

论著·临床研究

sd-LDL、LPA 和 hs-CRP 联合检测在动脉粥样硬化诊断中的价值

罗星星,郑雪莲,张瑞娴,李炜煊[△]

(广东省佛山市第一人民医院检验科 528000)

摘要:**目的** 探讨小而密低密度脂蛋白(sd-LDL)、脂蛋白 a(LPA)和超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)联合检测在动脉粥样硬化诊断中的价值。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2019 年 2 月到本院就诊的 150 例动脉粥样硬化患者作为观察组,另选同期的 150 例健康体检者作为对照组,所有研究对象检测 sd-LDL、LPA 和 hs-CRP。**结果** 观察组的 sd-LDL、hs-CRP、LPA 水平均高于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。血清 sd-LDL、hs-CRP、LPA 水平是动脉粥样硬化疾病的独立危险因素($P<0.05$)。sd-LDL、hs-CRP、LPA 和三者联合检测用于动脉粥样硬化诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.803、0.638、0.792、0.877,其中 sd-LDL、hs-CRP、LPA 联合检测的曲线下面积最大,提示 sd-LDL、hs-CRP、LPA 联合检测的诊断效能高于 sd-LDL、hs-CRP、LPA 单独检测。**结论** 联合检测 sd-LDL、LPA、hs-CRP,有利于提高动脉粥样硬化诊断的灵敏度和特异度,能够更加准确地预测动脉粥样硬化的发生,具有重要的临床意义。

关键词: 动脉粥样硬化; 小而密低密度脂蛋白; 脂蛋白 a; 超敏 C-反应蛋白; 联合检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.23.019 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2019)23-2897-04 **文献标识码:**A

Clinical value of combined detection of sd-LDL, LPA and hs-CRP in atherosclerosis

LUO Xingxing, ZHENG Xuelian, ZHANG Ruixian, LI Weixuan[△]

(Department of Clinical laboratory, The First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract:**Objective** To explore the clinical value of combined detection of small and dense low density lipoprotein (sd-LDL), lipoprotein a (LPA) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) in atherosclerosis. **Methods** 150 patients with atherosclerosis in our hospital from March 2018 to February 2019 were selected as the observation group. Another 150 health examinees in the same period were selected as the control group. All subjects were tested for sd-LDL, LPA and hs-CRP. **Results** The levels of sd-LDL, hs-CRP and LPA in the observation group were higher than those in the control group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum levels of sd-LDL, hs-CRP and LPA were independent risk factors for atherosclerosis ($P<0.05$). The area under ROC curve of sd-LDL, hs-CRP, LPA and combined detection of them was 0.803, 0.638, 0.792 and 0.877 among which the area under the curve of combined detection was the largest. It is suggested that the diagnostic efficiency of combined detection of sd-LDL, hs-CRP and LPA is higher than each single detection. **Conclusion** Combined detection of sd-LDL, LPA and hs-CRP is helpful to improve the sensitivity and specificity of diagnosis of atherosclerosis. Combined detection which is clinical significance can predict the occurrence of atherosclerosis more accurately.

Key words: atherosclerosis; sd-LDL; LPA; hs-CRP; combined detection

小而密低密度脂蛋白(sd-LDL)是低密度脂蛋白中颗粒较小密度较大的亚型组分,近年来研究发现 sd-LDL 与低密度脂蛋白(LDL)相比,有更强的致动脉粥样硬化能力^[1],被视为心血管病危险因素之一。

脂蛋白 a(LPA)主要是在肝脏合成,病理上可促进动脉粥样硬化形成^[2],是脑卒中和冠心病的独立危险因素。超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)是当机体出现炎症性刺激,由肝脏合成的急性时相蛋白,研究表明动脉粥

作者简介:罗星星,女,主管技师,主要从事临床生化与分子诊断学研究。 [△] 通信作者, E-mail:lwxx21cn@163.com。

本文引用格式:罗星星,郑雪莲,张瑞娴,等. sd-LDL、LPA 和 hs-CRP 联合检测在动脉粥样硬化诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40 (23):2897-2899.

