

血清学因子联合检测对动脉粥样硬化 心血管疾病的诊断价值

张玉侠

作者单位: 221000 江苏徐州, 徐州医科大学附属第三医院检验科

通信作者: 张玉侠, Email: jfsdr120688@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.03.005

【摘要】 目的 探讨血清学因子联合检测在动脉粥样硬化心血管疾病中的诊断价值。方法 选择 2023 年 1—12 月徐州医科大学附属第三医院收治的 80 例心血管疾病患者作为研究对象, 均接受颈动脉超声检查, 其中颈动脉内膜厚度异常者纳入研究组 (51 例), 厚度正常者纳入对照组 (29 例)。采集所有患者血液样本, 检测血清同型半胱氨酸 (HCY)、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 和小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sdLDL-C) 水平。采用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析探讨心血管疾病患者动脉粥样硬化的危险因素, 建立受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 并计算 ROC 曲线下面积 (AUC), 分析各指标对动脉粥样硬化心血管疾病的预测效能。**结果** 研究组血清 hs-CRP、HCY、sdLDL-C 水平均显著高于对照组 [hs-CRP (mg/L): 7.88 ± 2.42 比 4.42 ± 1.23 ; HCY ($\mu\text{mol/L}$): 17.53 ± 5.52 比 10.66 ± 2.56 ; sdLDL-C (mmol/L): 1.36 ± 0.35 比 0.83 ± 0.22 ; 均 $P < 0.05$]。二元 Logistic 回归分析结果显示, hs-CRP、HCY、sdLDL-C 水平升高均为心血管疾病患者出现动脉粥样硬化的危险因素 [优势比 (OR) 分别为 1.935、1.348、6.412, P 值分别为 0.039、0.043、0.022]。根据 Logistic 回归分析得到预测模型方程 $y = 0.660 \times \text{hs-CRP} + 0.229 \times \text{HCY} + 4.569 \times \text{sdLDL-C} - 12.147$, 将变量数据代入, AUC 为 0.965, 约登指数、敏感度、特异度分别为 0.828、86.27%、96.55%。**结论** 血清 HCY、hs-CRP、sdLDL-C 水平升高均为心血管疾病患者出现动脉粥样硬化的危险因素, 3 项指标联合检测对动脉粥样硬化心血管疾病具有较高的诊断价值。

【关键词】 动脉粥样硬化; 小而密低密度脂蛋白胆固醇; 同型半胱氨酸; 超敏 C-反应蛋白

Diagnostic value of serological factors combined detection in atherosclerotic cardiovascular disease

Zhang Yuxia. Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu, China

Corresponding author: Zhang Yuxia, Email: jfsdr120688@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the diagnostic value of serological factors combined detection for atherosclerotic cardiovascular disease. **Methods** The 80 patients with cardiovascular disease admitted to the Third Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January to December 2023 were selected as research objects, and received carotid artery ultrasonography. The patients with abnormal carotid intima thickness were included in study group (51 cases) and those with normal carotid intima thickness were included in control group (29 cases). Blood samples were collected and the serum levels of homocysteine (HCY), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and small and dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) were measured. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to explore the risk factors of atherosclerosis in cardiovascular disease. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was established, area under ROC curve (AUC) was calculated, and the predictive efficacy of each index on atherosclerotic cardiovascular disease was analyzed. **Results** The levels of hs-CRP, HCY and sdLDL-C in study group were higher than those in control group [hs-CRP (mg/L): 7.88 ± 2.42 vs. 4.42 ± 1.23 ; HCY ($\mu\text{mol/L}$): 17.53 ± 5.52 vs. 10.66 ± 2.56 ; sdLDL-C (mmol/L): 1.36 ± 0.35 vs. 0.83 ± 0.22 ; all $P < 0.05$]. The results of binary Logistic regression analysis showed that the elevated levels of hs-CRP, HCY and sdLDL-C were risk factors for atherosclerosis in patients with cardiovascular disease [odds ratio (OR) were 1.935, 1.348 and 6.412, P values were 0.039, 0.043 and 0.022]. According to Logistic regression analysis, the prediction model equation was obtained: $y = 0.660 \times \text{hs-CRP} + 0.229 \times \text{HCY} + 4.569 \times \text{sdLDL-C} - 12.147$. Variable data were inserted into the equation, AUC was 0.965, and Youden index, sensitivity and specificity were 0.828, 86.27% and 96.55%. **Conclusion** The elevated levels of serum HCY, hs-CRP and sdLDL-C are all risk factors for atherosclerosis in patients with cardiovascular disease, and the combined detection of the three indexes has high diagnostic value for atherosclerotic cardiovascular disease.

