

不稳定型心绞痛患者妊娠相关血浆蛋白 A 与高敏 C 反应蛋白的相关性

梅卫义¹, 杜志民¹, 胡承恒¹, 张辉², 李怡¹, 罗初凡¹, 陈国伟¹

(中山大学 1. 附属第一医院心内科, 广东省广州市 510080; 2. 附属第三医院心内科, 广东省广州市 510360)

[关键词] 内科学; 不稳定型心绞痛; 酶联免疫法; 妊娠相关血浆蛋白 A; 高敏 C 反应蛋白; 冠状动脉造影; 斑块稳定性

[摘要] 目的 探讨不稳定型心绞痛患者妊娠相关血浆蛋白 A 水平与高敏 C 反应蛋白的关系及其与动脉粥样硬化斑块稳定性的关系。方法 不稳定型心绞痛组与稳定型心绞痛组患者, 行冠状动脉造影前采用酶联免疫法检测妊娠相关血浆蛋白 A 水平, 并检测高敏 C 反应蛋白及其他血清学指标, 对造影结果进行 Jenkins 评分。结果 不稳定型心绞痛组与稳定型心绞痛组之间相比, 高敏 C 反应蛋白和妊娠相关血浆蛋白 A 水平的差异均有显著性 ($P < 0.001$); 两组 Jenkins 评分差异有显著性 ($P < 0.001$)。妊娠相关血浆蛋白 A 水平与高敏 C 反应蛋白呈正相关 ($r = 0.44$); 多因素回归分析显示妊娠相关血浆蛋白 A 水平与高敏 C 反应蛋白正相关和肌钙蛋白 I 存在直线关系, Jenkins 评分与妊娠相关血浆蛋白 A 水平、肌钙蛋白 I 及高密度脂蛋白存在直线关系。结论 妊娠相关血浆蛋白 A 水平可作为临床评估冠心病患者病情稳定程度, 并进而可能成为评价冠状动脉斑块稳定性的指标之一。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

The Relationship between Pregnancy-Associated Plasma Protein A and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Unstable Angina

MEI Wei-Yi, DU Zhi-Min, HU Cheng-Heng, ZHANG Hui, LI Yi, LUO Chu-Fan, and CHEN Guo-Wei

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

[KEY WORDS] Unstable Angina; Pregnancy-Associated Plasma Protein A; High-Sensitivity C-Reactive Protein; Coronary Angiography; Plaque Stability; Cardiac Troponin I

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between the levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with unstable angina (UA), and the role of PAPP-A in predicting the stability of atherosclerotic plaques. **Methods** Patients were divided into two groups according to the clinic presentation, one with stable angina pectoris (SA group, $n = 38$) and one with UA (UA group, $n = 42$). The levels of PAPP-A, hs-CRP and other serum biomarkers were measured before coronary angiography; the angiograms were analyzed with Jenkins score. **Results** The plasma hs-CRP, PAPP-A levels in patients with UA increased significantly, compared with those in SA group (hs-CRP 4.40 ± 0.003 vs 0.48 ± 0.016 mg/L, $P < 0.001$; PAPP-A 18.40 ± 0.002 vs 7.79 ± 0.001 mIU/L, $P < 0.001$); the Jenkins scores of coronary artery angiography in patients with UA increased significantly compared with those in SA group (5.06 ± 0.002 vs 1.94 ± 0.002 , $P < 0.001$). PAPP-A was significantly related with hs-CRP ($r = 0.44$); using the method of Multiple Regression and Correlation, PAPP-A had linear relationship with hs-CRP, cardiac troponin I (cTnI) in all of the cases, and Jenkins scores had linear relation with PAPP-A, cTnI and high density lipoprotein cholesterol. **Conclusions** PAPP-A can play a role in evaluating the clinic stability of the patients with coronary artery disease, and may act as one of the biomarkers of vulnerable plaques.

越来越多的研究开始关注妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A) 在其他领域中所扮演的角色, 特别是在冠状动脉粥样硬化性心脏病危险分层中的作用。高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 作为一种非特异性炎症标记物, 它的升高可能是动脉粥样硬

化性疾病的一个独立危险因素, 从一定程度上也反应了动脉粥样斑块的稳定性。我们分别测定了稳定型与不稳定型心绞痛患者的血液 PAPP-A 和 hs-CRP 水平, 并结合临床资料来探讨 PAPP-A 在检出冠心病高危患者中的作用。

1 对象与方法

1.1 对象及分组

选择 2003 年 9 月~2004 年 3 月有心绞痛症状

[收稿日期] 2004-08-25

[修回日期] 2004-03-05

[作者简介] 梅卫义, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为介入心脏病学, E-mail 为 meiweiyi260@163.com, 电话为 020-87755766-8836。

