

血清 SOD 和 hsCRP 等指标 在急性冠脉综合征中的应用及相关性分析

*

刘永玲^{1a}, 罗厚龙^{2,1b}, 刘行超^{1b}, 赵静^{1b}, 潘子湘^{1b}, 农妍^{1b} (1. 中国人民解放军第一八一医院
a. 医务处; b. 检验科, 广西桂林 541002; 2. 广东医科大学, 广东湛江 524000)

摘要:目的 探讨急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、超敏C反应蛋白(high-sensitive C-reactive protein, hsCRP)以及心肌损伤标志物之间的临床应用价值及其相关性。方法 采用病例对照研究,选择2015年1~12月入住解放军第一八一医院的ACS患者64例,同期因冠心病住院的非ACS患者(对照组)50例,检测患者血清SOD, hsCRP及心肌损伤标志物肌红蛋白(myoglobin, MYO)、心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)和肌酸激酶MB亚型(creatin kinase MB, CK-MB)。统计学分析采用t检验, Pearson相关分析。结果 ACS组SOD水平低于对照组($t=4.136, P<0.001$), hsCRP, MYO, cTnI, CK和CK-MB水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义($t=-5.396, -3.495, -5.578, -4.655, -4.614$; 均 $P<0.001$)。ROC曲线分析SOD, hsCRP, MYO, cTnI, CK和CK-MB曲线下面积(area under curve, ROC AUC)分别为0.713, 0.758, 0.699, 0.879, 0.841和0.802。血清SOD与hsCRP, 总胆固醇(total cholesterol, TC), 低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL-C)相关($r=-0.493, 0.548, 0.404$, 均 $P<0.01$); 血清hsCRP与cTnI, 三酰甘油(triglyceride, TG), SOD相关($r=0.671, -0.417, -0.493$, 均 $P<0.01$)。结论 cTnI与hsCRP以及心肌损伤标志物呈正相关, hsCRP与SOD呈负相关, 说明氧化应激、炎症刺激、血液脂质沉积在ACS的发生发展过程中均起到一定的作用。

关键词:急性冠脉综合征; 超氧化物歧化酶; 超敏C反应蛋白

中图分类号: R541.4; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)06-115-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.06.033

Level and Correlationship of Serum SOD and hsCRP and Other Indicators in Acute Coronary Syndrome

LIU Yong-ling^{1a}, LUO Hou-long^{2,1b}, LIU Xing-chao^{1b}, ZHAO Jing^{1b}, PAN Zi-xiang^{1b}, NONG Yan^{1b}

(1a. Medical Department; 1b. Department of Clinical Laboratory,
the 181st Hospital of PLA, Guangxi Guilin 541002, China;

2. Guangdong Medical University, Guangdong Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Objective To investigate the level of serum superoxide dismutase (SOD), high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) and myocardial injury markers in acute coronary syndrome (ACS) and evaluate their relationship and diagnostic values. **Methods** Case control study was conducted. This study enrolled 64 ACS patients and 50 non-ACS patients from the 181st Hospital of Chinese PLA in 2015. Serum SOD, hsCRP were tested and myocardial injury markers such as cardiac troponin I (cTnI), creatin kinase MB (CK-MB) were also tested. Student *t* test and Pearson test were used as statistical methods. **Results** Compared with control group, SOD of ACS group were significant lower ($t=4.136, P<0.001$) and hsCRP, Mb, cTnI, CK and CK-MB were significant higher ($t=-5.396, -3.495, -5.578, -4.655$ and -4.614 , all $P<0.001$). The area under ROC curve of SOD, hsCRP, MYO, cTnI, CK and CK-MB was 0.713, 0.758, 0.699, 0.879, 0.841 and 0.802 respectively. After pearman test, the serum SOD were correlated to hsCRP, total cholesterol (TC) and low density lipoprotein (LDL-C) ($r=-0.493, 0.548$ and 0.404 , all $P<0.01$). Serum hsCRP was correlated to cTnI, triglyceride (TG) and SOD ($r=0.671, -0.417$ and -0.493 , all $P<0.01$). **Conclusion** cTnI was positively correlated to hsCRP and markers of myocardial injury. hsCRP was negatively correlated with SOD. It implicated that oxidative stress, inflammatory response and serum lipid deposition may act an important role in the occurrence and development of ACS.