【Key words】 Atherosclerosis; Small and dense low-density lipoprotein cholesterol; Homocysteine; Hypersensitive C-reactive protein

动脉粥样硬化心血管疾病是一种常见的慢性疾病,其发病率和病死率逐年上升,早期诊断和干预对预防疾病进展和减少并发症具有重要意义^[1]。然而,目前心血管疾病的早期诊断方式单一,临床上仍存在一定的局限性,因此寻找新的、更有效的诊断手段成为当前研究的热点。近年来,血清标志物检测作为疾病的早期诊断方式已被多项研究证实,尤其是在疾病诊断及病情评估方面。从动脉粥样硬化的发生机制来分析,同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是一种含硫氨基酸,可作用于血管壁造成动脉血管受损,导致炎症和管壁斑块形成,进而引起心脏血流受阻^[2-3]。超敏 C-反应蛋白(hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)是血浆中的一种 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP),其水平升高可以反映全身性炎症反应,是急性期的非特异性标志物^[4]。有研究表明,hs-CRP 水平变化与动脉斑块的稳定性密切相关^[5]。小而密低密度脂蛋白胆固醇(small and dense low-density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C)是低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的一种亚型,研究显示该物质具有更强的致动脉粥样硬化作用^[6]。因此, sdLDL-C 的检测有助于早期发现和干预动脉粥样硬化心血管疾病。

本研究选择 2023 年 1—12 月接收的 80 例心血管疾病患者作为研究对象,检测 HCY、hs-CRP、sdLDL-C 水平,通过深入研究这 3 种生物标志物联合检测在心血管疾病诊断中的应用价值,为疾病诊断和治疗提供新的思路和方法,降低心血管疾病的发病率和病死率,提高患者的生活质量,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组 选择 2023 年 1—12 月在徐州医科大学附属第三医院接受颈动脉超声检查的 80 例心血管疾病患者作为研究对象,根据《血管超声检查指南》^[7],颈动脉内膜厚度 ≥ 1.0 mm 为异常,纳入研究组(51 例);颈动脉内膜厚度 < 1.0 mm 为正常,纳入对照组(29 例)。

1.1.1 纳入标准 ① 患者经本院明确诊断为心血管疾病,符合相关的医学标准和指南;② 沟通理解能力正常,且可配合完成研究;③ 年龄 40~80 岁;④ 患者病情稳定,能够参与研究;⑤ 患者均知晓本研究内容并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ① 患有严重的并发症,会对患者

的安全或研究的准确性产生影响;② 患者存在认知功能障碍或意识障碍,无法理解和配合各项检查;③ 合并恶性肿瘤或其他严重疾病;④ 妊娠期或哺乳期女性。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理审批(审批号:2024005),所有检测均获得过受检者或家属的知情同意。

1.2 仪器与试剂 Aristo 全自动轨道式特定蛋白分析仪购自深圳市国赛生物技术有限公司, TBA-2000 FR 全自动生化分析仪购自东芝医疗系统(中国)有限公司, EPIQ5 彩色超声诊断系统购自荷兰飞利浦公司;检测试剂均为原装配套试剂。

1.3 研究方法 患者入院后均接受常规检查,记录性别、年龄、身高、体质量、合并症等,确诊为心血管疾病后接受相关治疗。采用超声仪进行颈动脉超声检查,分析患者颈动脉内膜光滑程度及斑块形成情况,并根据内膜厚度进行分组。收集患者入院时血液检测结果。

入院第 2 天清晨采集患者空腹静脉血 5 mL,使用全自动轨道式特定蛋白分析仪,采用免疫散射比浊法检测 hs-CRP;使用全自动生化分析仪,采用酶循环法检测 HCY,采用过氧化物酶法检测 sdLDL-C;使用全自动生化分析仪检测血脂指标,包括三酰甘油(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)以及 LDL-C。

