

【临床研究】

超敏 C 反应蛋白、纤维蛋白原、D-二聚体在冠心病诊断中的临床价值

苏显都 孙蕾 王海 王成彬 李健

作者单位:100853 北京市,解放军总医院检验科(苏显都 孙蕾 王海 王成彬 李健)

262400 山东省,潍坊市第三人民医院(孙蕾)

通讯作者:李健, E-mail: hemthm@yahoo.com.cn

【摘要】 目的 探讨血清超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, Hs-CRP)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体(D-dimer, D-D)与冠心病(coronary heart disease, CHD)病变程度的相关性。**方法** 回顾性分析 156 例行冠状动脉造影患者,根据造影结果分为非 CHD 组 56 例和 CHD 组 100 例,同期测定各组 Hs-CRP、D-D 和 FIB 水平,并进行统计学分析。**结果** CHD 组与非 CHD 组间基线水平比较,除糖尿病史、高血压史差异有统计学意义外,其他指标组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。CHD 组血清 Hs-CRP、FIB、D-D 水平均高于非 CHD 组,且差异均有统计学意义($P < 0.01$);CHD 各组血清 Hs-CRP、FIB、D-D 水平随病变严重程度的增高均呈递增趋势,且组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多支病变组 Hs-CRP、FIB、D-D 水平均高于双支病变组($P < 0.05$)和单支病变组($P < 0.01$),双支病变组 Hs-CRP、D-D 均显著高于单支病变组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清 Hs-CRP、FIB、D-D 水平与 CHD 的严重程度及冠状动脉病变支数相关。

【关键词】 冠心病;超敏 C 反应蛋白;纤维蛋白原;D-二聚体

The clinical value of hypersensitive C-reactive protein, fibrinogen and D-dimer in diagnosis of coronary heart disease

SU Xian-du¹, SUN Lei^{1,2}, WANG Hai¹, et al. ¹Department of Clinical Laboratory, the General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing 100853, China ²Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital of Weifang, Weifang 262400, China

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of hypersensitive C-reactive protein (Hs-CRP), fibrinogen(FIB) and D-dimer(D-D) with pathological change degree of coronary heart disease(CHD). **Methods** 156 cases coronary artery angiography patients were analyzed retrospectively and divided them into CHD group and non-CHD group according to the results of opacification. The levels of Hs-CRP, FIB and D-D were detected and analyzed. **Results** There were no statistical significance in the differences of baseline levels except diabetes mellitus and hypertension medical history between CHD group and non-CHD group ($P > 0.05$). The levels of Hs-CRP, FIB and D-D in CHD group were all higher than in non-CHD group and the differences all had statistical significance($P < 0.01$). Among the CHD groups, the levels of Hs-CRP, FIB and D-D showed an increasing trend along with the raised up of pathological change degree, and there were all had statistical significance in the differences between each two groups($P < 0.05$). The levels of Hs-CRP, FIB and D-D in multi-vessel lesion group were all higher than that in double-vessel lesion group ($P < 0.05$) and single-vessel lesion group ($P < 0.01$) and the differences all had statistical significance. The levels of Hs-CRP and D-D in double-vessel group were higher than in single-vessel lesion group and the differences all had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of Hs-CRP, FIB and D-D have correlation with the degree and quantity of diseased vessels in the patients with CHD.

【Key words】 Coronary heart disease; Hypersensitive C-reactive protein; Fibrinogen; D-dimer

冠心病(coronary heart disease, CHD)是严重危害人类身体健康的常见的心血管系统疾病之一,其病因目前尚未完全清楚。研究^[1]表明,超敏 C 反应蛋

白(hypersensitive C-reactive protein, Hs-CRP)可作为 CHD 患者未来心血管系统疾病发病和死亡的预测指标,高水平的 Hs-CRP 患者发生心血管性疾病

