

• 论 著 •

3 项指标联合检测对心脑血管疾病的临床意义^{*}

程 燃, 苏小燕, 何云燕[△]

(重庆市人民医院检验科 400013)

摘要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、脂蛋白 a[Lp(a)]和胱抑素 C(Cys-C)对心脑血管疾病的临床意义。方法 选择 2013 年 12 月至 2014 年 12 月重庆市人民医院心脑血管疾病患者 147 例为研究对象,其中冠心病患者 65 例为冠心病组,脑梗死患者 47 例为脑梗死组,心肌梗死患者 35 例为心肌梗死组。选取 2014 年 12 月至 2015 年 12 月健康体检者 20 例为健康对照组。分别检测各组标本血清中 Hcy、Lp(a)和 Cys-C 的水平,并比较各组间的阳性率。结果 冠心病组、脑梗死组和心肌梗死组血清 Hcy、Lp(a)、Cys-C 水平均比健康对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。单独检测时,冠心病组、脑梗死组和心肌梗死组血清 Hcy、Lp(a)阳性率均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病组和心肌梗死组中 Cys-C 阳性率均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);在 3 个疾病组中,Hcy、Lp(a)、Cys-C 联合检测的阳性率皆比单项检测时高,差异有统计学意义($P<0.05$);通过绘制受试者特征曲线(ROC 曲线)进行分析,Hcy、Lp(a)、Cys-C 联合检测的曲线下面积(AUC)比单项检测时高,差异有统计学意义($P<0.05$),说明 Hcy、Lp(a)、Cys-C 联合检测可提高 3 组疾病诊断的准确性。结论 血清 Hcy、Lp(a)和 Cys-C 皆可作为预测心脑血管疾病的风险指标,临床上可将此 3 项指标联合检测作为筛查心血管疾病的方法。

关键词:心脑血管疾病; 同型半胱氨酸; 脂蛋白(a); 胱抑素 C

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.011 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)08-1074-03

Clinical significance of combined detection of three indexes in cardio-cerebrovascular diseases^{*}

CHENG Ran, SU Xiaoyan, HE Yunyan[△]

(Department of Clinical Laboratory, Chongqing Municipal People's Hospital, Chongqing 400013, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of serum homocysteine(Hcy), lipoprotein a[Lp(a)] and cystatin C(Cys-C) in cardiocerebrovascular diseases. **Methods** A total of 147 patients with cardiocerebrovascular diseases in the hospital from December 2013 to December 2013 were selected as the research subjects; 65 cases in the coronary heart disease(CHD) group; 47 cases in the cerebral infarction group and 35 cases in the myocardial infarction(MI) group. Twenty individuals undergoing the healthy physical examination from June 2014 to November 2014 were chosen as the healthy control group. Serum Hcy, Lp(a) and Cys-C levels were detected in each group and the positive rates were compared among 3 groups. **Results** Serum Hcy, Lp(a) and Cys-C levels in the CHD group, cerebral infarction group and MI group were higher than healthy control group, the differences were statistically significant($P<0.05$). In single detection, serum Hcy and Lp(a) positive rates in the CHD group, cerebral infarction group and MI group was higher than that in the healthy control group, the differences were statistically significant($P<0.05$); the positive rate of Cys-C in the CHD group and MI group were higher than that in the healthy control group, the difference was statistically significant($P<0.05$); in the three diseases group, the positive rate of Hcy, Lp(a) and Cys-C combined detection was higher than that of single indicator detection($P<0.05$); the receiver operating characteristic(ROC) curve analysis showed that the area under the curve(AUC) of Hcy, Lp(a) and Cys-C combined detection was higher than that of single indicator detection, the difference was statistically significant($P<0.05$), indicating that Hcy, Lp(a) and Cys-C combined detection could improve the accuracy for diagnosing the disease in 3 groups. **Conclusion** Serum Hcy, Lp(a) and Cys-C all serve as the risk indicators of cardiocerebrovascular diseases, the joint detection of these 3 indicator can be used as the method for screening cardiovascular diseases in clinic.

