

文章编号 1006-8147(2015)03-0193-03

论著

心衰患者血清胱抑素 C、嗜铬粒蛋白 A 与心室重构的关系

赵艳辉¹, 丛洪良²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市胸科医院心内科, 天津 300222)

摘要 目的:研究慢性心力衰竭(CHF)患者血清胱抑素 C(Cys C)、嗜铬粒蛋白 A(CgA)与心室重构的相关性。方法:选取因心衰住院治疗的患者共 80 例,其中心功能Ⅱ级组 30 例、Ⅲ级组 30 例和Ⅳ级组 20 例,正常体检者 20 例设为对照。测定血清 Cys C、CgA 水平、N 端-B 型利钠肽原(NT-proBNP),经胸超声心动图测量左室射血分数(LVEF)、左房内径(LAD)、左室舒张末内径(LVEDD)、左室舒张末容积(LVEDV),计算左室质量指数(LVMI)。结果:(1)CHF 患者中 Cys C 和 CgA 水平均较正常对照组增高并且心功能Ⅳ级高于Ⅲ级;Ⅲ级高于Ⅱ级;Ⅳ级高于Ⅱ级。(2)血清 Cys C 和 CgA 存在正相关关系。(3)CHF 患者中 Cys C 和 CgA 水平与 LAD、LVD、LVMI、NT-proBNP 呈正相关,与 LVEF 呈负相关。结论:Cys C、CgA 水平与心衰患者心室重构及心功能具有相关性,可做衡量 CHF 患者心室重构程度的一项指标。

关键词 胱抑素 C;嗜铬粒蛋白 A;心力衰竭;心室重塑

中图分类号 R541.6

文献标志码 A

Relationship between the serum cystatin C, chromaffin grain protein A and the ventricular remodeling in patients with chronic heart failure

ZHAO Yan-hui¹, CONG Hong-liang²

(1.Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2.Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China)

Abstract Objective: To study the correlation between serum cystatin C (Cys C), chromaffin grain protein A (CgA) and the ventricular remodeling in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods:** Eighty cases of hospitalized CHF patients were enrolled in the study, with 30 cases in NYHA Class II, 30 cases in NYHA Class III, 20 cases in NYHA Class IV and 20 cases normal physical examination as control. Serum Cys C, CgA, NT-proBNP, left ventricular ejection fraction (LVEF), left atrial diameter (LAD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular, left ventricular mass index (LVMI) were measured by echocardiography. **Results:** (1) Cys C and CgA levels were higher in CHF patients than normal control group and NYHA Class IV higher than Class III; NYHA Class III level higher than Class II level; Class IV level higher than II level. (2) Serum Cys C and CgA had positive correlation. (3) Cys C and CgA levels in patients with CHF and LAD, LVD, LVMI, NT-proBNP were positively correlated. and negatively correlated with LVEF. **Conclusion:** The level of Cys C, CgA are correlated with ventricular remodeling and cardiac function in CHF patients, and they can be used as a indicator to determine the degree of ventricular remodeling in CHF patients.

Key words cystatin C; chromaffin grain protein A; chronic heart failure; ventricular remodeling

慢性心力衰竭(CHF)为一系列复杂的临床综合征,为多种心脏疾病的严重阶段,死亡率高,且呈现年轻化趋势,可表现为心脏大小、形状和功能的变化。心力衰竭发生发展的基本机制是心室重塑。多项研究显示心肌梗死后心衰的患者血中嗜铬粒蛋白 A(CgA)含量增加与长期死亡率相关^[1]。研究发现高水平的胱抑素 C(Cys C)与左心室体积增加和左心室向心性肥大相关^[2]。随着 Cys C 浓度的增加,发生左室肥厚及舒张功能不全的情况增多^[3],血浆中的 CgA 水平随心衰程度的增加而显著增高。本研究

