

• 临床检验研究论著 •

血清降钙素原、超敏C反应蛋白与冠状动脉粥样硬化病变程度的关系

刘志祥,谢 飞,吴玉竹,李文兵

(湖北医药学院附属太和医院检验科,湖北十堰 442000)

摘要:目的 探讨冠心病患者血清降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平与冠状动脉粥样硬化病变程度的关系。**方法** 118例冠状动脉造影术患者分为冠心病组($n=89$)和冠状动脉造影正常组(对照组, $n=29$)，冠心病组患者又根据Gensini评分系统分分为： <30 分组、 $30\sim60$ 分组、 >60 分组，分别检测各组的血清PCT和hs-CRP水平。**结果** 冠心病组PCT和hs-CRP水平高于对照组($P<0.05$)；同时，冠心病组PCT和hs-CRP水平均与Gensini评分呈正相关(r 分别为0.88、0.90, $P<0.05$)。**结论** 血清PCT、hs-CRP的水平与冠状动脉粥样硬化病变程度呈正相关，联合检测PCT和hs-CRP有助于早期诊断冠状动脉粥样硬化引起的冠心病。**关键词:**降钙素原； C反应蛋白； 冠状动脉粥样硬化**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.04.011**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2014)04-0408-03**Relationship of combined detection of hs-CRP and PCT and degree of coronary atherosclerosis**

Liu Zhixiang, Xie Fei, Wu Yuzhu, Li Wenbing

(Department of Clinical Laboratory, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To discuss the relationship between the degree of coronary atherosclerosis and the levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and procalcitonin (PCT). **Methods** 118 individuals with coronary artery angiography were selected, including coronary heart disease group($n=89$) and normal control group ($n=29$). Coronary heart disease (CHD) patients were divided into three groups according to the Gensini score system: <30 Group, $30\sim60$ Group and >60 Group. To compare the differences between groups and its correlation with Gensini score, we detected the contents of hs-CRP and PCT. **Results** PCT and hs-CRP levels in CHD patients are significantly higher than that of control group ($P<0.05$). At the same time, PCT and hs-CRP levels increase gradually with the increase of Gensini score, the correlation index are 0.88 and 0.90 ($P<0.05$). **Conclusion** PCT and hs-CRP levels are positively associated with the degree of atherosclerotic lesions. Combined detection of PCT and hs-CRP can early diagnose CHD caused by coronary artery atherosclerosis.**Key words:** procalcitonin; C-reactive protein; coronary atherosclerosis

冠状动脉粥样硬化是最常见的狭窄性冠状动脉病理改变，常伴发冠状动脉痉挛。痉挛可使原有的狭窄迅速加剧，甚至导致冠状动脉供血的中断，引发心肌缺血，导致心绞痛、心肌梗死等严重心血管疾病，甚至出现心源性猝死^[1-2]。由此可见，冠状动脉粥样硬化是冠心病的重要病理基础。目前冠状动脉造影是诊断冠状动脉粥样硬化的“金标准”，但由于其属于有创性检查，对于冠状动脉粥样硬化病变程度的早期诊断和判断存在一定的局限性。研究发现，冠状动脉粥样硬化的发生、发展与血管壁局部炎症及全身炎症反应密切相关，机体的慢性炎症反应会在一定程度上促进冠心病的发生、发展^[3]。目前研究已知，超敏C反应蛋白(hs-CRP)是重要的炎症标志物之一，具有独特的稳定性，检测方法简单易行，可良好地预测健康人群及冠心病患者心血管事件的发生及疾病预后情况^[4]。降钙素原(PCT)在感染性疾病中具有高度的敏感性和特异性^[5]，但后期研究也发现PCT与冠状动脉疾病也密切相关，可能也是预测冠心病疾病的特异性指标之一^[6]。本研究旨在通过检测冠心病患者血清PCT、hs-CRP水平，探讨二者与冠状动脉粥样硬化病变程度之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院心血管内科2012年1~12月行冠状动脉造影术的患者118例，按造影结果分为冠心病组(89例)和冠状动脉造影正常组(对照组, 29例)。所有患者均排除

