

[文章编号] 1007-3949(2006)14-07-0607-03

•临床研究•

## 脂蛋白(a)、纤维蛋白原和高敏 C 反应蛋白 联合检测在冠心病诊断中的应用价值

袁洪, 闫宏伟, 桑海强, 李丽军, 黄志军, 阳国平

(中南大学湘雅三医院医学实验中心, 湖南省长沙市 410013)

[关键词] 临床诊断学; 脂蛋白(a); 纤维蛋白原; 高敏 C 反应蛋白; 冠心病/诊断

[摘要] 目的 探讨脂蛋白(a)、纤维蛋白原和高敏 C 反应蛋白联合检测对冠心病的诊断价值。方法 对 166 例疑诊冠心病的患者进行冠状动脉造影检查, 根据造影结果分为冠心病组和非冠心病组, 收集 2 mL 抗凝全血标本, 分离血浆, 采用免疫比浊法, 将同一标本同时在日立 7170 全自动生物化学分析仪测定脂蛋白(a)、纤维蛋白原和高敏 C 反应蛋白三个指标。结果 冠心病组脂蛋白(a)、纤维蛋白原和高敏 C 反应蛋白测定值均显著高于非冠心病组( $P < 0.01$ ); 单个指标脂蛋白(a)、纤维蛋白原和高敏 C 反应蛋白诊断冠心病的灵敏度依次为脂蛋白(a) (73.9%) > 高敏 C 反应蛋白(63%) > 纤维蛋白原(56.5%), 特异性为高敏 C 反应蛋白(86.5%) > 纤维蛋白原(75.7%) > 脂蛋白(a) (70.3%)。三项指标联合检测对冠心病患者诊断的特异度(91.9%) 高于分别应用脂蛋白(a) (70.3%)、纤维蛋白原(75.7%) 和高敏 C 反应蛋白(86.5%) 单一指标。结论 联合应用脂蛋白(a)、纤维蛋白原和高敏 C 反应蛋白进行检测, 能更准确诊断冠心病的发生, 这为建立一种集成检测来提高对心脑血管疾病诊断的新方法提供了理论依据。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

### The Value of Plasma Lipoprotein(a), Fibrinogen and High-sensitivity C-Reactive Protein in the Diagnosis of Coronary Heart Disease

YUAN Hong, LV Hong-Wei, SANG Hai-Qiang, LI Li-Jun, HUANG Zhi-Jun, and YANG Guo-Ping

(Center for Experimental Medical Research, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China)

[KEY WORDS] Lipoprotein(a); Fibrinogen; High-sensitivity C-Reactive Protein; Coronary Heart Disease/diagnosis

[ABSTRACT] **Aim** To study the value of detecting plasma lipoprotein(a) (Lp(a)), fibrinogen (Fig) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in the anticipation and diagnosis of coronary heart disease (CHD). **Methods** 166 suspected cases of CHD undergone coronary arteriography were classified into CHD group and nonCHD group. All the subjects were drawn 2mL peripheral blood. And the plasma samples were segregated. Lp(a), Fig and hs-CRP were evaluated and analyzed in both of these two groups. **Results** The concentration of Lp(a), Fig and hs-CRP was significantly higher in CHD patients than that in the nonCHD subjects ( $P < 0.01$ ). The sensitivity of the markers of Lp(a), hs-CRP and Fig were 0.739, 0.63 and 0.565 respectively. The specificity of detecting all the three markers (0.919) was higher than that of single marker detection of either Lp(a) (0.703) or Fig (0.757) or hs-CRP (0.865). **Conclusion** Combined detection of three markers of Lp(a), Fig and hs-CRP may help improve the anticipation and diagnosis of CHD.

