

更高^[14]。

综上所述,不同血清标本前处理影响 ProGRP 检测水平,低温保存标本能有效降低前处理对 ProGRP 水平的影响,具体其他未知影响因素有待于进一步研究。

参考文献

[1] FANG L L, HUANG Z Q, LIN Y Z, et al. Clinical application of pro-gastrin-releasing peptide[J]. Clin Lab, 2018, 64(7/8):1259-1268.

[2] LV S, WANG Y, HUANG L, et al. Meta-analysis of serum gastrin-releasing peptide precursor as a biomarker for diagnosis of small cell lung cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18(2):391-397.

[3] 荆结线, 杜丽莉, 徐晓琴, 等. ProGRP 对小细胞肺癌的疗效与预后评价的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(8):708-712.

[4] CORNES M P, ATHERTON J, POURMAHRAM G, et al. Monitoring and reporting of preanalytical errors in laboratory medicine: the UK situation[J]. Ann Clin Biochem, 2016, 53(2):279-284.

[5] 卢兴兵, 石佳, 李勤, 等. 6 种血清肿瘤标志物在肺癌辅助诊断中的应用评价[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(18):2768-2776.

[6] MCWILLIAMS A, TAMMEMAGI M C, MAYO J R, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT[J]. N Engl J Med, 2013, 369(10):910-919.

[7] HARMSMA M, SCHUTTE B, RAMAEKERS F C. Ser-

um markers in small cell lung cancer: opportunities for improvement[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1836(2):255-272.

[8] 王明, 夏彦民, 王文辰, 等. 血清 ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 在肺癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(18):2686-2688.

[9] 张磊, 甄乾娜. 胃泌素释放肽前体诊断小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(8):1056-1059.

[10] MOLINA R, MARRADES R M, MARIA AUGÉ J A, et al. Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(4):427-437.

[11] OH H J, PARK H Y, KIM K H, et al. Progastrin-releasing peptide as a diagnostic and therapeutic biomarker of small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(9):2530-2537.

[12] 舒放, 王海峰. 电化学发光法检测胃泌素肽前体 (ProGRP) 影响因素分析[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6):140-141.

[13] KORSE C M, HOLDENRIEDER S, ZHI X Y, et al. Multicenter evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China[J]. Clin Chim Acta, 2015, 438(1):388-395.

[14] NISMAN B, NECHUSHTAN H, BIRAN H, et al. New ARCHITECT plasma pro-gastrin-releasing peptide assay for diagnosing and monitoring small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2016, 114(4):469-476.

(收稿日期:2019-02-26 修回日期:2019-05-29)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.20.045

小而密低密度脂蛋白胆固醇与冠心病患者颈动脉斑块、动脉内膜中层厚度分型的相关性分析

黄银招¹, 杜秋荣², 陈敬好¹

1. 广东省梅州市丰顺县人民医院心内科, 广东梅州 514300;

2. 广东省梅州市丰顺县妇幼保健计划生育服务中心, 广东梅州 514300

摘要:目的 探讨冠心病患者小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)表达水平,以及与颈动脉斑块、动脉内膜中层厚度(IMT)分型的关系。方法 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月丰顺县人民医院心内科接诊的冠心病患者 84 例作为冠心病组,另选取同期丰顺县人民医院健康人群 22 例和丰顺县妇幼保健计划生育服务中心健康产妇 20 例共 42 例作为对照组。取血清标本,采用 Lipoprint 脂蛋白分析仪检测 sdLDL-C 颗粒数、LDL-C 颗粒数、sdLDL-C 颗粒数/LDL-C 颗粒数的百分比(简称为 sdLDL-C 百分比)。采用超声诊断仪检测颈内动脉、双侧颈总动脉(CCA)的 IMT,分析 IMT,行斑块诊断和分级。结果 冠心病组 sdLDL-C 表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);IMT 斑块分级,3 级组 sdLDL-C 表达水平高于 1 级组和 2 级组,2 级组 sdLDL-C 表达水平高于 1 级组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);CCA-IMT 增厚组 sdLDL-C 表达水平高于 CCA-IMT 正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$);冠心病组 IMT 检测结果与 sdLDL-C 表达水平呈正相关($r = 0.211, P = 0.033$)。结论 冠心病患者 sdLDL-C 水平呈明显高表达,与颈动脉斑块、IMT 分型呈正相关,对 sdLDL-C 表达水平进行控制,可实现对冠心病发生和发展的预防。