1.4 统计学处理 本研究所得数据采用 SPSS 22.0 统计学软件进行处理。非等级计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。采用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析模型考察心血管疾病中动脉粥样硬化的危险因素;绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC),分析各指标对动脉粥样硬化心血管疾病的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 研究组与对照组的基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血液指标水平比较 研究组血清 hs-CRP、HCY、sdLDL-C 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 研究组与对照组的一般资料比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (例)		BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
			男性	女性	
研究组	51	53.10 ± 8.99	23	28	23.13 ± 2.36
对照组	29	54.41 ± 8.11	16	13	23.63 ± 2.02
t/χ^2 值		0.651	0.751		0.957
P 值		0.517	0.386		0.342

组别	例数 (例)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	合并症 [例 (%)]		
			高脂血症	糖尿病	高血压
研究组	51	5.18 ± 1.38	26 (50.98)	28 (54.90)	11 (21.57)
对照组	29	4.93 ± 1.25	10 (34.48)	10 (34.48)	2 (6.90)
t/χ^2 值		0.790	2.033	3.091	2.924
P 值		0.432	0.154	0.079	0.087

注: BMI 为体质质量指数

表 2 研究组与对照组血液指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
研究组	51	1.92 ± 0.72	4.77 ± 1.02	1.19 ± 0.23	3.22 ± 0.92
对照组	29	1.98 ± 0.81	4.82 ± 1.66	1.26 ± 0.35	3.47 ± 0.77
t 值		0.341	0.162	1.068	1.326
P 值		0.734	0.871	0.289	0.189

组别	例数 (例)	hs-CRP (mg/L)	HCY (μmol/L)	sdLDL-C (mmol/L)
研究组	51	7.88 ± 2.42	17.53 ± 5.52	1.36 ± 0.35
对照组	29	4.42 ± 1.23	10.66 ± 2.56	0.83 ± 0.22
t 值		7.177	6.313	7.415
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: TG 为三酰甘油, TC 为总胆固醇, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白, HCY 为同型半胱氨酸, sdLDL-C 为小而密低密度脂蛋白胆固醇

2.3 动脉粥样硬化性心血管疾病的危险因素分析
 根据单因素分析结果,将组别 (1=研究组, 2=对照组) 作为因变量,将有统计学意义的各项指标作为自变量进行赋值, hs-CRP、HCY、sdLDL-C 均为连续变量,直接纳入二元 Logistic 回归模型。结果显示, hs-CRP、HCY、sdLDL-C 水平升高均为心血管疾病患者出现动脉粥样硬化的危险因素。见表 3。

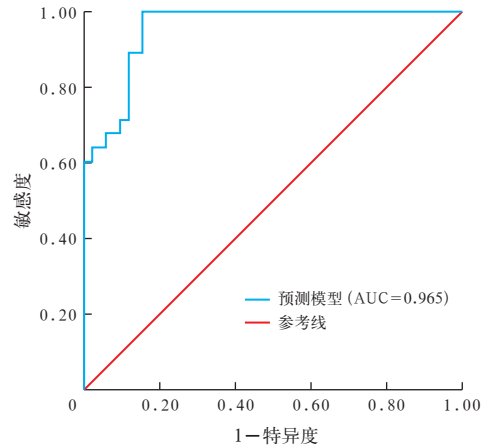
表 3 心血管疾病患者出现动脉粥样硬化的影响因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_e	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
hs-CRP	0.660	0.319	4.270	0.039	1.935	1.035 ~ 3.619
HCY	0.299	0.148	4.087	0.043	1.348	1.009 ~ 1.801
sdLDL-C	4.569	1.991	5.264	0.022	6.412	1.946 ~ 7.041
常量	-12.147	2.753	19.464	< 0.001	< 0.001	

注: hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白, HCY 为同型半胱氨酸, sdLDL-C 为小而密低密度脂蛋白胆固醇, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间, 空白代表无此项

2.4 心血管疾病患者出现动脉粥样硬化的预测模型
 根据 Logistic 回归分析结果,得到预测模型方程 $y = 0.660 \times \text{hs-CRP} + 0.229 \times \text{HCY} + 4.569 \times \text{sdLDL-C} - 12.147$,将变量数据代入得到预测模型方程。ROC 曲线分析结果显示,该模型的 AUC 为 0.965, 95% 可

信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 0.932 ~ 0.998, 截断值为 0.761, 约登指数为 0.828, 敏感度为 86.27%, 特异度为 96.55% ($P < 0.001$), 对心血管疾病患者出现动脉粥样硬化具有一定预测价值。见图 1。



