

# ROC 曲线评价可溶性 Lox-1 在急性冠脉综合征早期诊断中的应用

李丹 何家艳 刘春雷 邴岩 高娇 敬华

作者单位:100101 北京市,解放军 306 医院检验科(李丹 刘春雷 邴岩 高娇 敬华)

230032 合肥市,安徽医科大学研究生学院(何家艳)

通讯作者:敬华, E-mail: mananlidan@sina.com

**【摘要】** 目的 运用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1, sLox-1)在急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)早期诊断中的价值。方法 选择我院经冠状动脉造影确诊的 ACS 患者 68 例,按发病至采血时间间隔分为 3 h 以内和 3-6 h 两组,另收集经冠状动脉造影排除 ACS 的患者 40 例作为对照组。分别检测血清 sLox-1、肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、肌红蛋白(myobin, Myo)水平。对各指标单独及“sLox-1+cTnI”和“Myo+cTnI”联合检测诊断 ACS 的诊断性能进行评价。结果 ACS 患者在发病 3 h 以内和发病 3-6 h 的血清 sLox-1、cTnI 和 Myo 水平均高于对照组,且差异均有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ )。发病 3 h 内血清 sLox-1 诊断 ACS 的曲线下面积为 0.951,敏感性(82.8%)、特异性(95.0%)等诊断性能参数均优于 cTnI 和 Myo。发病 3 h 以内及 3-6 h “sLox-1+cTnI”联合检测的 ROC 曲线下面积分别为 0.951 和 0.971,且各诊断性能参数多优于“Myo+cTnI”联合检测。结论 血清 sLox-1 水平诊断发病早期 ACS 具有较高的敏感性和特异性,与 cTnI 联合检测时可以发挥互补作用。

**【关键词】** 可溶性凝集素样低密度脂蛋白受体-1;急性冠脉综合征;肌钙蛋白 I;肌红蛋白

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2012.03.005

## ROC curve evaluate soluble Lox-1 as a biomarker for early diagnosis of acute coronary syndrome

LI Dan<sup>1</sup>, HE Jia-yan<sup>2</sup>, LIU Chun-lei<sup>1</sup>, et al. <sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory, the PLA 306 Hospital, Beijing 100101, China <sup>2</sup>Graduate School, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical value of soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLox-1) for early diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) by using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Methods** 68 cases ACS patients confirmed by coronary angiography (CAG) in our hospital were divided into two groups according to the time interval between onset of the disease and blood collection, the within 3 h group and the 3-6 h group, respectively. 40 patients who were ruled out of ACS by CAG were collected as the control group. Serum levels of sLox-1, cardiac troponin I (cTnI) and myobin (Myo) were measured. The diagnostic performance of index alone and “sLox-1+cTnI” and “Myo+cTnI” combination for ACS were evaluated. **Results** The levels of sLox-1, cTnI and Myo in within 3 h group and 3-6 h group after onset of ACS were all higher than in control group, and the differences all had statistical significance ( $P$  all $<0.05$ ). Within 3 h after onset of ACS, the area under the ROC curve for sLox-1 was 0.951, and the diagnostic performance indexes such as sensitivity (82.8%) and specificity (95.0%) were all better than cTnI and Myo alone. Within 3 h and 3-6 h after onset of ACS, the area under the ROC curve for “sLox-1+cTnI” combination was 0.951 and 0.971 respectively, and the diagnostic performance indexes were almost better than the “Myo+cTnI” combination. **Conclusion** Serum sLox-1 has higher sensitivity and specificity for diagnosis of the early stage of ACS. Further more, when combined with cTnI, sLox-1 may show its complementary effect.