Key words: cardiocerebrovascular disease; homocysteine; lipoprotein(a); cystatin C

心脑血管疾病包括心脏血管和脑血管疾病,是由高脂血症、血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压等所引起的、心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性疾病。随着人民生活水平的不断提高,心脑血管疾病的发病率及病死率不断升高,严重影响着中老年人的身体健康。我国心脑血管疾病以冠心病、脑梗死和心肌梗死发病率最高。因此,心脑血管疾病的早期有效筛查尤为重要。随着医学研究的发展及检验技术的进步,血清同型半胱氨酸(Hcy)、脂蛋白 a[Lp(a)]和胱抑素 C(Cys-C)检测已被广泛用于心脑血管疾病的临床诊疗中。研究结果显示^[1],

血浆 Hcy 水平与发生心血管疾病的危险性呈正相关。Cys-C 水平轻微升高能预测老年患者的心血管事件^[2]。脂代谢障碍是心脑血管疾病的主要诱因。为了进一步探讨血清 Hcy、Lp(a)、Cys-C 水平在心脑血管疾病患者临床诊疗中的意义,本研究选取了心脑血管疾病患者 147 例及健康体检者 20 例进行比较,针对其血清 Hcy、Lp(a)、Cys-C 水平进行相应分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 12 月至 2015 年 12 月重庆市人

^{*} 基金项目:重庆市渝中区科技计划项目(20160129)。

作者简介:程燃,男,主管技师,从事临床检验诊断学方面的研究。 [△] 通信作者:E-mail:1210427994@qq.com。

民医院心脑血管疾病患者 147 例为研究对象。冠心病患者 65 例为冠心病组,其中男 31 例,女 34 例,年龄 67~87 岁;脑梗死患者 47 例为脑梗死组,其中男 26 例,女 21 例,年龄 58~84 岁;心肌梗死患者 35 例为心肌梗死组,其中男 26 例,女 9 例,年龄 66~79 岁。以上患者均经过心功能监测、彩超、血管造影及计算机断层扫描(CT)等确诊。另选择 2014 年 12 月至 2015 年 12 月健康体检者 20 例为健康对照组,其中男 11 例,女 9 例,年龄 61~73 岁。所有的健康对照组检测者均排除心脑血管疾病、近期或远期感染、自身免疫性疾病及心、肝、肾功能异常,排除家族中有肿瘤史、肥胖症、高血压及糖尿病等疾病。

1.2 仪器与试剂 所用仪器为 DXC800 全自动生化分析仪。Hcy、Lp(a)和 Cys-C 检测试剂盒均由四川迈克生物科技股份有限公司提供。

1.3 标本采集与检测方法 所有研究对象均早晨采集空腹静脉血 3 mL,标本于凝试管中凝固后取血清,2 h 内用全自动生化分析仪检测血清 Hcy、Lp(a)和 Cys-C 水平。其中血清 Hcy 检测采用酶速率法;Lp(a)和 Cys-C 检测采用乳胶增强免疫透射比浊法。

1.4 统计学处理 检测结果采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数或分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。各检测指标的阳性是以高于 95%CI 的正常参考值上限为阳性,阳性率=阳性数/总数。绘制受试者特征曲线(ROC 曲线),并比较 ROC 曲线下面积(AUC),以分析单项检测与联合检测的诊断价值。

2 结 果

2.1 各组一般资料 冠心病组 65 例,年龄 67~87 岁,男 31 例,女 34 例;脑梗死组 47 例,年龄 58~84 岁,男 26 例,女 21 例;心肌梗死组 35 例,年龄 66~79 岁,男 26 例,女 9 例;健康对照组 20 例,年龄 61~73 岁,男 11 例,女 9 例。男女比例方面,冠心病组与心肌梗死组差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。

2.2 各组生化指标 冠心病组、脑梗死组和心肌梗死组血清 Hcy、Lp(a)、Cys-C 水平均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病组和心肌梗死组血清 Cys-C 水平均高于脑梗死组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组生化指标($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	Hcy(μ mol/L)	Lp(a)(mg/L)	Cys-C(mg/L)
冠心病组	65	18.40 $\pm$ 9.80*	233.70 $\pm$ 217.91*	1.37 $\pm$ 0.57*#
脑梗死组	47	18.29 $\pm$ 7.57*	305.10 $\pm$ 346.48*	1.12 $\pm$ 0.24*
心肌梗死组	35	20.79 $\pm$ 10.25*	333.27 $\pm$ 287.52*	1.36 $\pm$ 0.56*#
健康对照组	20	11.31 $\pm$ 3.84	134.32 $\pm$ 14.39	0.95 $\pm$ 0.36

