

论 著

CTA检查联合血清GRP78检测对心肌缺血性冠心病的诊断价值*

李小玲¹ 黄文荣¹ 李开成^{2,*}

1.海南西部中心医院放射科

(海南 儋州 571700)

2.上海交通大学医学院附属第九人民医院放射科(上海 200011)

【摘要】目的 探讨CT血管造影(CTA)联合葡萄糖调节蛋白78(GRP78)对心肌缺血性冠心病的诊断价值。方法 选取2020年1月至2021年12月来本院进行治疗的115例心肌缺血性冠心病患者为观察组,同时选取来本院进行健康体检的志愿者100例为对照组。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清中GRP78表达水平。以冠状动脉造影作为“金标准”,分析对比CTA扫描与GRP78单一检测和联合检测对心肌缺血性冠心病的诊断效能;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清GRP78对心肌缺血性冠心病发生的诊断价值。结果 心肌缺血性冠心病患者血清中GRP78表达水平高于对照组($P<0.05$);115例患者采用CTA扫描检查诊断为心肌缺血性冠心病患者共95例,根据血清中GRP78水平诊断心肌缺血性冠心病患者共91例,二者联合诊断心肌缺血性冠心病患者共109例;CTA联合GRP78检测诊断心肌缺血性冠心病的准确率为89.30%,敏感度为94.78%,特异性为83.00%,高于CTA单独检测或GRP78单独检测(75.81%/81.86%、82.61%/79.13%、68.00%/85.00%),Kappa值=0.783,一致性较好。结论 血清GRP78水平联合CTA扫描检测可提高心肌缺血性冠心病的诊断准确率、敏感度、特异度,具有较高的诊断价值。

【关键词】心肌缺血性冠心病;CT血管造影;葡萄糖调节蛋白78;诊断价值

【中图分类号】R541.4

【文献标识码】A

【基金项目】2020年海南省卫生健康行业科研项目(20A200034)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.06.025

Diagnostic Value of CTA Combined with Serum GRP78 Detection for Myocardial Ischemic Coronary Heart Disease*

Li Xiao-ling¹, HUANG Wen-rong¹, LI Kai-cheng^{2,*}

1.Radiology Department, Hainan Western Central Hospital, Danzhou 571700, Hainan, China

2.Radiology Department, Shanghai Nineth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 571700, China

ABSTRACT

Objective To investigate the diagnostic value of CT angiography (CTA) combined with glucose-regulated protein 78 (GRP78) in the diagnosis of myocardial ischemic coronary heart disease. **Methods** From January 2020 to December 2021, 115 patients with myocardial ischemic coronary heart disease who came to our hospital for treatment were regarded as the observation group, meantime, 100 volunteers who came to our hospital for physical examination were regarded as the control group. The expression level of GRP78 in serum was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Taking coronary angiography as the "gold standard", the diagnostic efficacy of CTA scan and GRP78 single detection and combined detection in myocardial ischemic coronary heart disease was analyzed and compared; receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of serum GRP78 for myocardial ischemic coronary heart disease. **Results** The expression level of GRP78 in serum of patients with myocardial ischemic coronary heart disease was higher than that of control group ($P<0.05$); a total of 95 patients were diagnosed with myocardial ischemic coronary heart disease by CTA scan in 115 patients, a total of 91 patients were diagnosed with myocardial ischemic coronary heart disease according to the level of serum GRP78, and a total of 109 patients with myocardial ischemic coronary heart disease were diagnosed by the combined diagnosis of the two; the accuracy of CTA combined with GRP78 detection in the diagnosis of myocardial ischemic coronary heart disease was 89.30%, the sensitivity was 94.78%, and the specificity was 83.00%, which was higher than that of CTA alone or GRP78 alone (75.81%/81.86%, 82.61%/79.13%, 68.00%/85.00%), Kappa value = 0.783, with good consistency. **Conclusion** Serum GRP78 level combined with CTA scan detection can improve the diagnostic accuracy, sensitivity and specificity of myocardial ischemic coronary heart disease, and has high diagnostic value.

