

血清淀粉样蛋白 A 检测在冠心病诊断中的意义

赵 锐, 李 艳[△], 戴 雯, 许淑文, 周方元 (武汉大学人民医院检验医学中心 430060)

【摘要】 目的 检测冠心病(CHD)患者血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平,探讨 SAA 在稳定性心绞痛(SA)、不稳定性心绞痛(UA)、急性心肌梗死(AMI)患者诊断中的意义。**方法** 选择 149 例 CHD 患者,其中 42 例 SA,54 例 UA,53 例 AMI;健康对照组 102 例。所有患者均经冠状动脉造影确诊。采用西门子 Advia2400 全自动生化分析仪及配套试剂检测丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、尿素氮、肌酐、尿酸及血脂,免疫荧光定量法检测血清 SAA 水平。**结果** 与健康对照组相比,CHD 组患者 SAA 水平增高,差异有统计学意义($P<0.05$);AMI 患者血清 SAA 水平明显高于 SA 和 UA 患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** SAA 可能参与冠心病的发生或发展,可作为 CHD 病情观察指标,以预防和诊断急性冠状动脉事件的发生。

【关键词】 血清淀粉样蛋白 A; 冠心病; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.24.018 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)24-3657-03

Significance of the detection of serum amyloid A in the diagnosis of coronary heart disease ZHAORui, LI Yan[△], DAI Wen, XU Shu-wen, ZHOU Fang-yuan (Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

【Abstract】 Objective To detect the level of serum amyloid A (SAA) in the patients with coronary heart disease (CHD), and to investigate the significance of SAA in the diagnosis of stable angina (SA), unstable angina (UA), and acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 149 cases of CHD patients (CHD group, including 42 cases of SA, 54 cases of UA, and 53 cases of AMI) and 102 cases of healthy individuals (normal control group) were selected. All of the CHD patients were diagnosed by coronary arteriography. The levels of ALT, AST, TBIL, BUN, Cr and UA were detected by SIEMENS Advia2400 automatic biochemical analyzer, and SAA was detected by immunofluorescence assay. **Results** Comparing with normal control group, the SAA level of CHD group increased significantly ($P<0.05$). And the SAA level of AMI patients was significantly higher than those of SA and UA patients, with statistical difference ($P<0.05$). **Conclusion** SAA might play a role in the occurrence or development of CHD, which could be an observational biomarker of CHD patient's condition, and help to prevent and diagnose CHD.

【Key words】 serum amyloid A; coronary heart disease; diagnosis

近年来,随着我国进入老龄化社会,冠心病(CHD)的发病率逐年升高,且呈现出低龄化状态,由于冠状动脉病变常常引起心律不齐、心功能不全、猝死等并发症,容易导致死亡。孙佳艺^[1]调查发现,北京市 25 岁以上居民急性 CHD 事件发病率逐年上升,其中年轻男性、发病率上升较快,CHD 事件发病率均随年龄增大而增加。目前诊断 CHD 的金标准是冠状动脉造影,冠状动脉造影术是一种有创性检查,仍然会对患者造成一定伤害^[2]。因此,寻找新的血清指标对 CHD 的早期诊断和治疗显得越加重要。动脉粥样硬化(AS)是 CHD 的病理学基础,血脂在动脉血管壁的沉积是 AS 的启动因素,但 50% 的急性冠状动脉综合征(ACS)发生在血脂水平正常的患者。有研究表明,AS 是一个炎性反应性疾病,炎性反应在 AS 的发生和触发心血管事件中起重要作用^[3-4]。C 反应蛋白(CRP)被认为是 CHD 发病较强的独立预测炎性反应因子,在 CHD 高血压防治指南中 CRP 作为心血管病的条件性危险因素写入指南^[5-6]。血清淀粉样蛋白 A(SAA)是近年发现的一种新的敏感染性反应标志物,有研究已证实 SAA 作为炎性反应标志物对于未来心血管事件的发生有独立预测价值^[7]。本研究旨在进一步探讨 SAA 在稳定性心绞痛(SA)、不稳定性心绞痛(UA)和急性心肌梗死(AMI)患者中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择武汉大学人民医院内科 CHD 患者 149 例,其中男 128 例,女 21 例,平均年龄 61.4 岁,其中 SA 患