冠心病(coronary heart disease, CHD)是发达国家的首位死亡原因,在我国其发病率迅速增高,目前已经成为我国发病率最高的疾病之一,严重危害着人们的身体健康。传统上冠心病的诊断主要依靠危险因素

发展的冠状动脉造影已经成为冠心病诊断的金标准。但传统的诊断方法特异性不高,冠状动脉造影是有创的检查,且花费较大。因此,有必要寻找一种简单快捷的冠心病诊断方法。大量研究表明,脂蛋白(a)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fig)和高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)均是冠心病的独立危险因素,但是单项检测对冠心病的诊断价值有限,而多项指标联合检测则可望提高冠心病诊断价值。本试验的目的在于探讨脂蛋白(a)、纤维蛋白原和 hs-CRP 联合检测对冠心病的诊断价值,以建立一种新的集成检测方法来提高对心脑血管疾病诊断的正确率。

[收稿日期] 2005-09-05 [修回日期] 2006-05-11

[基金项目] 湖南省科技计划重大专项基金(05SK100F3); 湖南省科技计划项目(04FJ3041); 湖南省卫生厅科研基金(B2005-066)

[作者简介] 袁洪,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向为心血管疾病诊断及基因治疗,联系电话 0731-8618325, E-mail 为 yuanyanghong01@vip.sina.com。通讯作者闫宏伟,硕士,助理研究员,研究方向为心血管疾病诊断及相关基因功能,联系电话 0731-8618311, E-mail 为 hwlv2226@163.com。桑海强,硕士研究生,研究方向为心血管病发病机制, E-mail 为 doctorsang@gmail.com。

## 1 对象与方法

### 1.1 试剂和仪器

高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)测定试剂盒购自上海执诚生物技术有限公司;纤维蛋白原测定试剂盒购于上海太阳生物技术公司;脂蛋白(a)测定试剂盒购于上海波亚公司;检测仪为日立 7170 全自动生物化学分析仪。

### 1.2 对象及分组

2004 年 10 月~2005 年 5 月在本院住院,有胸闷、胸痛等症状,疑诊冠心病患者 240 例,排除肝肾功能不全、感染、肿瘤、免疫系统疾病、凝血功能障碍以及近期有大手术史、急性心肌梗死急性期、血清磷酸肌酸激酶(CPK)升高大于正常值 2 倍以上等可能影响脂蛋白(a)、纤维蛋白原和 hs-CRP 的情况后,共有 166 例符合标准纳入研究,其中男性 101 例,女性 65 例,年龄  $61.2 \pm 10.7$  岁,同时记录患者的高血压、糖尿病、高血脂、既往心肌梗死病史。所有患者均接受冠状动脉造影检查。冠心病组:冠状动脉造影显示左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉 4 支血管中至少 1 支直径狭窄程度  $\geq 50\%$ ,共 92 例;非冠心病组:冠状动脉造影显示所有血管直径狭窄程度  $< 50\%$ 者,共 74 例。

### 1.3 检测方法与数据

患者均清晨空腹采静脉抗凝血 2 mL, 12 kr/min 离心 5 min,取上清。血浆脂蛋白(a)、纤维蛋白原和 hs-CRP 测定均采用免疫比浊法,按试剂盒说明书操作;同一标本在日立 7170 全自动生物化学分析仪同时测定三个指标。

### 1.4 数据统计学处理

应用 SPSS 12.0 的统计软件包进行数据统计,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组均数的比较用  $t$  检验,率的比较用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 冠心病组和非冠心病组的各指标检测结果

92 例冠心病患者和 74 例非冠心病患者的血浆脂蛋白(a)、纤维蛋白原和 hs-CRP 含量见表 1,可见冠心病患者脂蛋白(a)、纤维蛋白原和 hs-CRP 含量均显著高于非冠心病患者( $P < 0.01$ )。

### 2.2 各种指标单项检测的灵敏度与特异度

各种检测物参数的阳性界限分别为脂蛋白(a)  $\geq 300$  mg/L、纤维蛋白原  $\geq 4.0$  g/L 和 hs-CRP  $\geq 4.5$  mg/L;灵敏度=真阳性人数/受试患者总数  $\times 100\%$ ;特异度=真阴性人数/受试非患者总数  $\times 100\%$ ;单

