

急性冠状动脉综合征患者血清可溶性细胞间粘附分子 1 和妊娠相关血浆蛋白 A 的变化

朱 靖¹, 葛志明²

(1. 山东中医药大学附属第二医院心内科, 2. 山东大学齐鲁医院心内科, 山东省济南市 250001)

[关键词] 内科学; 粘附分子、妊娠相关血浆蛋白 A 与急性冠状动脉综合征的关系; 酶联免疫吸附法; 急性冠状动脉综合征; 可溶性细胞间粘附分子 1; 妊娠相关血浆蛋白 A

[摘要] 目的 观察急性冠状动脉综合征患者血清可溶性细胞间粘附分子 1、妊娠相关血浆蛋白 A 水平的变化, 结合冠状动脉造影结果探讨其临床意义。方法 用酶联免疫吸附法检测 46 例急性冠状动脉综合征患者 (其中急性心肌梗死 20 例, 不稳定型心绞痛 26 例)、22 例稳定型心绞痛患者和 20 例冠状动脉造影阴性对照者血清可溶性细胞间粘附分子 1、妊娠相关血浆蛋白 A 水平, 分析冠状动脉病变程度与可溶性细胞间粘附分子 1、妊娠相关血浆蛋白 A 浓度的关系。结果 急性冠状动脉综合征组血清可溶性细胞间粘附分子 1 和妊娠相关血浆蛋白 A 浓度较稳定型心绞痛组、对照组显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。冠状动脉造影为单支、双支、三支病变者, 其可溶性细胞间粘附分子 1、妊娠相关血浆蛋白 A 浓度依次增高。相关分析发现, 急性心肌梗死、不稳定型心绞痛患者血清可溶性细胞间粘附分子 1 浓度与妊娠相关血浆蛋白 A 浓度显著正相关 ($r = 0.737$ 和 $r = 0.758$, $P < 0.001$)。结论 急性冠状动脉综合征患者可溶性细胞间粘附分子 1、妊娠相关血浆蛋白 A 升高, 二者可能是动脉粥样斑块不稳定的标志。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Changes of the Levels of Serum Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 and Pregnancy Associated Plasma Protein A in Patients with Acute Coronary Syndrome

ZHU Jing¹, and GE Zhi-Ming²

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Shandong Chinese Medicine University; 2. Department of Cardiology, Qilu Hospital, Shandong University; Jinan 250001, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1; Pregnancy Associated Plasma Protein A; Coronary Angiography; Plaque Stability

[ABSTRACT] **Aim** To observe the changes of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) levels and to explore its clinical value combining with coronary angiography (CAG) results in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** The levels of serum sICAM-1 and PAPP-A were measured with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in 46 patients with ACS, 22 with stable angina pectoris (SAP) and 20 coronary angiography negative as controls. The results of the three groups and different numbers of diseased coronary vessels in coronary heart disease (CHD) group were analyzed. **Results** sICAM-1 in ACS group was significantly higher than that in SAP group ($P < 0.05$) and control group ($P < 0.01$), PAPP-A in ACS group was significantly higher than that in SAP group and control group ($P < 0.01$). The sICAM-1 and PAPP-A concentrations were increased in the 1-vessel disease group, the 2-vessel disease group, and the 3-vessel disease group. In patients with acute myocardial infarction (AMI) and unstable angina pectoris (UAP), there were obvious correlations between sICAM-1 and PAPP-A ($r = 0.737$, and $r = 0.758$, $P < 0.001$). **Conclusions** The levels of sICAM-1 and PAPP-A increased in ACS patients, which may reflect the instability of atherosclerotic plaques.

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的发生与斑块的稳定性和继发血栓形成密切相关^[1], 如何通过一些炎性标志物识别和预测 ACS 是目前研究的热点。可溶性细胞间粘附分子 1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1) 参与多种炎症及免疫过程, 妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy

associated plasma protein A, PAPP-A) 与 ACS 斑块的不稳定性关系密切, 二者均参与 ACS 发生的病理过程, 本研究通过测定 sICAM-1 和 PAPP-A 在不同类型冠心病人群中血清浓度的变化, 进一步探讨 ACS 临床识别和预测的炎性指标。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择行冠状动脉造影确诊的 ACS 患者 46 例, 其

[收稿日期] 2005-05-06

[修回日期] 2006-02-02

[作者简介] 朱靖, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病的诊断及治疗, E-mail 为 zhj1970@tom.com。葛志明, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病及心力衰竭的发病机制及治疗研究。