Keywords: Myocardial Ischemic Coronary Heart Disease; CT Angiography; Glucose-Regulated Protein 78; Diagnostic Value

心肌缺血性冠心病又叫做缺血性心肌病,是一种由冠心病引起的严重心肌功能失常^[1]。该病起病隐匿,大多数患者在进行就诊时已经发生严重心功能障碍和心脏扩大,严重威胁患者生命安全^[2]。冠状动脉造影是诊断冠心病的“金标准”,但它属于有创操作,且费用昂贵,因此在临床应用存在局限性^[3-4]。随着影像学技术的进步以及医学水平的提高,CT血管造影(computed tomographic angiography, CTA)、心脏磁共振(CMR)、超声心电图等已成为诊断和治疗心肌缺血性冠心病的常用方法。其中CTA凭借准确性高、创伤性小等优点得到广泛应用^[5],若联合血清标志物将有助于提高对疾病的诊断准确性。葡萄糖调节蛋白78(glucose regulated protein 78, GRP78)是一种免疫球蛋白重链结合蛋白,参与内质网应激^[6]。研究表明GRP78在癌症、炎症和免疫疾病以及动脉粥样硬化等各种疾病的发展中发挥重要作用^[7]。近年研究已发现GRP78表达升高与心肌缺血性冠心病的发生密切相关^[8]。本研究旨在分析血清GRP78水平联合CTA检测对心肌缺血性冠心病的诊断价值,为提高心肌缺血性冠心病的早期诊断率和生存率提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2020年1月-2021年12月在本院进行治疗的115例心肌缺血性冠心病患者作为观察组,其中男63例,女52例,年龄48~76岁,平均(62.61±5.24)岁。同时选取来本院进行健康体检的志愿者100例作为对照组,男55例,女45例,年龄47~79岁,平均(62.36±5.35)岁,两组年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:经实验室、临床表现、影像学检查等确诊为心肌缺血性冠心病^[9];均存在心律失常、胸闷、胸痛、气短等典型心肌缺血性冠心病的症状;均接受冠状动脉造影及CTA检查;对照组既往无心肌缺血性冠心病史。排除标准:有冠状动脉搭桥手术史;造影剂过敏及肝功能严重不全者;有急性心肌梗死、心肌炎、风湿性心脏病、扩张型心脏病等患者;合并自身免疫性疾病患者;有严重心律失常的患者;精神异常或无法自控者;排除临床资料不完整者。本研究样品采集均获得受试者及家属知情且同意,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

1.2 方法

【第一作者】李小玲,女,主治医师,主要研究方向:乳腺影像诊断、心血管CTA重建技术及影像诊断。E-mail: lixiaoling1987xl@163.com

【通讯作者】李开成,男,主任医师,主要研究方向:骨肌、头颈、心血管疾病影像学诊断。E-mail: hgouy40@163.com

1.2.1 血清标本采集 观察组于入院后次日、对照组于体检当天采集5mL空腹静脉血，采用3000r/min进行4℃低温离心处理10min后，收集上层血清，于-80℃保存备用。

1.2.2 酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清GRP78水平 使用ELISA试剂盒(上海雅吉生物科技有限公司)检测血清GRP78水平，检测步骤严格按照产品说明书进行。检测步骤：于室温下，将ELISA试剂、微孔反应板静置约30 min，随后将待检血清样本加入微孔反应板，37℃孵育30 min，PBS冲洗5次，加入TMB试剂显色，37℃避光显色15min后，加入终止液终止反应，采用MA-96A型酶标仪(深圳迈瑞生物医疗有限公司)读取光密度(OD)值，根据标准曲线计算出GRP78水平。