并接受了冠状动脉造影和/或冠状动脉介入治疗的患者 80 例,其中稳定型心绞痛(stable angina, SA) 38 例,不稳定型心绞痛(unstable angina, UA) 42 例。SA 组患者稳定心绞痛症状达 6 个月以上且近期(12 周内)无心肌梗死发生。UA 组患者包括 ①初发心绞痛:新近发生且按加拿大心血管病学会(Canadian Cardiovascular Society, CCS)分级在Ⅲ级或以上者;②恶化心绞痛:曾经诊断心绞痛,近来出现发作次数增多,每次发作时间延长或引起心绞痛发作的阈值降低导致 CCS 增加 1 级或以上、或达到 CCS 分级Ⅲ级或以上者;③静息心绞痛:心绞痛在休息时发作,持续时间延长,常在 20 min 以上。所有入选者均除以下情况:有冠状动脉搭桥术和冠状动脉造影史者;准备行冠状动脉搭桥手术者;有瓣膜性心脏病、严重的心脏传导疾患、心力衰竭或严重的心律失常者;有心肌梗死病史者。

1.2 妊娠相关血浆蛋白 A 及高敏 C 反应蛋白检测

所有病人均于入院后 24 h 内、行冠状动脉造影前采集空腹静脉血,进行 PAPP-A、hs-CR 和肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)的测定。留取相应量的血标本,避免脂血及标本的热灭活,1 h 内分离血清,−30℃冻存。PAPP-A 按照德国 DRG 公司 PAPP-A 酶联免疫试剂盒操作步骤进行检测,并制作标准曲线。hs-CR 应用全自动生物化学分析仪 Aerodset(美国雅培),以免疫透射比浊法进行检测,定标液 Ultrasensitive CRP, Calibrator, 批号 454002;质控物由芬兰 Orion 公司提供,批号 192901。

1.3 冠状动脉造影

按 Judkins 法依次行右冠状动脉和左冠状动脉造影,常规多体位投照。仪器应用 Phillips C-4000 双向球管心血管摄影机,配有数字成像系统和冠状动脉定量分析软件。冠状动脉造影根据多个投照体位中显示狭窄最严重的造影图像计算每个病变部位的最大腔径狭窄百分比。造影结果按照 Jenkins 评分系统进行评分^[1]。按照造影显示对病变处评分:狭窄<50%者为 1 分,狭窄 50%~74%者为 2 分,狭窄 75%~99%者为 3 分,完全闭塞者为 4 分。按照本评分系统,分值范围 0~32 分。

1.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异的比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。两组间比较用 LSD *t* 检验,采用单因素线性回归分析变量之间的关系,相关系数用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有显著性;多重线性回归分析有关变量与其他变量间的关系,按 $\alpha = 0.10$ 水准逐步回归法筛

选变量。所有统计均通过 SPSS11.0 软件包进行分析。

2 结果

2.1 稳定型与不稳定型心绞痛组一般资料的比较

稳定型与不稳定型心绞痛患者基线资料进行比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 1,Table 1)。

表 1. 稳定型心绞痛与不稳定型心绞痛患者基线资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Clinical characteristics of patients in SA and UA groups

| 指 标 | 稳定型心绞痛组 | 不稳定型心绞痛组 |
|---------------|-------------|------------|
| <i>n</i> | 38 | 42 |
| 性别 (Male%) | 32(84.2%) | 35(83.3%) |
| 年龄 (岁) | 63.60±10.69 | 65.44±9.35 |
| 高血压 (%) | 16(42.1%) | 18(42.9%) |
| 吸烟 (%) | 17(44.7%) | 19(45.2%) |
| 总胆固醇 (mmol/L) | 5.58±1.29 | 5.59±1.59 |
| 甘油三酯 (mmol/L) | 1.98±1.19 | 2.16±1.20 |
| LDL (mmol/L) | 2.89±1.05 | 3.07±1.17 |
| HDL (mmol/L) | 1.09±0.27 | 0.95±0.26 |
| 血糖 (mmol/L) | 5.40±1.07 | 6.43±3.22 |

2.2 稳定型与不稳定型心绞痛组妊娠相关血浆蛋白 A、高敏 C 反应蛋白和冠状动脉造影结果的比较

冠状动脉造影 Jenkins 评分经方差齐性检验后方差不齐,进行对数转换后成为正态分布,然后经反对数转换还原。结果发现,UA 组与 SA 组比较 Jenkins 评分差异有显著性 (5.06±0.002 比 1.94±0.002, *P* < 0.001)。cTnI、hs-CRP 和 PAPP-A 经方差齐性检验后方差不齐,进行对数转换后成为正态分布,然后经反对数转换还原。结果发现 UA 组与 SA 组相比 hs-CRP 和 PAPP-A 水平差异有显著性(hs-CRP 为 4.40±0.003 mg/L 比 0.48±0.016 mg/L, *P* < 0.001; PAPP-A 为 18.40±0.002 mIU/L 比 7.79±0.001 mIU/L, *P* < 0.001)。

2.3 妊娠相关血浆蛋白 A 与高敏 C 反应蛋白的相关性分析

妊娠相关血浆蛋白 A 与 hs-CRP 存在显著正相关(*r* = 0.44, *P* < 0.001)。多因素回归分析显示:按 $\alpha = 0.10$ 水平,若不将 Jenkins 评分纳入考虑变量,认为 PAPP-A 与 hs-CRP 存在直线关系,偏回归系数分

