

文章编号 1006-8147(2015)03-0189-04

论 著

血清胱抑素 C 在急性冠脉综合征中的预测价值

李文军,刘相丽,孙丽丽,李广平

(天津医科大学第二医院心脏科,天津 300211)

摘要 目的:探讨血清胱抑素 C(Cys C)水平在急性冠脉综合征(ACS)中的预测价值。方法:选取 132 例行冠状动脉造影检查及治疗的 ACS 患者[不稳定型心绞痛(UA)组 42 例,非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)组 46 例,ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)组 44 例],同期选取 41 名冠状动脉造影检查阴性者作为对照组。收集并分析一般临床资料并检测 Cys C,计算 Gensini 积分。结果:(1)各组间 Cys C 水平比较,差异有统计学意义($F=52.732, P<0.001$)。(2)UA 及 NSTEMI 患者 Cys C 水平与冠脉 Gensini 积分呈正相关。(3)多因素 Logistic 回归分析显示,高龄、吸烟史、Cys C 水平升高,高密度脂蛋白水平降低是 ACS 的影响因素。结论:Cys C 水平升高是 ACS 的危险因素,检测 Cys C 对冠脉病变狭窄程度的判断有指导意义。

关键词 冠心病;急性冠脉综合征;血清胱抑素 C;Gensini 评分

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

Prediction value of plasma cystatin C level in patients with acute coronary syndrome

LI Wen-jun, LIU Xiang-li, SUN Li-li, LI Guang-ping

(Department of Cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To investigate the predictive capability of cystatin C (Cys C) among patients with acute coronary syndrome(ACS).

Methods: A total of 132 subjects with ACS examined by coronary angiography (CAG) were consecutively enrolled and further divided into unstable angina (UA, $n=42$), non-ST segment elevated myocardial infarction (NSTEMI, $n=46$) and ST segment elevated myocardial infarction (STEMI, $n=44$). Forty-one subjects whose CAG results were negative were enrolled in case-control group. The clinical data were collected during hospitalization and Cys C was measured as well. All Gensini scores were evaluated. **Results:** (1) Statistical differences were found in Cys C levels in each group ($F=52.732, P<0.001$). (2) Positive correlation was detected between Cys C and Gensini score in UA and NSTEMI patients. (3) Logistic regression analysis showed that the factors affecting ACS were enhanced Cys C, smoking, advanced age and decreased high-density lipoprotein cholesterol. **Conclusion:** The level of serum Cys C is correlated with the degree of severity in ACS, and it is a risk factor for ACS.

Key words coronary disease; acute coronary syndrome; cystatin C; Gensini score

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是在不稳定的冠状动脉粥样硬化斑块破裂基础上,继发完全或者不完全闭塞性血栓形成的一组临床综合征,由于其发病急、病死率高,属于冠心病的急危重症。血清胱抑素 C(Cystatin C, Cys C)是人体内所有有核细胞都能恒定产生的一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,其可能通过炎症、抑制酶原等机制参与动脉粥样硬化过程,可以通过促进冠状动脉粥样硬化参与冠心病的发生与进展^[1]。本文旨在通过观察冠心病患者 Cys C 水平与 ACS 的相关关系,评估其在 ACS 分型及冠脉病变严重程度的预测作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2013 年 11 月-2014 年 4 月于天津医科大学第二医院心脏科行冠状动脉造影检查及治疗的 ACS 患者 132 例。排除标准:瓣膜型

心脏病、恶性肿瘤、主动脉疾病、结缔组织病、感染性疾病、肝功能不全、肾功能不全 [$eGFR<60\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$],结合心电图、心肌酶学及冠状动脉造影等检查结果,参照 ACCF/AHA 的 2012ACS 诊断标准^[2],分为不稳定型心绞痛组(UA, 42 例)、非 ST 段抬高型心肌梗死组(NSTEMI, 46 例)、ST 段抬高型心肌梗死组(STEMI, 44 例);另选取 41 例冠状动脉造影检查结果阴性(任何心外膜血管直径狭窄 $<50\%$)者作为对照组。年龄平均为(63.7 ± 10.5)岁。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集及检测方法 记录所有入选患者性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、高血压、糖尿病史,完善总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血清肌酐(serum creatinine, Cr)、血尿素氮(blood urea