样硬化程度越高,hs-CRP 越高,能够对患者的基本病情及预后做出有效的反映^[3]。本研究通过检测动脉粥样硬化患者血清 sd-LDL、LPA、hs-CRP 水平,探讨各指标联合检测对动脉粥样硬化的临床诊断意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2019 年 2 月到广东省佛山市第一人民医院(以下简称“我院”)就诊的 150 例动脉粥样硬化患者作为观察组,其中男 84 例,女 66 例,年龄 43~78 岁,平均年龄为(60.2±8.3)岁。入选标准:(1)符合美国心脏学会(AHA)2012 年关于动脉粥样硬化的诊断标准^[1],并经 CT 血管造影(CTA)或磁共振显像血管造影(MRA)检查证实;(2)获得患者及其家属对本研究的知情同意。排除标准:(1)患有各种先天或后天性心血管系统疾病如先天性心脏病、高血压性心脏病、肺源性心脏病等;(2)伴有严重的器质性疾病如肝、肾功能不全;(3)有其他可能干扰本研究的疾病,或长期使用降血脂药物的患者。另选同期到本院体检的 150 例健康体检者作为对照组,其中男 80 例,女 70 例。两组研究对象的年龄、性别等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 仪器与试剂 本研究中 ds-LDL 和 LPA 均使用德国西门子公司提供的全自动生化分析仪(ADVIA 2400)进行检测,hs-CRP 使用德国西门子公司提供的全自动特定蛋白分析仪(BN2)进行检测,LPA 采用北京九强生物技术股份有限公司提供的试剂盒,ds-LDL 和 hs-CRP 使用德国西门子医学诊断产品有限公司提供的原装配套试剂盒。所有检测项目均严格按照试剂盒说明书操作方法进行检测,保证使用同批次试剂,排除非特异性干扰,确保结果的准确性。

1.3 方法 两组研究对象分别清晨或体检当日,采集 3 mL 静脉血经促凝处理,静止 15 min 后以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,于-20℃冰箱保存备用,分别用于检测 sd-LDL、LPA 和 hs-CRP。所有检验项目均严格按照试剂盒说明书操作方法进行,并采用同一批号的试剂同时检测,排除非特异性干扰,以保证检测结果的稳定性和可比性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行

分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;多因素 logistic 回归分析比较动脉粥样硬化疾病的影响因素;通过绘制 ROC 曲线,计算各指标的 ROC 曲线下面积(AUC),比较不同指标的灵敏度、特异度、诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各检测指标结果比较 观察组的 sd-LDL、hs-CRP、LPA 水平均高于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组检测结果比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	sd-LDL (mol/L)	hs-CRP(mg/L)	LPA(mol/L)
观察组	150	1.20±0.34	6.67±2.54	86.91±15.18
对照组	150	0.65±0.15	4.49±2.34	45.74±20.26
<i>t</i>		6.652	2.784	6.015
<i>P</i>		0.000	0.000	0.003

2.2 动脉粥样硬化各检测指标 logistic 回归分析 为研究各相关指标与动脉粥样硬化疾病的相关性,现以动脉粥样硬化疾病作为因变量,各相关指标为自变量进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,血清 sd-LDL、hs-CRP、LPA 水平是动脉粥样硬化疾病的独立危险因素。见表 2。

表 2 动脉粥样硬化各指标 logistic 回归分析						
变量	β	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
sd-LDL	0.077	0.018	18.237	0.000	0.926	0.894~0.959
hs-CRP	0.214	0.091	5.513	0.019	0.807	0.675~0.965
LPA	3.197	0.736	18.877	0.000	0.041	0.010~0.173
年龄	0.017	0.020	0.722	0.411	1.018	0.993~1.062
性别	-0.411	0.426	0.924	0.357	0.648	0.271~1.552
吸烟	0.589	0.314	3.784	0.056	1.798	1.027~1.284

2.3 不同指标检测效能比较 各检测指标诊断效能结果见表 3,sd-LDL、hs-CRP、LPA 和三者联合检测的 ROC 曲线下面积分别为 0.803、0.638、0.792、0.877,见图 1。其中 sd-LDL、hs-CRP、LPA 联合检测的曲线下面积最大,提示 sd-LDL、hs-CRP、LPA 联合检测的诊断效能高于 sd-LDL、hs-CRP、LPA 单独检测。

