

• 论 著 •

# 基质 $\gamma$ -羧基谷氨酸蛋白对冠心病的诊断价值研究\*

许 健<sup>1</sup>, 曾庆娜<sup>2</sup>, 黄 山<sup>1△</sup>, 张春阳<sup>2</sup>, 陈 洁<sup>1</sup>, 冯勤颖<sup>1</sup>, 田 禾<sup>1</sup>, 刘志琴<sup>3</sup>, 王荣品<sup>4</sup>

(贵州省人民医院: 1. 临床检验中心; 3. 心内科; 4. 放射科, 贵州贵阳 550002;

2. 贵州医科大学研究生院, 贵州贵阳 550001)

**摘要:**目的 探讨基质  $\gamma$ -羧基谷氨酸蛋白(MGP)对冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)的诊断价值。方法 采用酶联免疫吸附法检测健康者和不同冠状动脉钙化积分(CACS)CHD 患者血清 MGP 水平, 并进行统计分析。以受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 MGP 对 CHD 的诊断价值。结果 CHD 患者与健康者之间, 以及不同 CACS 水平 CHD 患者之间血清 MGP 水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。CACS 与血清 MGP 水平呈正相关( $P < 0.05$ )。MGP 诊断 CHD 的 ROC 曲线下面积为 0.667, 诊断阈值为 70.69 pg/mL, 诊断灵敏度为 58.80%, 特异度为 83.70%, 约登指数为 0.425。结论 CHD 患者血清 MGP 水平存在明显异常, 血清 MGP 水平与 CACS 呈正相关。MGP 对 CHD 的诊断价值明显, 对疾病的临床预防和早期诊断具有重要作用。

**关键词:**基质  $\gamma$ -羧基谷氨酸蛋白; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 冠状动脉钙化; 诊断价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.21.005

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)21-3088-02

## Diagnostic value of matrix gamma carboxy glutamic acid protein for coronary heart disease\*

Xu Jian<sup>1</sup>, Zeng Qingna<sup>2</sup>, Huang Shan<sup>1△</sup>, Zhang Chunyang<sup>2</sup>,

Chen Jie<sup>1</sup>, Feng Qinying<sup>1</sup>, Tian He<sup>1</sup>, Liu Zhiqin<sup>3</sup>, Wang Rongpin<sup>4</sup>

(1. Clinical Laboratory Center; 3. Department of Cardiology; 4. Department of Radiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China; 2. Graduate School, Guiyang, Medical College, Guiyang, Guizhou 550001, China)

**Abstract:** Objective To investigate the diagnostic value of matrix gamma carboxy glutamic acid protein(MGP) for coronary heart disease(CHD). Methods Enzyme linked immunosorbent assay was performed for the detection of serum MGP level in healthy subjects and CHD patients with different coronary artery calcium score(CACS). Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of MGP for CHD. Results Between CHD patients and healthy subjects, and CHD patients with different CACS, the difference of serum MGP level was significant, and serum MGP level was positively correlated with CACS ( $P < 0.05$ ). ROC curve of showed that the area under ROC curve was 0.667, the diagnostic threshold was 70.69 pg/mL, the diagnostic sensitivity was 58.80%, the specificity was 83.70% and the Youden index was 0.425. Conclusion CHD patients might be with abnormal serum MGP level, which could be positively correlated with CACS. MGP might be with significant value for the diagnosis of CHD, could be useful for the clinical prevention and early diagnosis of CHD.

**Key words:** matrix gamma carboxy glutamic acid protein; coronary atherosclerotic heart disease; coronary artery calcification; diagnosis value

心血管疾病(CVD)因发病率和病死率较高, 已成为危害公众健康的重要疾病之一<sup>[1]</sup>。近年来, 冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)发病率呈上升趋势, 且发病年龄呈年轻化趋势<sup>[2]</sup>。冠状动脉钙化是冠状动脉粥样硬化的敏感指标, 也是动脉粥样硬化的标志<sup>[3]</sup>。双源 CT 冠状动脉成像是目前检测动脉钙化较为敏感、准确的方法, 冠状动脉钙化积分(CACS)能够反映冠状动脉钙化的严重程度。随着医学研究的不断深入, 包括基质  $\gamma$ -羧基谷氨酸蛋白(MGP)在内的部分蛋白质被证实与冠状动脉粥样硬化进展有关, 且对 CHD 的诊断、危险性评估、临床预防具有重要作用。本研究比较了健康者和 CHD 患者血清水平 MGP 和冠状动脉钙化积分, 探讨了二者的相关性及其临床诊断价值, 旨在为 CHD 诊断提供新的生物标志物。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2013 年 10 月至 2014 年 4 月在贵州省人民医院心内科住院的 CHD 患者 70 例纳入疾病组, 男 39 例、女 31 例, 年龄 40~85 岁, 平均(63.4±8.7)岁。同期于本院体检健

