

• 临床检验研究论著 •

同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白在急性冠脉综合征危险分层中的应用*

于洋^{1,2}, 彭辉², 马骏², 乔荔², 林雨薇², 马俊杰², 徐菲莉^{2△}

(1. 新疆医科大学研究生院, 新疆乌鲁木齐 830000;

2. 新疆医科大学附属中医医院临床检验中心, 新疆乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 探讨血浆同型半胱氨酸(Hcy)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平在急性冠脉综合征(ACS)危险分层中的应用。方法 病例组选取 ACS 患者 71 例,并按 GRACE 危险评分软件对其进行危险分层,另选取体检健康者 89 例作为健康对照组,检测 Hcy 和 hs-CRP。结果 Hcy 在各危险分层组与健康对照组之间差异均有统计学意义($P < 0.05$),但在各危险分层之间差异均无统计学意义($P > 0.05$);hs-CRP 在中危组、高危组与健康对照组差异有统计学意义($P < 0.05$),低危组与健康对照组、中危组与高危组的差异无统计学意义($P > 0.05$),高危组与低危组、低危组与中危组的差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 Hcy 和 hs-CRP 的检测在 ACS 的早期诊断中均具有一定参考意义,hs-CRP 水平可以提示患者疾病的危险程度,但 Hcy 目前在此方面暂无显著的意义,仍需进一步深入的研究。

关键词:同型半胱氨酸; 超敏 C 反应蛋白; 危险分层; 急性冠脉综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.11.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)11-1354-03

An application study on homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein in risk stratification of acute coronary syndrome

Yu Yang^{1,2}, Peng Hui², Ma Jun², Qiao Li², Lin Yuwei², Ma Junjie², Xu Feili^{2△}

(1. Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Center for Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: Objective To discuss the application of plasma homocysteine(Hcy) and high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) levels in risk stratification of acute coronary syndrome(ACS). **Methods** 71 patients with ACS were included in disease group and subjected to risk stratification according to GRACE risk score software. Another 89 healthy people who had undergone physical examination served as health control group. Their plasma Hcy and hs-CRP were detected. **Results** Differences of plasma Hcy between each group of risk stratification and health control group demonstrated statistical significance($P < 0.05$), while there was no statistically significant difference among risk stratification groups($P > 0.05$). Differences of plasma hs-CRP between health control group and midium risk group or high risk group showed statistical significance($P < 0.05$), while there were no statistical significant differences in low risk group and the health control group, midium risk group and high risk group($P > 0.05$). Compared with high and low risk groups or low and midium risk groups, the differences between them were found to be statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Hcy and hs-CRP detection both possess certain referential meaning in early diagnosis. Hs-CRP level may indicate risk degree of disease. However, Hcy currently shows no obvious significance in this respect and further thorough research should be undertaken.

Key words: homocysteic; high sensitivity c-reactive protein; GRACE; acute coronary syndrome

急性冠脉综合征(ACS)是指冠状动脉内有不稳定的粥样斑块的存在,继而发生、破裂、糜烂和出血引起血栓形成所导致的一种心脏急性缺血综合征,即急性心肌缺血引起的一组临床症状。根据患者入院临床症状、心电图、实验室检查等结果不同分为不稳定性心绞痛(UA)、非 ST 段抬高性心肌梗死(NSTEMI)和 ST 段抬高性心肌梗死(STEMI)^[1]三个亚组。目前大量研究结果显示^[2]:ACS 是引起恶性心脏事件的主要原因之一,其住院率和远期病死率分别为 6% 和 12%,对其进行早期的临床诊断,有助于临床医生对高危患者及时恰当的治疗。

根据相关文献研究^[3],对于 ACS 的诊断,心电图(ECG)检查的灵敏度一般较低;CK、CK-MB、Myo 等检测特异性差;cTnT 检测虽然特异性高,但只有在心肌缺血 6~12 h 后才能检出,需要寻找一种能在 ACS 早期可逆阶段检出的心肌缺血标志物。大规模动物实验及临床研究发现,高同型半胱氨酸