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与脑梗死组比较,# $P<0.05$ 。

2.3 各组生化指标单独检测时的阳性率 单独检测时,冠心病组、脑梗死组和心肌梗死组血清 Hcy、Lp(a)阳性率均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病组和心肌梗死组中 Cys-C 阳性率均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);在 3 个疾病组中,Hcy、Lp(a)、Cys-C 联合检测的阳性率皆比单项检测时高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组生化指标单独检测时的阳性率[n(%)]					
组别	<i>n</i>	Hcy	Lp(a)	Cys-C	3 项指标联合检测
冠心病组	65	37(56.9)*	33(50.8)*	31(47.7)*	49(75.4)*#
脑梗死组	47	30(63.8)*	25(53.2)*	12(25.5)	34(72.3)*#
心肌梗死组	35	25(71.4)*	27(77.1)*	17(48.6)*	31(88.6)*#
健康对照组	20	4(20.0)	3(15.0)	4(20.0)	9(45.0)

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与单项检测比较,# $P<0.05$ 。

2.4 各组 3 项联合检测与单独检测 ROC 曲线 AUC 3 种疾病组中 Hcy、Lp(a)、Cys-C 联合检测与单项检测 AUC 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组 3 项联合检测与单独检测的 ROC 曲线 AUC

组别	<i>n</i>	Hcy		Lp(a)		Cys-C		3 项指标联合检测	
		AUC	95%CI	AUC	95%CI	AUC	95%CI	AUC	95%CI
冠心病	65	0.833	0.775~0.886	0.783	0.731~0.832	0.762	0.708~0.813	0.922	0.873~0.987
脑梗死	47	0.803	0.743~0.857	0.794	0.739~0.845	0.787	0.719~0.834	0.928	0.862~0.991
心肌梗死组	35	0.817	0.766~0.871	0.823	0.767~0.873	0.791	0.741~0.832	0.941	0.884~1.000

3 讨 论

心脑血管疾病包括心血管疾病和脑血管疾病,其中对人类健康造成严重威胁的主要有冠心病、脑梗死和心肌梗死。冠心病,即冠状动脉粥样硬化性心脏病,是冠状动脉血管因高血压、血脂异常等危险因素发生动脉粥样硬化病变而引起血管狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。脑梗死又称缺血性卒中,是由各种原因所致的局部脑组织区域血液供应障碍,导致脑组织缺血缺氧性病变坏死,进而产生临床上对应的神经功能缺失表现。其中最常见的类型为脑血栓形成,病因基础主要为动脉粥样硬化。心肌梗死是冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死,多由冠状动脉粥样硬化狭窄引

起。这 3 种疾病虽然是心脑血管疾病中的 3 种不同形式,但究其原因,都是由动脉粥样硬化引起。动脉粥样硬化的危险因素主要有高血压、高血脂、糖尿病、吸烟、肥胖等。随着技术水平的革新,血清 Hcy、Lp(a)、Cys-C 的检测已成为心脑血管疾病筛查的重要手段。

Hcy 是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的一个重要中间产物^[3]。因营养及遗传因素的影响,人体内的 Hcy 生成、代谢失衡,形成高 Hcy 血症。大量流行病学研究证明,血清 Hcy 水平是心脑血管疾病的一个独立危险因素^[4-5],高 Hcy 血症可促使脑、心、肾和血管等靶器官损伤,导致和促进心脑血管疾病的发生和发展^[6]。高血清 Hcy 引起心脑血管

疾病的机制主要有:(1)对血管内皮细胞的毒性作用^[7];(2)刺激血管平滑肌增殖^[8];(3)对凝血机制的促凝血作用^[3];(4)对炎性细胞的活化作用。

Lp(a)是一种急性时相蛋白,其结构与低密度脂蛋白胆固醇(LDL)类似。研究表明,高 Lp(a)水平是冠心病和脑卒中的独立风险因子^[9]。血浆 Lp(a)水平与冠状动脉分支病变的数目、狭窄程度、病变的长度范围及支架置入术后的再狭窄呈正相关^[10]。目前对于 Lp(a)的致病机制尚不明确,但主要的病理机制主要有:(1)促动脉粥样硬化;(2)促血栓形成。健康人血浆 Lp(a)水平由遗传因素决定,几乎不受年龄、性别、饮食、吸烟、体质量、降脂药物的影响,因而其作为冠心病的危险因子有预测意义^[11]。

Cys-C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族 2 中的成员之一。表达于所有的有核细胞,参与细胞内外蛋白水解的调控,保护细胞免受不适当的内源性或外源性蛋白酶水解^[12]。肾脏是唯一能清除 Cys-C 的器官,其能使 Cys-C 维持恒定。血清 Cys-C 水平与肾小球滤过率紧密相关,所以可以间接反映肾小球滤过率变化情况。已有研究表明,Cys-C 参与机体的许多生理、病理过程,如肿瘤的生长和转移、炎症反应的发生和发展及脑血管疾病等^[13]。近年来,研究显示 Cys-C 通过参与炎症反应影响心脑血管疾病的发生发展。冠心病的发病率和病死率与血清 Cys-C 水平呈正相关。肾功能正常的冠心病患者,Cys-C 与冠状动脉病变程度也有显著相关性,王洪巨等^[14]研究表明,冠心病患者血清 Cys-C 水平与冠状动脉病变程度呈正相关。然而,Cys-C 与冠心病的发生发展机制还有待更多的临床研究进一步证实^[15]。