康者 50 例纳入对照组, 男 22 例、女 28 例, 年龄 48~80 岁, 平均(62.2±7.5)岁。疾病组患者纳入标准: 符合人民卫生出版社出版的《内科学(第 7 版)》中关于 CHD 的诊断标准; 近期(2 周内)接受双源 CT 冠状动脉成像检查; 无肾功能不全(血清肌酐水平大于 180  $\mu$ mol/L, 肾小球滤过率小于 90 mL/min), 无肝功能不全(血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶水平高于参考区间上限 2 倍); 排除血液透析患者, 以及合并心脏病、心脏瓣膜疾病、感染性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤、结核病、甲状腺疾病、糖尿病等疾病的患者。

**1.2 仪器与试剂** 北京普朗公司 DNM-9602G 型酶标仪和 DNX-9620 型洗板机, 上海瓦兰生物技术有限公司酶联免疫吸附法 MGP 检测试剂盒, 德国西门子公司 SOMATOM Definition 型双源 CT 检查仪。

### 1.3 方法

**1.3.1 血清 MGP 检测** 采集所有研究对象空腹静脉血 4 mL, 常规方法分离血清标本, 采用同批次试剂盒进行 MGP 水

\* 基金项目: 贵州省省长资金临床应用课题专项研究项目[黔省专合字(2012)117 号], 贵州省卫生厅科学技术基金项目(gzkwj2012-1-129)。作者简介: 许健, 男, 副主任技师, 主要从事临床检验质量管理研究。△ 通讯作者, E-mail: huangshan263@sina.com。

平检测;操作步骤严格参照试剂盒说明书。

**1.3.2 CACS 计算** 所有研究对象接受碘过敏试验检测,碘剂注射 30 min 后未出现不良反应者接受 CT 冠状动脉成像检查。按 Agatston 积分方法计算 CACS。CT 检查条件为:CT 值大于 130 Hu,钙化面积大于 1 mm<sup>2</sup>,CACS=钙化灶 CT 峰值×钙化面积,130~199 Hu 记为 1 分,200~299 Hu 记为 2 分,300~399 Hu 记为 3 分,≥400 Hu 记为 4 分;1 支血管各钙化灶积分之和即为该血管的钙化总积分。根据 CT 冠脉成像检查结果将疾病组患者分为轻度钙化组(CACS<10 分)、中度钙化组(10 分≤CACS<400 分)、重度钙化组(CACS≥400 分)。

**1.4 统计学处理** 采用 SAS9.13 和 SPSS18.0 软件进行数据处理和统计学分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 *t* 检验;对 CACS 与血清 MGP 水平进行 Spearman 相关性分析,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算 ROC 曲线下面积,评价其诊断价值。*P*<0.05 为比较差异和分析参数有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 对照组与疾病组血清 MGP 水平比较** 对照组、疾病组血清 MGP 水平分别为(62.46±9.84)、(77.53±35.19)pg/mL,组间比较差异有统计学意义(*t*=3.33,*P*<0.05)。

**2.2 CHD 患者各亚组间血清 MGP 水平比较** 轻度钙化组、中度钙化组和重度钙化组血清 MGP 水平分别为(62.53±25.23)、(74.90±28.41)、(98.16±42.54)pg/mL,重度钙化组、轻度钙化组、中度钙化组之间血清 MGP 水平比较差异有统计学意义(*F*=10.28,*P*<0.05)。

**2.3 CACS 与血清 MGP 水平相关性分析** Spearman 相关分析结果显示,CACS 与 MGP 呈正相关,相关系数为 0.457(*P*<0.05)。

**2.4 MGP 对 CHD 的诊断价值评价** ROC 曲线分析显示,MGP 诊断 CHD 的 ROC 曲线下面积为 0.667,诊断阈值为 70.69 pg/mL,诊断灵敏度为 58.80%,特异度为 83.70%,约登指数为 0.425,提示 MGP 对 CHD 具有较高诊断价值。MGP 诊断 CHD 的 ROC 曲线见图 1。