**【Key words】** Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1; Acute coronary disease; Cardiac troponin I; Myobin

心肌标志物在急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的早期诊断中具有重要地位。肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)和肌红蛋白(myobin, Myo)对心肌损伤的诊断具有较高的敏感性和特异

性,但二者在 ACS 患者发病 3 h 内的诊断效能均不理想<sup>[1]</sup>。凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1(lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, Lox-1)是氧化型低密度脂蛋白(oxidized low den-

sity lipoprotein, ox-LDL) 在动脉粥样硬化斑块细胞表面的主要受体,有研究<sup>[2]</sup>表明 Lox-1 介导了 ox-LDL 的诸多生物学作用,其代谢产物可溶性 Lox-1 (soluble Lox-1, sLox-1) 是动脉粥样硬化斑块稳定性的重要标志。近年来,国外陆续有文献<sup>[3,4]</sup>报道 sLox-1 水平在 ACS 发病早期就有显著升高。本研究分别测定发病 3 h 以内和发病 3-6 h 的 ACS 患者血清 sLox-1、cTnI、Myo 水平,并利用 Logistic 回归和受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线探讨上述心肌标志物单独及联合检测时对 ACS 的诊断价值,报告如下。

**1 资料与方法**

**1.1 临床资料** 选择 2011 年 1 月至 2012 年 6 月就诊于我院急诊部与心内科患者 108 例,男 86 例,女 22 例,平均年龄为(62.6±14.3)岁。经冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)、心肌标志物检测、12 导联心电图等检查后按照 2007 年 ACC/AHA 制定的冠心病指南的诊断标准分为两组:ACS 组 68 例,男 53 例,女 15 例,平均年龄(63.0±14.1)岁,其中发病与采血间隔时间在 3 h 内(含 3 h)者 29 例,间隔 3-6 h 者 39 例;非 ACS 组 40 例,男 33 例,女 7 例,平均年龄为(61.9±15.7)岁。对 ACS(3 h 以内)组、ACS(3-6 h)组和非 ACS 组间年龄、性别、血压、糖化血红蛋白、吸烟史、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等指标进行平衡检验,结果显示组间差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05),具有可比性。所有病例均排除急慢性肝肾功能不全、恶性肿瘤、甲状腺疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病和结缔组织病等合并症。

**1.2 仪器与试剂** Myo、cTnI 采用美国 Beckman 公

司的 ACCESS2 化学免疫发光仪及配套试剂检测。sLox-1 检测采用酶联免疫吸附法,仪器为意大利 SEAC 公司的 Alisei 全自动酶免仪,试剂盒购自美国 R&D 公司,操作均严格按照试剂盒说明书进行。

**1.3 方法** 入选病例采集肘静脉血 8 ml, 装于两管,以离心半径 13.5 cm,2800 r/min 离心 10 min,取血清分装于 EP 管。一份血清立即检测 Myo、cTnI 水平。另一份血清保存于-80 °C 冰箱,用于批量检测 sLox-1 水平,每批次检测均跟随定标和室内质控。

**1.4 统计学处理** 数据分析采用 SPSS 13.0 软件进行,各指标检测水平的比较采用秩和检验,对血清 sLox-1、cTnI、Myo 各单项指标以及“sLox-1+cTnI”和“Myo+cTnI”两种联合检测方案进行 Logistic 回归和 ROC 曲线分析,获得曲线下面积(area under curve, AUC)等诊断效能参数。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 三组间各心肌标志物的检测水平比较** 由表 1 可见,ACS 患者血清 sLox-1、cTnI 和 Myo 水平在发病 3 h 以内和发病 3-6 h 时均高于对照组,且差异均有统计学意义( $P$ 均<0.05)。

**2.2 sLox-1、cTnI 和 Myo 单独检测诊断 ACS 的诊断效能评价** ACS 发病 3 h 内血清 sLox-1 诊断 ACS 的曲线下面积为 0.951,且敏感性、特异性等诊断效能参数均优于 cTnI 和 Myo。见表 2。

**2.3 两种联合检测方案诊断 ACS 的临床诊断效能评价** “sLox-1+cTnI”联合检测在发病 3 h 内及发病 3-6 h 的 AUC 分别为 0.951 和 0.971,均高于“Myo+cTnI”联合检测的 AUC,其他各项诊断效能参数的结果也多优于“Myo+cTnI”联合检测。见表 2,表 3 及图