选取两个新的心肌损害标记物 Cys C 及 CgA 作为观察指标,观测其血清中的含量变化与心脏功能之间的关系、二者之间含量变化的相关性,了解二者在心衰患者中与心室重构的关系。

1 资料与方法

1.1 资料 选取我院心内科 CHF 住院患者共 80 例,根据 Framingham 心衰的诊断标准,按照美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级分为 3 组:心功能Ⅱ级组 30 例,Ⅲ级组 30 例和Ⅳ级组 20 例。与心力衰竭患者年龄匹配的正常对照组(NC)20 例,为随机选自门诊体检健康者。所有入选者经临床及实验室检查排除脑卒中、妊娠、贫血、急性感染、结缔组

作者简介 赵艳辉(1979-),主治医师,硕士在读,研究方向:临床心血管内科;通信作者:丛洪良, E-mail: hongliangcong@126.com。

织疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤及严重肝肾疾病。心衰组中按原发疾病分为高血压病、冠心病,其它原因心脏病导致 CHF 均被排除。

1.2 方法

1.2.1 准备 所有观察对象对试验方案均知情同意,且方案得到医院伦理道德委员会批准。皆于入院后详细询问病史,计算体表面积。次日清晨空腹状态抽取静脉血,用罗氏全自动生化分析仪测定空腹血糖、血脂、肝肾功能、N 端-B 型利钠肽原(NT-proBNP)。

1.2.2 Cys C 及 CgA 的测定 心衰和对照组患者均清晨空腹采集静脉血 3 mL,置于 37 ℃水浴 3 min,1 500 r/min 离心 5 min 后,分装血清于-70 ℃冰箱保存,待检测。采用 ELISA 法测定血清 Cys C 和 Cg A 水平,均严格按照试剂盒说明进行操作。

1.2.3 超声心动图检查 采用 Philips 公司生产的 IE33 彩色超声诊断仪测定患者左室收缩功能(LVEF)、左房内径(LAD)、左室舒张末内径(LVEDD),计算左室质量指数(LVMI),计算公式 $LVMI=LVM(\text{心室重量})/BSA(\text{体表面积})$ 。上述测量均取 3 个连续的心搏周期取其平均值,由经验丰富的专科医生操作。

1.3 统计学处理 资料采用 SPSS 17.0 软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采取例数表示,计量资料数据进行正态性检验以及方差齐性检验,多组均数间比较采用单因素方差分析检验并用 LSD-*t* 检验进行两两比较,计数资料采用 χ^2 检验,两组资

料的相关性采用 Pearson 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 正常对照组和慢性心力衰竭患者各组间年龄、性别、BMI 无差别,见表 1。

表 1 各组基础数据比较

Tab 1 The comparison of basic data among the groups

组别	例数	性别/(男/女)	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)
对照组 A	20	10/10	62.10±9.12	23.13±1.91
NYHA II 级 B	30	16/14	63.72±9.44	23.27±2.80
NYHA III 级 C	30	13/17	65.94±10.68	23.23±2.41
NYHA IV 级 D	20	11/9	62.01±9.50	24.20±3.04
<i>t</i>		0.648	0.355	0.412

2.2 4 组患者 Cys C、CgA、NT-proBNP、LVMI 及 LVEDD 比较 CHF 组血清 Cys C 和 CgA 水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.001$)。在 CHF 组中,随着心功能不全程度的增加,Cys C 和 CgA 水平逐渐增高,IV 级组明显高于 II 级组($P<0.001$);III 级组高于 II 级组($P<0.001$);IV 级组高于 III 级组($P<0.01$)。同时与正常对照组相比,Cys C 和 CgA 升高组的 LVEF 显著下降而 NT-proBNP、LVMI、LVEDD 显著升高,差异有统计学意义。Cys C、CgA 与 LVEF 成负相关,差异有统计学意义($r=-0.718, -0.709, P<0.001$);Cys C、CgA 与 NT-proBNP 均成正相关,差异有统计学意义($r=0.895, 0.714, P<0.001$)(表 2、3)。