表 3 动脉粥样硬化各指标诊断效能比较

指标	AUC(95%CI)	Youden 指数	灵敏度(%)	特异度(%)	cut-off 值
sd-LDL	0.803(0.732~0.875)	0.494	0.785	0.709	0.443
hs-CRP	0.638(0.544~0.733)	0.259	0.614	0.345	0.503
LPA	0.792(0.717~0.868)	0.467	0.803	0.564	0.542
sd-LDL+hs-CRP+LPA	0.877(0.823~0.932)	0.602	0.839	0.764	0.44

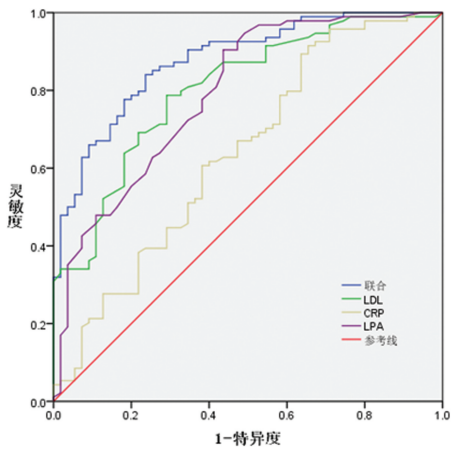


图 1 动脉粥样硬化各指标 ROC 曲线

3 结 论

由于心脑血管疾病发生隐秘、起病急、进程快,临床诊断方式主要通过 CT、血管造影或核磁共振成像下造影,缺乏简便、快速、有效的诊断方法。缺血性心脑血管疾病最主要的病理基础为动脉粥样硬化,而血管慢性炎症和脂质代谢失调在动脉粥样硬化性心脑血管疾病的病理过程中发挥重要作用^[4-7]。C 反应蛋白作为一种急性期蛋白,能够反映机体炎症组织的大小或活动性,尤其 hs-CRP 水平升高对机体轻微炎症有较高的反应性。脂质代谢失调是动脉粥样硬化的主要因素,其中脂蛋白 a 和 LDL-C 与动脉粥样硬化关系密切^[8],而 LDL 根据密度、大小的不同可分为 7 个组分,其中以 sd-LDL 为主,多研究表明, sd-LDL 与动脉粥样硬化关系更为密切,临床上应用 sd-LDL 诊断动脉粥样硬化效果优于 LDL-C^[9-13]。

本研究对动脉粥样硬化患者血清 sd-LDL、LPA、hs-CRP 水平进行检测,与健康对照组相比,各指标均明显高于对照组,且差异具有统计学意义,与 Gentile M 等研究^[14-15]一致,提示了 sd-LDL、LPA、hs-CRP 指标升高对动脉粥样硬化有一定预测作用。当 hs-CRP 水平升高时,经受体活化途径损伤血管,导致血管痉挛,同时能诱导泡沫细胞形成,激活单核细胞而促进组织因子的分泌,加速动脉粥样硬化的进程^[16-17]。为研究各指标与动脉粥样硬化的相关性,通过 Logistic 回归分析发现,血清 sd-LDL、hs-CRP、LPA 水平是动脉粥样硬化疾病的独立危险因素,而年龄、性别、吸烟并不是预测动脉粥样硬化的独立危险因素,但普遍认为年龄、吸烟、饮酒、高血压等是动脉粥样硬化的高危因素^[1]。通过 ROC 曲线下面积比较发现, sd-LDL、LPA 的 AUC 为 0.803、0.792,高于 hs-CRP,说明 sd-LDL、LPA 水平对于动脉粥样硬化的预测价值更高,与相关研究一致^[18]。hs-CRP 的 AUC 为 0.638,且对于动脉粥样硬化的诊断灵敏度(0.614)和特异度