(Hcy)血症是冠心病(CHD)的一个独立、重要的危险因素^[4]。而既往研究表明,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和 ACS 发病密切相关。由于目前有关血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平在 ACS 危险分层中的研究的相关文章尚无报道,因此本文就血浆 Hcy 和 hs-CRP 水平在 ACS 各危险分层的临床应用作一探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例组选取 2012 年 4~11 月在本院心血管内科住院的 ACS 患者 71 例,男 51 例,平均年龄(55.69 ± 12.629)岁,女 20 例,平均年龄(67.2 ± 9.451)岁,其中少数民族占 16 例(包括维吾尔族、回族、满族、锡伯族)。患者自症状发作至入院时间均在 24 h 内,并排除合并心源性肺心病或由先天性心脏病引起的 ACS 患者、脑缺血(卒中)、肾脏终末疾病时、肝硬化、传染病以及肿瘤患者。将其按照 GRACE 危险评分软件,分为低危组(18 例)、中危组(33 例)和高危组(20 例)

* 基金项目:国家 863 计划子课题资助项目(2011AA02A111)。

作者简介:于洋,女,在读研究生,主要从事分子生物学与生物化学研究。

△通讯作者,E-mail: xfl6284@163.com。

三组。另选取 89 例体检健康者作为健康对照组,包括男性 45 例,女性 44 例,平均年龄(58.78±9.123)岁,其中少数民族 9 例。均为经健康体检、体表心电图及其他实验室检查未发现器质性心脏疾病者,且 2 周内无创伤史,与病例组年龄、性别均衡可比。

1.2 风险评估方法 患者入院仔细询问病史,并详细记录患者的各项体格检查的指标,包括心率、收缩压、Killip 分级、入院时是否有心脏骤停、高血压病史、血脂水平,心电图是否有 ST-T 段改变、血肌酐水平以及心肌损伤标志物等。根据 GRACE 危险评分软件将患者进行危险评分,按患者院内的死亡风险将其分为低危组(<1%)、中危组(1%~3%)、高危组(>3%)三组。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 入院急诊抽取患者静脉血 3 mL,立即将其置于含有分离胶的生化管中,用离心机 3 500 r/min 离心 7 min,并及时分离血清,置于-80℃冰箱中保存备用。

1.3.2 检测方法 Hcy 采用贝克曼 DXC 800 全自动生化分析仪进行检测,试剂购自北京九强生物有限公司,检测方法为速率法;hs-CRP 采用美国贝克曼特种蛋白分析仪,原装试剂,采用散射比浊法检测。Hcy 正常参考值为 0~17 μmol/L,hs-CRP 参考值为小于 7.44 mg/L。

1.4 统计学处理 统计分析采用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理,连续变量作正态性检验,符合正态分布的资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示;对计量资料进行组间比较时采用 *t* 检验及单因素方差分析;分类变量采用 χ^2 检验;各组血清 Hcy 和 hs-CRP 与 ACS 危险分层的比较采用单因素多样本方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者的基线资料 3 组患者在性别、吸烟者、高血压、糖尿病、血脂异常者比例以及血肌酐水平等方面,组间差异无统计学意义($P > 0.05$),但是各组患者年龄组间差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 ACS 各危险分层组资料分析

指标	低危组(n=18)	中危组(n=33)	高危组(n=20)	P
年龄(岁)	46.88±9.08	57.63±10.26	70.85±8.38	0.000
男性(n)	13	25	13	0.588
吸烟(n)	8	21	10	0.699
高血压(n)	9	22	10	0.693
糖尿病(n)	3	14	6	0.311
血脂异常(n)	10	21	10	0.687
肌酐(μmol/L)	68.28±8.99	75.33±19.50	83.12±36.65	0.190