别为 0.363 (95% 可信区间为 0.082~0.644, $P=0.013$); 按 $\alpha=0.10$ 水平, 认为 Jenkins 评分与 PAPP-A、cTnI 及高密度脂蛋白 (high density lipoprotein cholesterol, HDL) 存在直线关系, 偏回归系数分别为 0.142 (95% 可信区间为 0.094~0.191, $P<0.001$)、0.044 (95% 可信区间为 0.005~0.084, $P=0.029$) 和 -1.819 (95% 可信区间为 -3.604~-0.034, $P=0.046$)。

3 讨论

大量研究证实 UA 的发生与动脉粥样硬化斑块破裂及血栓形成有关, 而炎症是导致动脉粥样硬化的一个重要因素, 血清 C 反应蛋白是炎症的一种非特异但敏感的生物学指标^[2]。根据美国和欧洲一些前瞻性的流行病学研究证实, hs-CRP 可作为患冠心病的一个预测因子^[3]。

研究表明, 胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 可以引起血管平滑肌细胞和血管内皮细胞增殖迁移, 促进巨噬细胞趋化并过度摄取 LDL, 释放炎症因子和蛋白酶, 刺激新生内膜增生, 在心血管疾病中占有重要地位。IGF 的抑制因子是胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBPs), 其中 IGF-I 的特异性抑制因子是 IGFBP-4, IGFBP-4 是一条单链多肽, 当它处于完整状态时发生抑制作用, 但当它被其激活因子 IGFBP-4 蛋白酶切断后, 其片段则可以激活 IGF-I; 有人发现 IGFBP-4 蛋白酶的激活因子就是 PAPP-A^[4]。近年来的多项研究都探讨了 PAPP-A 在冠心病中的作用^[5-8], 最近更将其列为冠心病患者易损血液 (vulnerable blood) 的炎症血清学标志物之一^[9]。

我们发现, 与 SA 组相比, UA 组 PAPP-A 与 hs-CRP 的水平都显著增高, 提示 UA 组患者动脉粥样硬化斑块的不稳定, 将来发生冠心病事件的可能性较高。UA 组和 SA 组相比, Jenkins 评分有显著差异, 考虑这种差异可能是因为本研究的例数较少, 而 UA 组入选病人中闭塞病变较多, 且斑块破裂后对局部血管内狭窄程度造成影响, 未能代表斑块破裂前的情况, 故可能对 Jenkins 评分的结果造成影响。但是冠状动脉造影仅能观察到冠状动脉内的斑块狭窄部位和狭窄范围和程度, 而对于斑块性质的判断基本无能为力, 因此并不适合判断斑块易损与否的方法, 这就需要其他检测手段如冠状动脉内超声或血清标

志物作为重要补充。

本组研究通过 PAPP-A 和其他血清标志物的相关性检验, 显示 PAPP-A 与 hs-CRP 存在显著正相关, 而 PAPP-A 与其他血清学指标包括 cTnI 无明显相关。多因素回归分析显示, 将年龄和血清检测指标纳入后 (因考虑 Jenkins 评分不是血清学指标且主观性较大), PAPP-A 仅与 hs-CRP 存在直线关系。PAPP-A 与 hs-CRP 均被认为对冠心病事件的发生有预测作用, 因而有理由认为, 若两者联合可进一步评价冠状动脉粥样斑块的稳定性和预测冠心病事件的发生。Jenkins 评分则与 PAPP-A、cTnI 及 HDL 存在直线关系, 提示 PAPP-A 和 cTnI 可能与冠状动脉狭窄程度有关, 二者的水平越高冠状动脉狭窄的程度或/和范围可能越大, 而且可能本研究中含闭塞病变的 UA 病人较多; 而 HDL 则为冠状动脉粥样硬化的一个保护因素 (其偏相关系数为负值)。

总之, 我们的研究显示, UA 患者的 PAPP-A 水平较 SA 者为高, 而且这种增高与 hs-CRP 的增高相关。PAPP-A 可作为临床评估冠心病患者病情稳定程度并进而可能成为评价冠状动脉斑块稳定性的指标之一。

[参考文献]

- [1] Jenkins PJ, Harper RW, Nestel PJ. Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration. *Br Med J*, 1978, **2**: 388-391
- [2] Mayumi S, Toshihiko I, Junichi M, Onoa H, Ohnishi M, Matsuoka H. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*, 2003, **167**: 73-79
- [3] Rifai N, Ridker P. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *Clin Chem*, 2001, **47**: 28-30
- [4] Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF) dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein A. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 3 149-153
- [5] Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, et al. Pregnancy associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2001, **345**: 1 022-029
- [6] Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, Bodani U, Mistry J, Khaja N. Pregnancy associated plasma protein A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clin Biol*, 2002, **35**: 531-538
- [7] Beaudoux JL, Burc L, Imbert-Bismut F, Giral P, Bernard M, Bruckert E, et al. Serum plasma pregnancy-associated protein A - A potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: e7-e10
- [8] Lund J, Qin QP, Ilva T, Pettersson K, Voipio-Pulkki L, Porela P, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation*, 2003, **108**: 1 924-926
- [9] Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*, 2003, **108**: 1 772-778

(此文编辑 朱雯霞)