1.2.3 CTA检查 采用64层螺旋CT扫描仪进行CTA检查。所有患者的CTA扫描取仰卧位，双脚朝向机架，扫描前需先进行碘过敏试验。扫描参数如下：管电流350 mA/s、管电压120 kV，层厚3 mm，层距1.5 mm。增强扫描前静脉注射60~80mL碘造影剂，注射速度5mL/s，扫描结束后进行后期电脑三维重建，应用专用软件对结果进行分析。结果由一名经验丰富的心脏病专家和一名放射科医生进行分析。

1.3 统计学分析 采用SPSS 22.0进行统计学分析，计量资料符合正态分布均以($\bar{x} \pm s$)表示，进行t检验；计数资料采用例(n)表示，进行卡方(χ^2)检验；利用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清中GRP78表达水平对心肌缺血性冠心病的诊断价值。一致性采用Kappa分析。 $P<0.05$ ，代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清中GRP78水平比较 心肌缺血性冠心病患者血清中GRP78表达水平高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 GRP78对心肌缺血性冠心病的诊断价值 以心肌缺血性冠心病患者血清中GRP78表达水平绘制ROC曲线，结果显示，血清GRP78诊断心肌缺血性冠心病发生的曲线下面积为0.830(95%CI: 0.773~0.878)，截断值为 >0.931 ，对应的敏感度为79.13%，特异度为85.00%。见图1。

2.3 GRP78、CTA单一诊断及联合诊断心肌缺血性冠心病的结果比较 115例心肌缺血性冠心病患者均经冠状动脉造影确诊。115例患者在接受CTA扫描检查诊断后，确诊为心肌缺血性冠心病患者共计95例，根据GRP78检出心肌缺血性冠心病患者91例。其中CTA联合GRP78检查的阳性例数最高，单项检查中CTA检查的阳性例数最高。见表2。

2.4 GRP78、CTA单一诊断及联合诊断心肌缺血性冠心病的诊断效能 CTA联合GRP78检测诊断心肌缺血性冠心病的准确率为89.30%，敏感度为94.78%，特异性为83.00%，高于CTA检测和GRP78检测，Kappa值=0.783，一致性较好。各检查方式诊断效能见表3。

表1 两组血清中GRP78表达水平比较		
组别	例数(n)	GRP78(ng/mL)
观察组	115	1.85±0.59
对照组	100	0.66±0.18
t值	-	18.177
P值	-	<0.05

表2 GRP78、CTA单一诊断及联合诊断心肌缺血性冠心病的结果比较			
不同检测方法	冠状动脉造影结果		合计
	阳性(n=115)	阴性(n=100)	
CTA	阳性	95	32
	阴性	20	68
GRP78	阳性	91	15
	阴性	24	85
联合检测	阳性	109	17
	阴性	6	83
合计	115	100	215

表3 GRP78、CTA单一诊断及联合诊断心肌缺血性冠心病的诊断效能						
指标	准确率(%)	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	Kappa值
CTA	75.81	82.61	68.00	74.80	77.27	0.510
GRP78	81.86	79.13	85.00	85.85	44.97	0.260
联合诊断	89.30	94.78	83.00	86.51	93.26	0.783

注：准确度=(真阳性数+真阴性数)/总例数×100%；敏感度=真阳性数/(真阳性数+假阴性数)×100%；特异度=真阴性数/(真阴性数+假阳性数)×100%。

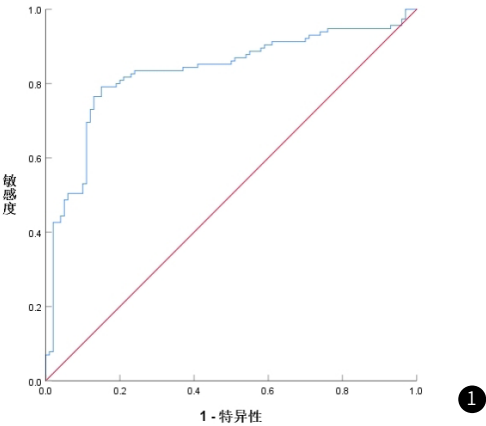


图1 血清GRP78诊断心肌缺血性冠心病发生的ROC曲线

3 讨论

心肌缺血性冠心病主要是由心肌硬化或者是心肌纤维化引起的心肌供血长期不足。临床特点是心脏逐渐扩大，发生心律失常和心力衰竭，严重者甚至会发生猝死^[10]。近年来，随着人们生活习惯及饮食结构的变化，发病率逐年增加且趋于年轻化^[11]。