关键词:冠心病; 小而密低密度脂蛋白胆固醇; 颈动脉斑块; 动脉内膜中层厚度; 相关性

中图法分类号:R541.4;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)20-3055-04

近 30 年来,中国人群的血脂水平表现出非常迅速的递增趋势,血脂异常患病率也得到了非常明显的

提升^[1],这标志着随着社会的发展,中国成人的血脂异常发病率及相关疾病的负担必然会持续增加^[2]。血清总胆固醇或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高表现出的血脂异常是引起动脉粥样硬化心血管疾病非常常见的危险因素,其中 LDL-C 表现出的异质性尤其明显^[3]。小而密低密度脂蛋白携带的胆固醇被称为小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)^[4]。近年来,大量研究成果表明,相对于普通 LDL-C, sdLDL-C 更易被氧化,其有更强致动脉发生粥样硬化的能力,故被医学界公认为是冠心病的风险因素之一,并且逐渐受到国内外研究者的共同关注^[5-6]。本文选取 84 例冠心病患者作为研究对象,对其 sdLDL-C 水平进行测定,同时分析其与患者颈动脉斑块、动脉内膜中层厚度(IMT)分型的关系,旨在进一步明确冠心病疾病诊断与干预治疗中 sdLDL-C 的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月丰顺县人民医院心内科住院的患者中经冠状动脉造影术确诊为冠心病的 84 例患者作为冠心病组,男 48 例,女 36 例,平均年龄(57.57±11.32)岁,左前降支、左主干、右冠状动脉、左回旋支主要冠状动脉中存在至少 1 支狭窄≥50%。另选取同期丰顺县人民医院健康人群 22 例和丰顺县妇幼保健计划生育服务中心健康产妇 20 例共 42 例作为对照组,男 24 例,女 18 例,平均年龄(56.27±9.83)岁。每日至少抽 1 支烟即表示有吸烟史,抽烟持续时间超过 1 年。两组研究对象均排除患有严重肝肾功能不全、肺源性心脏病、恶性肿瘤、血液病等对血脂造成影响的疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 sdLDL-C 检测 两组研究对象在参与本研究前提前 4 周停止服用任何抗凝及降脂药物。血液标本抽检前,连续禁食 12 h,次日晨起后在空腹状态下抽取 2 mL 肘静脉血送检。所采集的血标本均以 3 000 r/min 离心 10 min,取血清置 4℃环境保存,将获取的 25 μL 血清添加到 LDL-C 颗粒检测试剂胶管内,并向其中加入凝胶试剂 200 μL,参数设定为 500 W。各个胶管 3 mA 电流电泳,行电泳后在室温条件下,静置 30 min,采用全自动生化分析仪检测 sdLDL-C 表达水平。

1.2.2 颈动脉超声检查 在冠状动脉造影检查前或检查后 1 周内行颈动脉扫查,以超声诊断仪(惠普,HP-2000),探头频率为 7.5 MHz 实施扫查。检查颈内动脉、双侧颈总动脉(CCA)的 IMT。对内膜的光滑性、是否有斑块、溃疡、斑块钙化等进行探测,同时观察血栓的形成与活动情况。通过放大停顿的方式对 IMT、管腔内径、斑块大小等进行测量。所有斑块均确认需要经由横切、纵切 2 个切面扫描进行结果证实。

1.3 评价标准

1.3.1 颈动脉斑块诊断标准 经超声检查,局部 IMT 超出了 1.2 mm,或者相对于邻近部位厚度高出了 0.5 mm,或者与邻近部位的 IMT 超出了 1.5 倍;或者经彩色图像观察发现血管腔某部位有明显破损,且面积达到了 10 mm² 以上。

1.3.2 斑块分级标准 根据动脉硬化程度进行分级,具体标准:(1)3 级表现为多个斑块中出现一个 IMT 超过 4.0 mm;(2)2 级表现为出现 1 个或多个斑块,IMT>2.0~4.0 mm;(3)1 级表现为 IMT 在 1.2~2.0 mm 或仅存在 1 个斑块;(4)0 级表现为 IMT 在 1.2 mm 以内。