项标志物检测的灵敏度依次为脂蛋白(a) (73.9%)  $>$  hs-CRP (63%)  $>$  纤维蛋白原 (56.5%), 特异性为 hs-CRP (86.5%)  $>$  纤维蛋白原 (75.7%)  $>$  脂蛋白(a) (70.3%) (表 2)。

表 1. 冠心病患者和非冠心病患者的血浆脂蛋白(a)、纤维蛋白原和高敏 C 反应蛋白含量

分 组	例数	脂蛋白(a) (mg/L)	纤维蛋白原 (g/L)	高敏 C 反应 蛋白(mg/L)
非冠心病组	74	253.3 $\pm$ 119.3	3.1 $\pm$ 0.7	2.7 $\pm$ 1.1
冠心病组	92	482.3 $\pm$ 214.8 <sup>a</sup>	4.0 $\pm$ 1.4 <sup>a</sup>	4.8 $\pm$ 2.4 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与非 CHD 组比较

表 2. 各种指标单项检测对冠心病的诊断价值

标志物	灵敏度	特异度
脂蛋白(a)	73.9%	70.3%
纤维蛋白原	56.5%	75.7%
高敏 C 反应蛋白	63.0%	86.5%

### 2.3 三种指标联合检测诊断冠心病的结果

联合检测的特异度=(受试非患者总数-非患者组三项指标均阳性人数)/受试非患者总数  $\times 100\%$ 。可得到三项指标联合检测的特异性提高到 91.9% (表 3)。

表 3. 三种指标联合检测诊断冠心病的结果

联合检测	冠状动脉造影		合计
	+ ( $\geq 50\%$ )	- ( $\leq 50\%$ )	
三项指标均(+)	46	6	52
三项指标均(-)	16	46	62

## 3 讨论

心脑血管疾病是危害我国人民身体健康最主要的因素之一,随着高危人群的大量增加,快速准确地诊断心脑血管疾病成为迫切需要;而目前临床单个指标的检测存在敏感性和特异性较低、出现漏诊和误诊等问题。因此,有必要寻找一种简单快捷诊断心脑血管疾病的集成检测方法。

脂蛋白(a)为一种特殊脂蛋白,其在人体内不受饮食、运动、吸烟、年龄等因素影响,主要由遗传因素决定。1988 年国际脂蛋白(a)会议将脂蛋白(a)定为冠心病独立危险因素。脂蛋白(a)升高与冠心病、脑卒中等动脉粥样硬化性疾病密切相关,为冠心病的

独立危险因素<sup>[1,3]</sup>;其致动脉粥样硬化作用主要机制是通过竞争性抑制纤溶酶原活性,干扰纤溶酶原与纤维蛋白细胞外基质、内皮细胞、单核细胞与血小板结合,延缓血块溶解,减慢血管壁损伤的修复,从而加速动脉粥样硬化的进展<sup>[4]</sup>。

血浆纤维蛋白原是一种急性期反应蛋白,主要是受遗传因素和环境因素影响。近年来,大量临床与流行病学研究均表明血浆纤维蛋白原升高与冠心病的发生、发展及转归有明显的关系,是冠心病的独立危险因素<sup>[5,6]</sup>。研究表明<sup>[7]</sup>纤维蛋白原升高导致冠心病的主要机制是:由于纤维蛋白原水平升高,血液处于一种高凝状态,易于使血管内血栓形成;还可以导致血液流变学改变,进而加速了动脉粥样硬化的损伤及血栓形成。

高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是一种急性期反应蛋白,能激活补体,促进吞噬并具有其他的免疫调控作用,参与局部或全身的炎症反应。越来越多的证据表明局部或全身的炎症在动脉粥样硬化及其并发症的发生发展中起到重要作用<sup>[8,9]</sup>;相关的研究一致认为,CRP 是冠心病的独立危险因子<sup>[10-12]</sup>。

