

· 临床研究 ·

# 血浆 PAPP-A 与 sCD40L 在急性冠状动脉综合征中的临床意义

朱贵忠<sup>1#</sup>, 孙 莉<sup>2</sup>, 杨进波<sup>3</sup>

(1. 武汉大学基础医学院 2010 级生物医学工程班, 湖北武汉 430071; 2. 襄阳职业技术学院医学院临床基础检验教研室, 湖北襄阳 441000; 3. 湖北医药学院附属襄阳医院检验科, 湖北襄阳 441000)

**摘要:**目的 探讨血浆妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)、可溶性 CD40 配体(sCD40L)对急性冠状动脉综合征(ACS)危险分层的临床价值。方法 选取 2011 年 8 月至 2012 年 2 月该院心内科住院的 ACS 患者 118 例,按病情将其分为 AMI 组 36 例,UAP 组 40 例,SAP 组 42 例,选择同期冠状动脉造影正常者 38 例为对照组。比较 4 组患者电化学发光法检测血浆 PAPP-A,酶联免疫吸附试验法检测血浆 sCD40L 等资料。结果 AMI 组和 UAP 组与 SAP 组和对照组血浆 PAPP-A、sCD40L 浓度比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),ACS 患者血浆 PAPP-A 和 sCD40L 存在明显的正相关性( $r = 0.862, P < 0.05$ )。结论 血浆 PAPP-A 和 sCD40L 能够反映 ACS 患者斑块的易损性,与 ACS 患者危险性密切相关,可作为临床上评价 ACS 患者危险程度的简单、有效、实用的方法。

**关键词:**急性冠状动脉综合征;妊娠相关血浆蛋白 A;CD40 配体;易损斑块

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.08.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)08-0872-02

## Clinical significance of plasma PAPP-A and sCD40L in acute coronary syndrome

Zhu Guizhong<sup>1#</sup>, Sun Li<sup>2</sup>, Yang Jinbo<sup>3</sup>

(1. Class of Biomedical Engineering, Grade 2010, School of Basic Medical Sciences, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China; 2. Teaching and Research Section for Clinical Basic Laboratory Medicine, Xiangyang Vocational and Technical College, Xiangyang, Hubei 441000, China; 3. Department of Laboratory, Affiliated Xiangyang Hospital, Hubei Medical College, Xiangyang, Hubei 441000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical value of plasma pregnancy-associated plasma protein-A(PAPP-A) and CD40 ligand(sCD40L) on the risk stratification of acute coronary syndrome(ACS). **Methods** 118 inpatients with ACS in this hospital from August 2011 to February 2012 were selected and divided into the acute myocardial infarction(AMI) group(36 cases), the unstable angina pectoris(UAP) group(40 cases). Contemporaneous 38 cases of normal coronary angiography were selected as the control group. Plasma PAPP-A was detected with electrochemiluminescence and plasma sCD40L was assayed with ELISA. The detected results were compared among 4 groups. **Results** The plasma PAPP-A and sCD40L concentrations were statistically different between the AMI and the UAP groups with the SAP group and the control group( $P < 0.05$ ). In the ACS group, the plasma PAPP-A level was positively correlated with plasma sCD40L level( $r = 0.862, P < 0.05$ ). **Conclusion** Plasma PAPP-A and sCD40L can reflect the plaques vulnerability of ACS patients and are closely related to the risk of ACS patients, which can be used as the simple, effective and practical method for evaluating the risk degree of ACS patient.

**Key words:** acute coronary syndrome; pregnancy-associated plasma protein-A; CD40 ligand; vulnerable plaque

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是临床上常见的急危重症,是冠状动脉内不稳定的动脉粥样斑块破裂或糜烂引起血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征,包括 ST 段抬高型急性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction,STEMI),非 ST 段抬高型急性心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)及不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)。动脉粥样斑块的形成和发展是个慢性炎症过程,是动脉内膜对损伤做出反应的结果<sup>[1-3]</sup>。ACS 与动脉粥样斑块的大小、狭窄范围无直接关系,而主要取决于斑块的易损性<sup>[4]</sup>。易损斑块在 ACS 的发病及进展过程中起到了重要作用<sup>[5]</sup>。如果血浆中某种生化标志物能够反应斑块的稳定性,将对 ACS 危险分层提供积极的临床意义。现将本院 ACS 患者妊娠相关血浆蛋白 A(pregnancy-associated plasma pro-

