

hs-CRP、Lp-PLA2 和 DD 在预测冠心病患者预后中的价值研究*

胡文辉¹, 阮丽仙², 程海涛³, 危艳顺⁴ (1. 湖北省鄂州市中心血站 436000; 2. 湖北省鄂州市妇幼保健院 436000; 3. 湖北省鄂州二医院 436000; 4. 湖北省鄂州市鄂钢医院 436000)

【摘要】 目的 研究超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、脂蛋白相关的磷脂酶 A2 酶活性(Lp-PLA2)、D-二聚体(DD)与冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)患者预后的关系。**方法** 选取 2009 年 8 月至 2010 年 9 月鄂州二医院和鄂钢医院行冠状动脉造影明确诊断为 CHD 的住院患者 480 例,记录患者入院后 24 h 内空腹 hs-CRP、Lp-PLA2、DD 及其他临床资料。于 2012 年 8 月至 10 月进行电话、门诊或者住院随访,了解心脏不良事件的发生情况。依据是否发生心脏不良事件进行单因素分析和多因素 Logistic 回归分析。**结果** (1)成功随访 458 例(95.4%),随访时间为(30.8±3.9)个月。72 例发生不良事件(15.7%),死亡 14 例(3.1%)。(2)单因素分析显示:性别、高血压、糖尿病、hs-CRP、Lp-PLA2、DD、左心室舒张末期直径(LVEDD)是心脏不良事件发生的危险因素($P<0.05$)。(3)多因素 Logistic 逐步回归分析显示性别、hs-CRP、Lp-PLA2、DD 水平进入回归方程,与未发生不良事件组相比,发生不良事件组的性别 OR 值 1.647(95%CI:1.543~1.759, $P<0.001$),hs-CRP 的 OR 值为 2.235(95%CI:2.064~2.420, $P<0.001$),Lp-PLA2 的 OR 值为 0.644(95%CI:0.569~0.729, $P<0.001$),DD 的 OR 值为 1.918(95%CI:1.594~2.309, $P<0.001$)。**结论** hs-CRP、Lp-PLA2、DD 水平可以预测 CHD 患者的不良预后。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 超敏 C 反应蛋白; 脂蛋白相关的磷脂酶 A2 酶活性; D-二聚体

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.15.016 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)15-2180-02

Clinical application value of detection of hs-CRP, Lp-PLA2 and DD in predicting prognosis of coronary heart disease patients* HU Wen-hui¹, RUAN Li-xian², CHENG Hai-tao³, WEI Yan-Shun⁴ (1. E'zhou Municipal Blood Center, E'zhou, Hubei 436000, China; 2. E'zhou Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, E'zhou, Hubei 436000, China; 3. E'zhou Second Hospital, E'zhou, Hubei 436000, China; 4. E'zhou Municipal Iron and Steel Co Hospital, E'zhou, Hubei 436000, China)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between hypersensitive C reactive protein (hs-CRP), lipoprotein associated phospholipase A2(Lp-PLA2) and D-dimer(DD) with the prognosis in the patients with atherosclerotic coronary heart disease(CHD). **Methods** A total of 480 consecutive patients with CHD diagnosed by coronary arteriography in E'zhou Second Hospital or E'zhou Iron and Steel Co Hospital from August 2009 to September 2010 were selected. The fasting blood hs-CRP, Lp-PLA2 and DD levels within 24 h after admission and others clinical data were recorded. The telephone, outpatient department and inpatient department follow up was conducted from August to October 2010 to inquiry the occurrence of adverse cardiac events. **Results** (1) A total of 458 cases were successfully followed up(95.4%) for a mean period of(30.8±3.9) months, including 72 cases(15.7%) of adverse cardiac events and 14 cases(3.1%) of deaths. (2) The univariate analysis showed that sex, hypertension, diabetes, hs-CRP, Lp-PLA2, DD and left ventricular end-diastolic diameter(LVEDD) were the risk factors of adverse cardiac event occurrence($P<0.05$). (3) The multifactor Logistic regression analysis revealed that sex, hs-CRP, Lp-PLA2 and DD levels entered the equation. Compared with the no adverse event group, the OR value of sex, hs-CRP, Lp-PLA2 and DD in the adverse event group were 1.647(95%CI:1.543—1.759, $P<0.001$), 2.235(95%CI:2.064—2.420, $P<0.001$), 0.644(95%CI:0.569—0.729, $P<0.001$) and 1.918(95%CI:1.594—2.309, $P<0.001$) respectively. **Conclusion** hs-CRP, Lp-PLA2 and DD could predict the adverse outcomes of CHD patients.