1.3.3 IMT 增厚标准 CCA-IMT 达 0.9 mm 及以上即表示增厚,CCA-TMT 为 0.9~1.5 mm 且无斑块形成也可将其视为增厚。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析处理,描述连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 *t* 值或 Mann-Whitney *U* 检验分析连续性变量;采用 Spearman 对二者相关性进行分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 sdLDL-C 表达水平比较 冠心病组 sdLDL-C 表达水平为(538.61±124.75)mg/L,对照组为(356.85±86.87)mg/L,两组 sdLDL-C 表达水平比较,差异有统计学意义(*t*=8.464,*P*=0.028)。

2.2 不同 IMT 斑块分级的 sdLDL-C 表达水平比较 见表 1。根据 IMT 斑块分级,3 组 sdLDL-C 表达水平比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

表 1 不同 IMT 斑块分级的 sdLDL-C 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

IMT 斑块分级	<i>n</i>	sdLDL-C 表达水平(mg/L)
1 级	12	512.53±89.63
2 级	49	527.68±102.33*
3 级	23	541.58±113.42*#

注:与 1 级比较,**P*<0.05;与 2 级比较,#*P*<0.05

2.3 CCA-IMT 增厚组与正常组 sdLDL-C 表达水平比较 见表 2。CCA-IMT 增厚组与 CCA-IMT 正常组 sdLDL-C 表达水平比较,差异有统计学意义(*t*=1.102,*P*=0.042)。

表 2 CCA-IMT 增厚组与正常组 sdLDL-C 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	sdLDL-C 表达水平(mg/L)
CCA-IMT 增厚组	44	533.67±92.37
CCA-IMT 正常组	40	514.75±87.56*

注:与 CCA-IMT 增厚组比较,**P*<0.05

2.4 Spearman 相关性分析 见图 1。采用 Spearman 进行相关性分析,结果显示,冠心病组 IMT 测定结果与 sdLDL-C 表达水平呈正相关(*r*=0.211,

$P=0.033$)。

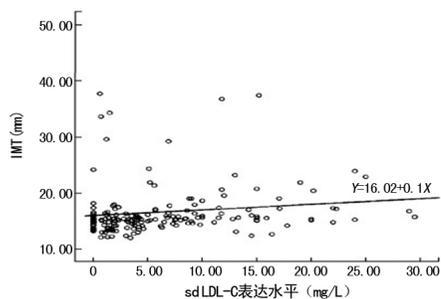


图 1 冠心病组 IMT 与 sdLDL-C 表达水平相关性分析

3 讨 论

在冠心病中,高脂血症是其中非常重要的危险因素,特别是 LDL-C 水平出现明显上升^[7]。为此,针对冠心病患者来说,对 LDL-C 水平进行控制至关重要。近年来,随着对 LDL-C 研究的深入,证实了在 LDL-C 引起冠心病的病因中,sdLDL-C 才是原罪^[8]。本研究结果显示,冠心病组 sdLDL-C 表达水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),该结果充分表明相对于健康群体,冠心病患者 sdLDL-C 水平和百分比均明显升高。有研究者选取 30~79 岁无心血管病史的普通群体,对其进行长达 11.7 年的前瞻性研究,结果发现,随着 sdLDL-C 四分位分组的持续增加,其发生心血管疾病的风险也随之逐步递增^[9]。KIKKAWA 等^[10]选取冠心病患者 1 158 例,对其实施 11 年的跟踪随访,并基于此对社区群体动脉粥样硬化风险实施研究,借助比例风险模型分析显示,血管危险因素、sdLDL-C 水平与冠心病事件风险均有密切关系。通过对血浆 sdLDL-C 表达水平进行检测发现,sdLDL-C 表达水平与导致动脉粥样硬化性血脂谱呈较强的相关性,相对于非糖尿病患者,糖尿病患者血浆 sdLDL-C 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$),故认为 sdLDL-C 与冠心病的发生和发展密切相关。ZHANG 等^[11]、BÉDARD 等^[12]研究者经过相关性试验均证实,冠心病的风险与 sdLDL-C 呈非常明显的相关性,并且与动脉粥样硬化的风险性密切相关。