者 42 例,UA 患者 54 例,AMI 患者 53 例,所有 CHD 患者均经冠状动脉造影确诊。所有患者诊断均符合 1979 年国际心脏病学会及世界卫生组织制定的诊断标准。健康对照组为非 CHD 健康体检者 102 例,其中男 95 例,女 7 例,平均年龄 59.6 岁,两组在一般资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所选择的研究对象排除严重肝肾功能不全、近 2 个月有外科手术及肿瘤史、急慢性感染、损伤、心肌炎、心内膜炎、风湿性心脏病、结缔组织病、周围血管疾病史等。

1.2 方法 所有研究对象空腹 8 h 后,座位、于肘静脉处采集静脉血 10 mL,待血液凝固后,室温 3 000 r/min 离心 5 min,取上清液。西门子 Advia2400 全自动生化分析仪及原装配试剂测定血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(T-BIL)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);上海奥普生物 SAA 定量试剂盒检测血清 SAA 水平,5 min 内完成测试。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,T-BIL、BUN、尿酸、TC、HDL-C 正态分布资料采用 t 检验,其他非正态分布资料采用 Mann-Whitney U 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 SAA 和常规生化项目结果 见表 1、图 1。与健康对照组相比,CHD 组血清 TC($P<0.05$)、LDL-C($P<0.05$)和

SAA($P<0.05$)水平明显高于健康对照组,HDL-C($P<0.001$) 目差异无统计学意义($P>0.05$)。
比健康对照组低,差异有统计学意义。CHD 患者其他生化项

表 1 两组 SAA 和常规生化项目结果($\bar{x}\pm s$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	T-BIL(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μ mol/L)	尿酸(μ mol/L)
健康对照组	25.88 $\pm$ 1.33	27.74 $\pm$ 2.06	12.15 $\pm$ 0.49	5.92 $\pm$ 0.15	73.19 $\pm$ 1.81	354.25 $\pm$ 7.00
CHD 组	26.38 $\pm$ 1.57	27.19 $\pm$ 1.74	11.31 $\pm$ 0.38	6.01 $\pm$ 0.15	76.88 $\pm$ 1.83	346.20 $\pm$ 7.77
P	0.224	0.714	0.177	0.674	0.281	0.466

续表 1 两组 SAA 和常规生化项目结果($\bar{x}\pm s$)

组别	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	SAA(mg/L)
健康对照组	3.84 $\pm$ 0.08	1.58 $\pm$ 0.07	1.15 $\pm$ 0.03	2.22 $\pm$ 0.05	11.43 $\pm$ 0.57
CHD 组	4.27 $\pm$ 0.09	1.82 $\pm$ 0.09	0.96 $\pm$ 0.02	2.75 $\pm$ 0.07	26.27 $\pm$ 1.34
P	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

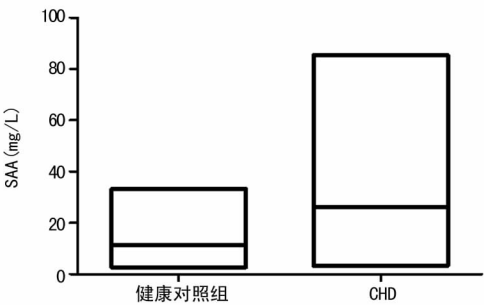


图 1 血清 SAA 在健康对照组与 CHD 组中表达水平

2.2 Logistic 回归分析 采用 Logistic 回归观察 TC、TG、HDL-C、LDL-C 及 SAA 在 CHD 发病中的预测作用(表 2)。HDL-C、LDL-C 和 SAA 分别加入方程观察对 CHD 发病的影响,HDL-C 与 CHD 的发生呈负相关($P<0.05$),LDL-C 和 SAA 与 CHD 的发生呈正相关($P=0.003$)。

表 2 Logistic 回归分析

项目	回归系数	标准误	P
TC	0.297	0.217	0.172
TG	0.223	0.197	0.256
HDL-C	-3.358	0.751	<0.01
LDL-C	0.928	0.335	0.006
SAA	0.086	0.017	<0.01

