

• 论 著 •

hs-CRP、D-二聚体和 cTnI 检测在急性冠状动脉综合征早期诊断中的意义

朱继文,戴宝平,朱小波
(泰兴市第二人民医院检验科,江苏泰兴 225411)

摘要:目的 探讨超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),D-二聚体和肌钙蛋白 I(cTnI)在急性冠状动脉综合征(ACS)早期诊断中的应用价值。方法 选取本院急诊科胸痛患者 83 例,30 例体检健康者为对照组。根据临床最后诊断分为非缺血性胸痛(NICP)组 29 例和 ACS 组 54 例。采集静脉血,检测血清 hs-CRP、cTnI 和血浆 D-二聚体水平。应用受试者工作特征(ROC)曲线和 Youden 指数评价 3 个指标及其组合模式对 ACS 的诊断价值。结果 ACS 患者血清 hs-CRP、cTnI、血浆 D-二聚体水平均高于 NICP 组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。NICP 组患者与对照组相比,血清 hs-CRP 和血浆 D-二聚体水平升高,差异有统计意义($P<0.05$)。hs-CRP、D-二聚体和 cTnI 3 项单独检测的 ROC 曲线下的面积分别为 0.564、0.631、0.639。3 项指标联合检测的灵敏度、特异度和准确度分别为 88.1%、58.7%、53.2%。结论 hs-CRP、D-二聚体、cTnI 在一定程度上均可以诊断 ACS。联合检测 hs-CRP、D-二聚体、cTnI 可以提高诊断的灵敏度和特异度,对指导临床早期诊断 ACS 有一定价值。

关键词:急性冠状动脉综合征; 超敏 C 反应蛋白; D-二聚体; 肌钙蛋白 I
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.021 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2015)20-2971-03

The diagnostic value of hs-CRP, D-dimer and cTnI measurement in the early stage of acute coronary syndrome

Zhu Jiwen, Dai Baoping, Zhu Xiaobo

(Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Taixing City, Jiangsu 225411, China)

Abstract: **Objective** To investigate the early diagnostic value of high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), D-dimer and cTnI in ACS. **Methods** All the 83 blood samples of patients with chest pain in the emergency department of our hospital were enrolled in the study, and 30 healthy people were recruited as the control group. According to the final clinical diagnosis, 29 patients were grouped into non-ischemic chest pain(NICP) group and 54 patients were grouped into ACS group. Venous blood samples were collected and the concentrations of serum hs-CRP, cTnI, plasma D-dimer were measured. The diagnostic value of the 3 indicators and their combined test for ACS was evaluated by using the receiver operating characteristic(ROC) curve and Youden index. **Results** The levels of hs-CRP, cTnI and D-dimer in ACS group were significantly higher than those of the control group and the NICP group ($P<0.05$). The levels of hs-CRP and D-dimer in ACS group were significantly higher than those of the NICP group ($P<0.05$). ROC showed that the area under curve of hs-CRP, D-dimer and cTnI were 0.564, 0.631 and 0.639 respectively. The sensitivity, specificity and accuracy of the combined detection of hs-CRP, cTnI and D-dimer were 88.1%, 58.7%, 53.2% respectively. **Conclusion** To some extent, the levels of hs-CRP, cTnI and D-dimer all could be used as indicators in the diagnosis of ACS. But combined detection of hs-CRP, cTnI and D-dimer could improve the sensitivity and specificity, and had value to guide clinical diagnosis of ACS in the early stage.