作者简介 李文军(1988-),男,硕士在读,研究方向:心血管内科;

通信作者:刘相丽, E-mail: liuxl98@163.com。

nitrogen,BUN)、尿酸(uric acid,Ua)等生化检测,采用校正后简化MDRD方程计算肾小球滤过率 $eGFR=175\times\text{血肌酐}^{-1.234}\times\text{年龄}^{-0.179}\times(\text{女性}\times0.79)$ 。空腹12 h后的肘静脉血5 mL,由生化科以免疫比浊法完成Cys C检测,所有检测由Mindray 2000全自动生化分析仪完成,试剂盒由北京九强生物技术股份有限公司提供。

1.2.2 冠状动脉造影检查 以Seldinger法穿刺左侧桡动脉或右侧股动脉选择左右冠状动脉分别行动脉造影,选择常用投照体位:正位、左右侧位、左右前斜位、头位、足位、右前斜+头位、左前斜+头位、右前斜+足位、左前斜+足位,充分暴露左主干、前降支、回旋支、右冠状动脉。造影结果由我院心内科2名以上

有经验的介入医生共同分析并完成Gensini积分。

1.3 统计学方法 应用SPSS 17.0统计软件分析,计量资料正态分布采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以例数和百分数表示,计量资料多组间比较用方差分析,计数资料的显著性检验用 χ^2 检验,相关性分析若满足正态分布用Pearson相关分析,不满足正态分布则用Spearman相关关系,多因素分析用二元Logistic回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料比较 年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟史、HDL-C、Ua、BUN在4组患者之间差异有统计学意义($P<0.05$),BMI、TC、LDL-C、Cr、eGFR差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 4组间一般资料比较

Tab 1 Baseline clinical characteristics of four groups

组别	n	年龄/岁	男性/n(%)	糖尿病/n(%)	高血压/n(%)	吸烟/n(%)	BMI/(kg/m ²)	TC/(mmol/L)
对照组	41	60.95±7.78	10(24)	8(19)	21(51)	5(12)	23.83±1.78	1.18±0.24
UA组	42	67.07±8.18	24(57)	15(35)	21(50)	20(48)	24.44±3.53	1.06±0.23
NSTEMI组	46	65.00±12.09	31(67)	19(41)	30(65)	27(59)	23.91±2.04	0.95±0.23
STEMI组	44	62.45±11.93	32(73)	8(18)	29(66)	26(59)	24.48±2.65	1.01±0.21
F或 χ^2		2.92	26.94	9.03	10.64	24.95	0.76	1.263
P		0.036	<0.001	0.028	0.014	<0.001	0.518	0.289

组别	n	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	Cr/(μmol/L)	BUN/(mmol/L)	Ua/(μmol/L)	eGFR/(μmol/L)
对照组	41	3.01±0.58	1.18±0.24	62.00±13.26	5.71±1.74	271.40±67.50	114.70±29.00
UA组	42	3.02±1.19	1.06±0.23	64.50±18.27	6.14±1.46	329.30±92.40	103.70±33.10
NSTEMI组	46	3.12±1.18	0.95±0.23	67.60±18.31	5.99±1.42	316.90±86.30	102.80±34.30
STEMI组	44	2.94±0.86	1.01±0.21	67.20±13.75	5.74±1.44	306.20±66.70	106.30±46.10
F或 χ^2		0.602	7.678	1.43	3.51	4.061	1.51
P		0.615	<0.001	0.154	0.017	0.007	0.124