(0.345)较低,提示 hs-CRP 虽然是反映机体炎症反应的主要指标,但难以作为预测动脉粥样硬化的单一指标。而 sd-LDL 和 LPA 在诊断动脉粥样硬化方面具有较高的灵敏度和特异度。相比于各指标单独检测, sd-LDL、LPA、hs-CRP 联合检测的 ROC 曲线下面积最高(AUC=0.877),结果显示 sd-LDL、LPA、hs-CRP 联合检测能够提高动脉粥样硬化的诊断效能,且 sd-LDL、LPA、hs-CRP 联合检测的灵敏度(0.839)和特异度(0.764)最高,能够有效提高动脉粥样硬化的临床诊断率和正确率。

4 结 论

综上所述,联合检测 sd-LDL、LPA、hs-CRP,有利于提高动脉粥样硬化诊断的灵敏度和特异度,能够更加准确地预测动脉粥样硬化的发生,具有重要的临床意义。然而,本研究尚存在一定的局限性,检测分析的病例数、纳入指标有限,且非多中心研究,难以研究其他因素对检测指标的影响。

参考文献

- [1] 秦明明,朱文娇,吴晓燕,等. sdLDL 水平预测动脉粥样硬化的临床价值[J]. 皖南医学院学报,2018,37(2):123-126.
- [2] 叶扬,马玲,李建明. 血清 LPA 与冠状动脉粥样硬化及血栓的相关性关系研究[J]. 世界最新医学信息文摘,2013,13(18):9-13.
- [3] 吕良芬. 超敏 CRP 与动脉粥样硬化相关性分析[D]. 青岛,青岛大学,2016:2-3.
- [4] SPITZ C, WINKELS H, BÜRGER C, et al. Regulatory T cells in atherosclerosis: critical immune regulatory function and therapeutic potential[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(5):901-922.
- [5] BÄCK M, HANSSON G K. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(4):199-211.
- [6] RAHMAN S M, BAQUERO K C, CHOUDHURY M, et al. C/EBP β in bone marrow is essential for diet induced inflammation, cholesterol balance, and atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2016, 250(1):172-179.
- [7] TSIANTOULAS D, DIEHL C J, WITZTUM J L, et al. B cells and humoral immunity in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2014, 14(11):1743-1756.
- [8] 蔡东平,贺永明. 中国汉族人群血浆脂蛋白(a)浓度与冠心病相关大样本横断面研究[J]. 门诊杂志, 2016, 10:138-143.
- [9] HOOGEVEEN R C, GAUBATZ J W, SUN W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(5):1069-1077.

研究治疗方案安全性较好。但是,本研究存在一定的局限性,在对患者的治疗效果的评价中,未能针对患者对抗菌药物的耐药性展开研究,同时样本量较小,有待在日后的研究中进行分析。

4 结 论

生长激素联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗重症肺炎,患者治疗有效率高,血气中 PaO_2 、 SpO_2 增高,肺通气功能明显改善,可能是通过降低患者机体中 HMGB1、miR-155 及 TNF- α 、IL-17A、IL-10、IL-22 等炎症因子的水平来发挥治疗作用的。

参考文献

- [1] 叶先钦,许伟珍,莫建伟,等.纤维支气管镜肺泡灌洗术对重症肺炎患者炎症因子及肺功能的影响[J].中国当代医药,2018(2):35-37.
- [2] 闫百灵,唐颖,付尧,等.HMGB1-IL-17 信号传导轴在老年重症肺炎患者中作用及机制[J].中国老年学杂志,2018,38(14):3380-3382.
- [3] 陈敏,靳蓉,孙永烽,等.重症肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中 IL-6、IL-10、IL-17 及 HMGB1 水平[J].贵州医科大学学报,2018,43(6):670-673.
- [4] 吴述光,侯小丽,马胜喜.重症肺炎并发脓毒症患者血清高迁移率蛋白 B1 检测的临床意义[J].新乡医学院学报,2018,35(2):143-145.
- [5] 姜迎厚,王瑛,韩云宏.NLR 评估老年重症肺炎严重程度及预后的价值[J].临床肺科杂志,2018,23(12):2170-2174.
- [6] ZHANG H,LIU Z,LIU S. HMGB1 induced inflammatory effect is blocked by CRISPLD2 via MiR155 in hepatic fibrogenesis[J]. Mol Immunol,2016,69(10):1-6.
- [7] 李国锋.重症肺炎患者应用谷氨酰胺和生长激素免疫营养治疗的临床分析[J].中国医药指南,2015,13(24):24-24.

