

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.35.017

多种心脏标志物与冠状动脉钙化积分的关系及其诊断价值探讨*

黄 山¹, 曾庆娜², 刘志琴³, 王荣品⁴

(1. 贵州省人民医院临床检验中心, 贵阳 550002; 2. 贵航集团 303 医院检验科, 贵州安顺 561100; 3. 贵州省人民医院心内科, 贵阳 550002; 4. 贵州省人民医院放射科, 贵阳 550002)

[摘要] **目的** 探讨多种心脏标志物与冠状动脉钙化积分(CACS)的关系及其临床诊断价值。**方法** 选取 2013 年 10 月至 2014 年 4 月在贵州省人民医院住院的冠心病(CHD)患者 70 例(疾病组)和体检健康者 50 例(对照组), 检测其血清白细胞介素-10(IL-10)、妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、脂联素(APN)、1,25 二羟基维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃]、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、白细胞介素-18(IL-18)、基质 γ -羧基谷氨酸蛋白(MGP)及骨桥蛋白(OPN)9 种标志物水平; 使用双源 CT 对疾病组进行冠状动脉成像检查以计算患者 CACS, 并根据 CACS 将患者分为重度、中度、轻度患者; 比较各组血清心脏标志物水平, 分析其与 CACS 的关系, 并评价其临床诊断价值。**结果** 疾病组与对照组血清 1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18、MGP 及 OPN 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 不同 CACS 患者与对照组血清 IL-10、PAPP-A、1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18、MGP 及 OPN 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); CACS 与 1,25(OH)₂D₃ 呈负相关($P < 0.05$), 与 HIF-1 α 、IL-10、MGP 呈正相关($P < 0.05$), 且与 1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18、MGP 及 OPN 存在明显的线性关系($P < 0.05$); 绘制受试者工作特征(ROC)曲线显示, HIF-1 α 、MGP、1,25(OH)₂D₃ 对 CHD 的诊断价值较高, 其 ROC 曲线下面积分别为 0.826、0.667 和 0.616, 灵敏度分别为 73.30%、58.80%、48.50%, 特异度分别为 73.50%、83.70% 和 95.80%, 3 项标志物联合检测的 AUC 为 0.845, 灵敏度和特异度分别达到 90.0% 和 70.0%。**结论** 多项心脏标志物对 CHD 具有较高的诊断价值, 加强心脏标志物与动脉粥样硬化及钙化的相关性研究, 有利于促进心脏标志物的临床应用。

[关键词] 心脏标志物; 冠心病; 冠状动脉钙化积分; 诊断价值**[中图分类号]** R541.4; R446.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)35-4951-05**The diagnostic value of cardiac markers and their relationship with coronary artery calcification score***Huang Shan¹, Zeng Qingna², Liu Zhiqin³, Wang Rongpin⁴

(1. the Clinical Laboratory Center, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou, 550002, China; 2. Department of Clinical Laboratory, 303th Hospital of Guihang Group, Anshun, Guiyang 561100, China; 3. Department of Cardiovascular Internal Medicine, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou, 550002, China; 4. Department of Radiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou, 550002, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlations between various cardiac markers and coronary artery calcification score (CACS) and clinical diagnostic values of these makers. **Methods** A total of 70 cases of patients with coronary heart disease(CHD, disease group) and 50 cases of healthy individuals(control group) in Guizhou Provincial People's Hospital from October 2013 to April 2014 were selected. The serum levels of 9 kinds of markers, including IL-10, PAPP-A, HMGB1, APN, 1,25(OH)₂D₃, HIF-1 α , IL-18, MGP and OPN, were detected. The CACS of patients in the disease group was calculated by coronary angiography with dual source CT. Patients were grouped according to CACS, including mild, moderate and severe group. The serum levels of cardiac markers were compared among these groups, and their correlations to the CACS and clinical diagnosis values were analysed and assessed. **Results** There were statistically significant differences in serum levels of 1,25(OH)₂D₃, HIF-1 α , IL-18, MGP and OPN between the disease group and the control group($P < 0.05$), And statistically significant differences were found in serum levels of IL-10, PAPP-A, 1,25(OH)₂D₃, HIF-1 α , IL-18, MGP and OPN between disease groups with different CACS and the control group. The CACS was negatively correlated with serum level of 1,25(OH)₂D₃ ($P < 0.05$), positively correlated with serum level of HIF-1 α , IL-10 and MGP($P < 0.05$); there was linear relationship between CACS and 1,25(OH)₂D₃, HIF-1 α , IL-18, MGP and OPN($P < 0.05$). ROC curves showed HIF-1 α , MGP and 1,25(OH)₂D₃ had relatively high value in diagnosis of CHD, the area under the curve (AUC) was 0.826, 0.667 and 0.616, respectively; the sensitivity was 73.30%, 58.80% and 48.50%, respectively; the specific was 73.50%, 83.70% and 95.80%, respectively. The AUC of joint detection of HIF-1 α , MGP and 1,25(OH)₂D₃ was 0.845, and the sensitivity and specific was reached to 90.0% and 70.0%, respectively. **Conclusion** The diagnostic values of a variety of cardiac markers are relatively high. To strengthen the correlation study between cardiac markers and atherosclerosis and coronary calcification might be beneficial for promoting the clinical application of cardiac markers.