tein-A, PAPP-A)与可溶性 CD40 配体(soluble cluster of differentiation 40 ligand, sCD40L)在 ACS 中的临床意义报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2011 年 8 月至 2012 年 2 月本院心内科住院的 ACS 患者 118 例,按病情将其分为急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)36 例为 AMI 组,其中,男 22 例,女 14 例;年龄 44~72 岁,平均(58.1±13.2)岁;不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)40 例为 UAP 组,其中,男 24 例,女 16 例;年龄 43~73 岁,平均(57.7±13.6)岁;稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)42 例为 SAP 组,其中,男 25 例,女 17 例;年龄 42~72 岁,平均(57.9±14.1)岁;选择同期冠状动脉造影正常者 38 例为对照组,其中,男 23 例,女 15 例;年龄 44~73 岁,平均(57.3±13.9)岁。所有对象均排除感染、

**作者简介:**朱贵忠(1975~),副主任技师,硕士研究生,主要从事临床化学及分子生物学研究。 # 现工作单位:湖北医药学院附属襄阳医院检验科(邮编:441000)

肿瘤、全身免疫性疾病、严重肝肾疾病、周围血管疾病及严重心功能不全等。各组对象在年龄、性别、血脂等基础资料方面比较,差异无统计学意义。

**1.2 血浆标志物的检测** 所有研究对象发病 12 h 内采集肘静脉血,肝素抗凝,立即分离血浆。PAPP-A 采用电化学发光法检测,仪器为罗氏 E170,试剂为罗氏配套试剂,sCD40L 浓度采用酶联免疫吸附试验法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间差异比较采用单因素方差分析,变量间的相关性分析采用直线相关分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 ACS 组各亚型与对照组 PAPP-A、sCD40L 的比较** 血浆 PAPP-A 和 sCD40L 浓度在 AMI 组、UAP 组和 SAP 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),SAP 组与对照组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 各组患者 PAPP-A、sCD40L 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	PAPP-A(mIU/L)	<i>t</i>	sCD40L(mg/L)	<i>t</i>
AMI 组	36	21.74±1.64*	52.59	41.10±2.86*	55.83
UAP 组	40	18.12±1.40*	46.35	24.80±2.80*	24.63
SAP 组	42	5.96±0.96	0.55	13.07±1.85	1.52
对照组	38	5.85±0.86		12.52±1.30	
<i>F</i>		1 505.60		1 198.80	
<i>P</i>		<0.05		<0.05	

\*: $P < 0.05$ ,与对照组和 SAP 组比较。

**2.2 血浆 PAPP-A 和 sCD40L 的相关性分析** 经直线回归与相关性分析,血浆 PAPP-A 和 sCD40L 存在明显的正相关性( $r = 0.862, P < 0.05$ )。

## 3 讨 论

易损斑块是 ACS 的危险因素之一,金属蛋白酶在动脉粥样硬化斑块的形成并且发展为不稳定斑块和破裂过程中起着重要作用,早期检测识别易损斑块对降低患病率、病死率有重要意义。PAPP-A 是基质金属蛋白酶 MMPs 家族中的一员,为一种锌离子依赖性金属蛋白酶。Bayes-Genis 等<sup>[6]</sup>首先在 ACS 猝死的患者尸检中发现,破裂或糜烂的不稳定斑块和细胞外基质中含有大量 PAPP-A,且在最易破裂的斑块“肩部”PAPP-A 表达最丰富,而稳定斑块中的 PAPP-A 却含量极少。Schoos 等<sup>[7]</sup>研究也证实,患者外周血和粥样斑块内 PAPP-A 明显升高,且其表达在最易破裂的斑块肩部最丰富,提示 PAPP-A 是斑块不稳定性的标志物。Elesber 等<sup>[8]</sup>研究了 59 例急诊胸痛患者,通过多变量分析发现,纠正了年龄、性别、胸痛类型、危险因素数目、既往冠状动脉疾病史、肌钙蛋白 I 水平、非特异性心电图变化等因素,PAPP-A 水平仍然可以作为急诊胸痛患者诊断为 ACS 的预测因子。金中淦等<sup>[9]</sup>研究认为 ACS 患者血清 PAPP-A 浓度明显升高,可作为 ACS 斑块不稳定性的血清学标志物,对超灵敏肌钙蛋白 T 阴性的 ACS 患者具有一定的诊断价值。