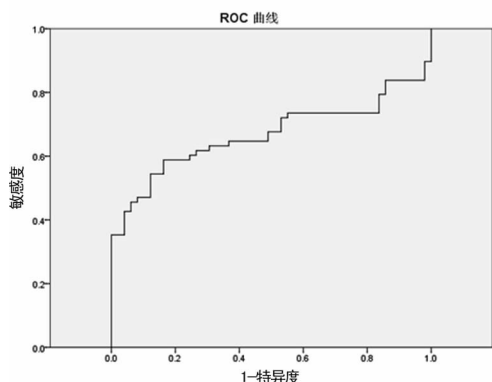


图 1 MGP 诊断 CHD 的 ROC 曲线

**3 讨 论**

CHD 的发生、发展是一个动态变化、缓慢进行的病理生理过程。冠状动脉钙化是判断亚临床冠状动脉粥样硬化的敏感指标,也是诱发心血管事件的危险因素之一<sup>[4]</sup>。冠状动脉钙化是动脉钙化中极为重要、危险性极大的类型,严重的冠状动脉钙化是预后不良的独立预测因子,且在不同族裔人群中不存在明显差异,发现钙化即意味着亚临床动脉粥样硬化的存在<sup>[5-6]</sup>。

应用影像学技术检测动脉钙化,存在成本高、难以实现动态观测等问题。利用外周动脉粥样硬化的信息评估和预测冠状动脉粥样硬化,具有无创、使用简便、方法易标准化、重复性好等优点,是当前医学研究和应用的重点。

MGP 最初分离自牛骨骼,是含有 5 个维生素 K 依赖性赖氨酸-羧基谷氨酸残基的低分子蛋白。人 MGP 编码基因位于 12p12-p13,由 3.9×10<sup>3</sup> 个碱基构成,包含 4 个外显子和 3 个内含子。MGP 主要分布于软骨、骨髓和动脉壁。在血管中层,MGP 主要由血管平滑肌细胞(VSMC)合成,在血管内膜,由巨噬细胞、VSMC 和内皮细胞合成。MGP 是软骨内骨形成和血管钙化的重要调节因子,通过影响细胞分化,以及与钙、磷离子形成复合物等途径影响钙化过程,与矿物质代谢紊乱和血管钙化密切相关<sup>[7]</sup>。

本研究结果显示,CHD 患者及不同 CACS 亚组患者血清 MGP 水平明显升高,且 CACS 与血清 MGP 水平呈正相关(*P*<0.05);MGP 诊断 CHD 的 ROC 曲线下面积为 0.667,诊断阈值为 70.69 pg/mL,诊断灵敏度为 58.80%,特异度为 83.70%,约登指数为 0.425。近年来,通过对 MGP 调控机制的研究,对 MGP 的认识达到了全新水平。MGP 活性上调需要消耗大量的维生素 K,加重维生素 K 的缺乏,进而影响 MGP 的活化,导致斑块不稳定性增加<sup>[8]</sup>。综上所述,MGP 对 CHD 的诊断价值明显,对 CHD 临床预防和早期诊断具有重要作用。

**参考文献**

- [1] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistice—2014 update:a report from the American Heart Association[J]. Circulation,2014,129(3):282-292.
- [2] Fang CF, Chen YX, Nie RQ, et al. Retrospective analysis of risk factors in young patients with coronary artery disease in Guangdong and Zhejiang, China[J]. Acta Cardiol,2009,64(2):195-199.
- [3] Fiorinoas E. Electron-beam computed tomography, coronary artery calcium, and evaluation of patients with coronary artery disease [J]. Ann Intem Med,1998,12(8):834-839.
- [4] Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups[J]. N Engl J Med,2008,35(8):1336-1345.
- [5] Guney M, Ozkok A, Caliskan Y, et al. QT dispersion predicts mortality and correlates with both coronary artery calcification and atherosclerosis in hemodialysis patients [J]. Int Urol Nephrol, 2014,46(3):599-605.
- [6] Tu S, Koning G, Jukema W, et al. Assessment of obstruction length and optimal viewing angle from biplane X-ray angiograms [J]. Int J Cardiovasc Imaging,2010,26(1):5-17.
- [7] Marqonato A, Gorla R, Macchi A, et al. Role of plaque calcification regulators osteoprotegerin and matrix Gla-proteins in stable angina and acute myocardial infarction[J]. J Cardiovas Med,2015,16(3):156-162.
- [8] Herrmann SM, Whatling C, Brand E, et al. Polymorphisms of the human matrix Gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial in farction[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2008,20(11):2386-2393.