既往冠心病(考虑既往冠心病的某些药物治疗可能对血清学指标有影响)、心肌病、近期手术、免疫功能异常、感染、外伤、急性脑血管疾病、造血系统疾病、肿瘤、风湿性疾病和严重肝、肾功能障碍。冠状动脉造影结果由2位经验丰富的介入医师独立诊断，若有分歧由第3名医师判断。冠心病的诊断方法：经造影多体位投照，采用通用直径法测量左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉及其大分支，任意一支血管狭窄程度大于或等于50%视为阳性。冠状动脉粥样硬化病变程度的评价方法采用改良Gensini评分方法：管腔狭窄1%~25%为1分，26%~50%为2分，51%~75%为3分，76%~90%为8分，91%~99%为16分，100%为32分。最后，各病变血管得分总和为患者冠状动脉病变的总积分，根据总积分将冠心病患者划分为小于30分(24例)、 $30\sim60$ 分(37例)、 >60 分(28例)3组。

1.2 方法 于患者入院后未行冠状动脉造影术时抽取静脉血，离心分离血清后置-80℃待测。采用酶联荧光分析技术测定血清PCT水平，PCT定量测定试剂盒由法国生物梅里埃集团生产，检测方法严格按照说明书进行，采用免疫透射散射浊度法。浊度法检测血清hs-CRP水平，试剂盒和IMMAG全自动特种蛋白分析系统由美国Beckman公司提供，操作步骤严格按照说明书执行。

1.3 统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行数据分析。男、女比例的比较采用 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组

间比较采用单因素方差分析;相关性分析采用 Spearman 秩相关分析; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者一般资料的比较 各组年龄及男、女比例的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 各组患者的一般资料比较

组别	对照组	冠心病组		
		<30 分组	30~60 分组	>60 分组
男、女比例(男/女)	12/17	13/11	20/17	14/14
年龄(岁)	53.97±6.84	54.50±7.54	54.76±7.40	51.75±8.54

2.2 各组患者血清 hs-CRP、PCT 水平的比较 冠心病组血清 hs-CRP 和 PCT 水平均高于对照组 ($P < 0.05$); 随 Gensini 总积分的增加, hs-CRP 和 PCT 的水平逐渐上升, 且三组间的比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 各组患者血清 hs-CRP 和 PCT 水平的比较

检测指标	对照组	冠心病组		
		<30 分组	30~60 分组	>60 分组
hs-CRP(μg/L)	1.36±0.12	9.73±0.90*	16.51±1.79*△	29.14±3.83*△#
PCT(μg/mL)	0.04±0.01	0.23±0.07*	1.52±0.31*△	10.60±1.94*△#

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; △: $P < 0.05$, 与 <30 分组比较; #: $P < 0.05$, 与 30~60 分组比较。

2.3 冠心病患者血清 hs-CRP、PCT 水平与 Gensini 总积分的相关性 冠心病患者血清 hs-CRP、PCT 水平与冠状动脉病变程度 Gensini 总积分均呈正相关 (r 分别为 0.88、0.90, $P < 0.05$)。