Keywords: acute coronary syndrome (ACS); superoxide dismutase (SOD); high-sensitive C-reactive protein (hsCRP)

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是指在冠状动脉粥样硬化的基础上斑块破裂、血管内表面破损或裂纹,继而出血和血栓形成,引起不全或完全阻塞性血栓急性病变^[1,2]。冠状动

脉粥样硬化是冠心病的主要病因,而动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的病因包括血管内皮损伤、脂质代谢异常、血流动力学障碍、遗传、物理化学损伤等,结局往往是多种因素共同作用所致^[3]。近年

* 作者简介:刘永玲(1986—),女,硕士,助理研究员,主要研究生化标志物的临床应用, E-mail: kxb181@163.com。

通讯作者:农妍,女,本科,主管技师,主要研究生化标志物的临床应用, E-mail: 568430534@qq.com。

来,信号传导和基因调控水平的研究揭示氧化应激和炎症是As发生的两个最关键因素,在As从脂肪条纹形成到斑块破裂和血栓形成过程中起到关键作用。同时氧化应激导致活性氧族(reactive oxygen species, ROS)在体内或细胞内蓄积引起氧化损伤过程在As发生中也起到重要作用^[4,5]。本研究检测ACS患者和非ACS患者的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),超敏C反应蛋白(high-sensitive C-reactive protein, hsCRP),血脂以及心肌损伤标志物水平,旨在了解ACS患者血清中SOD, hsCRP及其他生化指标水平的变化情况及其相关性,从而评价它们在ACS诊断的应用价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2015年1~12月入住本院的冠心病患者114例,排除风心病、心肌病、肺心病、瓣膜病等其他器质性心脏病。根据冠状动脉造影结果分为两组,研究组为ACS患者,共64例,其中男性40例,女性24例,平均年龄 61.1 ± 9.1 岁;对照组为非ACS的其他冠心病患者,共50例,其中男性29例,女性21例,平均年龄 63.9 ± 11.2 岁。两组间性别($\chi^2 = 0.238, P = 0.626$)、年龄($t = 1.465, P = 0.146$)差异无统计学意义。所有对象均排除脑血管病、严重的肝肾疾病、周围血管病、痛风、急慢性感染,以及近期大手术、创伤及恶性肿瘤病史。

1.2 方法

1.2.1 标本采集:使用生化专用真空采血管,采集各组患者静脉血3~5 ml,置室温自然凝集,4 000 r/min离心10 min,分离血清备用。未能及时检测的血清样本于 -20°C 保存,并在24 h内检测完毕。

1.2.2 主要仪器:美国贝克曼5821型全自动生化分析仪,韩国艾克美免疫荧光分析仪。

1.2.3 SOD的测定:采用北京华宇亿康生物工程有限公司生产的超氧化物歧化酶测定试剂盒、校准品和质控品,按照操作说明书的方法进行操作,方法为化学比色法。

1.2.4 hsCRP的测定:采用韩国艾克美免疫荧光分析仪及配套试剂盒、校准品和质控品,应用免疫荧光干式定量法原理定量检测hsCRP。

1.2.5 血清各生化指标的测定:血清MYO, cTnI, CK和CK-MB检测采用北京九强生物技术股份有限公司生产的检测试剂盒;TC, TG, LDL-C和HDL-C采用四川迈克生物技术股份有限公司生产的检测试剂盒;Urea, CR和UA采用浙江夸克生物技术有限公司生产的检测试剂盒,均采用美国贝克曼5821型生化分析仪检测。质控品购自北京朗