注: ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积
 图 1 模型预测心血管疾病患者动脉粥样硬化的 ROC 曲线

3 讨论

动脉粥样硬化性心血管疾病作为当今社会的重大健康挑战之一,其早期准确诊断对疾病预防和治疗至关重要。近年来,由于生物标志物在心血管疾病发生发展中具有的重要作用被不断揭示,联合检测可提高诊断筛选敏感度,同时有利于提高诊断准确度,为临床治疗和预防提供有力支持。

本研究结果显示,两组患者的血脂指标和各类合并症占比的差异不大,但研究组血清 hs-CRP、HCY、sdLDL-C 水平均显著高于对照组。廖艳林等^[8]以及孙浩宁和刘健^[9]研究表明,通过抑制炎症因子 (如 hs-CRP) 的表达可以保护血管内皮细胞以及稳定动脉粥样硬化斑块。动脉粥样硬化性心脑血管疾病的病变基础是脂质代谢障碍,通常涉及脂质和复合糖类的异常沉积、纤维组织增生及钙质沉着,导致动脉壁增厚变硬、失去弹性以及血管腔狭窄^[10-11]。

发生粥样动脉硬化的心血管疾病患者 hs-CRP 水平更高,表明上述病理过程可激活体内的炎症反应,进而引发一系列的生物化学变化。二元 Logistic 回归模型分析结果显示, hs-CRP 水平升高为心血管疾病患者出现动脉粥样硬化的危险因素,表明心血管疾病在继续发展的过程中,尤其是当机体受到如创伤、炎症、感染等刺激时,动脉壁的损伤和炎症反应导致 hs-CRP 水平迅速升高,炎症的作用可能增加动脉粥样硬化的风险^[12]。HCY 是一种含硫氨基酸,在正常情况下能够被机体代谢和清除,保持较

低的水平^[13]。已有研究表明,高 HCY 水平会加快脑血栓形成,进而导致急性脑梗死,且与病情严重程度呈正相关^[14]。这表明当 HCY 水平升高时,可作用于血管壁,造成动脉血管损伤,通过多种机制损伤血管内皮细胞。还有研究显示,HCY 与 hs-CRP 水平之间存在显著相关性^[15]。表明当血管受到刺激和损伤时会促进血管平滑肌细胞增殖,对脂质代谢过程产生不利影响,从而破坏凝血和纤溶反应平衡。上述过程共同促进了动脉粥样硬化的发生发展。黄立伟等^[16]研究结果显示, sdLDL-C 表达水平与颈动脉内膜中层厚度存在正相关,即 sdLDL-C 水平升高会导致颈动脉内膜中层厚度增加。sdLDL-C 是 LDL-C 中颗粒较小、密度较大的亚组份,因其较小的颗粒更容易穿透动脉内膜,从而更容易进入血管壁导致脂质沉积。同时, sdLDL-C 与低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)受体的亲和力较低,更容易与血管壁的蛋白聚糖结合,导致其更容易滞留在血管内皮下,具有较慢的血浆清除速度。回归分析结果表明,当 sdLDL-C 水平升高时,更多的 sdLDL-C 穿透动脉内膜进入血管壁内,更容易被氧化修饰,从而触发一系列炎症反应和氧化应激反应,促进动脉粥样硬化的形成和发展^[17]。

HCY、hs-CRP 和 sdLDL-C 联合检测对心血管疾病患者动脉粥样硬化具有较高的诊断价值,表明 3 项指标联合检测可以减少动脉粥样硬化血管疾病的漏诊和误诊。赵瑞毓等^[18]研究表明,HCY、年龄、脉压差单独诊断高血压颈动脉粥样硬化的价值均较高,且三者联合检测价值最高。表明从不同机制角度出发,针对生化指标进行检测,可以提高对心血管疾病动脉粥样硬化的诊断,从而为临床决策提供有力支持。

综上所述,血清 HCY、hs-CRP、sdLDL-C 水平升高均为心血管疾病患者出现动脉粥样硬化的危险因素,3 项指标联合检测对动脉粥样硬化具有较高的预测价值,可用于临床诊疗。然而需要注意的是,联合检测 HCY、hs-CRP 和 sdLDL-C 虽然具有较高的诊断价值,但不同人群和不同疾病状态下的生物标志物水平可能存在差异,因此在实际应用中需根据具体情况进行调整和优化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

1 CREA F. Focus on vascular biology: new therapeutic targets in atherosclerosis, aortic dissection, and peripheral artery disease [J].