2.2 Cys C水平比较 各组间Cys C水平比较采用方差分析,各组间比较差异有统计学意义($F=52.732, P<0.001$),其中NSTEMI高于UA组,UA组高于对照组,STEMI组低于对照组,见表2。

表2 各组间Cys C水平比较

Tab 2 Cystatin C of each groups

项目	对照组 (n=41)	UA组 (n=42)	NSTEMI组 (n=46)	STEMI组 (n=44)	F	P
Cys C/(mg/L)	0.95±0.13	1.12±0.15 ^a	1.33±0.23 ^b	0.87±0.18 ^c	52.732	<0.001

a:UA组与对照组、STEMI组比较, $P<0.001$;b:NSTEMI组与UA组、对照组、STEMI组比较, $P<0.001$;c:STEMI与对照组比较, $P=0.031$

2.3 发生急性冠脉综合征的影响因素分析 将有统计学意义的变量纳入多因素Logistic回归模型,结果显示高龄、吸烟史、Cys C水平升高、HDL-C水平降低是急性冠脉综合征的影响因素,见表3。

表3 急性冠脉综合征的影响因素

Tab 3 The affecting factors of ACS

项目	B	S.E.	Wald χ^2	Sig.	OR	OR95%CI
年龄	0.094	0.034	7.803	0.005	1.099	1.029~1.174
吸烟史	2.172	0.741	8.604	0.003	8.778	2.056~37.473
HDL-C	-3.098	1.247	6.176	0.013	0.045	0.004~0.52
Cys C	3.985	1.413	7.955	0.005	53.784	3.373~857.586
Constant	-20.68	9.578	4.66	0.031	0	

2.4 Cys C与Gensini积分相关关系 分别绘制UA组、NSTEMI组及STEMI组Cys C水平与Gensini积分的散点图(图1~3),并做直线相关分析显示,UA组 $r=0.677$ ($P<0.001$),NSTEMI组 $r=0.760$ ($P<0.001$),STEMI组 $r=-0.023$ ($P=0.883$),说明UA及NSTEMI组患者与Gensini总积分呈正相关,但是STEMI组Cys C水平与Gensini评分相关关系较差。

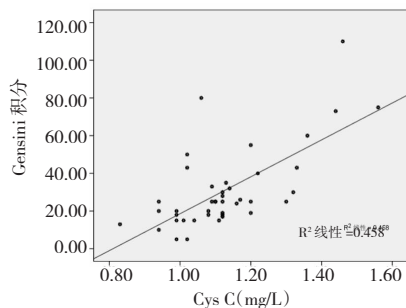


图1 UA组Cys C与Gensini积分散点图

Fig 1 The scatter diagram about Cys C and Gensini score of UA sample

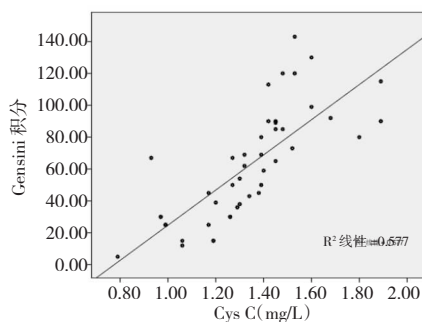


图2 NSTEMI组Cys C与Gensini积分散点图

Fig 2 The scatter diagram about Cys C and Gensini score of NSTEMI sample

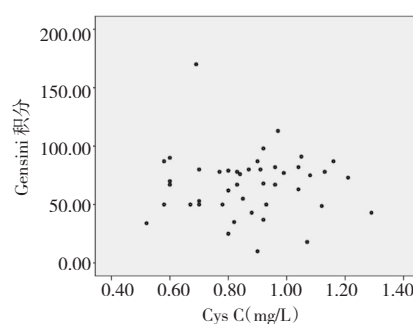


图3 STEMI组Cys C与Gensini积分散点图

Fig 3 The scatter diagram about Cys C and Gensini score of STEMI sample

3 讨论

有研究认为Cys C是评估早期肾损害的敏感指标之一^[3],探讨Cys C与ACS的相关关系的研究较少,且与ACS各个分型相关关系尚不清楚。本项试验中各组样本eGFR均大于60 mL/(min·1.73 m²),各组间eGFR水平无明显差异($P=0.124$),因此,排除了各组患者因肾功能不同而导致的Cys C水平之间的差异。