[Key words] cardiac markers; coronary heart disease; coronary artery calcification score; diagnostic value

目前,冠心病(coronary heart disease, CHD)呈现高发趋势,在我国 CHD 已成为常见病和多发病。CHD 的早期诊断和治疗对预防急性心脏事件,提高生活质量有着重要意义。冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)作为 CHD 的基本病变之一,其病理生理基础是冠状动脉粥样硬化,对 CAC 的检测成为诊断 CHD 的一项重要指标^[1]。随着医学技术的不断发展,许多与动脉粥样硬化危险因素相关的心脏标志物不断运用于临床,对 CHD 的诊断、疗效观察、危险性评估和预后评估起着重要作用^[2]。利用影像技术进行 CHD 的诊断具有直观、准确的特点,且 CT 等影像设备测算的冠状动脉钙化积分(coronary artery calcification score, CACS)与硬化性斑块的严重程度具有相关性,量化 CACS 可作为客观诊断和预测 CHD 事件危险性的指标^[3]。但是,影像学检查价格昂贵,不适宜做动态监测,且对人体有辐射。为此,本文选择了白细胞介素-10(IL-10)、妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A)、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1)、脂联素(adiponectin, APN)、1,25 二羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃]、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)、白细胞介素-18(IL-18)、基质 γ -羧基谷氨酸蛋白(matrix gamma linolenic acid protein, MGP)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN) 9 种标志物,结合临床基线资料和一般生化指标,探讨它们与 CACS 的关系,以期寻找与 CACS 关系密切的标志物,以便能对患者进行动态监测,避免患者进行不良反应较大、昂贵的检查项目,减少医疗资源的浪费,节省医疗费用,也为临床诊断、疗效及预后评估提供有价值的的心脏标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 10 月至 2014 年 4 月在贵州省人民医院内科住院的 CHD 患者 70 例作为疾病组,其诊断符合人民卫生出版社《内科学》(第 7 版)的诊断标准,其中男 39 例,女 31 例,年龄 40~85 岁,平均(63.4 \pm 8.7)岁。健康对照组来自同期贵州省人民医院体检科体检正常的健康人群共 50 例,男 22 例,女 28 例,年龄 48~80 岁,平均(62.2 \pm 7.5)岁。疾病组患者均为近期(<2 周)接受双源 CT 冠状动脉成像检查,同时排除肾功能不全(肾小球滤过率小于 90 mL/min 和血肌酐大于 180 μ mol/L)、肝功能不全[天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)均高于正常参考值上限的 2 倍]、血液透析、感染性疾病、瓣膜疾病和心肌病、恶性肿瘤、血液系统疾病、结核病、糖尿病和甲状腺疾病患者。收集疾病组和对照组的基线临床资料,空腹采取静脉血 4 mL,分离血清待检。