表 2 各组 Cys C、CgA、LVEF 及 NT-proBNP 检测结果

Tab 2 The level of Cys C, CgA, LVEF and the NT-proBNP in each group

组别	例数	Cys C/(μg/L)	CgA/(ng/mL)	LVEF/%	NT-proBNP/(pg/mL)
对照组 A	20	662.47±11.42	63.97±2.37	57.73±4.99	1 331.30±163.20
NYHA II 级 B	30	874.57±17.26 [▽]	144.86±11.98 [▽]	43.24±7.03 [▽]	6 638.20±465.53 [▽]
NYHA III 级 C	30	1 037.97±53.44 [△]	286.42±12.26 [△]	43.47±8.55	7 434.34±493.65 [△]
NYHA IV 级 D	20	1 125.64±51.27 [▲]	540.45±35.16 [▲]	34.21±10.17 [▲]	8 229.27±600.13 [▲]

B vs C, [△] $P<0.001$; C vs D, [▲] $P<0.001$; [▽]表示 B vs D, $P<0.001$

表 3 各组 LVMI 及 LVEDD 的比较

Tab 3 The level of LVMI, LVEDD in each group

组别	例数	Cys C/(μg/L)	CgA/(ng/mL)	LVMI	LVEDD/mm
对照组 A	20	662.47±11.42	63.97±2.37	129.26±18.86	50.22±2.36
NYHA III 级 B	30	874.57±17.26 [▽]	144.86±11.98 [▽]	138.52±14.94 [▽]	58.01±3.65 [▽]
NYHA IV 级 C	30	1 037.97±53.44 [△]	286.42±12.26 [△]	151.70±19.16 [△]	59.93±2.30 ^{△△}
NYHA IV 级 D	20	1 125.64±51.27 [▲]	540.45±35.16 [▲]	167.36±15.72 [▲]	59.91±1.84 ^{▲▲}

B vs C, [△] $P<0.001$; C vs D, [▲] $P<0.001$; B vs D, [▽] $P<0.001$; A vs C, ^{△△} $P<0.001$; A vs D, ^{▲▲} $P<0.001$

2.3 CHF组血清Cys C和CgA相关性分析 CHF组血清Cys C与CgA、NT-proBNP、LVMI、LVEDD正相关,差异有统计学意义($r=0.873, 0.714, 0.687, 0.701, P<0.001$)。经性别、年龄及心功能分级后上述相关性依然存在。

3 讨论

3.1 Cys C与心室重构的关系 心衰的基础是心室重构,心室重构主要包括心肌细胞重构和细胞外基质(ECM)重构两方面,细胞外基质重构主要表现为含量增加和结构成分的变化。ECM是由多种大分子组成的,处于动态平衡的网状系统,主要成分为心肌胶原蛋白。在ECM重构中发挥重要调节作用有细胞外蛋白酶和组织蛋白酶。有研究证实半胱氨酸蛋白酶(如组织蛋白酶Cat、K)可分泌到细胞外,显示强有力的胶原分解活性和弹力纤维分解活性,而其活性受半胱氨酸蛋白酶抑制剂(CgA)的严格调控^[3];参与调控ECM降解和合成,与组织重塑关系密切^[4]。CgA是重要的内源性组织蛋白酶抑制剂,调节血管壁、细胞外基质的产生和降解使其处于动态平衡。心室重构发展过程中心肌细胞外基质中组织蛋白酶与其内源性蛋白酶抑制剂比例失衡是心室重塑过程的一个重要机制。当合成增加时可以使心肌细胞间质和血管周围出现胶原堆积;当降解增高时则会导致原有生理胶原支架的破坏^[5],使细胞外基质结构和成分发生改变,进而发生心室重构和心肌纤维化,导致心力衰竭的发生。Ix等^[6]对818例冠心病无心衰症状的患者研究发现,随着Cys C浓度的增加,发生左室肥厚及舒张功能不全的情况增多。本研究结果显示,随着心功能分级的增加及LVMI的升高,Cys C的血浆浓度显著增加,可以说明Cys C可以作为心室重构的生物学标志物,临床上可以根据血清Cys C水平对慢性心衰患者作出病情严重程度及预后的判断。