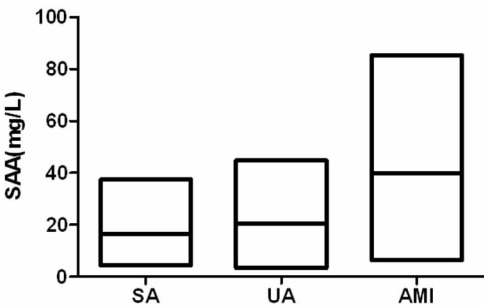


图 2 血清 SAA 在 SA、UA、AMI 患者中的表达水平

2.3 血清 SAA 在 SA、UA、AMI 患者中的表达水平 见图 2。

CHD 组 AMI 患者血清 SAA 水平明显高于 SA 和 UA 患者,差异有统计学意义($P<0.05$),SAA 能够反映病情的严重程度,预测 ACS 发生。

3 讨论

病理学研究证实粥样硬化斑块区有大量炎症反应细胞浸润,提示炎症反应在 CHD 的发生和发展过程中起主要作用。目前认为,CHD 的始动因素为高血脂损伤冠状动脉内膜,动脉内膜损伤后血管内皮细胞和炎症细胞表面特征发生改变,黏附因子增多,炎症细胞激活并迁移至内膜下^[8-9]。因此,炎症因子在 CHD 的发病机制和预后评估中起重要作用。CHD 呈渐进性发展的炎症反应性疾病,血管内膜粥样斑发生破裂可引发 ACS,故动态监测 CHD 病情、评估病情严重程度和疾病转变对改善 CHD 患者预后具有重要意义。

SAA 是一类多基因编码的多形态蛋白家族,是组织淀粉样蛋白 A 的前体物质,与超敏 C 反应蛋白一样,属于急性时相反应蛋白^[10]。SAA 在炎症反应期可迅速升高,恢复期迅速下降。在急性时相或者炎症反应过程中,升高的 SAA 可取代 ApoA-I 与 HDL 结合改变 HDL 的代谢和 TC 的逆转运^[11]。有研究指出,SAA 致 AS 作用,可能是由于其加速了血液循环中 HDL 的清除,并使其与蛋白聚糖的结合能力增加,从而促进其在动脉壁中的停留有关^[12]。流行病学研究显示,血浆 SAA 水平升高可能增加斑块不稳定,与 UA 和 AMI 患者有关,并提示预后欠佳^[13]。本研究结果显示,CHD 患者 SAA 水平较健康对照组明显升高,提示当血浆 SAA 水平明显升高时,可能导致 HDL 中 SAA 水平也有所增加,从而改变了 HDL 的蛋白质组成,最终使 HDL 的功能也随之发生变化。

SAA 是 CHD 发病的重要危险因素,与 AS 关系密切,由此提示 SAA 可能在 CHD 事件的预测方面表现出一定的价值。SAA 可以作为 CHD 严重事件的重要预测指标,John 研究指出,炎症反应除致 AS 的作用外,还导致随后的临床症状,SAA 在 UA 患者中明显高于 SA 患者,国内学者也得出一致结果^[14-15]。SAA 具有促炎和促血栓形成作用,因此有可能促进 AS 的形成和其并发症的发生^[16]。SAA 可能对于 CHD 发生或发展具有重要作用,起初在炎症反应或损伤时由肝脏合成的 SAA 进入循环后不再仅是炎症反应的标志物,而且通过多种机制参与 CHD 发生。

综上所述,血清 SAA 水平在 CHD 患者中明显增高,在

SA、UA、AMI 患者中逐渐升高, SAA 检测能预测心血管疾病发病危险程度, 对 CHD 病情判断、治疗或预后评估具有指导意义。

参考文献

[1] 孙佳艺. 2007 至 2009 年北京市 25 岁以上居民急性心脏病事件发病率的监测[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(3):194-198.

[2] 罗小平, 郑春华, 范剑峰. 64 层螺旋 CT 冠状动脉造影对无症状型冠心病的诊断价值[J]. 中国全科医学, 2011, 14(11):3881.

[3] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update[J]. J Clin Invest, 2003, 111(12):1805-1812.

[4] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2):115-126.

[5] 赵水平, 胡大一. 心血管病诊疗指南解读[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004:36-38.

[6] European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension[J]. J Hypertens, 2003, 21(6):1011-1053.