表 1 三组间各心肌标志物检测水平比较

| 分组         | 例数 | sLox-1 (pg/mL)     | Z 值    | cTnI (ng/mL)       | Z 值    | Myo (ng/mL)       | Z 值    |
|------------|----|--------------------|--------|--------------------|--------|-------------------|--------|
| ACS(3 h 内) | 29 | 178.0(110.0~306.0) | 6.365* | 0.040(0.030~0.205) | 4.152* | 74.9(46.9~221.1)  | 5.033* |
| ACS(3-6 h) | 39 | 169.0(109.0~258.0) | 6.443* | 0.400(0.040~2.990) | 6.560* | 344.5(61.0~621.4) | 6.668* |
| 对照组        | 40 | 43.0(32.0~67.0)    | -      | 0.005(0.003~0.030) | -      | 36.3(26.7~43.4)   | -      |

注: \*与对照组比较,  $P < 0.05$

表 2 发病 3 h 内各心肌标志物单独及联合检测诊断 ACS 的效能参数

| 检测项目        | AUC(95%CI)         | 敏感性 (%) | 特异性 (%) | 准确度 (%) | 阳性预测值 | 阴性预测值 | 阳性似然比 | 阴性似然比 | Youden 指数 |
|-------------|--------------------|---------|---------|---------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| sLox-1      | 0.951(0.905~0.997) | 82.8    | 95.0    | 88.9    | 0.943 | 0.847 | 16.56 | 0.18  | 0.778     |
| cTnI        | 0.792(0.681~0.903) | 72.4    | 77.5    | 75.0    | 0.763 | 0.737 | 3.22  | 0.36  | 0.499     |
| Myo         | 0.857(0.766~0.948) | 82.7    | 75.0    | 78.9    | 0.768 | 0.813 | 3.31  | 0.23  | 0.577     |
| sLox-1+cTnI | 0.951(0.903~0.999) | 92.5    | 82.8    | 87.7    | 0.843 | 0.917 | 5.38  | 0.09  | 0.753     |
| Myo+cTnI    | 0.907(0.840~0.974) | 82.5    | 83.2    | 82.9    | 0.831 | 0.826 | 4.91  | 0.21  | 0.657     |

表 3 发病 3-6 h 各心肌标志物单独及联合检测诊断 ACS 的效能参数

| 检测项目        | AUC(95%CI)         | 敏感性 (%) | 特异性 (%) | 准确度 (%) | 阳性预测值 | 阴性预测值 | 阳性似然比 | 阴性似然比 | Youden 指数 |
|-------------|--------------------|---------|---------|---------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| sLox-1      | 0.921(0.857~0.986) | 84.6    | 87.5    | 86.1    | 0.871 | 0.850 | 6.77  | 0.18  | 0.721     |
| cTnI        | 0.928(0.876~0.980) | 71.8    | 97.5    | 84.7    | 0.966 | 0.776 | 28.72 | 0.29  | 0.693     |
| Myo         | 0.936(0.883~0.988) | 87.1    | 85.0    | 86.1    | 0.853 | 0.869 | 5.81  | 0.15  | 0.721     |
| sLox-1+cTnI | 0.971(0.924~1.000) | 92.5    | 94.9    | 93.7    | 0.948 | 0.927 | 18.14 | 0.08  | 0.874     |
| Myo+cTnI    | 0.961(0.923~0.999) | 90.0    | 92.3    | 91.2    | 0.921 | 0.902 | 11.69 | 0.11  | 0.823     |