CD40 配体(CD40L)属于肿瘤坏死因子受体超家族成员,可溶性 CD40L(sCD40L)是血液中存在的 CD40L 的三聚肽片

段。近年来研究发现 CD40-CD40L 信号系统参与了动脉粥样硬化的发生和发展<sup>[10]</sup>,动物模型中亦证实阻断 CD40-CD40L 的反应,可明显减轻粥样斑块形成<sup>[11]</sup>。韩铁鹏等<sup>[12]</sup>研究显示颈动脉未破裂和破裂的不稳定斑块组血清 sCD40L 浓度均显著高于稳定斑块组,认为血清 sCD40L 浓度与斑块的易损性之间存在相关性,sCD40L 可能在斑块去稳定性和破裂的过程中起作用。原因可能是 CD40-CD40L 的高度表达,会激活免疫及炎症的反应,导致动脉粥样斑块局部炎症细胞浸润,促发斑块破裂,临床表现为 ACS 事件<sup>[13]</sup>。

易损斑块在 ACS 的发病及进展过程中起到了重要作用<sup>[14]</sup>,PAPP-A 作为金属蛋白酶家族的成员,可降解细胞外基质、分解纤维帽,导致斑块稳定性被破坏,而 CD40L 也可以促进 MMP-1、MMP-3、MMP-9 等的表达,进而促使斑块不稳定。本文发现血浆 PAPP-A、sCD40L 表达水平存在显著相关性,推断 CD40L 可能诱导 PAPP-A 的表达上调,但还需进一步验证。

本研究血浆 PAPP-A、sCD40L 表达水平在 AMI 组、UAP 组、SAP 组和对照组中存在差异,发现 AMI 组血浆 PAPP-A、sCD40L 表达水平最高,显著高于其他各组,UAP 组次之,显著高于 SAP 组和对照组,而 SAP 组与对照组比较,血浆 PAPP-A、sCD40L 表达水平差异无统计学意义,表明血浆 PAPP-A、sCD40L 越高,ACS 的危险性越高。

血管内超声检查能够显示血管的横断面图像,准确地提供血管的诸多信息,如:血管壁形态,有无斑块及斑块形态甚至斑块性质,管径大小,管腔面积,有无血栓等<sup>[15]</sup>。目前,中国冠状动脉内超声检查尚未普及,且技术要求较高,患者经济负担重,血浆标志物如 PAPP-A、sCD40L 的检测,能有效判断斑块是否易损,可成为 ACS 患者危险分层及预后判定的重要手段。

## 参考文献:

- [1] Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes[J]. Heart, 2002, 87(3): 201-204.
- [2] Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease[J]. Postgrad Med J, 2008, 84(993): 368-371.
- [3] Yang XF, Yin Y, Wang H. Vascular inflammation and atherogenesis are activated via receptors for pamps and suppressed by regulatory T cells[J]. Drug Discov Today Ther Strateg, 2008, 5(2): 125-142.
- [4] Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Perrea D, et al. Carotid artery atherosclerosis: what is the evidence for drug action[J]. Curr Pharm Des, 2007, 13(11): 1141-1159.
- [5] 袁平年. 冠状动脉易损斑块相关炎症因子的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(2): 363-366.
- [6] Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2001, 345(14): 1022-1029.
- [7] Schoos M, Iversen K, Teisner A, et al. Release patterns of pregnancy-associated plasma protein A in patients with acute coronary syndromes assessed by an optimized monoclonal antibody assay[J]. Scand J Clin (下转第 876 页)

在用药超过 24 h 情况,占 4.79%,持续改进后,不合理情况主要是用药超过 24 h,说明还需进一步对医生进行交流沟通,规范骨科取内固定术预防用药时间。

**3.2.2 抗菌药物的选择** 骨科取内固定术为 I 类手术,一般无需用抗菌药物预防感染<sup>[1]</sup>。从感染学角度分析,骨科手术切口部位感染主要是由 G<sup>+</sup> 球菌引起,以金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌为主<sup>[12]</sup>。由表 4 可知,专项整治前,本院 I 类切口抗菌药物的选择混乱,61.40% 选用头孢菌素,其余大部分选择青霉素,占 34.21%,由于青霉素类抗菌谱普遍较窄,半衰期较短,难以保证药物有效浓度覆盖手术全过程,且易发生过敏性休克,故不建议用于预防用药<sup>[13]</sup>。其余选择药物不合理主要是:选药起点过高,如 3 代头孢、加酶抑制剂;选择抑菌剂大环内酯类、不良反应较大的氨基糖苷类、耐药的喹诺酮类等。