道公司。

1.3 统计学分析 采用SPSS17.0进行统计学分析。定量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两均数的比较采用独立样本t检验,计数资料采用卡方检验,ACS组各指标的相关性采用Pearson相关分析,并用ROC曲线评价各指标对ACS诊断效果。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACS组和非ACS组各项检测指标活性或浓度 见表1。64例ACS患者SOD活性明显低于50例非ACS患者,差异有统计学意义($t = 4.136, P < 0.01$);hsCRP, CK, CK-MB, MYO, cTnI水平明显高于非ACS患者,差异有统计学意义($t = -5.396, -4.655, -4.614, -3.495, -5.578$;均 $P < 0.01$)。

表1 两组一般资料比较

指 标	ACS组	非ACS组	t值	P值
Urea(mmol/L)	6.14 ± 2.14	6.18 ± 2.70	0.081	0.936
CR($\mu\text{mol/L}$)	106.11 ± 32.38	104.56 ± 70.08	-0.157	0.876
UA($\mu\text{mol/L}$)	392.64 ± 120.82	365.98 ± 146.11	-1.066	0.289
TC(mmol/L)	5.02 ± 1.28	4.90 ± 1.13	-0.516	0.607
TG(mmol/L)	1.89 ± 1.13	1.69 ± 1.18	-0.914	0.363
HDL-C(mmol/L)	0.90 ± 0.31	0.95 ± 0.28	0.759	0.449
LDL-C(mmol/L)	3.01 ± 1.01	2.98 ± 0.94	-0.171	0.864
SOD(U/mL)	126.80 ± 33.96	149.06 ± 23.40	4.136	<0.001
hsCRP(mg/L)	51.96 ± 55.74	10.70 ± 22.29	-5.396	<0.001
CK(U/L)	635.13 ± 763.75	167.32 ± 222.16	-4.655	<0.001
CK-MB(U/L)	60.92 ± 70.33	19.42 ± 13.46	-4.614	<0.001
MYO(mg/L)	197.31 ± 227.75	80.70 ± 104.16	-3.495	0.001
cTnI(ng/L)	10.44 ± 13.82	0.70 ± 1.77	-5.578	<0.001

2.2 SOD, hsCRP及心肌损伤标志物对ACS诊断效能评价 应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)进行分析(结果见图1),各指标诊断ACS的曲线下面积(area under curve, AUC)、截断值(cut off value, COV)、灵敏度和特异度见表2。

表2 各指标对ACS的诊断效果

指 标	AUC	COV	sensitivity	specificity
SOD	0.713	137.5	0.625	0.820
hsCRP	0.758	2.75	0.828	0.640
CK	0.841	132.50	0.828	0.720
CK-MB	0.802	23.00	0.750	0.820
MYO	0.699	55.65	0.641	0.680
cTnI	0.879	0.825	0.734	0.900