3 讨 论

炎症反应在冠状动脉粥样硬化中发挥着重要的作用, 已被公认为是动脉粥样硬化形成的病理基础^[7]。炎症细胞产生的各种促炎性细胞因子可加快动脉粥样硬化的进展, 同时, 过度激活的炎症反应能够导致急性冠状动脉综合征的发生。可见, 动脉粥样硬化发生、发展的过程就是一系列炎症细胞和促炎性细胞因子参与的炎症反应过程。目前, 多种促炎性细胞因子被确认是动脉粥样硬化的标志物, 如 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6、单核细胞趋化因子-1 等^[8-10]。CRP 是由肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物, 是心血管事件强有力预测因子之一。血清 hs-CRP 水平与动脉粥样硬化等心血管疾病的发生、严重程度及预后密切相关。在动脉粥样硬化斑块的形成过程中, CRP、补体复合物和泡沫细胞等沉积在动脉壁内, CRP 可与脂蛋白结合, 激活补体系统, 产生大量炎症介质, 释放氧自由基, 造成血管内膜损伤、血管痉挛及不稳定斑块脱落, 从而加重管腔狭窄, 导致冠心病甚至心源性猝死的发生^[11]。因此, hs-CRP 成为早期诊断冠状动脉粥样硬化, 预测冠心病患者心血管事件, 判断急性冠状动脉综合征预后, 评价药物和冠状动脉重建治疗效果等的重要指标之一。

正常代谢时, 甲状腺 C 细胞分泌并产生有激素活性的 PCT。健康个体的血清 PCT 水平非常低 (<0.1 ng/mL)。当严重细菌、真菌、寄生虫感染及脓毒症和多脏器功能衰竭发生时血清 PCT 水平升高, 可用于诊断和监测这些疾病的发生^[12-14]。此外, PCT 浓度和炎症严重程度呈正相关, 当炎症被

逐渐控制, 血清 PCT 水平逐渐降低至正常, 所以 PCT 也可作为判断病情及预后的可靠指标之一^[15]。目前, 关于 PCT 与冠状动脉疾病关系的报道较少, 有研究报道急性冠状动脉综合征患者在入院时 PCT 水平升高^[16]。Kafkas 等^[6]研究发现急性心肌梗死患者 PCT 水平在入院时显著升高, 在绝大多数患者血清中可以早于肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白 I 被检测到。此外, PCT 水平与 CRP 水平呈正相关, 可见 PCT 与急性心肌梗死中的炎症反应密切相关, 或许是更为敏感的指标。Sentürk 等^[17]研究也发现不稳定心绞痛患者、ST 段抬高性心肌梗死患者和非 ST 段抬高性心肌梗死患者的 PCT 水平均升高。本研究发现, 冠心病患者的血清 hs-CRP 和 PCT 水平均显著高于对照组; 同时, 冠心病患者血清 PCT 和 hs-CRP 水平随 Gensini 评分增加而呈逐渐增高, 与之呈正相关。这提示血清 PCT 和 hs-CRP 水平可用于早期评估冠状动脉粥样硬化病变程度, 为临床治疗、预防、评估患者预后等提供重要的参考依据。

综上所述, 血清 PCT、hs-CRP 的水平与冠状动脉粥样硬化病变程度呈正相关。联合检测 PCT 和 hs-CRP 的水平有助于早期诊断冠状动脉粥样硬化引起的冠心病, 但还需要大样本的临床研究去进一步证实 PCT 在冠状动脉粥样硬化中的动态变化过程。另外, PCT 的检测可能存在检测方法不同造成的误差, 因此需要寻找一种高灵敏度、高稳定性的 PCT 检测方法用于评估其在冠状动脉粥样硬化患者中的重要作用。