Key words: acute coronary syndrome; high-sensitivity C-reactive protein; D-dimer; troponin I

急性冠状动脉综合征(ACS)是由于冠状动脉内不稳定的动脉粥样斑块破裂或糜烂引起的血管痉挛,血栓形成所导致的急性心肌缺血和坏死。分为不稳定型心绞痛、Q波/非Q波心肌梗死和心源性猝死。目前,大多数医院对ACS的诊断主要依据临床症状、心电图和心肌标志物的检测,但仍有相当一部分症状隐匿者被漏诊从而导致病死率居高不下。C反应蛋白(CRP)是一种炎性反应的急性时相蛋白,在机体出现炎症反应时明显升高。同时,研究发现人冠状动脉平滑肌细胞可分泌CRP,它在冠状动脉内皮细胞活化的过程中起着重要作用,可直接参与动脉粥样硬化的形成和发展^[1]。其中包括血管内皮细胞的损伤,粥样斑块的形成、成熟,不稳定到最终破裂。而超敏C反应蛋白(hs-CRP)的检测能更灵敏、精确地反映粥样斑块的稳定性,与冠心病的病变程度密切相关。D-二聚体能反映凝血酶和纤溶酶的活性,它的升高意味着体内存在新的血栓形成,有人认为D-二聚体与冠状动脉损伤的数目和病变的严重程度密切相关,其可作为冠状动脉事件的一个独立危险因素

子^[2]。本研究通过测定以胸痛就诊患者hs-CRP、D-二聚体和肌钙蛋白I(cTnI)的表达水平变化,运用受试者工作特征(ROC)曲线评价诊断效价,计算Youden指数,探讨三者独立应用和联合应用对ACS早期诊断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年1~8月来本院就诊的胸痛患者83例,男47例、女36例,平均年龄(59.0±11.8)岁。纳入标准:(1)胸痛发作在6h内;(2)血清清蛋白水平为35~55g/L。排除标准:妊娠、急性肾衰竭、恶性肿瘤、胃肠道疾病、自身免疫病和各类传染病等。随机选取同期在本院体检科健康体检,且各项体检指标均正常者30例作对照组,平均年龄(58.0±12.0)岁,男、女各15例。病例分组:依据临床诊断将入选患者分为非缺血性胸痛(NICP)组29例和ACS组54例,疾病诊断依据文献^[3]。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 胸痛患者于就诊时即刻采集静脉血5mL,

对照组于体检时空腹采血,分装两管,一管采用枸橼酸钠抗凝,离心分离血浆,待检血浆中 D-二聚体;另一管不加抗凝剂,离心分离血清,待检血清中 hs-CRP 和 cTnI。

1.2.2 标本检测 血浆 D-二聚体测定使用日本产 Sysmex CA1500 全自动血凝仪,全血 hs-CRP 测定用国赛 Omlipo 特定蛋白分析仪,cTnI 测定使用 Alere Triage® MeterPro 荧光免疫分析仪,均为原装配套试剂、校准品和质控品。

1.3 结果判断 血清 hs-CRP 浓度超过 3 mg/L 为阳性,D-二聚体浓度超过 0.5 mg/L 为阳性,cTnI 浓度超过 0.4 ng/L 为阳性。

1.4 统计学处理 数据处理采用 SPSS17.0 统计软件进行,各项检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK 检验,检测指标单独和联合运用间的比较采用配对 χ^2 检验。当 $P < 0.05$ 时,认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组间血清 hs-CRP、cTnI 和血浆 D-二聚体水平的比较 见表 1。

表 1 3 组血清 hs-CRP、cTnI 和血浆 D-二聚体水平($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	hs-CRP	cTnI	D-二聚体
ACS 组	54	0.79±0.34*	0.72±0.26*△	0.71±0.29*△
NICP 组	29	0.68±0.28*	0.42±0.14	0.56±0.21*
对照组	30	0.46±0.24	0.34±0.13	0.45±0.18

* $P < 0.05$,与对照组比较;△: $P < 0.05$,与 NICP 组比较。

2.2 hs-CRP、cTnI 和 D-二聚体单独检测用于 ACS 诊断时的 ROC 曲线 hs-CRP 曲线下面积为 0.564,cTnI 曲线下面积为 0.639,D-二聚体曲线下的面积为 0.631,见图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。0.5 作为参考界值,3 个检测项目曲线下面积均大于界值,见表 2。