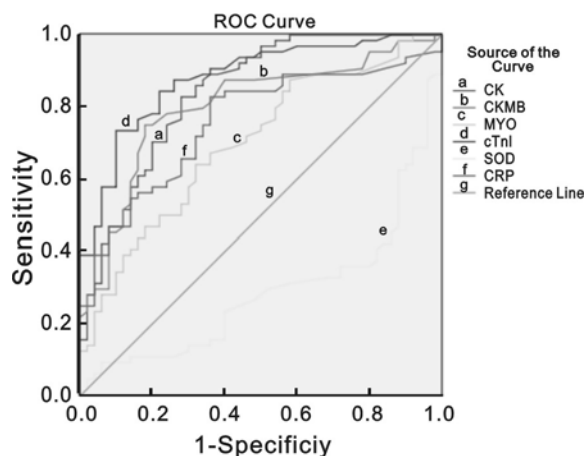


图1 SOD,hsCRP及心肌损伤标志物诊断ACS的ROC曲线

2.3 ACS患者各项生化指标的相关性分析 将64例ACS患者的各项检测指标作Spearman相关性分析,结果SOD与TC和LDL-C呈正相关,差异有统计学意义($r=0.548, 0.404$,均 $P<0.01$),与hsCRP呈负相关,差异有统计学意义($r=-0.493, P<0.01$);hsCRP与TG呈负相关,差异有统计学意义($r=-0.417, P<0.01$),与cTnI呈正相关,差异有统计学意义($r=0.671, P<0.01$)。cTnI与CK和CK-MB呈正相关,差异有统计学意义($r=0.535, 0.440$,均 $P<0.01$)。

3 讨论 急性冠脉综合征(ACS)的发病机制非常的复杂,其病理基础是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,继发完全或不完全闭塞性血栓形成的一组临床综合征。研究发现动脉粥样硬化病人和实验诱导的动脉粥样硬化动物模型的血浆和动脉的脂质过氧化物增加^[6]。机体抗氧化系统和抗氧化防御系统失衡导致氧化应激反应,众多实验表明,氧化应激信号是动脉粥样硬化发生发展过程中的一个重要因素,因此检测血清中抗氧化酶的活性将成为一种重要的非侵入性的评价方法^[7]。超氧化物歧化酶(SOD)是人体中最重要的抗氧化酶之一,一方面它促进超氧自由基歧化,清除氧自由基,保护生物膜免受其害;另一方面其通过去除脂质过氧化物调节机体的抗氧化-氧化轴,防止动脉粥样硬化的发生^[8]。有研究显示冠心病患者SOD活性明显低于健康对照组^[9],本研究结果显示,在本院住院的冠心病患者中ACS患者的SOD活性明显低于其他冠心病患者,说明ACS患者的抗氧化能力明显下降,机体清除氧自由基的能力减弱,不能及时清除氧自由基,将导致脂质过氧化物在体内的蓄积,进一步导致疾病的发展。

大量研究发现,炎症反应贯穿于动脉粥样硬化的发生发展过程,在斑块不稳定和破裂过程中扮演

重要角色^[10]。hsCRP作为机体最重要的急性时相反应蛋白之一,是反映机体炎症反应的客观指标,大量临床实验结果表明hsCRP是预测心血管疾病危险性的一项独立而敏感的指标^[11,12]。研究者前期研究发现冠心病患者血清hsCRP水平高于健康对照组^[1,2],差异有统计学意义,提示冠心病患者体内存在一定的慢性炎症过程。本研究结果显示,ACS患者血清hsCRP水平明显高于其他非ACS的冠心病患者,差异有统计学意义,提示慢性炎症在ACS患者的发生发展中充当重要的角色。在冠心病的发展过程中,随着病情的加重,血清hsCRP水平逐渐升高,也说明hsCRP是ACS患者早期危险性分级的一个重要判断指标。

64例ACS患者各指标相关性分析发现,血清SOD活性与hsCRP呈负相关,提示随着hsCRP浓度的升高,SOD活性随之下降,导致氧化应激和慢性炎症的发生,共同促进ACS的发生发展。血清血脂指标TC,LDL-C与SOD呈正相关,与hsCRP呈负相关,一方面可能与氧化应激和炎症反应能够促进脂质过氧化,进一步在血管上皮的沉积,导致血清血脂有所降低有关;另一方面也可能是体内脂质过氧化程度增加使LDL易于氧化成ox-LDL,常规试剂盒不能检测有关。

本文进一步引入受试者操作特征(ROC)曲线来比较血清SOD,hsCRP,cTnI,MYO等对ACS早期诊断效能,发现其均对ACS早期诊断有较大价值,其中cTnI的诊断价值最大,其AUC为0.879,高于SOD和hsCRP的0.713和0.758;cTnI对ACS的诊断特异度最好(0.900),高于hsCRP和SOD(分别为0.640,0.820);hsCRP对ACS的诊断敏感度最高(0.828)。且各指标对ACS的早期诊断均有较大的作用,如能联合检测可以大大提高其诊断效能。