1.2 仪器与试剂 DNM-9602G 型酶标仪和 DNX-9620 型洗板机(北京普朗公司);AU2700 全自动生化分析仪及配套试剂(日本 Olympus 公司);各标志物酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海瓦兰生物技术有限公司);双源 SOMATOM Definition CT(德国 Siemens 公司)。

1.3 方法

1.3.1 一般生化指标的检测 一般生化指标采用 AU2700 全自动生化分析仪及配套试剂进行检测;严格按照说明书要求采用 ELISA 对 9 种标志物[IL-10、PAPP-A、HMGB1、APN、1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18、MGP、OPN]进行检测。

1.3.2 CACS 的计算 对接受双源 CT 进行冠状动脉成像检查的患者,采用 Agatston 等^[4]及其修正方法计算钙化积分,钙

化面积、体积和血管分布等因素决定积分,钙化积分=钙化灶 CT 峰值 \times 钙化面积,钙化灶条件为钙化面积大于 1 mm²、CT 值大于 130 Hu。其中,130~<200 Hu 记为 1 分,200~<300 Hu 记为 2 分,300~<400 Hu 记为 3 分, \geq 400 Hu 记为 4 分。一支血管的钙化总积分包括各主要分支(左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉)钙化灶积分的总和,该过程由 Smartscore(智能积分)软件参与完成。同时,参考美国心脏协会(AHA)和美国心脏病学会基金会(ACCF)关于 CT 检测 CACS 在心血管整体危险性评估及胸痛患者的评估中所应用的专家共识^[5],作者将疾病组患者按照钙化积分分为 3 组,>400 分为重度组,11~400 分为中度组,0~<11 分为轻度组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 和 SAS9.13 统计软件进行统计分析,所有计量资料均进行正态分布(偏度和峰度)和方差齐性 Levene 检验;计数资料用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间两两比较采用 LSD- t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;正态分布两独立样本比较采用 t 检验,非正态两独立样本比较采用 Wilcoxon 秩和检验;对组间差异有统计学意义的指标进行 Spearman 相关分析和 Logistic 回归分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,并计算 ROC 曲线下面积(AUC),评价标志物的临床诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床基线资料和一般生化指标水平比较 两组钙、磷含量及高血压患病率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);其余临床基线资料和一般生化指标比较,差异均无统计学意义,见表 1。

表 1 两组临床基线资料和一般生化指标水平比较

变量	对照组 ($n=50$)	疾病组 ($n=70$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	62.2 \pm 7.5	63.4 \pm 8.7	0.562	0.621
性别(男/女, n/n)	28/22	39/31	0.787	0.332
高血压[$n(\%)$]	12(24.0)	21(30.0)	2.317	0.020
吸烟(是/否, n/n)	9/41	14/56	0.530	0.818
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.57 \pm 0.95	24.18 \pm 1.29	0.789	0.331
总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.96 \pm 0.90	4.99 \pm 0.88	0.545	0.807
三酰甘油($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.57 \pm 0.23	1.54 \pm 0.18	0.564	0.627
高密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.09 \pm 0.09	1.01 \pm 0.08	0.435	0.877
低密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	0.78 \pm 0.12	0.84 \pm 0.11	0.535	0.820
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	25 \pm 6	27 \pm 9	0.987	0.124
AST($\bar{x}\pm s$,U/L)	35 \pm 7	36 \pm 5	0.345	0.906
肌酐($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	98.8 \pm 11.3	100.3 \pm 10.4	0.556	0.799
钙($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.79 \pm 0.18	2.12 \pm 0.18	2.453	0.013
磷($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.32 \pm 0.13	0.98 \pm 0.21	3.576	0.009

2.2 两组各标志物水平比较 两组血清 IL-10、PAPP-A、HMGB1、APN 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而两组血清 1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18、MGP 及 OPN 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,疾病组血清 HIF-1 α 与 MGP 水平升高,血清 OPN、1,25(OH)₂D₃ 及 IL-18 水平降低,见表 2。