颈动脉斑块数量增多及 IMT 增厚是冠心病疾病发展的重要表现。有研究对冠心病患者颈动脉斑块数、IMT 进行测定,并根据其结果分组进行 sdLDL-C 表达水平比较,随着斑块分级递增,sdLDL-C 颗粒数、sdLDL-C 百分比逐渐增加,LDL-C 颗粒数逐渐减少,差异均有统计学意义($P<0.05$)^[13]。CCA-IMT 增厚组 sdLDL-C 颗粒数、sdLDL-C 百分比也较之正常组更高,LDL-C 颗粒数则较之正常组减少,差异均有统计学意义($P<0.05$)。表明在颈动脉斑块数量增多及动脉内膜中层增厚中,sdLDL-C 参与其中并且发挥了积极作用。VANAVANAN 等^[14]研究在对冠心病风险预测评价过程中,提出了一种对 sdLDL-C 进行检

测的方法发现,通过 sdLDL-C 表达水平的测定,能够有效判定冠心病的病变情况,这与本研究结果一致。通过 Spearman 进行相关性分析来看,冠心病组 IMT 测定结果与 sdLDL-C 呈正相关($r=0.211, P=0.033$),该结果进一步证实了在冠心病病变过程中,sdLDL-C 参与其表达。

综上所述,冠心病患者 sdLDL-C 水平呈高表达,且与颈动脉斑块、动脉内膜中厚分型均表现为正相关性。但需要指出的是,本研究中仍然存在诸多问题,例如标本量较小,需要进一步加大标本量。此后将继续坚持对这方面的深入探讨,并对 sdLDL-C 在冠心病发生和发展中的具体作用机制进行研究,为冠心病的疾病诊断、预防提供客观依据。

参 考 文 献

- [1] 李智琼,谢传英,王艳. 冠心病患者炎症因子、UA、Hcy 及小而密低密度脂蛋白水平检测及意义[J]. 海南医学院学报,2017,23(19):2605-2608.
- [2] 龚倩,胡月明,王金金. 小而密低密度脂蛋白及常见血脂指标与冠心病的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(8):845-849.
- [3] 韩耀霞,张强,边云飞,等. 冠心病患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 与小而密低密度脂蛋白胆固醇的相关性研究[J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(4):383-386.
- [4] AOKI T, YAGI H, SUMINO H, et al. Relationship between carotid artery intima-media thickness and small dense low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by homogenous assay in Japanese subjects[J]. Clinica Chimica Acta,2015,442(10):110-114.
- [5] 沈昊. 苏州吴江地区健康人群小而密低密度脂蛋白胆固醇水平的调查分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(8):1098-1100.
- [6] 黄子初. 冠心病患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇与同型半胱氨酸、D-二聚体含量分析[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(1):55-57.
- [7] 刘霞,翟励敏,王莉,等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇及 D-二聚体与冠心病的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(14):2003-2004.
- [8] 黎晓琦,郭翼华,熊燕,等. 不同人群 sdLDL-C 水平及其与血脂组分的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(4):472-474.
- [9] 黄允,李艳,戴雯,等. 湖北地区 14~96 岁健康人群 sdLDL-C 生物水平参考区间的建立[J]. 检验医学与临床,2017,14(7):906-908.
- [10] KIKKAWA K, NAKAJIMA K, SHIMOMURA Y, et al. Small dense LDL cholesterol measured by homogeneous assay in Japanese healthy controls, metabolic syndrome and diabetes patients with or without a fatty liver[J]. Clin Chim Acta,2015,438(1):70-79.
- [11] ZHANG Y, XU R X, LI S, et al. Association of plasma small dense LDL cholesterol with PCSK9 levels in patients with angiographically proven coronary artery dis-

ease[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015, 25(4): 426-433.

[12] BÉDARD A, CORNEAU L, LAMARCHE B, et al. Sex differences in the impact of the Mediterranean diet on LDL particle size distribution and oxidation[J]. Nutrients, 2015, 7(5): 3705-3723.

[13] 孔维菊, 陈力平, 林杰, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与合并代谢综合征缺血性脑梗死的关系[J]. 检验医学与临床

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.20.046

床, 2015, 12(9): 1289-1291.