ACS以冠状动脉粥样硬化为基础而发生发展,涉及多种机制,包括细胞外基质的降解和细胞壁的重构等病理生理过程。Cys C作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,由于其能在所有有核细胞中恒定、连续的表达与转录,发挥着调节半胱氨酸蛋白酶活性的作用,目前发现其对组织蛋白酶B抑制作用最强,Cys C参与细胞外基质的产生和降解的动态平衡,在细胞内肽类和蛋白质的代谢中起重要作用^[4]。冠状动脉血管壁的稳态需要血管壁蛋白酶与半胱氨酸蛋白酶相互抑制来维持。动脉粥样硬化进程中血管壁蛋白酶的表达活跃,为达到蛋白酶及其抑制剂的平衡,Cys C的表达同样会上调^[5]。研究显示炎症在冠状动脉粥样硬化的发生及其发展过程中发挥着重要作用,Cys C及其降解产物通过影响粒细胞的吞噬及趋化作用参与调解炎症反应,Cys C表达上调通过加重冠状动脉血管壁的炎症反应来加速粥样硬化进程^[6-7]。此被认为是Cys C参与急性冠脉综合征发生及发展的机制。本研究将ACS患者分为UA、NSTEMI及STEMI 3组,比较他们之间及与正常对照组之间的血清Cys C水平,得出冠状动脉粥样硬化程度较重的UA患者与NSTEMI患者Cys C水平较对照组病变人群升高,差异有统计学意义。本项试验结果可以用以上机制解释,即拥有较高水平的Cys C人群,相较于低水平Cys C人群,冠状动脉粥样硬化进程加快,加速了ACS的发病,与既往

文献报道^[8-9]结果相似。但本项试验在ACS的分型上较以往报道不同,不同分组之间血清Cys C水平之间的差距,显示了Cys C作为冠心病预测因子的研究价值。

Taglieri等^[10]研究发现,STEMI患者急性期Cys C水平较NSTE-ACS患者及正常人下降,并推测急性期Cys C水平的降低可能与STEMI病程进展过程中的负向急性期反应有关。有专家指出^[11],在STEMI患者发病的急性期,完全闭塞的冠状动脉导致大量的心肌细胞坏死及损伤,其释放的溶酶体硫基蛋白酶与Cys C结合,造成Cys C浓度的下降,并指出Cys C水平可能随STEMI病程进展逐渐恢复正常,具体机制有待进一步研究。本项试验中STEMI组患者ACS水平低于对照组及NSTE-ACS患者,差异有统计学意义,血清Cys C均于STEMI发病早期检测所得,此或为Cys C水平较低原因。因Cys C水平下降程度可能与坏死的心肌数量有关,Cys C在STEMI患者病情发展及预后中的预测作用有进一步研究的价值。

由于Gensini积分系统可以定量探讨冠状动脉的病变严重程度与多种危险因素的关系,因此本项研究采用Gensini积分系统评估冠状动脉的病变严重程度与Cys C水平的关系。NSTE-ACS患者Cys C水平与冠脉Gensini积分存在正相关关系,支持了Cys C水平同冠状动脉粥样硬化严重程度存在正相关关系,说明Cys C水平可以预测冠状动脉病变复杂及狭窄程度。国内的一些研究^[12-13]通过评估冠心病患者中两者之间的关系,也得出相同的结论,但并未将急性冠脉综合征分型进行探讨。在本项试验中STEMI组患者Cys C水平与冠脉Gensini积分之间不存在直线相关关系,与既往文献报道结论相同^[14],可能与STEMI患者发病早期Cys C水平下降有关。