参考文献

- [1] Marzilli M, Merz CN, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive Link! [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(11): 951-956.
- [2] Lim LS, Haq N, Mahmood S, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease screening in adults: american college of preventive medicine position statement on preventive practice [J]. Am J Prev Med, 2011, 40(3): 381. e1-381. 10.
- [3] Arazi HC, Badimon JJ. Anti-inflammatory effects of anti-platelet treatment in atherosclerosis [J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(28): 4311-4325.
- [4] Rietzschel E, De Buyzere M. High-sensitive C-reactive protein: Universal prognostic and causative biomarker in heart disease [J]. Biomark Med, 2012, 6(1): 19-34.
- [5] Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(11): 2560-2569.
- [6] Kafkas N, Venetsanou K, Patsilinakos S, et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction [J]. Acute Card Care, 2008, 10(1): 30-36.
- [7] Klingenberg R, Luscher TF. Inflammation in coronary artery disease and acute myocardial infarction - is the stage set for novel therapies? [J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(28): 4358-4369.
- [8] Rattazzi M, Puato M, Faggin E, et al. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders [J]. J Hypertens, 2003, 21(10): 1787-1803.
- [9] Cho HC, Yu G, Lee MY, et al. TNF- α polymorphisms and coronary artery disease: association study in the Korean population [J]. Cytokine, 2013, 62(1): 104-109.
- [10] Fuchs S, Lavi I, Tzang O, et al. Intracoronary monocyte chemoattractant protein 1 and vascular endothelial growth factor levels are associated with necrotic core, Calcium and fibrous tissue atherosclerotic plaque components: an intracoronary ultrasound radiofrequency study [J]. Cardiology, 2012, 123(2): 125-132.

(下转第 411 页)

为 0.805(95%CI: 0.772~0.938, $P < 0.05$), 并且 I-FABP 诊断肠梗阻患者发生缺血坏死的临界值为 84.29 $\mu\text{g}/\text{L}$, 见附图 1 (见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”。

表 1 不同组别血浆 I-FABP 水平的差异($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	I-FABP($\mu\text{g}/\text{L}$)
肠梗阻组	128	61.82 \pm 19.26
缺血组	53	98.45 \pm 27.63
非缺血组	75	35.94 \pm 10.73
对照组	130	8.42 \pm 6.07

2.3 不同组别血浆 I-FABP 阳性率的比较 以 84.29 $\mu\text{g}/\text{L}$ 为阳性诊断阈值, 低于此标准为阴性。肠梗阻组 I-FABP 的阳性率高于对照组($\chi^2 = 27.764, P = 0.000$), 缺血组 I-FABP 的阳性率高于非缺血组($\chi^2 = 56.430, P = 0.000$), 见表 2。

表 2 不同组别血浆 I-FABP 阳性率的比较

组别	<i>n</i>	I-FABP 阳性 [<i>n</i> (%)]
肠梗阻组	128	67(52.3)
缺血组	53	42(79.2)
非缺血组	75	25(33.3)
对照组	130	12(9.2)

3 讨 论

急性肠缺血不仅会引起肠道组织自身的坏死, 还会造成肠道内的常驻菌群进入到患者的体循环内, 使网状内皮系统发生一系列反应, 若没有及时干预, 患者易出现多器官功能障碍综合征^[5]。

人体在正常情况下时, 外周血 I-FABP 水平极低, 几乎测不到。当肠道组织发生缺血、缺氧等损伤时, I-FABP 通过毛细血管及毛细淋巴管进入到外周血并被测得。动物实验的结果表明, 肠缺血性损伤大鼠模型在经历 15 min 肠缺血并得到再灌注后, 大鼠外周血 I-FABP 的水平在 2 h 达到高峰, 并能够维持较长的时间^[6]。Vreugdenhil 等^[7]的实验数据表明大鼠外周血 I-FABP 的水平与其肠道缺血性损伤的程度密切相关, 且肠道黏膜层对缺血性损伤的敏感性最高。石卉等^[8]的研究表明肠道黏膜层在缺血发生的早期, 即 2 h 以内就发生病理改变, 比肌层、黏膜层的病变发生得更早。若在隐窝细胞尚未受到损

伤时就对肠道的缺血进行干预, 则大鼠的肠道功能能够在短时间内得到恢复。I-FABP 大多位于肠绒毛的顶部, 一旦肠道黏膜发生损伤, 其进入外周血的速度较快, 故能够在早期被测得。