[14] VANAVANAN S, SRISAWASDI P, ROCHANAWU-TANON M, et al. Comparison of a direct enzymatic assay and polyacrylamide tube gel electrophoresis for measurement of small, dense low-density lipoprotein cholesterol[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(1): 139-148.

(收稿日期: 2019-02-25 修回日期: 2019-05-30)

苦参素联合恩替卡韦改善慢性乙型肝炎患者肝纤维化效果观察

赵 璵, 李倩倩[△]

西安医学院附属宝鸡医院消化内科, 陕西宝鸡 721006

摘要:目的 观察慢性乙型肝炎(CHB)患者使用苦参素(OM)联合恩替卡韦(ETV)治疗肝纤维化的改善效果。方法 选择 2017 年 1 月至 2018 年 3 月于该院就诊的 CHB 患者 124 例作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组(62 例)和观察组(62 例), 观察组使用 OM 联合 ETV 治疗, 对照组使用 ETV 治疗, 均治疗 48 周。记录两组患者治疗前后 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 转阴情况, 肝功能指标[血清总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]及 HBV-DNA 水平, 肝纤维化指标[层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)]及不良反应。结果 观察组患者 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 转阴率均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者治疗后肝功能指标、HBV-DNA 及肝纤维化相关指标水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗过程中不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 CHB 患者使用 OM 联合 ETV 治疗, 可有效抑制乙肝病毒复制, 改善肝功能, 缓解肝纤维化程度, 且安全性较高。

关键词:苦参素; 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎

中图法分类号:R512.6+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)20-3058-03

慢性乙型肝炎(CHB)是我国发病率极高的一种传染病, 主要是 HBV 感染所引起的, 其治疗的关键在于抑制病毒发展。过去临床常用的治疗 HBV 感染的药物为恩替卡韦(ETV), 作为核苷类似物, 具有较强的抗病毒作用, 能够抑制 HBV 复制, 恢复肝功能, 抑制肝纤维化, 但其单一用药效果不甚理想^[1]。苦参素(OM)是用于治疗 CHB 的中药制剂, 其主要成分为氧化苦参碱, 可有效抑制 HBV 病毒复制, 恢复肝功能, 缓解肝纤维化程度^[2]。目前已有大量研究证实, OM 联合 ETV 治疗 CHB, 可提高病毒学指标转阴率^[1-2], 但二者联合使用对患者肝纤维化进程影响的相关研究较少, 本研究旨在观察 CHB 患者使用 OM 联合 ETV 治疗后肝纤维化指标的变化情况, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 3 月在本院诊治的 124 例 CHB 患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 每组各 62 例, 观察组男 45 例, 女 17 例; 年龄 21~58 岁, 平均(31.43±6.79)岁; 合并肝硬化 23 例。对照组男 44 例, 女 18 例; 年龄 19~57 岁, 平均(32.56±7.38)岁; 合并肝硬化 19 例。两组患者性别、年龄、合并肝硬化等一般资

料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。所有患者均自愿参与本研究, 患者及家属均知情同意并签署知情同意书, 本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合《慢性乙型肝炎防治指南》中相关诊断标准^[3]; (2)年龄>18 岁; (3)半年内未进行治疗。

1.2.2 排除标准 (1)本研究所用相关药物过敏者; (2)急性乙型肝炎; (3)合并其他类型肝炎; (4)处于肝硬化失代偿期; (5)合并其他严重系统性疾病。

1.3 方法 两组患者均给予常规治疗, 如保肝、降酶等。对照组给予 ETV(生产企业:正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字: H20100019, 0.5 mg×28 片)0.5 mg, 口服, 1 次/日, 服用 48 周。观察组给予 ETV 0.5 mg, 口服, 1 次/日, 服用 48 周, 以及 OM(生产企业:正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字: H20010763, 0.1 g×12 粒)0.2 g, 口服, 3 次/日, 服用 48 周。两组患者均于 48 周后进行各项指标测定。

1.4 观察指标 (1)HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 转阴及变化情况; (2)肝功能指标: 血清总胆红素

[△] 通信作者, E-mail: lqq119@126.com.