的危险度大大增加。纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)升高将促进血栓形成、影响动脉粥样硬化的发生和发展。当体内发生血栓病变并伴有继发纤溶亢进时 D-二聚体(D-dimer, D-D)有明显改变,提示 FIB 和 D-D 在 CHD 的诊断中有潜在价值。本文对我院 156 例行冠状动脉造影术(coronary artery angiography, CAG)患者血清 Hs-CRP、FIB、D-D 水平进行回顾性分析,旨在探讨其在判断 CHD 的程度与病变类型中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2010 年 5 月 1 日至 2011 年 3 月 10 日来我院行 CAG 且病历资料完整者 156 例,根据 CAG 结果,分为 CHD 组和非 CHD 组。采用 Judkins 法常规体位投影,取多部位造影。左主干、左前降支、左回旋支及右冠状动脉四根血管中任何一支狭窄 $\geq 50\%$ 的患者诊断为 CHD,以每一主要冠状动脉的近中段最狭窄处为准断定狭窄程度。CAG 结果正常或冠状动脉中主要一支血管狭窄程度 $< 50\%$ 者为非 CHD 组。CHD 患者 100 例,男 57 例,女 43 例,年龄 39~84 岁,平均(61.71 $\pm$ 11.74)岁。CHD 组按病变支数分为单支病变组,双支病变组(左主干病变按双支病变计算),多支病变组(三支或三支以上病变)。非 CHD 组 56 例,男 31 例,女 25 例,年龄 38~82 岁,平均(58.45 $\pm$ 10.27)岁。单支病变组 36 例,双支病变组 31 例,多支病变组 33 例;按疾病类型分组,稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)组 30 例,不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)组 36 例,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)组 34 例。排除:(1)冠状动脉旁路移植术史;(2)冠状动脉内球囊扩张术或冠状动脉内支架植入术史;(3)各种凝血功能异常性疾病;(4)并发感染、肿瘤或免疫系统疾病;(5)严重肝肾功能不全者。

1.2 方法 所有研究对象均于清晨空腹采集静脉血,以离心半径 13.5 cm,3000 r/min 离心 5 min 分离

血清,采用罗氏 7600 全自动生化分析仪检测高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、尿酸(uric acid, UA)、葡萄糖(glucose, GLU)。采用散射比浊法以 BNII 全自动特种蛋白分析仪(SIEMENS,德国)检测 Hs-CRP。采用 STA-R 全自动凝血分析仪(STAGO, 法国)和配套试剂检测 FIB 与 D-D。

1.3 统计学处理 数据处理采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间计量资料比较采用 t 检验及方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD 组与非 CHD 组一般资料的比较 CHD 组与非 CHD 组年龄、体质指数及吸烟史组间差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),而糖尿病史和高血压史两组间差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 6.293、8.194, P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 两组间生化指标的比较 CHD 组与非 CHD 组进行比较,HDL-C、LDL-C、TC、TG、UA 及 GLU 水平两组间差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

2.3 两组间 Hs-CRP、FIB 与 D-D 水平的比较 CHD 组与非 CHD 组,Hs-CRP、FIB 及 D-D 水平经比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 3。

2.4 非 CHD 组与 CHD 各组间 Hs-CRP、FIB 及 D-D 水平的比较 SAP 组 Hs-CRP 水平高于非 CHD 组,且差异具有统计学意义($P < 0.01$),而 FIB 及 D-D 水平两组间差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。AMI 组与 UAP 组 Hs-CRP、FIB 及 D-D 水平均高于非 CHD 组与 SAP 组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。AMI 组 Hs-CRP、FIB 及 D-D 水平高于 UAP 组且差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 4。

2.5 不同冠脉病变支数组间 Hs-CRP、FIB 及 D-D

表 1 CHD 组与非 CHD 组间一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)	糖尿病[n(%)]	高血压[n(%)]	吸烟[n(%)]
非 CHD 组	56	58.45 $\pm$ 10.27	23.26 $\pm$ 1.90	6(10.7)	18(32.1)	17(30.4)
CHD 组	100	61.71 $\pm$ 11.74	23.75 $\pm$ 2.27	28(28.0)*	56(56.0)*	32(32.0)

注:* 与非 CHD 组比较, $P < 0.05$

表 2 CHD 组与非 CHD 组生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	UA(μ mol/L)	GLU(mmol/L)
非 CHD 组	56	1.29 $\pm$ 0.34	2.46 $\pm$ 1.07	4.51 $\pm$ 1.04	1.56 $\pm$ 0.95	325.59 $\pm$ 96.89	5.73 $\pm$ 1.11
CHD 组	100	1.19 $\pm$ 0.33	2.69 $\pm$ 0.84	4.66 $\pm$ 1.06	1.73 $\pm$ 0.99	322.63 $\pm$ 100.83	5.81 $\pm$ 1.40

表 3 两组间 Hs-CRP、FIB 及 D-D 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hs-CRP (mg/L)	FIB (g/L)	D-D (mg/L)
非 CHD 组	56	1.76±0.77	3.38±1.04	0.32±0.30
CHD 组	100	9.19±5.54*	4.34±1.34*	0.66±0.54*