【Key words】 coronary heart disease; hypersensitive C reactive protein; lipoprotein associated phospholipase A2; D-dimer

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)简称冠心病,是常见危害人类健康的慢性疾病,随着我国人民生活水平的提高,发病率不断升高。近年来,研究表明超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、脂蛋白相关的磷脂酶 A2 酶活性(Lp-PLA2)、D-二聚体(DD)与 CHD 的发生、发展相关,但与其预后的研究较少^[1-3]。本文探

讨了 hs-CRP、Lp-PLA2、DD 对 CHD 患者预后的价值,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 8 月至 2010 年 8 月鄂州二医院和鄂钢医院行冠状动脉造影明确诊断为 CHD 的住院患者 480

* 基金项目:2013 年鄂州市高新技术产业化项目(2013EC05)。

作者简介:胡文辉,男,副主任技师,本科,主要从事采供血管理、临床疾病实验诊断与治疗工作。

例。入选标准:冠状动脉造影至少有 1 支血管狭窄程度超过 50%。排除标准:入院时合并有感染性疾病、严重肝肾功能损伤、恶性肿瘤、溶血性贫血、血液系统疾病、结缔组织病、先天性心脏病、心脏瓣膜病及心肌病。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 记录患者的基本资料,如年龄、性别、既往史等,入院后清晨空腹 8 h 抽静脉血进行常规实验室方法检测肝肾功、血脂、凝血功能、hs-CRP、Lp-PLA2 及心脏彩超检查结果。

1.2.2 患者随访 2012 年 8 月至 2012 年 10 月对入选患者进行电话、门诊或者住院随访。随访内容为是否发生心脏不良事件及发生时间、及是否遵医嘱口服药物情况。定义心脏不良事件包括全因死亡、心源性死亡、心肌梗死、行 PCI 或者冠状动脉搭桥手术(血运重建)、因心绞痛、心衰、脑卒中再入院。

1.2.3 冠状动脉造影 所有入选患者均以 Judkins 法行冠状动脉造影,其造影记录由两位心内科副主任医师独立作出诊断,结果不同将由主任医师作出分析,心内科医师对研究对象的其他资料不知情。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据处理及统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素分析采用 Logistic 回归分析。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者随访结果 成功随访 458 例于本院行冠状动脉造影确诊为 CHD 患者,其中男 254 例,女 204 例,年龄 39~92 岁,平均(60.7±10.8)岁;随访率 95.4%,平均随访(30.8±3.9)个月。随访患者中共有 72 例发生不良事件(15.7%),死亡 14 例(3.1%)。

2.2 CHD 不良事件危险因素单因素分析结果 对于发生不良事件组与未发生不良事件组 CHD 患者的临床资料进行单因素分析显示:性别、高血压、糖尿病、hs-CRP、Lp-PLA2、DD、左心室舒张末期直径(LVEDD)是心脏不良事件发生的危险因素($P<0.05$)。发生不良事件组女性是危险因素,有高血压、冠心病病史,LVEDD、hs-CRP、Lp-PLA2、DD 水平较高者发生不良事件的可能性较大。见表 1。

表 1 心脏不良事件发生的单因素分析表

变量	不良事件组 (n=72)	未发生不良 事件(n=386)	t/χ^2	P
男性[n(%)]	44(61.1)	266(68.9)	4.9	0.03
病变支数[n(%)]			3.9	0.15
1	21(29.2)	127(32.9)		
2	28(38.9)	154(39.9)		
3	23(31.9)	105(27.2)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	61.7±11.4	60.6±10.7	-1.3	0.21
收缩压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	132.3±19.8	129.6±18.3	-1.8	0.08
舒张压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	80.0±12.2	80.5±11.2	0.6	0.57
Lp-PLA2($\bar{x} \pm s$,mg/L)	40.7±32.1	10.1±5.6	2.7	0.02
DD($\bar{x} \pm s$,mg/L)	334.3±62.4	192.7±50.2	37.8	<0.01
HS-CRP($\bar{x} \pm s$,mg/L)	5.1±2.4	2.6±1.1	65.8	<0.01
LVEDD($\bar{x} \pm s$,mm)	123.8±50.0	113.2±33.2	-2.3	0.02△
LVEDSD($\bar{x} \pm s$,mm)	53.6±32.1	48.3±22.2	-1.8	0.08△

注:△为校正检验结果。

2.4 心脏不良事件多因素 Logistic 回归分析结果 以是否发生心脏不良事件为因变量,以性别、年龄、高血压病史、糖尿病

病史、病变支数、LVEDD、hs-CRP、Lp-PLA2、DD 作自变量,进行多自变量 Logistic 回归分析结果显示:性别、hs-CRP、Lp-PLA2、DD 水平进入回归方程,与未发生不良事件组相比,发生不良事件组的性别 OR 值 1.647(95%CI:1.543~1.759, $P<0.001$),hs-CRP 的 OR 值为 2.235(95%CI:2.064~2.420, $P<0.001$),Lp-PLA2 的 OR 值为 0.644(95%CI:0.569~0.729, $P<0.001$),DD 的 OR 值为 1.918(95%CI:1.594~2.309, $P<0.001$)。