3.2 CgA与心室重构的关系 CgA是在应激状态下由脊椎和无脊椎动物神经、内分泌以及弥散性神经内分泌系统释放的,是一种内分泌细胞分泌的特异蛋白,其在体内通过组织特异性加工程序产生多种多肽片段。这些多肽片段发挥不同的调节作用,其中的主要多肽片段Vasostatin-1(VS-1),在心肌细胞炎症反应、损伤、修复等方面发挥重要的组织非特异性稳态调节作用,积极发挥着组织构建和形态重构的作用。发生心力衰竭的患者,往往激活神经内分泌系统,使得CgA持续不断的表达,从而抑制细胞死亡、促进心肌肥大、心室重构和心衰的发生

发展。在心力衰竭的病理生理机制中,血浆中的CgA水平随心衰程度的增加而显著增高,说明CgA水平与心力衰竭的发生发展密切相关,因此。血浆CgA水平可以作为衡量心衰严重程度的指标。

3.3 心室重构的发展与Cys C和CgA的相关性

Cys C与CgA在心衰患者中浓度显著高于对照组,充分说明Cys C与CgA均随着心脏扩大,心肌重量增加及心功能减退而呈增高趋势。检测血清Cys C与CgA的浓度可以作为临床评价心室重构的相关指标,并可以作为心衰严重程度评估指标。二者无论在分子水平还是神经内分泌的调节,均对心室重构发挥巨大的作用。循环中的Cys C与CgA可作为心室重构的生物标记物,临床上可以根据其水平大致判断病情及预后。同时指导临床医生在心室重构早期积极干预,增加更多心功能不良病人接受早期治疗的机会,最终改善患者预后,对临床治疗和预防心力衰竭进展具有重要意义。随着对影响心室重构因子的深入研究,期待在分子水平上能够找到延缓心室重构进展的治疗方法,改善心衰患者的预后。

参考文献:

- [1] Tag L, Koenig W, Kaski J C, et al. Cystatin c and cardiovascular risk [J]. Clin Chem, 2009, 55(11):1932
- [2] 秦晓毅.2010年NICE慢性心力衰竭诊治指南更新的解读[J].心血管病学进展,2011,32(4):490
- [3] 付元元, 王锴佳.CysC与NT-proBNP水平在慢性心力衰竭中的变化及意义[J].检验医学与临床,2013,10(2): 146
- [4] Kshatriya S, Kozman H, Siddiqui D, et al. The cardiorenal syndrome in heart failure: an evolving paradigm [J]. Am J Med Sci, 2010,340(1):33
- [5] Diez J. Altered degradation of extracellular matrix in myocardial remodelling: the growing role of cathepsins and cystatins [J]. Cardiovasc Res,2010,87(4):591
- [6] Ix J H, Shlipak M G, Chertow G M, et al. Cystatin C, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction: data from the Heart and Soul Study[J]. J Card Fail, 2006,12(8):601
- [7] Lee M, Saver J L, Huang W H, et al. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations: a meta-analysis[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010,3(6):675
- [8] Lassus J, Hjalmar V P. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk[J]. Heart Fail Rev, 2012,17(2):251
- [9] Gallo M P, Levi R R. Endothelium-derived nitric oxide mediates the antiadrenergic effect of hu-1Inan vasostatin-1 in rat ventricular myocardium[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007,292(6):2906
- [10] Vasostatin H K. Multifunctional peptides with homeostatic potentials [J]. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2007,147(1):163

(2014-10-10收稿)