2.2 ACS 各分层组与健康对照组的 Hcy 水平比较 ACS 患者低危组、中危组、高危组、健康对照组的 Hcy 水平分别为(21.87±13.99)、(17.82±5.05)、(17.44±8.62)、(11.32±6.05)μmol/L,ACS 各分层组与健康对照组之间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但 Hcy 水平在 ACS 低、中、高危各组之间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 ACS 各分层组与健康对照组的 hs-CRP 水平比较 ACS 患者低危组、中危组、高危组及健康对照组的 hs-CRP 水平分别为(3.06±3.83)、(7.38±5.92)、(17.97±22.34)、(0.91±1.52)mg/L,中危组、高危组与健康对照组之间差异有统计学意义($P < 0.05$),低危组与健康对照组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),低危组与高危组、中危组之间差异均有统计学意义($P < 0.05$),中危组与高危组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

全球急性冠脉综合征注册研究是目前世界上针对 ACS 患者进行的多国家、前瞻性观察研究,根据研究结果,2007 年对 ACC/AHA 指南进行了更新;GRACE 危险评分可对 ACS 患者进行危险分层。Tang 等^[5]最近研究指出,通过采用 GRACE 危险评分,对 ACS 的 3 个亚组患者(不稳定心绞痛组、非 ST 段抬高型心肌梗死组、ST 段抬高型心肌梗死组)均能进行危险分层。因此,本研究我们采用了 GRACE 危险评分标准对 ACS 的患者进行了不同发病阶段的分层。

hs-CRP 是一种重要的急性时相反应蛋白,在炎症、肿瘤、应激、组织损伤等情况下均有不同程度的升高^[6]。本研究以 ACS 患者为研究对象,并且所有入选患者排除了多种影响 hs-CRP 释放的因素,通过对 ACS 患者及 89 例健康对照者血浆 hs-CRP 进行检测,得出结果显示患者院内死亡风险在 1%~3%和大于 3%时,ACS 患者血浆 hs-CRP 水平较健康人显著升高,这与目前部分研究结果一致;当患者院内死亡风险低于 1%,ACS 患者血浆 hs-CRP 水平与健康正常人之间差异无统计学意义($P > 0.05$),但是其水平较健康对照组有增高的趋势。考虑出现该结果的可能原因为高危组和中危组多为心肌梗死患者,发作的性质、程度、持续的时间均较不稳定心绞痛患者严重,心肌损伤程度严重,因此,hs-CRP 释放量较低危组和健康对照组明显增加;而低危组中多为不稳定心绞痛的患者,入院症状较轻,心肌坏死标志物无明显升高,虽有心肌缺血的表现,但未出现心肌坏死,心肌损伤较轻微,故低危组的血浆 hs-CRP 水平较对照组无显著变化。

目前关于 hs-CRP 与 ACS 危险分层的相关性研究尚无报道,但是有研究证明 ACS 患者 hs-CRP 水平显著增高,心肌梗死明显高于不稳定心绞痛,后者明显高于稳定性心绞痛,提示 hs-CRP 在判断病情稳定程度和严重程度上有重要意义^[7]。本研究结果显示,ACS 患者院内死亡风险低于 1%时,其血浆 hs-CRP 水平与院内死亡风险在 1%~3%和高于 3%时的 hs-CRP 水平差异有统计学意义,可见随着病情的加重,ACS 患者血浆 hs-CRP 水平有随之增高的趋势,提示血浆 hs-CRP 水平在判断疾病的严重程度上具有一定的参考价值,这与目前的研究结果相一致;但是 ACS 患者院内病死率在 1%~3%时的血浆 hs-CRP 水平与院内病死率大于 3%时的血浆 hs-CRP 水平之间差异无统计学意义($P > 0.05$),可能由于中危组与高危组入院诊断多为病情比较严重的心肌梗死患者(ST 段抬高型和非 ST 段抬高型),心肌坏死标志物均显著升高,因此血浆 hs-CRP 水平在两组之间未见显著的增高,但是其水平有随着病情的加重增高的趋势,也可能是季节性原因导致 ACS 患者标本量较少,导致两组之间暂时无统计学意义,本研究的不足之处在于样本例数较少,有待大规模、进一步的临床观察,用以指导临床医生对 ACS 患者进行早期的干预治疗,最终结果减少心脏事件的发生。