表 2 两组各标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-10 (pg/mL)	PAPP-A (mIU/mL)	HMGB1 (ng/mL)	APN (μ g/mL)	1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	HIF-1 α (pg/mL)	IL-18 (pg/mL)	MGP (pg/mL)	OPN (pg/mL)
对照组	50	6.34 \pm 1.43	16.14 \pm 3.10	5.01 \pm 0.47	0.50 \pm 0.20	90.72 \pm 37.16	29.27 \pm 14.01	4.44 \pm 1.59	62.46 \pm 9.84	60.60 \pm 5.06
疾病组	70	7.33 \pm 5.26	15.93 \pm 3.98	4.88 \pm 0.58	0.45 \pm 0.29	58.64 \pm 22.73	56.55 \pm 24.97	3.32 \pm 1.76	77.53 \pm 35.19	55.79 \pm 12.00
<i>t</i>		1.42	1.10	1.40	0.86	2.87	7.11	5.67	3.33	2.02
<i>P</i>		0.158	0.274	0.166	0.389	0.005	0.000	0.001	0.001	0.047

表 3 对照组与疾病组不同 CACS 患者各标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-10 (pg/mL)	PAPP-A (mIU/mL)	HMGB1 (ng/mL)	APN (μ g/mL)	1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	HIF-1 α (pg/mL)	IL-18 (pg/mL)	MGP (pg/mL)	OPN (pg/mL)
对照组	50	6.34 \pm 1.43	16.14 \pm 3.10	5.01 \pm 0.47	0.50 \pm 0.20	90.72 \pm 37.16	29.27 \pm 14.01	4.44 \pm 1.59	62.46 \pm 9.84	60.60 \pm 5.06
疾病组										
轻度	25	5.69 \pm 3.06	15.37 \pm 4.28	5.02 \pm 0.72	0.46 \pm 0.29	56.80 \pm 23.39*	52.12 \pm 25.82*	3.15 \pm 1.60	62.53 \pm 25.23	52.36 \pm 10.74*
中度	25	5.88 \pm 2.93	17.76 \pm 3.18*	4.89 \pm 0.58	0.49 \pm 0.35	64.20 \pm 30.29*	51.06 \pm 20.44*	3.62 \pm 1.59*	74.90 \pm 28.41*	55.55 \pm 12.58*
重度	20	11.58 \pm 7.39* $\#$ Δ	15.03 \pm 3.90*	4.77 \pm 0.44	0.37 \pm 0.16*	57.22 \pm 37.16*	70.29 \pm 25.18* $\#$ Δ	4.03 \pm 1.47*	98.16 \pm 42.54* $\#$	59.38 \pm 9.25
<i>F</i>		12.73	34.26	1.16	1.31	10.55	22.16	5.69	10.28	5.34
<i>P</i>		<0.001	0.012	0.330	0.280	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	0.002

*: *P*<0.05, 与对照组比较; #: *P*<0.05, 与疾病组轻度患者比较; Δ : *P*<0.05, 与疾病组中度患者比较。

2.3 对照组与疾病组不同 CACS 患者各标志物水平比较 对照组与疾病组不同 CACS 亚组间血清 HMGB1 与 APN 水平比较, 差异均无统计学意义 (*P*>0.05); 血清 IL-10、PAPP-A、1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18、MGP、OPN 水平比较, 差异均有统计学意义 (*P*<0.05)。其中, 疾病组重度患者血清 IL-10、PAPP-A、APN、1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18 及 MGP 水平, 中度患者血清 PAPP-A、1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18、MGP 及 OPN 水平, 轻度患者血清 1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 及 OPN 水平与对照组比较, 差异均有统计学意义 (*P*<0.05); 疾病组重度患者血清 IL-10、HIF-1 α 及 MGP 水平与轻度患者比较, 差异均有统计学意义 (*P*<0.05), 而疾病组中度患者各标志物水平与轻度患者比较, 差异均无统计学意义 (*P*>0.05); 疾病组重度患者血清 IL-10 及 HIF-1 α 水平与中度患者比较, 差异均有统计学意义 (*P*<0.05), 见表 3。