中男 29 例,女 17 例,年龄 66.3 ± 7.4 岁,其中包括不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP) 26 例,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 20 例;稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP) 患者 22 例,其中男 15 例,女 7 例,年龄 65.1 ± 6.7 岁;另选择有胸痛症状,经冠状动脉造影排除冠心病的 20 例作为对照组,其中男 12 例,女 8 例,年龄 64.2 ± 6.1 岁。三组年龄、性别、吸烟史、高血压史、糖尿病史、体质指数(body mass index, BMI) 及血脂水平均无显著性差异(ACS、SAP 患者血脂水平与对照组无显著性差异考虑与样本数较少且大多数患者服用调脂药有关)。有以下情况之一者排除本研究: 伴其它心脏病者; ④肝肾功能不全者; ④并发感染、肿瘤或免疫系统疾病; 伴脑血管疾病; 各种凝血功能异常性疾病; 妊娠期患者。

1.2 标本收集

急性冠状动脉综合征(ACS) 组入院后立即采血,对照组、SAP 组次日清晨空腹静脉抽血, 30 min 后 $1\ 600\ \text{r/min}$ 离心 5 min, $-20\ ^\circ\text{C}$ 保存待测 sICAM-1 和 PAPP-A。空腹血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高低密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、载脂蛋白 A iv、载脂蛋白 B、甘油三酯、肌酸激酶同工酶采用日立 7107A 全自动生化分析仪测定。血浆纤维蛋白原在日本 Sysmex CA-500 全自动血凝仪上测定,纤维蛋白原试剂盒购自武汉中太生物技术有限公司。

1.3 心肌梗死面积的估计

采用 Wagner 等^[12] QRS 积分系统对 20 例首次 Q 波型前壁或下壁、无束支阻滞、室内阻滞及左心室高电压的 AMI 患者进行梗死面积的估计。对除 ④ avR 以外的常规十个导联心电图的 Q 波及 R 波宽度、R/Q 及 R/S 振幅比值进行测量记分,每项只记最高分,不记重叠得分。将各项分值相加,即得一份心电图的分值,根据心电图的分值,预测梗死面积。

1.4 冠状动脉造影及判断标准

采用 Judkins 法,冠状动脉造影判断冠心病的标准为至少有一支冠状动脉内径狭窄 $\geq 50\%$ 。根据冠状动脉病变支数分组:按左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉进行分析,主要分支如对角支、边缘支归属主支统计,分为单支病变组、双支病变组和三支病变组。冠状动脉造影记分及分组:采用 Gensini 积分法^[3]评价冠状动脉造影结果。狭窄 $\leq 25\%$ 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 4 分,76%~90% 为 8 分,91%~99% 为 16 分,100% 为 32 分。根

据积分将冠心病患者分为两组:轻度狭窄组 36 例, Gensini 积分 0~30 分;重度狭窄组 32 例, Gensini 积分 > 30 分。

1.5 可溶性细胞间粘附分子 1 和妊娠相关血浆蛋白 A 的测定

采用酶联免疫吸附双抗体夹心法,试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司、德国 DRG 公司提供。sICAM-1 检测灵敏度 $15\ \text{ng/L}$,板内、板间变异系数均 $< 10\%$ 。PAPP-A 检测灵敏度 $0.19\ \text{mg/L}$,板内变异系数 $< 5\%$,板间变异系数 $< 10\%$ 。

1.6 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验,相关性分析采用直线相关分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料比较

急性冠状动脉综合征(ACS) 组白细胞总数、中性粒细胞百分数和肌酸激酶同工酶明显高于 SAP 组和对照组;ACS 组和 SAP 组血浆纤维蛋白原水平明显高于对照组,ACS 组血浆纤维蛋白原水平明显高于 SAP 组(表 1)。

表 1. 各组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	急性冠状 动脉综合征组	稳定型 心绞痛组	对照组
白细胞总数 ($\times 10^9/\text{L}$)	8.43 ± 2.55^{bc}	7.01 ± 1.82	5.99 ± 1.10
中性粒细胞	$69.7\% \pm 11.3\%^b$	$60.4\% \pm 8.5\%$	$61.4\% \pm 7.8\%$
空腹血糖 (mmol/L)	6.38 ± 2.37	5.52 ± 1.48	4.74 ± 0.97
总胆固醇 (mmol/L)	4.93 ± 1.34	5.11 ± 1.15	3.86 ± 0.94
LDLC (mmol/L)	3.01 ± 0.90	3.13 ± 0.93	2.79 ± 0.55
HDLC (mmol/L)	2.25 ± 0.47	1.26 ± 0.23	1.18 ± 0.49
载脂蛋白 A iv(g/L)	1.13 ± 0.32	1.16 ± 0.25	0.98 ± 0.48
载脂蛋白 B (g/L)	1.24 ± 0.57	1.19 ± 0.28	0.92 ± 0.31
甘油三酯 (mmol/L)	1.44 ± 0.90	1.38 ± 0.62	1.20 ± 0.54
肌酸激酶同工酶 (u/L)	75 ± 43^{bd}	15 ± 7	13 ± 6
纤维蛋白原 (g/L)	2.64 ± 1.18^{bc}	2.17 ± 0.61^a	1.61 ± 0.41