注: * 与非 CHD 组比较, $P < 0.01$ 表 4 非 CHD 组与 CHD 各组间 Hs-CRP、FIB 及 D-D 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hs-CRP (mg/L)	FIB (g/L)	D-D (mg/L)
非 CHD 组	56	1.76±0.77	3.38±1.04	0.32±0.30
SAP 组	30	5.80±3.11*	3.47±0.96	0.34±0.31
UAP 组	36	9.17±4.87 [△]	4.35±1.11 [△]	0.65±0.34 [△]
AMI 组	34	12.21±6.21 ^{△*}	5.10±1.41 ^{△*}	0.95±0.70 ^{△*}
F 值		3.245	1.843	1.824
P 值		0.001	0.041	0.037

注: * 与非 CHD 组比较, $P < 0.01$; [△] 与 SAP 组比较, $P < 0.01$; * 与 UAP 组比较, $P < 0.05$

水平的比较 多支病变 Hs-CRP、FIB 及 D-D 水平均高于双支病变组 (P 均 < 0.05) 和单支病变组 (P 均 < 0.01)。双支病变组 Hs-CRP、D-D 水平均高于单支病变组且差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)，而 FIB 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 不同冠状动脉病变支数组间 Hs-CRP、FIB 及 D-D 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hs-CRP(mg/L)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)
单支组	36	6.58±3.67	3.84±1.36	0.42±0.23
双支组	31	9.06±4.60*	4.27±1.22	0.64±0.43*
多支组	33	12.16±6.60 [△]	5.04±1.19 [△]	0.96±0.72 [△]
F 值		3.347	1.752	1.935
P 值		0.008	0.046	0.034

注: * 与单支病变组比较, $P < 0.01$; [△] 与双支病变组比较, $P < 0.05$;* 与单支病变组比较, $P < 0.05$

3 讨论

CHD 是动脉粥样硬化所致, 而动脉粥样硬化的形成是在脂质沉积的基础上并伴有内皮细胞损伤的慢性炎症反应^[2]。CRP 与巨噬细胞的密度、粥样硬化脂核的大小及纤维帽薄弱斑块的数量有关, 而粥样硬化脂核的大小及纤维帽薄弱斑块的数量与 CHD 的发病密切相关。CRP 直接参与血管内皮细胞的数种附着蛋白质的基因表达过程从而影响到这些血管内皮细胞的特性, 引起动脉粥样硬化^[3,4]。

本文研究表明, CHD 组患者血清 Hs-CRP 水平明显高于非 CHD 组, 说明 CHD 患者有炎症或感染

的存在, 而且通过对不同类型 CHD 及不同冠状动脉病变支数患者血清 Hs-CRP 的测定, 发现随着病情的加重, Hs-CRP 水平逐渐升高, 即 AMI 组 $>$ UAP 组 $>$ SAP 组, 且各组之间的比较差异均有统计学意义。说明在 CHD 发病过程中, 病情严重程度与炎症水平存在明显相关性, 病情越重, 炎症反应越重, Hs-CRP 水平越高, Hs-CRP 可以作为判断病情严重程度的参考指标。冠状动脉多支病变和双支病变患者 Hs-CRP 水平均明显高于单支病变患者, 且多支病变患者 Hs-CRP 水平也明显高于双支病变者, 即多病变支组 $>$ 双病变支组 $>$ 单病变支组, 提示 Hs-CRP 水平与动脉粥样硬化范围有关, 即血管病变程度越重, 范围越广, Hs-CRP 水平越高, 表明 Hs-CRP 也可作为判断冠状动脉病变范围的参考指标。研究^[9]证实, Hs-CRP 能预测首次 AMI 的发作, 也是将来预测心血管疾病的发病及死亡率的指标, Hs-CRP 水平高的人群发生疾病的危险性是健康人的 2 倍, 发生心肌梗死危险是低水平人群的 3 倍。因此, Hs-CRP 水平显著升高应引起高度重视, Hs-CRP 水平检测也有助于了解冠状动脉的病变程度及病情的严重程度, 为临床提供依据。

FIB 水平升高可导致体内的血粘度升高, 血小板聚集性增强, 冠状动脉血栓发生率增加, 可促进冠状动脉粥样硬化的发展, 是 CHD 发病的一个独立危险因素和炎症活性的标志^[6]。研究^[7]表明, 高水平的 FIB 可能与冠脉病变支数有关并且预示着动脉粥样硬化斑块的发展、破裂和栓塞。D-D 是交联纤维蛋白的降解产物, 既能表明体内纤溶活性, 也能表明凝血活性。当体内发生血栓病变并伴有继发纤溶亢进时, D-D 水平发生明显改变, 是体内高凝和新鲜血栓标志之一^[8]。CHD 的类型与血管内斑块的不稳定性有关, 在 SAP 中, 冠脉内血管斑块稳定, 无急性血栓形成, 而出现 AMI 或 UAP 时, 血管内斑块破裂出血, 斑块下胶原和脂肪暴露, 血小板黏附、活化并聚集, 形成微小血栓, 导致 D-D 水平升高^[9]。