目前，CTA也是诊断心肌缺血性冠心病的常用影像学检查手段。为了提高其临床诊断的准确性，往往会联合其他指标共同检测^[12]。在本研究中，115例患者在接受CTA扫描检查诊断后，确诊为心肌缺血性冠心病患者共计95例，准确率为75.81%，敏感度为82.61%，特异度为68.00%，结果显示CTA扫描诊断心肌缺血性冠心病患者比较容易容易出现假阳性或假阴性，可能受患者心率、心脏搏动、对比剂、血管壁钙化等多种因素影响^[13]，临床可以与血清学指标检测联合应用，能有效提高疾病诊断准确率和质量。

GRP78也称为BiP和SPA5，主要定位于内质网(ER)，有越来越多的研究表明GRP78在异常病理条件及正常生理条件下的心脏中发挥重要作用^[14]。研究显示冠状动脉阻塞、粥样硬化等导致的心肌组织缺血可以引发内质网应激，恰当的内质网应激可以保护心肌细胞，而长期且较严重的内质网应激会促进心肌细胞的凋亡并加重组织损伤^[15]。GRP78作为内质网重要的分子伴侣，其高表达可破坏内质网的稳定，导致内质网应激^[16]，因此推测GRP78在心肌缺血性冠心病中发挥重要作用。已有研究表明GRP78在心力衰竭的大鼠模型中表达增加，参与心力衰竭的发生^[17]。刘晨等^[18]研究也表明GRP78在心肌梗死患者血清中异常高表达，其表达与患者心功能密切相关。在本研究中，心肌缺血性冠心病患者血清中GRP78表达水平升高，表明GRP78与心肌缺

性冠心病的发生、发展过程密切相关，可能是因为GRP78是内质网应激的标志蛋白，一旦机体处于内质网应激状态，GRP78过度表达进一步促进心肌细胞凋亡^[19]；ROC曲线结果显示，血清GRP78水平可在一定程度作为诊断心肌缺血性冠心病发生的潜在标志物，特异度和准确率均高于CTA检测，敏感度低于CTA检测，但依然存在假阳性和假阴性。进一步研究显示，CTA联合GRP78检测诊断心肌缺血性冠心病的准确率为89.30%，敏感度为94.78%，特异性为83.00%，高于CTA单独检测或GRP78单独检测(75.81%/81.86%、82.61%/79.13%、68.00%/85.00%)，Kappa值=0.783，一致性较好。结果表明，二者联合检测对心肌缺血性冠心病的诊断具有准确率高、敏感度高，特异度高等优点，可以提高心肌缺血性冠心病的检出率，为早期诊断治疗心肌缺血性冠心病提供重要参考依据。

综上所述,采用CTA扫描联合血清GRP78检测对临床心肌缺血性冠心病患者的早期诊断和治疗具有重要价值。但本研究上仍存在不足之处,纳入样本量较少,实验设计较为简单,有待进一步的深入探讨,为临床诊断心肌缺血性冠心病的发生提供更可靠的依据。

参考文献

- [1] 白建良, 牛金亮. SPECT和MRI诊断冠心病心肌缺血的临床价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(12): 51-53+73+2.
- [2] 刘铁红, 董琳琳, 高阿妮, 等. 缺血性心脏病患者血清DKK3、Gal-3表达水平及与室室重构的关系[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(2): 59-62+72.
- [3] 马红丽, 任玉菊, 许磊, 等. 动态心电图、超声及CTA对不同严重程度冠状动脉病变的诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(5): 119-122.
- [4] 闫慧敏, 郭洋洋. 冠心病患者冠状动脉易损斑块形成的危险因素及CT的诊断价值分析[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(7): 50-52.
- [5] 余竹萍, 熊俊峰, 汪子平, 等. 冠状动脉CT血管成像定量斑块参数评估冠心病心肌缺