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与稳定型心绞痛组比较。

2.2 血清可溶性细胞间粘附分子 1 和妊娠相关血浆蛋白 A 水平

急性冠状动脉综合征(ACS) 组血清 sICAM-1 浓度较 SAP 组及对照组显著升高($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), SAP 组较对照组显著升高($P < 0.01$), AMI 组较 UAP 组显著升高($P < 0.01$)。ACS 组血清 PAPP-A

浓度明显高于 SAP 组和对照组 ($P < 0.01$), SAP 组与对照组间、AMI 组与 UAP 组间差异无统计学意义 (表 2)。

表 2. 血清可溶性细胞间粘附分子 1、妊娠相关血浆蛋白 A 水平 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	sICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)	PAPP-A (mg/L)
对照组	20	118.69 $\pm$ 18.03	0.98 $\pm$ 0.35
稳定型心绞痛	22	170.94 $\pm$ 35.75 ^a	1.08 $\pm$ 0.45 ^a
急性冠状动脉综合征	46	220.71 $\pm$ 56.42 ^{ab}	1.36 $\pm$ 0.31 ^{ac}
不稳定型心绞痛	26	198.27 $\pm$ 39.44	1.39 $\pm$ 0.16
急性心肌梗死	20	260.28 $\pm$ 50.75 ^d	1.53 $\pm$ 0.19

a 为 $P < 0.01$, 与对照组相比; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与稳定型心绞痛组相比; d 为 $P < 0.01$, 与不稳定型心绞痛组相比。

2.3 血清可溶性细胞间粘附分子 1 和妊娠相关血浆蛋白 A 水平与冠状动脉病变支数或狭窄程度的关系

单支、双支、三支病变组血清 sICAM-1 浓度分别为 207.36 $\pm$ 29.89 $\mu\text{g/L}$ 、262.28 $\pm$ 39.14 $\mu\text{g/L}$ 、255.41 $\pm$ 24.89 $\mu\text{g/L}$, 均明显高于对照组 ($P < 0.01$); 双支、三支病变组明显高于单支病变组 ($P < 0.05$); 双支和三支病变组间差异无统计学意义。单支、双支、三支病变组血清 PAPP-A 浓度分别为 1.26 $\pm$ 0.12 mg/L、1.48 $\pm$ 0.14 mg/L、1.51 $\pm$ 0.21 mg/L, 双支和三支病变组较单支病变组和对照组显著升高 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 双支病变组与三支病变组间、单支病变组和对照组间差异无统计学意义。

冠状动脉轻度狭窄组和重度狭窄组 sICAM-1 浓度分别为 219.15 $\pm$ 38.85 $\mu\text{g/L}$ 、239.80 $\pm$ 54.29 $\mu\text{g/L}$, PAPP-A 浓度分别为 1.38 $\pm$ 0.09 mg/L、1.41 $\pm$ 0.17 mg/L, 二者比较差异均无统计学意义。

2.4 急性心肌梗死患者梗死面积与血清可溶性细胞间粘附分子 1 和妊娠相关血浆蛋白 A 水平的关系

按 QRS 积分将 AMI 患者分为 ≤ 6 分型和 > 6 分型, 两组 sICAM-1 浓度分别为 227.11 $\pm$ 59.65 $\mu\text{g/L}$ 、243.65 $\pm$ 44.01 $\mu\text{g/L}$, PAPP-A 浓度分别为 1.39 $\pm$ 0.14 mg/L、1.44 $\pm$ 0.21 mg/L, 两组间差异均无统计学意义。

2.5 相关性分析

急性心肌梗死 (AMI) 患者血清 sICAM-1 浓度与 PAPP-A 浓度呈显著正相关 ($r = 0.737$, $P < 0.001$), sICAM-1 浓度与血浆纤维蛋白原和白细胞总数呈正相关 ($r = 0.621$, $P = 0.013$ 和 $r = 0.582$, $P = 0.023$), PAPP-A 浓度与血浆纤维蛋白原、白细胞总数呈正相