本文研究表明, CHD 组 FIB、D-D 水平明显高于非 CHD 组, 说明 CHD 组患者体内凝血酶的活性和纤溶的活性较非 CHD 组高, 提示二者与动脉粥样硬化的形成及进展有一定关系。AMI 组 FIB、D-D 水平明显高于 UAP 与 SAP 组, 且 UAP 组 FIB、D-D 水平明显高于 SAP 组, 说明 FIB、D-D 水平与 CHD 的严重程度密切相关, FIB、D-D 水平越高, 动脉粥样斑块不稳定性越大, 更容易破裂而导致急性心血管疾病的发生。Sauls 等^[10]也证实 FIB、D-D 水平随

CHD 的严重程度增加而显著增加。此外,在 CHD 组中 FIB、D-D 水平与冠状动脉病变支数相关,病变支数越多,FIB、D-D 水平越高。多支病变组 FIB、D-D 水平明显高于双支病变与单支病变组,且双支病变组 D-D 水平明显高于单支病变组,且差异均有统计学意义。提示 FIB、D-D 水平与冠状动脉病变的范围密切相关,与相关文献^[1]报道一致。非 CHD 组 FIB、D-D 水平与 SAP 组比较差异无统计学意义,可能是 SAP 组主要是冠状动脉狭窄、冠脉血流储备能力下降,引起狭窄的是慢性稳定性斑块,没有高凝状态以及新鲜血栓的形成。因此,临床上可以根据 FIB、D-D 水平变化,早期发现不稳定斑块并及时给予相应的治疗。

综上所述,血清 Hs-CRP 与 CHD 的发生与发展密切相关,在 CHD 诊治中有较好的临床诊断价值,D-D 结合 FIB 水平分析对发现心血管事件和判断 CHD 严重程度具有重要的临床指导意义。因此,联合检测 CHD 患者血清 Hs-CRP、FIB 与 D-D 水平,有助于 CHD 的诊断和治疗。

4 参考文献

- 1 刘刚. 冠状动脉硬化患者血清超敏 C 反应蛋白及胆红素检测的临床意义. 蚌埠医学院学报, 2007, 32: 614-615.
- 2 徐也鲁. 动脉粥样硬化——一种慢性炎症过程. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9: 93-95.
- 3 Mora S, Rifai N, Buring JE, et al. Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. Circulation, 2006, 114: 381 -

387.

- 4 Sander k, Hom Cs, Briesenick C, et al. High-sensitivity C-reactive protein is independently associated with early carotid artery progression in women but not in men: the INVADE Study. Stroke, 2009, 38: 2880-2886.
- 5 Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. J Am Coll Cardiol, 2005, 45: 1563-1569.
- 6 Karalis DG. Intensive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels for primary prevention of coronary artery disease. Mayo Clin Proc, 2009, 84: 345-352.
- 7 Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. N Engl J Med, 2003, 349: 2316 - 2325.
- 8 李丽娜, 王晓宁, 熊红梅, 等. D-二聚体的检测与临床意义. 现代诊断与治疗, 2001, 12: 63-64.
- 9 Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. High-sensitivity C-reactive protein is quite low in Japanese men at high coronary risk. Circ J, 2007, 71: 820-825.
- 10 Sauls DL, Arnold EK, Bell CW, et al. Pro-thrombotic and pro-oxidant effects of diet-induced hyperhomocysteinemia. Thromb Res, 2010, 120: 117-126.
- 11 Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardio-vascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant metaanalysis. JAMA, 2005, 294: 1799 - 1809.

(收稿日期: 2011-04-12)

(本文编辑: 陈淑莲)

【 消 息 】

致谢

《实用检验医师杂志》编辑部全体工作人员衷心感谢以下编委/专家对本刊出版的大力支持! (姓名以拼音为序)

丁海涛	胡成进	胡大一	胡晓波	贾克刚	焦连亭	康熙雄
李健开	刘蕊	毛远丽	欧启水	任建平	章西	陶庆春
田亚平	王昌富	王琪	魏殿军	张厚亮	张会英	张曼
张鹏	张时民	张展	赵玲莉	郑磊	郑永刚	