- [8] 孟宪丽,支江波,张伟,等.血必净联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗重症肺炎合并脓毒症的临床效果分析[J].中国医院药学杂志,2016,36(13):1103-1106.
- [9] FALCAO A S,CARVALHO L A,LIDONIO G,et al. Dipeptidyl vinyl sulfone as a novel chemical tool to inhibit HMGB1/NLRP3-inflammasome and inflamma-miRs in $\text{A}\beta$ -mediated microglial inflammation [J]. ACS Chem Neurosci,2017,8(1):89-99.
- [10] ADELAIDE F,RITA R A,MAFALDA M,et al. Secretome from SH-SY5Y APP Swe, cells trigger time-dependent CHME3 microglia activation phenotypes, ultimately leading to miR-21 exosome shuttling[J]. Biochimie,2018,155(1):67-82.
- [11] CAROLINA C,GOMES C,RITA V A,et al. Exploring new inflammatory biomarkers and pathways during LPS-induced M1 polarization [J]. Mediators Inflamm,2016,2016:6986175.
- [12] CUNHA C,SANTOS C,GOMES C,et al. Downregulated glia interplay and increased miRNA-155 as promising markers to track ALS at an early stage[J]. Mol Neurobiol,2018,55(5):4207-4224.
- [13] CALDEIRA C,CAROLINA C,VAZ A R,et al. Key aging-associated alterations in primary microglia response to beta-amyloid stimulation [J]. Front Aging Neurosci,2017,9(8):277-279.
- [14] 刘道莹,刘笛,尹昆.重症肺炎患者血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平的变化及其意义[J].中国现代医学杂志,2017,27(17):58-61.
- [15] 章平衡,刘健,黄旦,等.基于 miR-155/NF- κB 信号通路探讨类风湿关节炎患者血瘀状态与肺功能的关系[J].中国中西医结合杂志,2017,37(07):8-13.

(收稿日期:2019-04-11 修回日期:2019-08-21)

(上接第 2899 页)

- [10] SAKAI K,KOBA S,NAKAMURA Y,et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol is a promising biomarker for secondary prevention in older men with stable coronary artery disease[J]. Geriatr Gerontol Int,2018,18(6):965-972.
- [11] MA C Y,XU Z Y,WANG S P,et al. Change of Inflammatory Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome[J]. Chin Med J (Engl),2018,131(12):1444-1449.
- [12] 范雪松,恩世,贺建勋,等.小而密低密度脂蛋白胆固醇及其与低密度脂蛋白胆固醇之比与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J].中华检验医学杂志,2018,41(3):219-226.
- [13] 刘书平,郭会艳.血清小而密低密度脂蛋白胆固醇和同型半胱氨酸与脑梗死的相关性分析[J].当代医学,2018,24(14):1-3.
- [14] GENTILE M,PELUSO R,DI M M,et al. Association be-

tween small dense LDL and sub-clinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis [J]. Clin Rheumatol,2016,35(8):2023-2029.

- [15] MA C Y,XU Z Y,WANG S P,et al. Change of Inflammatory Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome[J]. Chin Med J (Engl),2018,131(12):1444-1449.
- [16] 涂秀,戴学庆,马海梅.3 项指标联合检测与动脉粥样硬化发展变化的关系[J].国际检验医学杂志,2015,36(11):1580-1583.
- [17] 幸世峰,周丽莉,张颖,等.CRP 与冠状动脉粥样硬化病变程度的关系研究[J].心理医生,2018,24(35):125.
- [18] 秦明明,黄雨馨,陈雪梅,等.LP-PLA2 与 sd-LDL 联合检测对动脉粥样硬化的辅助诊断价值[J].中华检验医学杂志,2019,42(1):38-43.

(收稿日期:2019-04-15 修回日期:2019-08-03)