血性损伤的价值[J]. 心电与循环, 2021, 40(5): 492-495+500

- [6] Zhang G, Wang X, Bi X, Xie al. GRP78 (Glucose-Regulated Protein of 78 kDa) Promotes Cardiomyocyte Growth Through Activation of GATA4 (GATA-Binding Protein 4) [J]. Hypertension, 2019, 73 (2): 390-398.
- [7] Van Krieken R, Mehta N, Wang T, et al. Cell surface expression of 78-kDa glucose-regulated protein (GRP78) mediates diabetic nephropathy [J]. J Biol Chem, 2019, 294 (19): 7755-7768.
- [8] 陈少青, 万全, 白婷婷, 等. 缺血性心脏病大鼠心肌细胞自噬在心肌重塑中的作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35 (5): 396-399+482.
- [9] 王欣. 心脏病诊治进展 缺血性心脏病 [J]. 山东医药, 2000, 1 (9): 40-41.
- [10] 任智军. 缺血性心脏病的超声心动图特点及诊断价值分析 [J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4 (7): 122-123.
- [11] 张艳丽. 不同诊断方法在心肌缺血性冠心病中的应用 [J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10 (3): 37-39.
- [12] 黎子锋, 曾红辉, 张浩等. 冠脉CTA与CAG的临床应用对比研究 [J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28 (2): 41-43.
- [13] 周丹丹, 李华侨, 任诗君. CTA与心脏磁共振成像对冠心病的诊断价值 [J]. 医学影像学杂志, 2022, 32 (5): 769-773.
- [14] Mazaki Y, Higashi T, Onodera Y, et al. Endothelin type B receptor interacts with the 78-kDa glucose-regulated protein [J]. FEBS Lett. 2019, 593 (6): 644-651.
- [15] Xu Y, Wu L, Chen A, et al. Protective Effects of Olive Leaf Extract on Acrolein-Exacerbated Myocardial Infarction via an Endoplasmic Reticulum Stress Pathway [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (2): 1-17.
- [16] 陈延庭, 王睿雯, 梁桂林, 等. 血清葡萄糖调节蛋白78联合肺血管阻力指数对急性肺损伤患者预后的评估价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32 (5): 26-31.
- [17] Liao Y, Chen K, Dong X, et al. Berberine inhibits cardiac remodeling of heart failure after myocardial infarction by reducing myocardial cell apoptosis in rats [J]. Exp Ther Med. 2018, 16 (3): 2499-2505.
- [18] 刘晨, 程国杰, 甘榕榕. 急性心肌梗死患者血清GRP78、mir-335表达与心功能关系 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13 (12): 1483-1486.
- [19] 王建营, 李晶, 于飞, 等. 白芨多糖对心肌梗死大鼠PI3K/AKT/GRP78信号通路及心肌细胞内质网应激激活的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42 (1): 108-112.

(收稿日期: 2022-09-25)

(校对编辑：谢诗婷)

(上接第71页)

充填,从而使肺组织密度增高,此时提示病程处于早期。当肺炎炎症表现磨玻璃影内伴实变或呈斑片状高密度影,病理^[12-13]基础为肺泡内渗出液增多,提示病程处于进展期。间质性改变:主要表现为小叶内间质及小叶间隔增厚,病理基础可能为间质炎症增厚、水肿所致。肺外表现:本组病例较少出现胸腔积液,与既往研究报道相似^[6-7]。有28例患者出现少量心包积液,有报道^[8,9]指出新冠病毒可以^[12-13]引起心包积液、心肌炎等改变,本组病例未出现相关临床症状,其临床意义有待观察。本组病例另有11例患者可见脾脏局部增大,其中1例治疗后复查可见明显好转,提示脾脏增大为新冠病毒所致。姚小红及丁彦青等的报道显示^[10-11],尸检报告中脾脏体积明显缩小,淋巴细胞数量明显减少,并见变性、坏死及出血,原因可能为病毒的直接攻击和间接免疫损伤所致,本组病例脾脏局部体积增大,可能为疾病处于早期的表现。

