



血清sCD40L检测在评价急性冠脉综合征发病风险中的应用

CD40-CD40L信号系统广泛分布于内皮细胞、平滑肌细胞、淋巴细胞[1]及激活的血小板[2]。CD40L既可以膜结合形式存在,亦可以可溶性形式(sCD40L)存在,后者具有强生物活性[3]。激活的血小板可释放大量的sCD40L于血液中,从而触发一系列的病理生理效应[4]。有研究证实,血液中95%以上的sCD40L由激活的血小板产生[5]。血栓形成是急性冠脉综合征(ACS)发生的早期病理改变,而血小板是血栓形成的重要组成成分,因而血栓形成阶段由激活的血小板释放的sCD40L检测对研究ACS的发生发展具有重要价值。本研究旨在探讨分析sCD40L在预测ACS高风险心血管事件中的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取本院心血管内科确诊的ACS患者200例,其中男132例、女68例;平均年龄(61.5 ± 9.3)岁。随访6个月,以发生死亡及非致命性心肌梗死为试验观察终点。

1.2 标本采集

在发病72 h内空腹状态下采取研究病例前臂静脉血并分离血清, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存。

1.3 测定方法

用ELISA方法检测血清标本sCD40L及C-反应蛋白(CRP)水平;用微粒子化学发光方法测定cTnI水平。

1.4 统计学处理

用多变量逐步Cox比例-风险回归模型筛选发生ACS心血管病事件的风险因子;组间比较采用两样本均数双侧t检验;连续变量统计结果以平均数 \pm 标准差表示;所有统计均使用SAS软件, $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

按血清sCD40L水平将ACS分组后,各指标无统计学差异(表1)。对所有病例随访6个月后用多变量逐步Cox比例-风险回归模型筛选发生ACS心血管病事件(死亡或非致命性心肌梗死)的风险因子分别为sCD40L($P=0.001$)、CRP($P=0.02$)及cTnI($P=0.001$),见表2。

表 1 按血清 sCD40L 水平将 ACS 分组后的统计结果

Variable	sCD40L ≤ 5.0 μg/L	sCD40L > 5.0 μg/L	P value
No. of patients	92	108	
Male/female (%)	66.7/33.3	65.4/34.6	0.48
Age (y)	60.5 ± 9.9	62.1 ± 10.2	0.69
Risk factors (%)			
Diabetes	12.1	9.6	0.56
Hypercholesterolemia (%)	31.4	32.5	0.77
Hypertension	38.8	33.9	0.52
Current smoking	40.7	41.8	0.61
Medication (%)			
Aspirin	98.2	96.9	0.97
Heparin	99.2	98.7	0.95
Nitates	98.7	99.2	1.00
Beta-blockers	64.8	62.3	0.79

表 2 6 个月随访后发生死亡或非致命性心肌梗死的风险比率筛选结果

Tab.2 Comparison of the risk ratio for death or non-fatal myocardium infarction after 6 months of follow-up

Variable	Risk ratio (95% CI)	P value
Male	0.91 (0.68-1.39)	0.15
Age > 65 y	1.35 (0.92-1.81)	0.33
Diabetes	1.23 (0.81-1.47)	0.62
Hypercholesterolemia	0.90 (0.66-1.12)	0.57
Hypertension	1.00 (0.89-1.04)	1.00
cTnI > 0.1 μg/L	2.95 (1.77-7.28)	0.001
CRP > 10 mg/L	2.05 (1.12-3.62)	0.02
sCD40L > 5 μg/L	2.72 (1.53-5.37)	0.001

3 讨论

CD40L是一种由3个相同亚基组成的属于肿瘤坏死因子家族的跨膜性II型蛋白质，它是导致ACS血栓形成的炎性介质[2][7]。淋巴细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞及激活的血小板均可表达CD40L，但只有游离于血循环中的sCD40L才具有生物活性[3]，有研究证实血循环中95%以上的sCD40L来源于激活的血小板[5]。血栓形成是ACS的早期病理过程，血栓的重要组成成分为血小板，而血小板在激活后可大量表达释放sCD40L，因此血清sCD40L水平测定可早期反映ACS的病理生理过程，它比目前普遍用于反映心肌坏死的标志物如心肌酶、cTnI及肌红蛋白在发生时间方面要早，因此具有重要的早期诊断和预测意义。据报道，血清sCD40L水平偏高的健康成年女性发生ACS的风险明显增高[6]。目前，国内外尚无将sCD40L用于ACS的发病风险预测。本研究对已确诊的ACS进行风险评估得知，sCD40L、cTnI及CRP均是预测ACS未来高风险心血管病事件的独立危险因素。其中CRP是已知的具有普遍意义的急性时相反应蛋白；cTnI是早期反映心肌细胞坏死的标志物；sCD40L是早期反映ACS病理生理过程的生化指标。因此，在临床应用中，将三者联合起来，将会明显提高ACS的诊断和预测灵敏度。3种指标联合检测有望取代现有的心肌酶谱，成为ACS的常规临床实验室检测项目[8]。目前，由于sCD40L检测试剂盒只能靠进口，价格昂贵，sCD40L检测尚未在国内应用于临床。相信随着国产同类试剂盒的研发以及该方面研究的深入开展，该新项目将会在国内得到普及应用。sCD40L水平在ACS干预治疗过程中如何变化有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Schonbeck U, Libby P. CD40/CD154 receptor/ligand dyad[J]. Cell Mol Life Sci, 2001, 58: 4-43.
- [2] Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells[J]. Nature, 1998, 391: 591-4.
- [3] Graf D, Mullar S, Korthauer U, et al. A soluble form of TRAP (CD40 ligand) is rapidly released after T cell activation[J]. Eur J Immunol, 1995, 25: 1749-54.
- [4] Andre P, Prasad KS, Denis CV, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by beta3 integrin-dependent mechanism[J]. Nat Med, 2002, 8: 247-52.
- [5] Andre P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, et al. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease[J]. Circulation, 2002, 106: 896-9.
- [6] Schonbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in woman[J]. Circulation, 2001, 104: 2266-8.
- [7] Vishnevetsky D, Kiyamita VA, Gandhi PJ. CD40 ligand: a novel target in the fight against cardiovascular disease[J]. Ann Pharmacother, 2004, 38(9): 1500-8.
- [8] Apple FS, Wu AH, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome[J]. Clin Chem, 2005, 51(5): 810-24.