表 2 hs-CRP、cTnI 和血浆 D-二聚体单独检测用于 ACS 诊断的 ROC 曲线下面积

检测项目	曲线下面积	标准误	95%可信区间
hs-CRP	0.564	0.067 2	0.451~0.673
cTnI	0.639	0.062 1	0.526~0.741
D-二聚体	0.631	0.063 9	0.518~0.734

2.3 血清 hs-CRP、cTnI 和血浆 D-二聚体单独及联合应用对 ACS 诊断的效能 单独应用 hs-CRP、cTnI 和 D-二聚体诊断 ACS 的灵敏度分别是 78.9%、20.3%、27.3%,特异度分别是 23.2%、89.2%、61.4%,准确度分别是 28.2%、39.3%、35.6%。hs-CRP 和 cTnI 联合应用灵敏度、特异度和准确度达到 80.3%、59.6%和 43.9%。cTnI 和 D-二聚体联合应用灵敏度、特异度和准确度分别为 38.2%、65.3%、46.4%。而 3 项联合检测的灵敏度、特异度和准确度达到 88.1%、58.7%、53.2%。见表 3。

表 3 联合检测对 ACS 的诊断效能			
检测项目	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
hs-CRP+cTnI	80.3	59.6	43.9
cTnI+D-二聚体	38.2	65.3	46.4
D-二聚体+hs-CRP+cTnI	88.1	58.7	53.2

3 讨 论

近年来我国因胸痛上医院就诊的患者呈上升趋势,其中 ACS 患者达 10%~20%。因此,尽早鉴别出胸痛患者的病因并明确诊断,及时给予干预和治疗,逆转病情,降低 ACS 患者的致残率和病死率,对提高患者生活质量具有重要的意义。

hs-CRP 对于 ACS 的发生、发展存在着如下几种途径,(1)诱导单核细胞表达组织因子来激发外源性凝血途径^[4];(2)激活补体系统的经典途径,释放炎性介质,促使黏附和吞噬细胞反应;(3)诱导血管内皮细胞释放 E-选择素和多种黏附因子等^[5]。Habib 等^[6]发现在 ACS 患者中,ST 段抬高和不抬高的患者表达均升高,但 ST 段抬高的患者 hs-CRP 水平要相对高。本研究结果显示 NICP 组 hs-CRP 表达水平明显高于对照组,而 ACS 组的 hs-CRP 水平又明显高于 NICP 组,从而说明 hs-CRP 的浓度对于判断 ACS 的存在与否具有重要的临床价值。而 D-二聚体浓度的改变表明微循环有血栓形成和发生继发性纤溶的改变,当出现 ACS 时,血管内斑块破裂出血,导致胶原和脂肪裸露,血小板黏附活化和聚集,微小血栓形成,D-二聚体浓度升高。Shitrit 等^[7]研究发现 D-二聚体的浓度水平可以作为急性冠脉事件早期高凝状态的一个指标,它的出现要早于肌钙蛋白、肌球蛋白等心肌损伤指标物。赵勇等^[8]研究也发现血浆中 D-二聚体与冠状动脉病变程度和斑块的稳定性有关。本研究发现血浆 D-二聚体水平在 ACS 组中明显高于 NICP 组和对照组,意味着 D-二聚体与冠状动脉病变程度及病情发展密切相关,对提示冠脉事件的发生和判断病情的严重程度有重要的临床价值。