2.4 CACS 与各标志物血清水平的相关性及回归分析 经 Spearman 相关分析显示, CACS 与 1,25(OH)₂D₃ 水平呈负相关 (*P*<0.05), 与 HIF-1 α 、IL-10 及 MGP 水平呈正相关 (*P*<0.05), 与 PAPP-A、HMGB1、APN、IL-18 及 OPN 水平无明显相关性 (*P*>0.05)。Logistic 回归分析显示, CACS 与 1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18、MGP 及 OPN 存在明显的线性关系, 与其他标志物线性关系不明显 (*P*>0.05), 见表 4。

表 4 CACS 与各标志物血清水平的相关性及回归分析

标志物	Spearman 相关分析		Logistic 回归分析	
	<i>r</i>	<i>P</i>	β	<i>P</i>
IL-10	0.40	0.00	1.42	0.23
PAPP-A	0.28	0.19	0.82	0.36
HMGB1	-0.18	0.22	1.91	0.17
APN	-0.10	0.42	0.64	0.42
1,25(OH) ₂ D ₃	-0.36	0.00	5.61	0.02
HIF-1 α	0.37	0.02	24.44	0.00
IL-18	-0.12	0.43	6.33	0.01
MGP	0.46	0.00	17.12	0.01
OPN	0.26	0.06	5.92	0.02

2.5 相关标志物对 CHD 的诊断价值 绘制 1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18、MGP 及 OPN 5 项标志物的 ROC 曲线并计算 AUC, 各标志物的诊断价值见表 5。HIF-1 α 、MGP 及 1,25(OH)₂D₃ 对诊断 CACS 的 AUC 较大, 诊断价值较高, 其中 HIF-1 α 的诊断价值优于其他标志物。

表 5 相关标志物对 CHD 的诊断价值

标志物	AUC	阈值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
1,25(OH) ₂ D ₃	0.616	70.77(pg/mL)	48.50	95.80	0.430
HIF-1 α	0.826	36.53(pg/mL)	73.30	73.50	0.517
IL-18	0.293	8.46(pg/mL)	7.70	100.00	0.077
MGP	0.667	70.69(pg/mL)	58.80	83.70	0.425
OPN	0.382	63.79(ng/mL)	53.30	76.10	0.294

2.6 HIF-1 α 、MGP 及 1,25(OH)₂D₃ 联合检测对 CHD 的诊断价值 由表 4 可见, HIF-1 α 、MGP 及 1,25(OH)₂D₃ 3 项标志物 AUC 较大, 以同时达到 3 项标志物的诊断阈值判为阳性, 绘制三者联合检测的 ROC 曲线, AUC 为 0.84, Youden 指数为 0.60, 灵敏度和特异度分别达到 90.0% 和 70.0%。计算对照组及疾病组轻度、中度、重度患者 CHD 诊断阳性率分别为 0、56.0% (14/25)、84.0% (21/25)、95.0% (19/20), 差异有统计学意义 ($\chi^2=77.80, P=0.000$)。

3 讨论

一定程度的冠状动脉粥样硬化即可产生钙化阳性, 对临床具有一定的预警作用^[6]。钙化值同时也可作为患者临床疗效的观察量化指标, 高钙化积分可特异性地预测动脉系统内硬化和狭窄的存在, 发现钙化预示动脉粥样硬化存在的可能性较大。目前, 钙化积分主要用各种影像学技术进行检测。但是, 影像学技术存在动态观测较难、成本高等问题。冠状动脉粥样硬化病变早期病理表现为脂质沉着, 主要在动脉内膜。随着平滑肌细胞的逐渐增生和纤维组织沉积, 动脉内膜发生局灶性增厚, 形成纤维斑块并向管腔内突出。纤维斑块可能伴随出血、血栓和钙化, 这种斑块称为复合斑块。钙化性质的斑块也称之

为钙复合颗粒,在粥样瘤深部产生沉积,斑块有变脆和变硬的可能,碎裂后可以导致局部出血及血栓形成,并促进斑块进一步扩大^[7]。CAC 的形成过程就是一个与骨发育相似的过程,是一个多种机制参与的、主动的、高度可调控的冠状动脉粥样硬化斑块形成过程,也是一个与斑块和新骨形成极为相似的受调控的主动性代谢过程。