本研究表明,冠心病组和非冠心病组脂蛋白(a)、纤维蛋白原和 hs-CRP 测定值比较,均有显著性差异( $P < 0.01$ );单个指标脂蛋白(a)、纤维蛋白原和 hs-CRP 诊断冠心病的灵敏度依次为脂蛋白(a)(73.9%) > hs-CRP(63%) > 纤维蛋白原(56.5%),特异性为 hs-CRP(86.5%) > 纤维蛋白原(75.7%) > 脂蛋白(a)(70.3%)。表明单个指标在临床上诊断冠心病存在一定局限性;而采用三项指标联合检测,则可将诊断冠心病的特异性提高到 91.9%;因此联合应用脂蛋白(a)、纤维蛋白原和 hs-CRP 进行检测,

能更准确诊断冠心病的发生,这为建立一种集成检测来提高对心脑血管疾病诊断的新方法提供了理论依据。

#### [参考文献]

- [1] Yazici M, Demircan S, Durna K, Sahin M. Lipoprotein(a) levels in patients with unstable angina and their relationship with atherothrombosis and myocardial damage [J]. *Int J Clin Pract*, 2005, **59** (2): 150-155
- [2] Seed M, Ayres KL, Humphries SE, Miller GJ. Lipoprotein(a) as a predictor of myocardial infarction in middle-aged men [J]. *Am J Med*, 2001, **110** (1): 22-27
- [3] 姜德谦, 文丹, 方臻飞, 祁述善. 脂蛋白(a)水平与冠状动脉病变严重程度关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8** (1): 58-60
- [4] Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kormann KS, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, **353** (1): 46-57
- [5] Meade TW. Fibrinogen measurement to assess the risk of arterial thrombosis in individual patients: yes [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, **3** (4): 632-634
- [6] Lam TH, Liu LJ, Janus ED, Bourke C, Hedley AJ. The relationship between fibrinogen and other coronary heart disease risk factors in a Chinese population [J]. *Atherosclerosis*, 1999, **143** (2): 405-413
- [7] VonEyben FE, Mouritsen EA, Holm J, Montvilas P, Dimcevski G, Rasmussen IH, et al. Fibrinogen and other coronary risk factors [J]. *Metabolism*, 2005, **54** (2): 165-170
- [8] Persson GR, Pettersson T, Ohlsson O, Renvert S. High-sensitivity serum C-reactive protein levels in subjects with or without myocardial infarction or periodontitis [J]. *J Clin Periodontol*, 2005, **32** (3): 219-224
- [9] Taniguchi H, Momiya Y, Ohmori R, Yonemura A, Yamashita T, Tamai S, et al. Associations of plasma C-reactive protein levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2005, **178** (1): 173-177
- [10] Abou Diwan CH, Oghlakan GO, Antonios SI, Otrrock ZK, Rebeiz AG. The role of high sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease risk prediction: a review [J]. *J Med Liban*, 2004, **52** (1): 39-47
- [11] 叶平, 王节, 尚延忠, 李云莲. C 反应蛋白与动脉粥样硬化形成有关[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (2): 146-148
- [12] Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case control study [J]. *Am J Epidemiol*, 1996, **144** (6): 537-547

(此文编辑 胡必利)

• 征稿征订 •

## 《中国药学大辞典》2007 年征订启事

《中国药学大辞典》是我国第一部收录词量最大的药学辞典,收集词汇近 30000 条,涉及药用动物植物矿物、中药和方剂、药用化学物质、化学药物、药剂学、药物化学、中医学和生药学、微生物药学、生物药学、药物分析、药理学和毒理学、医院药学、临床药学、药学史、药事管理、信息科学、药学相关学科和专业、技术和设备、教育学名词等方面内容。堪称我国药学历史的百科全书。该书是中西医药科研、临床、教学、制药、药剂、药政管理等人员必备的工具书和参考书。零售价:352 元。欢迎向国家食品药品监督管理局信息中心订购,通讯地址:北京市西城区北礼士路甲 38 号,邮编:100810,联系电话:010-62214715,传真:010-62214866;开户银行:中国建设银行北京展览支行,开户名称:国家食品药品监督管理局信息中心,帐号:6510003042610002517。