应用 ROC 曲线下面积和 Youden 指数能反映具体检测项目的诊断效能。本文通过 ROC 曲线,以 Youden 指数最大为原则设定阳性界值,进行多指标的联合分析。陈新等^[9]通过联合检测胱抑素 C、同型半胱氨酸(Hcy)和 hs-CRP 来提高 ACS 的诊断,同时可以用来指导治疗和判断预后,但是 Hcy 作为 ACS 的单一危险因素,其表达水平往往在心肌缺血之前就已经升高,因此三者联合检测虽灵敏度升高了,但特异度较差。肖路延等^[10]检测缺血修饰清蛋白(IMA)用于 ACS 的早期诊断,其灵敏度和准确性较好,但是特异度较差,在肠系膜缺血时其血清浓度也可升高,而且机体内的氧化还原反应也可影响其浓度变化。武湘云等^[11]联合检测 IMA、D-二聚体和 cTnI 来提高 ACS 的早期诊断率,但是目前临床上 IMA 尚无明确的参考值范围,且许多二级医院未普及运用。D-二聚体和 cTnI 单独诊断 ACS 特异度高但灵敏度差,不能完全满足临床早期诊断。本研究发现血清 cTnI、hs-CRP 及血浆 D-二聚体的水平 2 或 3 项联合应用其准确度、灵敏度和特异度都大于单项的检测,有助于 ACS 早期阶段的发现,对临床及时诊断治疗和病情的观察具有重要意义。

总而言之,血清 hs-CRP 和血浆 D-二聚体水平均随着动脉粥样斑块不稳定程度的加重而升高,联合检测它们与 cTnI 的水平对 ACS 的早期诊断有一定的价值。

参考文献

[1] Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells[J]. Circulation, 2003, 108(16): 1930-1932.
[2] Smith A, Patterson C, Yarnell J, et al. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly(下转第 2974 页)

统计学意义($P>0.05$),B 组 CA125 阳性率与 C 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 FIGO 分期不同患者血小板计数和 CA125 水平比较
FIGO I 期与 FIGO II 期及以上卵巢恶性肿瘤患者血小板计数、CA125 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。FIGO I 期与 FIGO II 期及以上卵巢恶性肿瘤患者血小板增多率、CA125 阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 FIGO 分期不同患者血小板计数和 CA125 水平

组别	<i>n</i>	血小板计数($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	血小板增多[n(%)]	CA125(U/mL, $\bar{x} \pm s$)	CA125 阳性[n(%)]
FIGO I 期组	30	262.47±84.45	8(26.7)	98.82±73.42	18(60)
FIGO II 期及以上组	50	356.13±109.54	31(62)	245.35±259.58	46(92)

3 讨 论

近年来恶性肿瘤与血小板的关系日益受到关注,有文献报道认为,在妇科恶性肿瘤中,卵巢癌、外阴癌、宫颈癌和子宫内膜癌均与血小板增多有关^[2]。本研究通过对比分析卵巢恶性肿瘤患者、卵巢良性肿瘤患者、健康体检者血小板计数和血清 CA125 水平,探讨了卵巢恶性肿瘤与血小板增多的关系。

CA125 是一种在胚胎发育过程中存在于体腔上皮化生组织(如卵巢上皮与子宫内膜等组织)细胞表面的抗原,出生后消失。在成人及胎儿卵巢上皮细胞中并未发现 CA125 的存在,但在卵巢癌细胞中重新出现^[3]。CA125 是目前检测卵巢恶性肿瘤重要参考指标,在卵巢癌的早期诊断、肿瘤复发和转移的检测、疗效观察及预后判断中有重要的临床意义。本研究显示,卵巢恶性肿瘤患者与卵巢良性肿瘤患者、健康体检者比较,血清中 CA125 水平及阳性率均明显升高,FIGO II 期及以上患者 CA125 水平及阳性率亦明显高于 FIGO I 期。说明作为临床上卵巢癌最常见的肿瘤标志物,CA125 是判断肿瘤良恶性的重要参考指标,且与病情相关,CA125 水平升高者,病情转归及预后较差。

血小板是一种多功能的血细胞。本组资料中,卵巢恶性肿瘤患者与卵巢良性肿瘤患者、健康体检者比较,血小板计数及阳性率均明显升高,FIGO II 期及以上患者血小板计数及阳性率亦明显高于 FIGO I 期。说明血小板增多与卵巢恶性进展程度密切相关。卵巢恶性肿瘤临床分期越高,血小板计数越