关 ($r = 0.565$, $P = 0.032$ 和 $r = 0.535$, $P = 0.041$)。UAP 患者血清 sICAM-1 浓度与 PAPP-A 浓度呈显著正相关 ($r = 0.758$, $P < 0.001$), sICAM-1 浓度与血浆纤维蛋白原、白细胞总数呈正相关 ($r = 0.438$, $P = 0.032$ 和 $r = 0.529$, $P = 0.005$), PAPP-A 浓度与血浆纤维蛋白原、白细胞总数呈正相关 ($r = 0.446$, $P = 0.020$ 和 $r = 0.541$, $P = 0.004$)。AMI 患者和 UAP 患者血清 sICAM-1 和 PAPP-A 水平与年龄、空腹血糖、血脂、肌酸激酶同工酶、冠状动脉病变血管支数无相关性。

3 讨论

细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 又称 CD54, 属于粘附分子免疫球蛋白超家族成员, 是淋巴细胞功能相关抗原 1、巨噬细胞分化抗原 1 的配体, 可引起表面含有相应配体的效应细胞活化而启动免疫反应, 促进炎症发生。当细胞活化时, ICAM-1 的表达量迅速上升, 与白细胞表面的 CD11/CD18 复合物特异性结合, 介导单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞与血管内皮细胞粘附, 促进内皮细胞损伤、血管功能障碍, 导致不稳定性斑块形成, 临床表现为 ACS。方臻飞等^[4]报道, 冠状动脉循环中 ICAM-1 的变化反映冠状动脉炎症活动程度, 参与斑块的不稳定。sICAM-1 是细胞表面的 ICAM-1 经蛋白酶裂解后脱落下的可溶性细胞外成分, 血清中 sICAM-1 浓度与血管内皮细胞上 ICAM-1 水平的变化是平行的^[5], 测定血清中 sICAM-1 可作为评价内皮细胞上 ICAM-1 的间接指标。Ikata 等^[6]研究发现外周血 sICAM-1 水平越高的患者, 其冠状动脉病变程度越严重, 提示 sICAM-1 介导的炎症反应与冠状动脉粥样硬化密切相关。本研究中 sICAM-1 浓度变化在对照组、SAP 组、UAP 组和 AMI 组, 及在单支、双支、三支冠状动脉病变组均依次呈增高趋势, 尤以在 AMI 组和 UAP 组升高明显, 说明 sICAM-1 不但与冠心病的发生有关, 而且与冠心病的进展及不良事件的产生有关。sICAM-1 浓度升高说明冠心病损伤重, 炎症范围大, 对冠心病患者的预后有一定的指导意义。

妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A) 是一种 α 球蛋白, 为结合锌的金属蛋白酶, 最早在妊娠妇女的血清中发现, 在临床上主要用于高危妊娠的监护、畸形胚胎的筛查以及胎盘的监测。近年来发现 PAPP-A 是胰岛素样生长因子 iv (insulin-like growth factor iv, IGF-iv) 特异性激活剂^[7]。在 IGF-iv 或 IGF-①存在

的条件下, PAPP-A 使 IGF-iv 和血管平滑肌细胞上的胰岛素样生长因子受体结合发生信号转导, 通过促进单核巨噬细胞摄取 LDLC, 合成分泌促炎因子和趋化因子, 增加肿瘤坏死因子 α 的表达与合成使纤维帽变薄, 使危险斑块的不稳定性增加, 甚至诱发斑块出血和斑块破裂, 发生 ACS^[8]。Bayes-Genis 等^[9]研究发现 PAPP-A 在 ACS 患者的动脉粥样硬化破溃斑块的细胞和细胞基质中表达丰富, 在稳定性斑块中不能表达。梅卫义等^[10]报道在 UAP 患者血清中, 其浓度明显高于 SAP 患者, 且其升高程度与高敏 C 反应蛋白水平有一定的相关性。提示 PAPP-A 参与了局部的炎症过程, 从而促进斑块破裂导致血栓形成。Lund 等^[11]研究认为 PAPP-A 可作为怀疑心肌梗死而肌钙蛋白阴性患者发生心肌缺血事件及血运重建的预测标记物。本研究结果发现, UAP 和 AMI 患者血清 PAPP-A 显著升高, 表明其存在于不稳定性斑块中激活的巨噬泡沫细胞中, 产生并释放金属蛋白酶到细胞外基质, 金属酶降解基质, 软化纤维帽, 使其易于破裂。UAP 是介于稳定型心绞痛与 AMI 和猝死之间的临床状态, 与 AMI 相比较, 两者均是在原有病变基础上发生冠状动脉内膜下出血、粥样硬化斑块破裂、血小板或纤维蛋白凝集、冠状动脉痉挛等, 因此 PAPP-A 在 AMI 患者与 UAP 患者之间虽有数值上的差别, 但并没有统计学意义。本研究中, 由对照组、SAP 组、UAP 组到 AMI 组, 以及冠状动脉病变支数的增多, PAPP-A 浓度变化均依次呈增高趋势, 说明 PAPP-A 可能参与冠心病的发生和发展, 其水平的高低对冠心病患者的病情判断和预后估计有意义。