[7] Katayama T, Nakashima H, Takagi C, et al. Serum amyloid A protein as a predictor of cardiac rupture in acute myocardial infarction patients following primary coronary angioplasty[J]. Circ J, 2006, 70(5):530-535.

[8] 柴广军. 冠心病患者高敏 C-反应蛋白、低密度脂蛋白检测的意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 19(1):47-48.

[9] 杨大浩, 谭宁, 何鹏程, 等. 血小板-白细胞聚集体与急性冠状动脉综合征的相关性[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(6):482-486.

[10] 陈长强, 顾志东, 樊绮诗. 血清淀粉样蛋白 A 在疾病应用中的研究进展[J]. 检验医学, 2012, 27(9):776-779.

[11] Kevin D, Thomas OM, Vidya K, et al. Serum amyloid A and lipoprotein retention in murine models of atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(4):785-792.

[12] O'Brien KD, Chait A. Serum amyloid A; the "other" inflammatory protein[J]. Curt Atheroscler Rep, 2006, 8(1):62-68.

[13] Kosuge M, Ebina T, Ishikawa T, et al. Serum amyloid A is a better predictor of clinical outcomes than C-reactive protein in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. Circ J, 2007, 71(2):186-190.

[14] Keaney JF Jr, Vita JA. The value of inflammation for predicting unstable angina[J]. N Engl J Med, 2002, 347(1):55-57.

[15] 周育平, 安成, 张振鹏. 超敏 C 反应蛋白与冠心病慢性心力衰竭患者预后指标的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26(7):501-503.

[16] Song C, Shen Y, Yamen E, et al. Serum amyloid A may potentiate prothrombotic and proinflammatory events in acute coronary syndromes[J]. Atherosclerosis, 2009, 202(2):596-604.

(收稿日期:2015-03-04 修回日期:2015-06-08)

(上接第 3656 页)

[6] Overbeek LI, Ligtenberg MJ, Willems RW, et al. Interpretation of immunohistochemistry for mismatch repair proteins is only reliable in a specialized setting[J]. Am J Surg Pathol, 2008, 32(8):1246-1251.

[7] Iyer RR, Pluciennik A, Burdett V, et al. DNA mismatch repair: functions and mechanisms[J]. Chem Rev, 2006, 106(6):302-320.

[8] Ting S, Mairinger FD, Hager T. ERCC1, MLH1, MSH2, MSH6, and β III-tubulin: resistance proteins associated with response and outcome to platinum-based chemotherapy in malignant pleural mesothelioma[J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(5):558-567.

[9] Belcheva A, Irrazabal T, Robertson SJ. Gut microbial metabolism drives transformation of MSH2-deficient colon epithelial cells[J]. Cell, 2014, 158(2):288-299.

[10] Hsu T, Huang KM, Tsai HT, et al. Cadmium (Cd)-induced oxidative stress down-regulates the gene expression of DNA mismatch recognition proteins MutS homolog 2 (MSH2) and MSH6 in zebrafish (Danio rerio) embryos[J]. Aquat Toxicol, 2013, 126(1):9-16.

[11] Hsieh P, Yamane K. DNA mismatch repair: molecular mechanism, cancer, and ageing[J]. Mech Ageing Dev, 2008, 129(7/8):391-407.

[12] Leone A, Flatow U, Richter KC, et al. Reduced tumor incidence, metastatic potential, and cytokine responsiveness of nm23-transfected melanoma cells[J]. Cell, 1991, 65(1):25-35.

[13] Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, et al. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential[J]. Nat Cancer Inst, 1998, 80(2):200-204.

[14] Dursun A, Akyürek N, Günel N, et al. Prognostic implication of nm23-H1 expression in colorectal carcinomas[J]. Pathology, 2002, 34(6):427-432.

[15] Suzuki E, Ota T, Tsukuda K, et al. nm23-H1 reduces in vitro cell migration and the liver metastatic potential of colon cancer cells by regulation myosin light chain phosphorylation[J]. Cancer, 2004, 108(3):207-211.

[16] Hsu T, Steeg PS, Zollo M, et al. Progress on Nme (NDP kinase/Nm23/Awd) gene family-related functions derived from animal model systems; studies on development, cardiovascular disease, and cancer metastasis exemplified. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol[J]. 2015, 388(2):109-117.

(收稿日期:2015-04-21 修回日期:2015-06-17)