1、图 2。

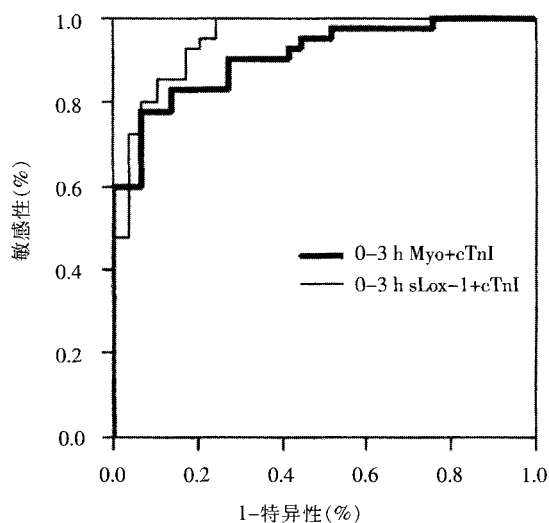


图 1 发病 3 h 内两种联合检测方案诊断 ACS 的 ROC 曲线

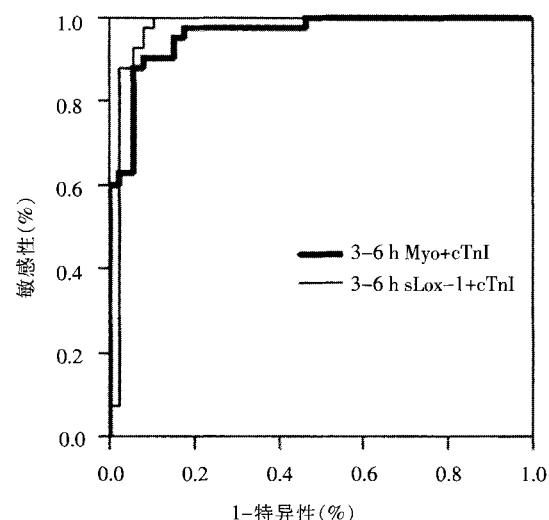


图 2 发病 3-6 h 两种联合检测方案诊断 ACS 的 ROC 曲线

### 3 讨论

心肌标志物的检测对 ACS 的早期诊断和危险分层至关重要。cTnI、Myo 及肌酸激酶同工酶均于心肌坏死后才释放入血，难以满足临床医生早期诊断 ACS 的要求<sup>[1]</sup>。近年发现 Lox-1 在不稳定的动脉粥样硬化斑块肩部高度表达，其蛋白酶切产物—sLox-1 能及时反映斑块的稳定性，在 ACS 早期（发病后

89 min)就有明显升高<sup>[5]</sup>。本文研究旨在探讨 sLox-1 在 ACS 早期诊断中的临床应用价值。

本文中，ACS(发病 3 h 内)组 sLox-1 水平明显高于对照组，与 Balin 等<sup>[6]</sup>的研究结果一致，ACS 患者 sLox-1 水平升高主要与局部氧化应激压力及炎症水平引起的斑块稳定性降低有关，而 Saito 等<sup>[7]</sup>认为局部的基质金属蛋白酶在此过程中发挥了重要作用。ACS(发病 3-6 h)组 sLox-1 水平进一步升高，但 AUC<sup>ROC</sup> 等诊断效能参数未见进一步升高；相反，cTnI 和 Myo 的诊断效能参数均明显高于发病 3 h 以内时，提示 sLox-1 水平在 ACS 发病 3 h 内的临床意义更大，此时的敏感性为 82.8%，特异性为 95.0%，阳性似然比 16.56，阴性似然比 0.18，均优于 cTnI 和 Myo。

多项指标联合检测是提高诊断试验临床价值的有效手段。本文研究通过 Logistic 回归及 ROC 曲线分析，获得“sLox-1+cTnI”联合检测诊断 ACS 的诊断效能参数。结果表明 ACS 发病 3 h 内“sLox-1+cTnI”联合检测的 AUC<sup>ROC</sup> 为 0.951，诊断 ACS 的敏感性达到 92.5%，且除特异性外，其他诊断效能参数结果均优于“Myo+cTnI”联合检测。在发病 3-6 h“sLox-1+cTnI”联合检测诊断 ACS 的表现也优于“Myo+cTnI”联合检测，此时敏感性为 92.5%，特异性为 94.9%，阳性似然比 18.14，阴性似然比 0.08。可见“sLox-1+cTnI”联合检测在发病早期诊断 ACS 方面均有良好表现，如将“sLox-1+cTnI”联合检测方案应用于临床，理论上有可能进一步提高 ACS 早期诊断的准确率。

综上，发病早期血清 sLox-1 水平用于 ACS 的辅助诊断具有重要意义，与 cTnI 进行联合检测时可以发挥互补作用，尤其在 ACS 发病 3-6 h 内，二者联合检测与单独检测相比诊断效能大大提高，且高于“cTnI+Myo”联合检测的诊断效能。更大规模的基于 sLox-1、cTnI 或其他心肌标志物联合检测对 ACS 的早期诊断乃至预后评估的临床意义有待进一步深入研究。

#### 4 参考文献

1 Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*, 2009, 361: 858-867.