表 2 心脏不良事件发生的多因素分析表

项目	B	S.E.	Walds	P	OR(95%CI)
性别	0.499	0.033	223.400	<0.001	1.647(1.543~1.759)
hs-CRP	0.804	0.041	393.271	<0.001	2.235(2.064~2.420)
Lp-PLA2	-0.440	0.063	48.590	<0.001	0.644(0.569~0.729)
DD	0.651	0.095	47.520	<0.001	1.918(1.594~2.309)

3 讨 论

CHD 的发生及发展过程主要包括动脉粥样硬化及血栓形成。冠状动脉粥样硬化的病理过程是损伤、炎症反应、渗出、变性及血栓形成等,hs-CRP、Lp-PLA2、DD 的升高,可引起血黏度升高、血小板的激活和聚集,促进动脉粥样硬化及血栓的形成,导致冠心病的发生、发展^[1]。

动脉血管内膜功能紊乱引起动脉粥样硬化因子的增高,引发内皮的损伤,导致炎症反应,使 hs-CRP 浓度升高,从而激活补体系统,造成血管内膜的受损;hs-CRP 还可与凋亡细胞、低密度脂蛋白结合,沉积在血管壁中,加速了动脉粥样硬化的形成。hs-CRP 是炎症病变的主要生物反应标志物,且国内研究在动脉血栓损伤血管的病理切片中看到大量 hs-CRP 黏附于细胞膜上,说明 hs-CRP 与血栓形成、发展有一定关系^[4]。hs-CRP 的浓度水平随着冠心病病变狭窄程度和范围的严重程度逐渐升高,并随着病情的缓解可下降。本研究结果显示,hs-CRP 水平可以预测 CHD 患者的不良预后,与高阅春等^[5]的研究结果 hs-CRP 为冠心病患者不良心血管事件的预测因素一致。

DD 水平升高是高凝状态、血管内血栓形成和继发纤溶性增强的指标,而动脉粥样硬化的血管内皮细胞损伤可刺激血小板、激活纤溶系统,使部分纤维蛋白降解,导致 DD 含量明显升高,因此监测 DD 的水平有助于了解凝血、纤溶等机体的变化,对 CHD 的预防、治疗有着积极的指导意义^[6]。DD 含量的升高可鉴别冠状动脉复杂病变是否存在,可早期提示有不稳定斑块的存在,指导临床治疗;而且在 CHD 患者中 DD 浓度与冠脉病变的稳定性及严重性相关,即急性冠脉综合征患者的 DD 水平高于不稳定型心绞痛,Lp-PLA2 主要由淋巴细胞和成熟巨噬细胞合成、分泌,血小板活化因子可促进其分泌,属于水解磷脂酶,具有水解低密度脂蛋白胆固醇上氧化磷脂的作用,还具有水解血小板活化因子的作用。Lp-PLA2 在易损斑块中的表达水平高,对动脉粥样硬化的发生和发展起着正向的调节作用,与 CHD 的临床心血管事件的发生有一定的关系^[7-8]。有研究显示 Lp-PLA2 具有促进动脉粥样硬化的作用,其浓度与 CHD 的发病率和冠状动脉的病变程度相关,因此其可预测心脏的病变程度和心脏功能改变情况。而在本研究结果中,Lp-PLA2 为冠心病患者不良心血管事件的预测因素。既往研究结果表明,高血压、糖尿病、胱抑素 C、胆红素等与急性冠脉综合征患者的预后有关^[9-10]。而本研究发现,hs-CRP、Lp-PLA2、DD 水平可以预测 CHD 患者的不良临床预(下转第 2184 页)