**3.3 抗菌药物费用明显下降** 专项整治后,骨科取内固定术人均抗菌药物费用比例由 48.45% 下降至 5.34%,持续改进后效果更显著,人均抗菌药物费用比例降低至 0.11%。可见,抗菌药物专项整治及持续改进,不仅可以规范骨科取内固定术的预防用抗菌药物的合理性,还可降低医疗费用,进一步减轻患者的经济负担,这是符合中国目前国情,但持续改进后,取内固定手术患者住院费用升高,其中总药费也升高,经调查分析,原因是辅助用药费用增高,因此,加强了辅助用药的点评,特别是活血化瘀类注射剂的点评,规范临床医生用药,从而降低总药费及住院费用。

综上所述,专项整治及持续改进措施是可行的,显著降低了取内固定术抗菌药物的预防使用率,同时,规范了取内固定术抗菌药物的预防应用,降低了不合理使用率,减少了医院耐药菌的产生,也降低了医疗费用,减轻了患者的经济负担。

#### 参考文献:

[1] 卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[EB/OL]. (2004-10-09)[2012-04-28]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/wsb/ppic/200804/28525.htm>.

(上接第 873 页)

Lab Invest,2009,69(1):121-127.

[8] Elesber AA,Lerman A,Denktas AE,et al. Pregnancy associated plasma protein A and risk stratification of patients presenting with chest pain in the emergency department[J]. Int J Cardiol,2007,117(3):365-369.

[9] 金中淦,宗明,顾宇英. 妊娠相关蛋白 A 在急性冠状动脉综合征中的临床应用价值[J]. 中华检验医学杂志,2012,35(4):359-363.

[10] Laman JD,de Smet BJ,Schoneveld A,et al. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis[J]. Immunol Today,1997,18(6):272-277.

[11] Mach F,Schonbeck U,Galina KS,et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling[J].

[2] 沈珠,张全英. I 类切口手术预防性应用抗菌药物对比分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2011,11(2):137-139.

[3] 张丽,杨文航,肖盟,等. 2010 年度卫生部全国细菌耐药监测网报告:ICU 来源细菌耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(1):34-38.

[4] 张祎博,孙景勇,倪语星. 卫生部全国细菌耐药监测网 2010 年华东地区细菌耐药监测[J]. 中国临床药理学杂志,2011,27(12):959-964.

[5] 赵中何,惠明,曾金梅. 综合性医院 2011 年住院患者医院感染调查分析与对策[J]. 中国当代医药,2012,19(17):140-143.

[6] 王兰,龙宁,龙锐. 干预措施对内分泌外科清洁手术预防用抗菌药物的影响[J]. 重庆医学,2012,41(12):1176-1177,1180.

[7] 叶立新,龙娜,黄慧青. 3 种清洁手术围术期抗菌药物预防应用调查分析[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(4):311-312.

[8] 陈世文,刘玲,姜宁. 某院 198 例患者围术期预防使用抗菌药物分析[J]. 重庆医学,2010,39(14):1882-1883.

[9] 龚喜雪,卢梅芳. 骨科无菌手术切口感染相关因素分析与手术室护理干预[J]. 中国医药导报,2011,8(3):91-92.

[10] 袁小莲,章卫根. 普外科切口感染的影响因素及护理对策[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(4):717-719.

[11] Wolfe SA,Podda S. Prophylactic antibiotics in aesthetic surgery[J]. Aesthet Surg J,2006,26(1):93-94.

[12] 甌健存,刘斌,孙福生,等. I、II 类切口围手术期抗菌药物合理应用的评价[J]. 中国医院药学杂志,2007,27(11):1613-1615.

[13] 艾伟鹏,马林,田晓东,等. 行政干预前后本院 I、II 类切口手术抗菌药物使用调查[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(7):598-599.

(收稿日期:2012-12-01 修回日期:2012-12-27)

Nature,1998,394(9):200-203.

[12] 韩轶鹏,王大明,刘加春,等. 血清炎症标志物水平与颈动脉斑块稳定性的相关研究[J]. 中华外科杂志,2012,50(1):70-73.

[13] Gidron Y,Gilutz H,Berger R,et al. Molecular and cellular interface between behavior and acute coronary syndromes[J]. Cardiovasc Res,2002,56(1):15-21.

[14] 陈韵岱. 急性冠状动脉综合征易损斑块的研究进展[J]. 中国循环杂志,2007,147(22):390-392.

[15] 马燧,尚小明,杨玉恒. 血管内超声评价急性冠状动脉综合征与稳定性心绞痛血管重构及斑块类型的差异[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008,12(17):3269-3272.

(收稿日期:2012-11-28 修回日期:2012-12-28)