2 Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Atherothrombosis and high-risk plaque. Part I: Evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 937-954.

3 Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, et al. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) as a sensitive and specific biomarker for acute coronary syndrome: Comparison with other biomarkers. *J Cardiol*, 2010, 56: 159-165.

4 Johnson JL. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2007, 5: 265-282.

5 Nobuaki Kobayashi, Noritake Hata, Noriaki Kume, et al. Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 as an Early Biomarker for ST Elevation Myocardial Infarction-Time-Dependent comparisons With Other Biomarkers. *Circ J*, 2011, 75: 1433-1439.

6 Balin M, Celik A, Kobat MA. Circulating soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are associated with proximal/middle segment of the LAD lesions in patients with stable coronary artery disease. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101: 247-253.

7 Saito A, Fujimura M, Inoue T, et al. Relationship between lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 expression and preoperative echogenic findings of vulnerable carotid plaque. *Acta Neurochir*, 2010, 152: 589-595.

(收稿日期: 2012-07-13)

(本文编辑: 陈淑莲)

## 消息

### 2012 全国临床微生物与感染免疫学术研讨会

为了交流微生物学与免疫学国内外最新研究进展及所取得的最新研究成果, 促进我国相关领域“产学研”相结合并造福民众健康。中华医学会微生物学与免疫学分会拟于 2012 年 10 月在重庆召开“2012 全国临床微生物与感染免疫学术研讨会”。届时将邀请知名专家作专题报告, 并同时举办专场“青年学术论坛”。欢迎从事相关科研、教学、医疗、疾病预防与控制、检验检疫、生物技术研发等工作的专家学者积极投稿参会交流。现将大会征文有关事宜通知如下。

#### 1 会议主题

临床微生物感染免疫及相关生物技术研究现状与展望。

#### 2 征文内容

临床微生物学与感染免疫相关基础研究、应用研究及相关产品研发的论著、研究报告、技术与方法、文献综述等。

- 1、病原微生物功能基因组学和蛋白质组学研究;
- 2、新发传染病的病原学、免疫学、流行病学、病理学及发病机理研究;
- 3、病原微生物的致病性、耐药性及医院内感染控制研究;
- 4、传染性疾病的预防、监控、诊断、防护及治疗研究;
- 5、病原微生物的遗传变异、分子生物学及检验诊断新技术、新方法研究;
- 6、现代生物技术及生物信息学在微生物学及免疫学研究中的应用;

- 7、感染免疫等相关基础研究与临床应用研究;
- 8、肿瘤免疫等相关基础研究与临床应用研究;
- 9、移植免疫及分子免疫等相关基础研究与临床应用研究;
- 10、新型生物技术药物及疫苗的相关研究;
- 11、微生物学与免疫学相关转化医学研究等。

#### 3 征文要求

- 1、投稿应未在有关杂志上公开发表, 也未在其他会议上交流, 文责自负;
- 2、来稿全文在 5000 字以内、摘要在 800 字以内, 参照中华微生物学和免疫学杂志出版格式, 采用 WORD 文本编辑, A4 纸打印;
- 3、参加青年学术论坛的稿件请最好采用英文撰写, 并届时采用英语交流;
- 4、征文截止日期至 2012 年 8 月 31 日, 来稿请注明第一作者联系电话, 邮编及电子信箱。

#### 4 投稿方式

为便于管理, 所有应征稿件请一律通过大会网站注册、投稿。本次会议网站地址: www.nccsmi.org。

#### 5 会议时间及联系方式

联系人: 张悦: 010-85158559, 李银太: 13501097751  
 传真: 010-65123754  
 会议时间: 2012-10-01 至 2012-10-31