任一指标阳性即作为阳性的敏感度最高, 达 96.72%; 但 3 项指标均为阳性才视为诊断阳性的敏感度较低, 只有 44.26%, 但特异度可达 100%, 这可以把阳性患者的误诊率降到最低。而 cTnT、Hcy 和 hs-CRP 三者联检的敏感度和特异度之和最大, 且血清 Hcy 和 cTnT、hs-CRP 水平与心脑血管事件的发生均呈显著正相关, 说明这 3 项指标联合检测对心脑血管事件的早预测与预防、早发现、早治疗具有非常重要的临床价值。

参考文献

[1] Jaffe A S, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to troponin standard[J]. Circulation, 2000, 102(11): 1216-1220.
 [2] Babuin L, Jaffe AS. Troponin: The biomarker of choice for the detection of myocardial injury[J]. Can Med Assoc J, 2005, 173(10): 1191-1202.
 [3] 周正阳. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化病变研究的历史与现状概述[J]. 川北医学院学报, 2009, 24(1): 1-7.

[4] Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor[J]. Stroke, 2001, 32(4): 917.
 [5] 郑伦和, 刘翠银, 梅雄. 超敏 C-反应蛋白检测在不同类型冠心病中的改变[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(1): 85-86.
 [6] 张新军. C-反应蛋白作为急性冠脉综合症的危险预测因子[J]. 国外医学: 临床生化与检验分册, 2002, 23(3): 173-175.
 [7] Auer J, Berent R, Lassnig E, et al. C-reactive protein and coronary artery disease[J]. Jpn Heart J, 2002, 43(6): 607-619.
 [8] 张海英, 罗刚. 肌钙蛋白对不稳定型心绞痛近期预后[J]. 中国实用内科杂志, 2001, 5(1): 85-87.
 [9] 文业华. cTnT 及 hs-cTnT 检测在急性心肌梗死早期诊断中的临床价值评价[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(6): 700-701.
 [10] 息子新, 钟秋莉, 李秋梅. cTnT 在急性心肌梗死诊断中的价值[J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(6): 38-40
 [11] Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, et al. Minor myocardial damage detected by troponin T is a powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure[J]. Int J Cardiol, 2005, 99(2): 253-260.
 [12] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]. N Engl Med, 1999, 340(2): 115-126.
 [13] 刘恩华, 陈怀敏, 刘志普. 血清同型半胱氨酸、高敏 C-反应蛋白水平与心脑血管事件危险相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(4): 214-216.
 [14] 黄秀兰. 急性冠状动脉综合征相关炎症生化标志物研究进展[J]. 华夏医学, 2006, 19(5): 1042-1043.
 [15] Humphrey L L, Fu R, Rogers K, et al. Homocystein level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis[J]. Mayo Clin Prog, 2008, 88(11): 1203-1212.
 [16] Homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis[J]. JAMA, 2002, 228(16): 2015-2022.
 [17] 倪立新, 薛飞, 袁建新. 血浆同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白与脑部大动脉粥样硬化性狭窄的相关性[J]. 中国微循环, 2008, 12(6): 365-367.
 [18] De Ferranti S, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions[J]. Clin Chim Acta, 2002, 317(1/2): 1-15.
 [19] 董磊, 张晓鹏, 陈薇. 心肌损伤标志物研究进展[J]. 科技导报, 2008, 26(3): 80-85.

(收稿日期: 2012-12-28)

(上接第 1202 页)

active metabolite[J]. J Sep Sci, 2010, 33(13): 1968-1972.
 [3] Mullangi R, Srinivas NR. Clopidogrel: review of bioanalytical methods, pharmacokinetics/pharmacodynamics, and update on recent trends in drug-drug interaction studies[J]. Biomed Chromatogr, 2009, 23(1): 26-41.
 [4] 李智, 解华, 田月洁. 基因多态性与氯吡格雷的合理用药[J]. 中国药师, 2010, 13(12): 1729-1733.

[5] Mitakos A, Panderi I. A validated LC method for the determination of clopidogrel in pharmaceutical preparations[J]. J Pharm Biomed Anal, 2002, 28(3/4): 431-438.
 [6] Takahashi M, Pang H, Kawabata K, et al. Quantitative determination of clopidogrel active metabolite in human plasma by LC-MS/MS[J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 48(4): 1219-1224.

(收稿日期: 2012-12-08)