- ic colorectal cancer; a meta-analysis[J]. J Buon, 2014, 19(4):917-924.
- [3] Fan F, Bellister S, Lu J. The requirement for freshly isolated human colorectal cancer(CRC) cells in isolating CRC stem cells[J]. Br J Cancer, 2015, 112(3):539-546.
 - [4] Waller J, Osborne K. Enthusiasm for cancer screening in Great Britain; a general population survey[J]. Br J Cancer, 2015, 112(3):562-566.
 - [5] Pereira AA, Rego JF. Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2015, 112(3):424-428.
 - [6] Repetto O, Paoli P. Levels of soluble E-cadherin in breast, gastric, and colorectal cancers[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:408047.
 - [7] Ahmadi A, Mobasheri M. Prevalence of hypertension and type 2 diabetes mellitus in patients with colorectal cancer and their median survival time; a cohort study[J]. J Res Med Sci, 2014, 19(9):850-854.
 - [8] Cata JP, Gottumukkala V. Blood transfusion practices in cancer surgery[J]. Indian J Anaesth, 2014, 58(5):637-642.
 - [9] Dotse E, Bian Y. Isolation of colorectal cancer stem-like cells[J]. Cytotechnology, 2014, 23(2):79-82.
 - [10] Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy; relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes[J]. Ann Epidemiol, 2014, 25(13):193-200.
 - [11] Jenkins MA, Dowty JG, Ouakrim D. Short-term risk of colorectal cancer in individuals with Lynch syndrome; a meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(4):326-331.
 - [12] Ding H, Wu W, Jiang T. Meta-analysis comparing the safety and efficacy of metastatic colorectal cancer treatment regimens, capecitabine plus irinotecan(CAPIRI) and 5-fluorouracil/leucovorin plus irinotecan(FOLFIRI)[J]. Tumour Biol, 2014, 23(7):1-9.
 - [13] Shi Y, Han Y, Xie F. ASPP2 enhances Oxaliplatin(L-OHP)-induced colorectal cancer cell apoptosis in a p53-independent manner by inhibiting cell autophagy[J]. J Cell Mol Med, 2014, 19(3):535-543.
 - [14] Alford SH, Rattan R. Protective effect of bisphosphonates on endometrial cancer incidence in data from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial[J]. Cancer, 2015, 121(3):441-447.
 - [15] Mohr SB. Meta-analysis of vitamin D sufficiency for improving survival of patients with breast cancer[J]. Anti-cancer Res, 2014, 34(3):1163-1166.
 - [16] Maus MK, Hanna DL, Stephens CL. Distinct gene expression profiles of proximal and distal colorectal cancer; implications for cytotoxic and targeted therapy[J]. Pharmacogenomics J, 2014, 23(2):48-51.
 - [17] Castells A, Andreu M, Binefa G. Ostpolypectomy surveillance in patients with adenomas and serrated lesions; a proposal for risk stratification in the context of organized colorectal cancer-screening programs[J]. Endoscopy, 2015, 47(1):86-87.
 - [18] Ionescu C, Braicu C, Chiorean R. TIMP-1 expression in human colorectal cancer is associated with SMAD3 gene expression levels; a pilot study[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2014, 23(4):413-418.
 - [19] Resch A, Langner C. Risk assessment in early colorectal cancer; histological and molecular markers[J]. Dig Dis, 2015, 33(1):77-85.
 - [20] Colangelo T, Fucci A, Votino C, et al. MicroRNA-130b promotes tumor development and is associated with poor prognosis in colorectal cancer[J]. Neoplasia, 2013, 15(9):1086-1099.

(收稿日期:2015-02-16 修回日期:2015-04-15)

(上接第 2181 页)

后,对于各个指标的作用过程仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Rosenson RS, Stafforini DM. Modulation of oxidative stress, inflammation and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2[J]. J Lipid Res, 2012, 53(9):1767-1782.
- [2] Ndrepepa G, Braun S, Tada T, et al. Comparative prognostic value of C-reactive protein & fibrinogen in patients with coronary artery disease[J]. Indian J Med Res, 2014, 140(3):392-400.
- [3] 李珊珊,殷悦,贾玫. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 酶活性水平及其基因多态性与冠心病的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(10):899-904.
- [4] 武洪福. C 反应蛋白和 D-二聚体在缺血性脑血管病诊断中的意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(6):106-107.
- [5] 高阅春,李全,何继强,等. 超敏 C 反应蛋白水平与冠心病严重程度及预后的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(8):840-843.
- [6] Branimir V, Sandra O, Branko O, et al. Evaluation of D-dimer test in patients on chronic hemodialysis[J]. Cardiologia Croatica, 2013, 8(7):254-257.
- [7] Ostadal P, Vondrakova D, Kruger A, et al. Alteration in lipoprotein-associated phospholipase A2 levels during acute coronary syndrome and its relationship to standard biomarkers[J]. Lipids Health Dis, 2012, 15(11):153-160.
- [8] 贾张蓉,赵冬,齐玥,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 活性水平的性别差异及其与心血管病危险因素的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(11):962-967.
- [9] 孙同文,张晓娟,姚海木,等. 血清总胆红素对急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入术预后的判断[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(5):511-516.
- [10] 孙同文,徐青艳,姚海木,等. 胱抑素 C 对急性冠脉综合征 PCI 术预后的判断[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(7):694-700.

(收稿日期:2015-02-20 修回日期:2015-05-15)