综上所述，新型冠状病毒奥密克戎变异株在人群中普遍易感，以青少年多见，感染后可累及身体多个系统，临床症状普遍较轻或无症状，实验室检查以C反应蛋白升高和淋巴细胞比率降低多见。肺内改变少见，主要见于老年人等抵抗力较差的人群。当肺内病变以磨玻璃影为主时，临床症状轻，仅表现为低热或轻度咳嗽等，当肺内出现实变影等进展期表现时，病变范围一般也局限于胸膜下及肺的外带，临床症状与影像表现不匹配，说明奥密克戎变异株毒力减弱。因此，对于青少年奥密克戎变异株感染者，由于当前疫苗接种率高，若患者无临床症状或临床症状轻，可不行CT或减少CT检查，对于老年患者，特别是合并有基础病变或未接种疫苗者，若有临床症状，应尽早接受CT检查，这对疾病的检出及病情进展评估等具有重要价值。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒诊疗方案(试行第九版) <http://www.gov.cn/>

[zhengce/zhengceku/2022-03/15/content_5679257.htm](http://zhengce.zhengceku.com/2022-03/15/content_5679257.htm)

- [2] World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Cited date December 9, 2021.
- [3] Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A. Omicron (B.1.1.529) - variant of concern - molecular profile and epidemiology: a mini review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Dec; 25 (24): 8019-8022.
- [4] Meo SA, Meo AS, Al-Jassir FF, et al. Omicron SARS-CoV-2 new variant: global prevalence and biological and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Dec; 25 (24): 8012-8018.
- [5] 余成成, 瞿静, 张烈光, 等. 广州地区新型冠状病毒肺炎的高分辨率CT表现与临床特点[J]. 中华放射学杂志, 2020 (04): 314-315-316-317.
- [6] 陆雪芳, 龚威, 王莉, 等. 新型冠状病毒肺炎初诊临床特征及高分辨率CT影像表现[J]. 中华放射学杂志, 2020 (04): 296-297-298-299.
- [7] 赵张平, 朱永高, 杨燕, 等. 新冠肺炎初诊影像学表现与特征浅析[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28 (5): 4.
- [8] Wang H, Li R, Zhou Z, et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021 Feb 25; 23 (1): 14.
- [9] Moody WE, Mahmoud-Elsayed HM, Senior J, et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19, According to Race. *CJIC Open*. 2021 Jan; 3 (1): 91-100.
- [10] 姚小红, 李廷源, 何志承, 等. 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 三例遗体多部位穿刺组织病理学研究[J]. 中华病理学杂志, 2020 (05): 411-412-413-414-415-416-417.
- [11] 丁彦青, 卞修武, 对《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》病理变化的解读[J]. 中华病理学杂志, 2020 (5): 397-398-399.
- [12] 陈杰, 郭永强, 邓满红, 等. 新型冠状病毒肺炎的早期CT表现及其临床价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (1): 58-59, 70.
- [13] 郭鹭鑫, 康江河, 蔡小萍, 等. 大矩阵超高分辨CT结合iDose⁴算法筛查新型冠状病毒肺炎技术探讨[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28 (5): 21-23, 30.
- [14] 曾显荣, 弋春燕, 罗益贤, 等. CT检查在新型冠状病毒肺炎筛查中的诊断效能及诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (3): 32-35.
- [15] 郭鹭鑫, 康江河, 蔡小萍, 等. 大矩阵超高分辨CT结合iDose⁴算法筛查新型冠状病毒肺炎技术探讨[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28 (5): 21-23, 30.

(收稿日期: 2022-08-25)

(校对编辑：谢诗婷)