

## 血清 sCD40L 检测在评价急性冠脉综合征发病风险中的应用

徐邦牢, 贝春花, 王蓉, 雷秀霞 (广州市第一人民医院检验科, 广东 广州 510180)

**摘要:**目的 探讨分析 sCD40L 检测在评价急性冠脉综合征 (ACS) 发病风险中的意义。方法 选取经临床确诊的 ACS 患者 200 例, 随访全部病例为时 6 个月, 以发生死亡及非致命性心肌梗死为试验观察终点。在发病 72 h 内空腹状态下采取病例前臂静脉血并分离血清, 用 ELISA 方法测定血清 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。结果 200 例观察对象中 108 例血清 sCD40L 水平高于 5.0  $\mu\text{g/L}$ 。随访观察 6 个月后, 发现高水平的 sCD40L、CRP 及 cTnI 与 ACS 患者发生死亡及非致命性心肌梗死的风险显著相关 ( $P=0.001$ ,  $P=0.02$  及  $P=0.001$ )。结论 血清 sCD40L、CRP 及 cTnI 水平升高可用于独立预测 ACS 患者高风险心血管病事件。三者联合检测可明显提高诊断和预测 ACS 的灵敏度, 并有望取代现有的心肌酶检测而成为新一代心血管病诊断和风险预测的临床实验室项目。

**关键词:** 冠脉综合征; sCD40L; C-反应蛋白; cTnI; 风险因子

中图分类号: R543.3 文献标识码: A 文章编号: 1673-4254(2006)11-1656-02

## Serum sCD40L detection for risk evaluation of acute coronary syndromes

XU Bang-lao, BEI Chun-hua, WANG Rong, LEI Xi-xia

Clinical Laboratory, First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510180, China

**Abstract: Objective** To investigate the value of serum soluble CD40 ligand (sCD40L) detection in risk evaluation of acute coronary syndromes (ACS). **Methods** This study involved 200 patients with established diagnosis of ACS, with death or nonfatal myocardial infarction as the end point of observation during the 6-month-long follow-up. Blood samples were obtained from the patients within the initial 72 h of ACS onset, and the levels of sCD40L and C-reactive protein (CRP) were determined with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Cardiac troponin I (cTnI) measurement was performed using chemiluminescent immunoassay. **Results** Of the 200 patients, 108 had serum sCD40L levels higher than 5.0  $\mu\text{g/L}$ , and the levels of sCD40L, CRP and cTnI were found to significantly correlate with ACS. **Conclusion** Independent detection of serum sCD40L, CRP and cTnI can help predict the risks of ACS, and their combined measurement may increase the sensitivity of the risk prediction and provide new cardiac markers to replace the cardiac enzymes for laboratory diagnosis and risk evaluation of cardiovascular events.

**Key words:** coronary syndromes; serum soluble CD40 ligand; C-reactive protein; cardiac troponin I; risk factors

CD40-CD40L 信号系统广泛分布于内皮细胞、平滑肌细胞、淋巴细胞<sup>[1]</sup>及激活的血小板<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>。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<sup>[4]</sup>。有研究证实, 血液中 95% 以上的 sCD40L 由激活的血小板产生<sup>[5]</sup>。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部分, 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

收稿日期: 2006-01-15

基金项目: 广州市科技攻关项目 (2004Z3-E0441)

作者简介: 徐邦牢 (1968-), 男, 博士, 副主任技师, 研究方向: 心血管疾病的发病机制, 电话: 020-81048078, E-mail: xubanglao@hotmail.com

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 $\pm$ 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  $^{\circ}\text{C}$  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

Tab.1 Characteristics of participants grouped according to sCD40L level

Variable	sCD40L $\leq$ 5.0 $\mu$ g/L	sCD40L $>$ 5.0 $\mu$ g/L	P value
No. of patients	92	108	
Male/female (%)	66.7/33.3	65.4/34.6	0.48
Age (y)	60.5 $\pm$ 9.9	62.1 $\pm$ 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
Nitrates	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 $\mu$ g/L	2.95(1.77-7.28)	0.001
CRP $>$ 10 mg/L	2.05(1.12-3.62)	0.02
sCD40L $>$ 5 $\mu$ g/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 血栓形成的炎症介质<sup>[2,7]</sup>。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<sup>[3]</sup>,有研究证实血循环中 95% 以上的 sCD40L 来源于激活的血小板<sup>[5]</sup>。血栓形成是 ACS 的早期病理过程,血栓的重要组成部分为血小板,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<sup>[6]</sup>。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<sup>[8]</sup>。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] Herr 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, Muller 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 thrombolytic beta3 integrin-dependent mechanism [J]. Nat Med, 2002, 8: 247-52.
- [5] Andre P, Nannizzi-Aiminò 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 women [J]. Circulation, 2001, 104: 2266-8.
- [7] Vishnevsky D, Kiyani VA, Gandhi PJ. CD40 ligand: a novel target in the fight against cardiovascular disease [J]. Amn Pharmacoother, 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.