总之,除了传统的心肌标志物,血清SOD活性以及hsCRP水平已逐渐被临床医生所接受,在ACS早期诊断和预后评估方面起到了重要的临床价值。从ROC曲线可以看出单一生化指标对ACS的诊断能力是有限的,在条件允许的情况下临床实验室应尽可能联合检测多项生化指标,尽早帮助临床医生对疾病做出准确的诊断,这不仅能够挽救病人的生命,也能在一定程度上节约社会成本。

参考文献:

- [1] 曾桂芬,徐宝灵,刘行超,等.血清心肌酶和超敏C反应蛋白联合检测在急性冠脉综合征诊断中的应用价值[J].中国老年学杂志,2017,37(5):1106-1108.

(下转121页)

- Zeng GF, Xu BL, Liu XC, et al. The diagnosis value of combined detection of serum myocardial enzyme and high-sensitive C-reactive protein in acute coronary syndrome[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(5):1106-1108.
- [2] 罗厚龙, 刘行超, 谭秋培, 等. 急性冠状动脉综合征患者 CysC, hs-CRP 及 Mb 水平及相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(9):1156-1157, 1160.
- Luo HL, Liu XC, Tan QP, et al. The level and correlation of serum cystatin C, high-sensitive C-reactive protein and myoglobin in acute coronary syndrome patients[J]. Lab Med Clin, 2016, 13(9): 1156-1157, 1160.
- [3] Vink A, Pasterkamp G. Atherosclerotic plaque burden, plaque vulnerability and arterial remodeling: the role of inflammation[J]. Minerva Cardioangiol, 2002, 50(2):75-83.
- [4] 万基伟, 樊小农, 王 舒, 等. 氧化应激与高血压发病机制研究[J]. 中医学报, 2015(1):101-104.
- Wan JW, Fan XN, Wang S, et al. Research progress of relation between oxidative stress and hypertension[J]. China Journal of Chinese Medicine, 2015(1):101-104.
- [5] Assadpoor-Piranfar M, Pordal AH, Beyranvand MR. Measurement of oxidized low-density lipoprotein and superoxide dismutase activity in patients with hypertension[J]. Arch Iran Med, 2009, 12(2):116-120.
- [6] Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyrus D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, 1(4): CD006612.
- [7] Jensen MK, Wang Y, Rimm EB, et al. Fluorescent oxidation products and risk of coronary heart disease: a prospective study in women[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(5):e000195.
- [8] Su X, He Y, Yang W, et al. Effect of danhong injection on PON1, SOD activity and MDA levels in elderly patients with coronary heart disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12):5886-5889.
- [9] 姚创利, 黎 阳, 鲁旭娟, 等. 超氧化物歧化酶及其同工酶和超敏 C-反应蛋白与冠心病的关系[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5):73-75.
- Yao CL, Li Y, Lu XJ, et al. Relationship of superoxide dismutase isoenzyme and high sensitive C-reactive protein with coronary heart disease[J]. J Mod Lab Med, 2016, 31(5):73-75.
- [10] 褚现明, 李 冰, 安 毅, 等. 炎症与动脉粥样硬化关系研究进展[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2010, 11(3):184-188.
- Chu XM, Li B, An Y, et al. The progress of the relation between inflammation and atherosclerosis[J]. Molecular Cardiology of China, 2010, 11(3): 184-188.
- [11] Abu-Farha M, Behbehani K, Elkum N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014(13):76.
- [12] Kuoppamäki M, Salminen M, Vahlberg T, et al. High sensitive C-reactive protein (hsCRP), cardiovascular events and mortality in the aged: a prospective 9-year follow-up study[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2015, 60(1):112-117.

收稿日期:2016-12-09

修回日期:2017-07-20