王琦武等^[8]在研究中发现 ACS 患者血浆 Hcy 浓度与代表炎症反应的 hs-CRP 之间呈正相关($r = 0.69, P < 0.05$),得出结论证实 Hcy 是 ACS 一个新的独立的危险因子,应把它视为与吸烟、高血压、糖尿病等同危险的因素来控制。周晓云等^[9]在急性冠脉综合征与同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白的相关性研究中得出结果,提示血浆 Hcy 水平升高在 ACS 的发生中起着重要的作用。本研究通过对 ACS 患者不同危险分层与健康对照组血浆 Hcy 水平的研究中得出的结果显示,患者院内病死率在低于 1%、1%~3%、>3%时的血浆 Hcy 水平分别为(21.87±13.99)、(17.82±5.05)、(17.44±8.62)μmol/L,

三者血浆 Hcy 水平均与健康对照组(11.32±6.05)μmol/L 之间差异均有统计学意义(P<0.05),这与目前报道一致^[9],发现血 Hcy 水平升高在 ACS 的发生中起着重要的作用,ACS 患者的 Hcy 水平明显高于健康人,因此,Hcy 升高可作为 ACS 的一个预测指标。但是血浆 Hcy 水平在各危险分层之间均无统计学意义(P>0.05),其水平并没有随着疾病严重程度的增加而升高,反而呈现减低的趋势。近期有研究显示^[10],血浆 Hcy 水平的检测结果受多种因素的影响,有主观因素,如患者的遗传缺陷、营养状态、体质、年龄、性别、生活方式等;客观因素也可能影响 Hcy 水平,如体位、温度以及保存的环境等,由于 ACS 患者入院时多为急诊采血,故在血浆 Hcy 检测过程中存在多种可能的影响因素,对检测结果造成了一定程度的影响。还有研究结果显示,约有 30% 的 ACS 患者血浆 Hcy 水平会升高,该指标只能作为冠心病的危险因素,其升高仅可以增加患 ACS 的危险性^[11]。目前有关血浆 Hcy 水平在 ACS 危险分层中的研究尚无报道,因此,血浆 Hcy 水平现阶段只可作为 ACS 的一个独立的危险因素,对 ACS 患者的疾病严重程度的评估暂无临床应用价值,需进一步探讨。

综上所述,Hcy 和 hs-CRP 的检测在 ACS 的早期诊断中均具有一定参考意义,血浆 hs-CRP 水平可以提示患者疾病的危险程度,有利于临床医师及时对高危患者进行重点监护和及时治疗;Hcy 在 ACS 患者危险分层中的临床应用仍需进一步深入研究。

参考文献

[1] 章结楼,叶山东. 糖尿病视网膜病变危险因素分析[J]. 中国临床

保健杂志,2008,11(3):249-251.

[2] 邢艇,袁如玉. 急性冠脉综合征患者 GRACE 评分与血运重建的相互关系[J]. 天津医科大学学报,2010,6:235-237.
 [3] 曾迎春,王立军,邹前福. 临床诊断急性心肌梗死 3 个常用“金指标”的价值对比分析[J]. 医学检验杂志,2010,7(5):430-431.
 [4] 邓争荣,杨贵琦,陈新义. 同型半胱氨酸与高血压病、冠心病的相关性[J]. 西安交通大学学报:医学版,2002,23(5):469-482.
 [5] Tang EW, Wong CK, Herbison P, et al. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome[J]. Am Heart J, 2007, 153(1):29-35.
 [6] 吴梅君. 超敏 C-反应蛋白、同型半胱氨酸、D-二聚体水平与急性冠脉综合征的关系[J]. 浙江实用医学,2011,16(5):333-334.
 [7] 赵云慧,秦毅,刘相星. C-反应蛋白在急性冠脉综合征危险分层中的价值[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2009,9(12):1482-1483.
 [8] 王琦武,唐建华,黄学成,等. 急性冠脉综合征患者同型半胱氨酸水平及其与炎症关系的探讨[J]. 广西医学,2009,31(2):211-212.
 [9] 周晓云,杨海,陈远东,等. 急性冠脉综合征与同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白的相关性研究[J]. 临床医学,2011,24(6):3452.
 [10] 王宇. 血浆同型半胱氨酸临床常用检测方法及其影响因素[J]. 检验医学与临床,2010,7(24):2808-2810.
 [11] Joseph J, Joseph L, Devi S, et al. Effect of anti-oxidant treatment on hyperhomocysteinemia-induced myocardial fibrosis and diastolic dysfunction[J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27(11):1237-1241.