IL-10 是具有多向性生物活性的免疫抑制因子,而且参与了部分心血管疾病的发展过程,发挥重要的保护作用,具有抗炎及抑制动脉粥样硬化斑块形成作用^[8-9]。PAPP-A 是一种与胰岛素样生长因子相关的金属螯合蛋白酶,主要通过降低动脉粥样硬化斑块的稳定性和通过胰岛素样生长因子系统来发挥作用,在动脉粥样硬化斑块破裂及血管壁构型改变中起重要作用^[10]。HMGB1 是从细胞核中提纯的一种蛋白质^[11],可以促进单核-巨噬细胞聚集及其细胞骨架的重构,血浆 HMGB1 水平与心血管疾病病情的严重度密切相关^[12]。APN 是脂肪细胞特异性分泌的激素,与冠状动脉疾病、胰岛素抵抗和肥胖密切相关,是 CHD 发病的独立危险因素^[13]。1,25(OH)₂D₃ 是维生素 D 在肝脏和肾脏羟化酶作用下转化的活性形式^[14],1,25(OH)₂D₃ 除调节人体内钙磷平衡外,在心血管系统也具有重要作用,临床研究发现 1,25(OH)₂D₃ 缺乏可使罹患高血压、CHD 及心功能不全的危险性增加。HIF-1 α 是一种机体缺氧应答的全局性调控因子,会引起血管平滑肌舒缩、血管新生、红细胞增生,抑制血小板凝集和冠状动脉粥样硬化进展^[15]。IL-18 是一种反映机体炎症状态的敏感标志物。近年来研究表明,IL-18 是预示动脉粥样硬化斑块稳定性的新标志物^[16],可以促进血管平滑肌细胞及单核细胞表达基质金属蛋白酶,通过诱导干扰素- γ 等细胞因子的产生参与动脉粥样硬化斑块内的炎症反应。MGP 蛋白是含有 5 个维生素 K 依赖性赖氨酸-羧基谷氨酸残基的低分子蛋白,它通过与钙和磷等离子形成复合物、影响细胞分化等途径影响钙化过程,与矿物质代谢紊乱和血管钙化密切相关^[17]。同时, MGP 蛋白基因多态性与冠状动脉钙化性疾病关系密切^[18]。OPN 作为一种重要的功能性磷酸化糖蛋白,近年来有报道证实它亦存在于动脉粥样硬化斑块中,可能与冠状动脉的钙化有关^[19-20]。

在本研究中,血清 HMGB1、APN 水平在对照组与疾病组间,以及不同 CACS 患者与对照组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),说明这两项标志物在 CHD 的诊断和 CAC 的应用方面还有待进一步研究。不同 CACS 患者与对照组血清 IL-10、PAPP-A、1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18、MGP 及 OPN 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),而各种标志物在不同组间体现的价值不一样,在各组间差异较为明显的标志物有 PAPP-A、HIF-1 α 、IL-18、MGP 及 OPN 等。对照组与疾病组血清 IL-10、PAPP-A、HMGB1 及 APN 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);血清 1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18、MGP 及 OPN 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明作为钙化指标除了要积极参加冠状动脉粥样硬化的相关反应,其作用也应该与钙化形成密不可分。PAPP-A 虽然在钙化方面意义不显著,但是在组间比较可表现一定的临床意义,这可能是由于 PAPP-A 与斑块变薄和破裂有关。1,25(OH)₂D₃ 主要参与人体钙磷代谢,与骨质形成和钙化关系密切,在钙化评价中有一定意义,尤其在区分疾病组与对照组时。经过 ROC 曲线分析,HIF-1 α 、1,25(OH)₂D₃、MGP 3 项标志物具有较好的临床诊断价值,且 HIF-1 α 的诊断价值高于其他标志物;此外,上述 3 项标志物联合检测可对不同 CACS 患者进行