本次研究中, 肠梗阻组的 I-FABP 水平及阳性率高于对照组($P < 0.05$), 而缺血组 I-FABP 的水平及阳性率高于非缺血组($P < 0.05$), I-FABP 诊断肠梗阻患者发生缺血坏死的 ROC AUC 为 0.805, 其诊断肠梗阻患者发生缺血坏死的临界值为 84.29 $\mu\text{g}/\text{L}$ 。与 Drozdzov 等^[9]的研究结果比较, 本研究中所得到的临界值偏高, 这可能与其使用兔源 I-FABP 多克隆抗体作为检测抗体并以健康人血浆 I-FABP 水平为标准浓度有关。综上所述, I-FABP 在肠梗阻患者急性肠缺血的诊断中有较高的价值, 但作为肠梗阻患者急性肠缺血的诊断指标还有待于用大样本量的实验和特异性对比实验来验证。

参考文献

- [1] 谢尚奎,任东林,吴印爱,等. 机械性肠梗阻患者血浆内毒素移位变化及临床意义[J]. 中华消化外科杂志, 2011, 10(5): 385~386.
- [2] 曹雪源,王超,连国栋,等. 生长抑素联合肠梗阻导管治疗粘连性肠梗阻[J]. 中华普通外科杂志, 2011, 26(12): 998~1001.
- [3] 杨建军,秦环龙. 组氨酸脱羧酶、肠脂肪酸结合蛋白和二胺氧化酶在肠梗阻患者肠黏膜损伤诊断中的价值[J]. 中华临床营养杂志, 2011, 19(2): 67~73.
- [4] 田锐,王瑞兰,钱永兵,等. 肠脂肪酸结合蛋白在外伤性肠破裂早期诊断中的应用研究[J]. 中华创伤杂志, 2012, 28(4): 312~315.
- [5] 高学文,邹艳慧,王萍,等. 老年人小肠脂肪酸结合蛋白基因 54 位密码子多态性与血脂水平的关系[J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(6): 451~453.
- [6] 权斌,吕孝鹏,谢志远. 肠型脂肪酸结合蛋白检测胃肠肿瘤手术患者肠黏膜屏障功能改变[J]. 中华全科医学, 2012, 10(11): 1695.
- [7] Vreugdenhil AC, Wolters VM, Adriaanse MP, et al. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children[J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46(12): 1435~1441.
- [8] 石卉,吴本俨,刘文徽,等. 肠脂肪酸结合蛋白在急腹症患者中鉴别急性肠缺血的价值[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(9): 690~693.
- [9] Drozdzov VN, Li IA, Varvanina GG, et al. Protein that binds fatty acids (I-FABP) — a new perspective evidence for injury of the small intestine[J]. Eksp Klin Gastroenterol, 2011(5): 35~37.

(收稿日期: 2013-10-15)

(上接第 409 页)

- [11] Kostner KM, Fahti RB, Case C, et al. Inflammation, complement activation and endothelial function in stable and unstable coronary artery disease[J]. Clin Chim Acta, 2006, 365(1/2): 129~134.
- [12] Rumende CM, Mahdi D. Role of combined procalcitonin and lipopolysaccharide-binding protein as prognostic markers of mortality in patients with ventilator-associated pneumonia[J]. Acta Med Indones, 2013, 45(2): 89~93.
- [13] Hoeboer SH, Groeneveld ABJ. Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evolution of infectious disease in febrile, critically ill patients[J]. PLoS one, 2013, 8(6): e65564.
- [14] Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Int J Med

Sci, 2013, 10(7): 903~907.

- [15] Fazili T, Endy T, Javaid W, et al. Role of procalcitonin in guiding antibiotic therapy[J]. Am J Health Syst Pharm, 2012, 69(23): 2057~2061.
- [16] Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(8): 1384~1389.
- [17] Sentürk T, Cordan J, Baran I, et al. Procalcitonin in patients with acute coronary syndrome: correlation with high-sensitive C-reactive protein, prognosis and severity of coronary artery disease[J]. Acta Cardiol, 2007, 62(2): 135~141.

(收稿日期: 2013-10-13)