(收稿日期:2013-02-27)

(上接第 1353 页)

如生物发光、生物膜形成、致病因子的产生等^[13]。PAE 生物膜形成和 AmpC 基因诱导表达可能与 las QS 系统发挥的直接或间接调控作用有关^[14]。

总之,本研究发现 Fe³⁺ 是铜绿假单胞菌重要的营养元素,Fe³⁺ 的缺乏将严重影响铜绿假单胞菌的生长和生物膜的形成。BLF 对铜绿假单胞菌具有杀菌作用,其作用部分与其螯合 Fe³⁺ 的特性有关。通过研究游离铁及 BLF 对铜绿假单胞菌生物膜形成的影响,探索预防生物膜形成的方法,可为消灭已经形成生物膜的病原体及相关疾病的治疗提供新策略。

参考文献

[1] Key JE. Development of contact lenses and their worldwide use [J]. Eye Contact Lens, 2007, 33(6 Pt 2):343-345.
 [2] Woods CA, Jones DA, Jones LW, et al. A seven year survey of the contact lens prescribing habits of Canadian optometrists[J]. Optom Vis Sci, 2007, 84(6):505-510.
 [3] Stapleton F, Keay L, Edwards K, et al. The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia[J]. Ophthalmology, 2008, 115(10):1655-1662.
 [4] Szczołka-Flynn L, Diaz-Insua M. Risk of corneal inflammatory events with silicone hydrogel and low Dk hydrogel extended contact lens wear: a meta analysis[J]. Optom Vis Sci, 2007, 84(4):247-256.
 [5] Dutta D, Cole N, Willcox M. Factors influencing bacterial adhesion to contact lenses[J]. Molecular Vision, 2012, 18:14-21.
 [6] Toutain-Kidd CM, Kadivar SC, Bramante CT, et al. Polysorbate 80

inhibition of Pseudomonas aeruginosa biofilm formation and its cleavage by the secreted lipase LipA[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(1):136-145.

[7] Ammons MC, Ward LS, Fisher ST, et al. In vitro susceptibility of established biofilms composed of a clinical wound isolate of Pseudomonas aeruginosa treated with lactoferrin and xylitol[J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 33(3):230-236.
 [8] Tomita M, Bellamy W, Takase M, et al. Potent antibacterial peptides generated by pepsin digestion of bovine lactoferrin[J]. J Dairy Sci, 1991, 74(12):4137-4142.
 [9] 谢红梅,胡必杰,周昭彦,等. 铜绿假单胞菌生物膜形成影响因素的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(12):1475-1477.
 [10] 姚望,张莉,马宁. 乳铁蛋白对牙龈卟啉单胞菌生长抑制作用研究[J]. 口腔医学研究,2012,28(1):24-26.
 [11] Singh PK. Iron sequestration by human lactoferrin stimulates P. aeruginosa surface motility and blocks biofilm formation[J]. Biometals, 2004, 17(3):267-270.
 [12] 蔡芸,倪淑欣,梁蓓蓓,等. 铁离子在铜绿假单胞菌生物被膜形成中的作用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2007,12(8):861-864.
 [13] 王瑶,戴岳,张勇,等. 群体感应信号分子降解基因对铜绿假单胞菌毒力和生物膜形成的影响[J]. 中国科学 C 辑:生命科学,2007, 37(2):234-240.
 [14] 赵京明,成炜,蒋捍东. 铜绿假单胞菌群体感应系统调控生物膜形成与 AmpC 基因表达的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(9):1724-1727.

(收稿日期:2013-01-16)