鉴别诊断。相关性分析和回归分析显示,CACS 与 1,25(OH)₂D₃ 呈负相关,与 HIF-1 α 、IL-10、MGP 呈正相关,与 1,25(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18 及 OPN 存在线性关系,这体现了上述标志物的临床诊断价值。但上述标志物是否可以替代影像学检测,需要进一步的研究加以验证。特别需要说明的是,本研究中血清 IL-10 水平在疾病组重度患者与对照组、疾病组轻度与重度患者间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且 CACS 与 IL-10 水平呈正相关。这似乎与 IL-10 的保护作用相矛盾。但是本研究显示,对照组与疾病组血清 IL-10 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能与 IL-10 的保护作用有关,使得钙化重症患者 IL-10 表达上调,同时也说明 IL-10 确实积极参与了动脉粥样硬化的炎症和保护过程,这与动脉粥样硬化中不稳定型斑块的相关研究结果相吻合^[21]。另外,比较疾病组与对照组的一般生化指标水平,其中疾病组血清钙含量高于对照组,血清磷含量低于对照组,这可能与 CHD 患者钙磷代谢紊乱有关,也可能是 1,25(OH)₂D₃ 缺乏导致的结果。

在动脉粥样硬化及钙化过程中,受多种相互关联因素的影响,包括氧化应激、脂质代谢紊乱、矿物质及激素失衡、炎症因子等,这些因素均可导致动脉壁上类成骨细胞形成,从而诱导冠状动脉产生钙化。同时,由于动脉钙化的多样性和复杂性,其作用机制尚不清楚^[22],一些研究报道了可能与心血管疾病具有一定相关性的标志物,如 HMGB1^[12]。在本研究中,对照组与疾病组的比较及各不同 CACS 亚组间比较,相关性和回归分析,均未能体现其临床价值,可能与本研究样本量较小有关,还有待进一步研究。

综上所述,血管钙化是动脉粥样硬化的一项临床标志,加强心脏标志物与动脉粥样硬化及钙化相关性的研究,有利于预测和缓解粥样硬化病变的发生和发展,促进心脏标志物的临床应用。

参考文献

- [1] Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4(2): 315-324.
- [2] 黄山, 刘志琴, 樊学军. 心脏标志物临床与检验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1-7.
- [3] Li HW, Yang ZM, Xiao CS. Identification of stability in coronary artery atherosclerosis plaque[J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2005, 26(6): 581-584.
- [4] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15(4): 827-832.
- [5] Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(3): 378-402.
- [6] 朱林, 曹爱红. 冠状动脉粥样硬化的 CT 检测与形态学对照研究[J]. 徐州医学院学报, 2003, 23(6): 526-527.
- [7] 鲍骏, 陈肖霞, 沈成兴. 冠状动脉钙化危险因素研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2010, 4(3): 318-321.
- [8] 王蓓芸, 谈世进, 钟远. 老年冠心病患者冠状动脉钙化积

分与血清 IL-10 的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(6): 453-454.

- [9] Li L, Zhao X, Lu Y, et al. Altered expression of pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with reduced cardiac function in rats following coronary microembolization[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 342(1/2): 183-190.
- [10] 林乐清, 朱建华. 妊娠相关血浆蛋白 A 与冠心病关系研究进展[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(8): 7-9.
- [11] 卢淑云, 张胜兰. 高迁移率族蛋白 B1 及其与炎症反应相关性的研究进展[J]. 实用医药杂志, 2008, 25(1): 103-105.
- [12] Kanellakis P, Agrotis A, Kyaw TS, et al. High-Mobility group box protein 1 neutralization reduces development of Diet-Induced atherosclerosis in apolipoprotein E-Deficient mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(2): 313-319.
- [13] Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(1): 85-89.
- [14] Holick MF. Vitamin D: amillennial perspective[J]. J Cell Biochem, 2003, 88(2): 296-307.
- [15] Gang Li, Wei-hua Lu, Rong Ai, et al. The relationship between serum hypoxia-inducible factor 1 α and coronary artery calcification in asymptomatic type 2 diabetic patients [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014(13): 52-57.
- [16] 朱宗涛, 王晶, 孔德玲, 白介素-18 与冠状动脉钙化及粥样硬化斑块性质的相关性研究[J/CD]. 中华临床医师杂志

(电子版), 2010, 4(10): 1870-1874.