本研究结果发现,冠心病组、脑梗死组和心肌梗死组血清 Hcy、Lp(a)、Cys-C 水平均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病组和心肌梗死组血清 Cys-C 水平均高于脑梗死组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明血清 Hcy、Lp(a)、Cys-C 都可作为心脑血管疾病的预测指标,其中 Cys-C 在冠心病和心急梗死中的预测意义强于脑梗死。通过比较 3 项指标单独检测时的阳性率发现,冠心病组、脑梗死组和心肌梗死组血清 Hcy、Lp(a)阳性率均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病组和心肌梗死组血清 Cys-C 阳性率高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);通过比较 3 项指标联合检测与单独检测时的阳性率得出结论,前者显著高于后者,且差异有统计学意义($P<0.05$);Hcy、Lp(a)、Cys-C 联合检测在冠心病、脑梗死和心肌梗死的诊断过程中能够互补不足,可利用其各自特点增大检测面,有效提高阳性率。ROC 曲线是反映检测方法敏感性和特异性连续变量的综合指标。通过比较可看出,在 3 种疾病之中,联合检测的 AUC 显著比各指标单独检测时高,差异有统计学意义($P<0.05$),进一步证实 Hcy、Lp(a)、Cys-C 联合检测在心脑血管疾病诊断中具有更高的准确性,充分提示临床上可将血清 Hcy、Lp(a)、Cys-C 这 3 项指标的联合检测作为心脑血管疾病筛查的有效手段之一。

综上所述,血清 Hcy、Lp(a)、Cys-C 可以作为心脑血管疾

病的预测指标,临床上可充分考虑将这 3 项指标作为一个检测组合用于心脑血管疾病的诊疗中。

参考文献

- [1] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. BMJ, 2002, 325(7374): 1202-1205.
- [2] Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons[J]. N Engl J Med, 2005, 352(20): 2049-2060.
- [3] 朱燕青, 张晨晖, 陈光慧. 同型半胱氨酸: 动脉粥样硬化的一个独立的危险因素[J]. 生命科学进展, 1997, 28(4): 334-336.
- [4] Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA[J]. Atheroscler Suppl, 2003, 4(4): 61-65.
- [5] Chang L, Zhao J, Xu J, et al. Effects of taurine and homocysteine on Calcium homeostasis and Hydrogen peroxide and superoxide anions in rat myocardial mitochondria[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2004, 31(4): 237-243.
- [6] 赵连友. 重视心血管疾病新危险因素高同型半胱氨酸血症的防治[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(4): 273-275.
- [7] 周英, 贺平, 苏江. 同型半胱氨酸在心血管疾病发病风险及发病机制中的作用研究进展[J]. 河北医学, 2014, 20(2): 346-348.
- [8] 张敏. 血同型半胱氨酸与心脑血管疾病关系的探讨[J]. 当代医学, 2011, 17(20): 71.
- [9] O'Donoghue M, Morrow DA, Tsimikas S, et al. Lipoprotein(a) for risk assessment in patients with established coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(6): 520-527.
- [10] 王燕. 脂蛋白(a)水平与心血管疾病相关性研究进展[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(6): 853-856.
- [11] 顾秀玉, 张霞, 张国平. 冠心病同型半胱氨酸、脂蛋白(a)联合检测的价值[J]. 中华全科医学, 2011, 9(12): 1951-1952.
- [12] 陈治奎, 葛长江, 胡申江. 胱抑素 C 与心血管疾病的关系[J]. 生理科学进展, 2003, 34(3): 269-271.
- [13] 曹路, 李哲. 血清胱抑素 C 与冠心病的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(1): 23-25.
- [14] 王洪巨, 汤阳, 王本芳, 等. 冠心病患者血清胱抑素 C 水平与冠状动脉病变的相关性[J]. 临床心脑血管病杂志, 2011, 27(10): 729-731.
- [15] 刘宗波, 苏又苏. 胱抑素 C 与心血管疾病关系研究新进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2013, 22(2): 194-196.

(收稿日期: 2016-12-15 修回日期: 2017-01-06)