表 1 A、B、C3 组患者血小板计数和 CA125 水平					
组别	<i>n</i>	血小板计数($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	血小板增多[n(%)]	CA125(U/mL, $\bar{x} \pm s$)	CA125 阳性[n(%)]
A 组	80	321.01±125.76	41(51.3)	190.40±124.50	65(81.3)
B 组	80	235.27±36.56	5(6.3)	33.50±25.90	25(31.3)
C 组	80	240.48±50.82	4(5.0)	17.60±12.80	3(3.8)

高,血小板增多率也越高。恶性肿瘤导致反应性血小板增多的原因非常复杂,可能与以下因素有关:(1)肿瘤细胞产生类似血小板生成素的物质,刺激骨髓多能干细胞,促进骨髓巨核细胞生成,使血小板生成增加。(2)慢性失血及营养不良导致血小板反应性升高;(3)促进肿瘤生长的某些细胞因子能特异性地刺激血小板增加,具有血小板生长刺激作用,如白细胞介素-3、白细胞介素-6,粒细胞集落刺激因子等。(4)组织坏死血小板破坏加速,造成血小板代偿性增多^[4]。

综上所述,卵巢恶性肿瘤伴发血小板增多晚期患者多见,术前 CA125 水平较高者预后较差,血小板增多可作为判断卵巢肿瘤恶性程度的重要指标。

参考文献

[1] 齐璇,辛晓燕. 卵巢恶性肿瘤与血小板增多关系的临床研究[J]. 现代妇产科进展,2004,13(3):187-189.
[2] 李洁华. 卵巢恶性肿瘤与血小板增多关系分析[J]. 中国现代医药杂志,2005,7(5):48-49.
[3] 付晓宇,宋磊. 血清 CA125 检测在上皮性卵巢肿瘤中的应用[J]. 中国康复理论与实践,2005,11(6):459-460.
[4] 江瑜,刘佳华,高玉玲. 卵巢上皮性癌与血小板增多关系探讨[J]. 福建医药杂志,2010,32(5):95-96.

(收稿日期:2015-05-28)

(上接第 2972 页)

Study[J]. Circulation,2005,112(20):3080-3087.
[3] 高润霖,吴宁,胡大一,等. 心血管病治疗指南和建议[M]. 北京:人民军医出版社,2004.
[4] Duclos TW. Function of C-reaktion protein[J]. Ann Med,2000,32(1):274.
[5] Pasceri V,Cheng JS,Willerson JT,et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs[J]. Circulation,2001,103(21):2531-2534.
[6] Habib SS,Kurdi MI,Al Aseri Z,et al. CRP levels are higher in patients with ST elevation than non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. Arq Bras Cardiol,2011,96(1):13-17.
[7] Shitrit D,Bar-Gil Shitrit A,Rudensky B,et al. Role of ELISA D-dimer test in patients with unstable angina pectoris presenting at the emergency department with a normal electrocardiogram[J]. Am J Hematol,2004,77(2):147-150.

[8] 赵勇,牛翠,刘燕. 血浆 D-二聚体浓度与冠脉病变程度的相关性[J]. 心血管康复医学杂志,2010,19(3):260-262.
[9] 陈新,刘俊,隋春兴. Cystatin C、Hcy 和高敏 C 反应蛋白对不稳定斑块的预测意义[J]. 实用临床医药杂志,2010,14(9):88-91.
[10] 肖路延,王萌,唐志毅,等. 缺血修饰清蛋白在急性冠状动脉综合征早期诊断中的临床意义[J]. 现代检验医学杂志,2009,24(3):154-157.
[11] 武湘云,李贵霞,单保恩,等. 缺血修饰清蛋白和 D-二聚体及肌钙蛋白 I 在急性冠状动脉综合征早期诊断中的应用[J]. 中华检验医学杂志,2012,35(5):443-447.

(收稿日期:2015-05-12)