- [17] Margonato A, Gorla R, Macchi A, et al. Role of plaque calcification regulators osteoprotegerin and matrix Gla-proteins in stable angina and acute myocardial infarction [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2015, 16(3): 156-162.
- [18] Herrmann SM, Whatling C, Brand E, et al. Polymorphisms of the human matrix gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(11): 2386-2393.
- [19] 李晓涛, 夏岳, 郭喜朝, 等. 血浆骨桥蛋白水平与冠状动脉病变狭窄程度的关系研究[J]. 中国循环杂志, 2011, 26(4): 271-274.
- [20] 张文勇, 胡咏梅, 王勉, 等. 冠状动脉钙化患者血浆骨桥蛋白的水平变化及介入治疗对其影响[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(8): 603-605.
- [21] Nishihira K, Imamura T, Yamashita A, et al. Increased expression of interleukin-10 in unstable plaque obtained by directional coronary atherectomy [J]. Eur Heart J, 2006, 27(14): 1685-1689.
- [22] Burton DG, Matsubara H, Ikeda K. Pathophysiology of vascular calcification; Pivotal role of cellular senescence in vascular smooth muscle cells[J]. Exp Gerontol, 2010, 45(11): 819-824.

(收稿日期: 2016-07-18 修回日期: 2016-10-15)

(上接第 4950 页)

菌耐药机制的研究较为明确, 包括: β -内酰胺酶的产生、氨基糖苷类修饰酶的产生、药物作用靶位的改变、外膜通透性下降、质粒介导耐药机制、整合子造成的多重耐药机制, 其中最主要的机制是 β -内酰胺酶的产生^[10-11]。

虽然本院阴沟肠杆菌的耐药现状好于相关报道成人医院的耐药现状, 但其耐药率逐年上升, 耐药谱不断变迁并存在多重耐药现象。同时, 广谱抗菌药物的广泛使用甚至滥用也同样存在, 导致阴沟肠杆菌耐药基因迅速传播, 多重耐药现象日益严重。临床治疗阴沟肠杆菌引起的感染时, 应及时掌握本地区近期阴沟肠杆菌的耐药特性, 留取抗菌药物使用前的标本进行细菌培养和药敏试验, 根据药敏结果及时调整不恰当的经验性用药, 在预防多重耐药菌株产生的同时, 也应该加强管理抗菌药物的使用, 使抗菌药物的应用更加合理。

参考文献

- [1] 刘双. 114 株阴沟肠杆菌的耐药性及分布[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012, 6(2): 101-103.
- [2] 张乃丹, 袁成良. 130 株阴沟肠杆菌的分布及耐药性趋势分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(3): 267-268.
- [3] 代富力, 梁丽娟, 邱园莉. 2009~2011 年洛阳市妇女儿童医院阴沟肠杆菌临床分布和耐药性分析[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(12): 5-6.

- [4] 王玉春, 石青峰, 欧阳清. 阴沟肠杆菌感染的临床分布及耐药状况分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(8): 734-735.
- [5] 陈玉娇, 任爱民, 王红, 等. 阴沟肠杆菌 169 株的临床分布及耐药性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(16): 1320-1322.
- [6] 周洁, 郭晓云, 莫曾南, 等. 上尿路结石术后阴沟肠杆菌感染临床特点分析及意义[J]. 中国综合临床, 2007, 23(10): 940-942.
- [7] 王萍, 张和平, 薛克俭. 127 株阴沟肠杆菌耐药性监测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24): 3362-3362.
- [8] 窦红涛, 谢秀丽, 张小江, 等. Mohnarlin 2008 年度报告: 肠杆菌科细菌耐药检测[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(7): 556-560.
- [9] 鲍连生, 艾洪武, 虞涛, 等. 儿童阴沟肠杆菌感染临床分布及耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(13): 2923-2925.
- [10] 杨山虹, 刘琪, 梁培松, 等. 196 株阴沟肠杆菌对抗菌药物的敏感性分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(1): 35-36.
- [11] 周青雪, 程东庆. 阴沟肠杆菌产 β -内酰胺酶的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(12): 881-884.

(收稿日期: 2016-06-24 修回日期: 2016-08-16)