- Eur Heart J, 2024, 45 (4): 239–242. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae004.
- 朱芳萱, 卢锋, 李卫, 等. 联合检测同型半胱氨酸与脂蛋白 a 对高血压患者动脉粥样硬化的预测意义 [J]. 国际心血管杂志, 2023, 50 (5): 322–325. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.05.014.
 - 王彩梅, 于健, 彭鹏, 等. 高血压与高同型半胱氨酸血症的交互作用对系统性红斑狼疮患者颈动脉粥样硬化的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2023, 30 (2): 204–207. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.016.
 - 张海姣, 董静, 祝万洁, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇水平与冠心病合并 2 型糖尿病患者再发心血管事件的相关性分析 [J]. 中国心血管病研究, 2023, 21 (6): 532–537. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2023.06.009.
 - 蒋薇, 闵祖良, 刘杰杰, 等. 老年冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 TBIL、HCY、Hs-CRP、UA 水平与冠状动脉不稳定性斑块形成风险的关系 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17 (3): 304–308. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2022.03.007.
 - 闵媛婷, 吴华, 杨婕, 等. 患者血清中 sdLDL-C、hs-CRP、MMP-3 与颈动脉粥样硬化程度的相关性 [J]. 广东医学, 2022, 43 (4): 477–481. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20211245.
 - 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南 [J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 18 (11): 993–1012. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2009.11.030.
 - 廖艳林, 朱浩, 朱根源, 等. 营心宁胶囊对动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂、脂联素、炎症因子、动脉粥样硬化程度的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32 (14): 1982–1985. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2023.14.015.
 - 孙浩宁, 刘健. 他汀类药物对冠心病患者冠状动脉病变程度及临床预后的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36 (4): 392–397. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240111-00033.
 - ACHMAD H, ALMAJIDI Y Q, ADEL H, et al. The emerging crosstalk between atherosclerosis-related microRNAs and Bermuda triangle of foam cells: cholesterol influx, trafficking, and efflux [J]. Cell Signal, 2023, 106: 110632. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110632.
 - 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(基层版 2024 年)[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52 (4): 330–337. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20240102-00002.
 - FANG H Q, HUANG L, LV F Z. Dual-responsive targeted atherosclerosis therapy through a multi-effective nanoplatfrom with anti-inflammatory, lipid-regulating and autophagy [J]. Chem Eng J, 2023, 454 (P1): 2–13. DOI: 10.1016/j.cej.2022.140067.
 - 薛爱玲. AMI 患者同型半胱氨酸与 C-反应蛋白检测的临床意义 [J]. 实用检验医师杂志, 2010, 2 (1): 44–45. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2010.01.013.
 - 曲明卫, 朱兰, 刘亚萍, 等. 神经烯醇化酶、同型半胱氨酸、超敏 C-反应蛋白、血管性血友病因子水平与血栓形成致急性脑梗死的相关性分析 [J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17 (6): 360–362. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210096.
 - 谭嘉莉, 郑珊珊, 陈露诗, 等. 高同型半胱氨酸血症患者血清 HCY 表达对超敏 C 反应蛋白、尿酸等生化指标含量的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2022, 26 (2): 211–214. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2022.02.015.
 - 黄立伟, 容桂红, 秦辛玲, 等. 围绝经期女性 2 型糖尿病患者血 C 肽、小而密低密度脂蛋白胆固醇、淀粉样蛋白水平及其与颈动脉粥样硬化相关性 [J]. 临床军医杂志, 2023, 51 (6): 625–628. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.06.19.
 - 何芳, 古喆, 李辉. 股总动脉粥样硬化斑块稳定性、颈动脉内膜厚度联合血清 sdLDL-C 检测对脑卒中复发的预测效能 [J]. 山东医药, 2023, 63 (2): 85–88. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2023.02.022.
 - 赵瑞毓, 杨威, 韩红彦, 等. 老年高血压患者脉压差和同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. 微循环学杂志, 2022, 32 (2): 35–39. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2022.02.006.

(收稿日期: 2024-04-09)

(本文编辑: 邵文)