本项试验所入选患者中,将正常人群与ACS患

者在 TC、LDL-C 等传统冠心病危险因素等指标进行比较差异无统计学意义,可能与本项试验所纳入样本偏少有关。将本项研究资料纳入多因素 Logistic 回归模型,结果显示高龄、吸烟史、Cys C 水平升高, HDL-C 水平降低是 ACS 的影响因素,说明高 Cys C 是 ACS 的危险因素。

文献报道通过观察血清 Cys C 浓度与 ACS 人群预后的关系,发现血清 Cys C 浓度高者,死亡率和心肌梗死发生率明显增加^[15-16],肯定了 Cys C 水平在 ACS 预后中的预测价值。本项试验未通过长期随访证实 Cys C 对 ACS 预后的预测价值,此为本项试验的不足之处,Cys C 对 ACS 预后的预测作用还有待大规模多中心临床研究进一步验证。

综上所述,高 Cys C 水平是 ACS 的危险因素,临床上检测可以为冠脉病变严重程度的判断提供帮助。

参考文献:

- [1] Jy C, Park S H, Kim S K. Serum cystatin c is a potential endogenous marker for the estimation of renal function in male gout patients with renal impairment[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(1): 42
- [2] Jneid H. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/NonST-Elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines[J]. Circulation, 2012, 126(7): 875
- [3] Doğaner C Y, Rohrer J E, Aydoğan Ü. Comparison of estimated GFR equations based on serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine in patients with coronary artery disease[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2014, [Epub ahead of print]
- [4] 陈湘桂, 林英忠. 胱抑素 C 与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2009, 2(8): 879
- [5] Zahran A, Qureshi M, Shoker A. Comparison between creatinine and cystatin C-based GFR equations in renal transplantation[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(9): 2659
- [6] Antoniadis A P, Chatzizisis Y S, Giannoglou G D. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia[J]. Int J Cardiol, 2008, 130(3): 335
- [7] Luc G, Bard J M, Lesueur C, et al. PRIME study group. plasma cystatin -C and development of coronary heart disease: the PRIME study[J]. Atherosclerosis, 2006, 185(2): 375
- [8] 刘玉, 刘俊, 陶春明, 等. 胱抑素 C 与急性冠脉综合征的相关性分析[J]. 中华全科医学, 2012, 10(2): 208, 244
- [9] Negrusz-Kawecka M, Porpeba R, Hulok A, et al. Evaluation of the significance of cystatin C levels in patients suffering from coronary artery disease[J]. Adv Clin Exp Med, 2014, 23(4): 551
- [10] Taglieri N, Fernandez-Berges D J, Koenig W, et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. Atherosclerosis, 2010, 209(1): 300
- [11] Sarnak M J, Katz R, Fried L F, et al. Cystatin C and aging success[J]. Arch Intern Med, 2008, 168(2): 147
- [12] 郭守玉, 龙明智. 冠心病患者胱抑素 C 水平与冠状动脉造影 Gensini 评分的相关性[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(4): 385
- [13] 孙磊, 杨志健, 贾恩志. 胱抑素 C 与冠心病的相关性研究[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2009, 29(5): 702
- [14] 童文玲, 孙全格, 赵磊, 等. 血清胱抑素 C 与冠心病病情及再发心血管事件的临床研究[J]. 安徽医药, 2014, 18(3): 531
- [15] Luc G, Bard J M, Lesueur C, et al. Plasma cystatin -C and development of coronary heart disease: The PRIME Study[J]. Atherosclerosis, 2006, 185(2): 375
- [16] Jernberg T, Lindahl B, James S, et al. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome[J]. Circulation, 2004, 110(16): 2342

(2014-07-31 收稿)