本研究中, QRS 积分 ≤ 6 分组和 > 6 分组 sICAM-1、PAPP-A 水平比较无显著性差异。AMI 和 UAP 患者 sICAM-1、PAPP-A 与肌酸激酶同工酶无相关性, 表明 ACS 中 sICAM-1、PAPP-A 的升高不是心肌细胞坏死的主要作用, 冠状动脉内的炎症反应过程起着非常重要的作用。

本研究结果发现, 血清 sICAM-1、PAPP-A 在 ACS 患者中升高, 且与血浆纤维蛋白原、白细胞总数呈正相关, 与年龄、空腹血糖、血脂无相关性。白细胞与纤维蛋白原均为急性期炎症反应的主要成分, 全身及局部的炎症均可导致其升高。本研究入选标准中排除了全身性炎症等因素所致的白细胞与纤维蛋白原增高, 这与冠心病的炎症反应学说相符, 提示 sICAM-1、PAPP-A 可能与 ACS 的发生有关, 是动脉粥样硬化斑块不稳定的标志。本研究结果还发现, 冠状动脉轻度狭窄组与重度狭窄组 sICAM-1、PAPP-A 浓度

比较无明显差异, 说明 sICAM-1、PAPP-A 与冠状动脉病变程度无关。sICAM-1、PAPP-A 与 AMI 预测梗死面积无显著相关性, 表明 sICAM-1、PAPP-A 不是脂肪代谢紊乱及心肌坏死的反应物, 而是炎性细胞合成的强力刺激物和急性期的产物, 心肌损伤的程度可反映心肌梗死的范围, 但是梗死相关血管中与活性斑块相联系的炎性反映和心肌损伤程度无相关性。所以 sICAM-1、PAPP-A 反映的主要是斑块的稳定性, 在预测急性冠状动脉事件的发生, 包括心脏猝死有较大的价值, 而能否反映冠状动脉的病变严重程度, 有待进一步研究。

本研究证实, ACS 患者 PAPP-A 和 sICAM-1 浓度升高且显著正相关, 二者在 ACS 的发病机制中可能有相互作用, 若二者联合可进一步评价冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性, 识别出不稳定性斑块的患者, 早期预测 ACS 发生, 避免可能的心肌损伤, 改善预后。另外, 可开发抑制 PAPP-A 和 sICAM-1 表达及其活性的药物, 从而达到稳定动脉粥样硬化斑块的目的, 为 ACS 的治疗提供新的方向。

[参考文献]

- [1] Depre C, Wijns W, Robert AM, Renkin JP, Havaux X. Pathology of unstable plaque: correlation with the clinical severity of acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, **30** (3): 694-702
- [2] Wagner GS, Freye CJ, Palmeri ST, Roark SF, Stack NC, Ideker RE, et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating infarct size[J]. *Circulation*, 1982, **65** (2): 342-347
- [3] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, **51** (3): 606
- [4] 方臻飞, 周胜华, 胡信群, 沈向前, 祁述善. 急性冠状动脉综合征患者冠状动脉循环粘附分子的变化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (2): 215-217
- [5] Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett K, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases[J]. *Circulation*, 1997, **96**: 4 219
- [6] Ikata J, Wakatsuki T, Oishi Y, Oki T, Ito S. Leukocyte counts and concentrations of soluble adhesion molecules as predictors of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis*, 2000, **11** (6): 445-449
- [7] 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 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96** (6): 3 149-153
- [8] Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: a review of atherosclerosis and restenosis[J]. *Circ Res*, 2000, **86** (2): 125-130
- [9] Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2001, **345** (14): 1 022-029
- [10] 梅卫义, 杜志民, 胡永恒, 张辉, 李怡, 罗初凡, 等. 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[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (2): 207-209
- [11] Lund J, Qiu QP, Ilva T, Pettersson K, Voipio-Pulkki LM, Porela P, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation[J]. *Circulation*, 2003, **108** (16): 1 924-926

(此文编辑 文玉珊)