

文章编号 1006-8147(2017)03-0227-04

论著

血清胱抑素 c 与非瓣膜性房颤患者 CHA2DS2-VASc 评分的相关性

韩聪聪,李 姮,郭兴梅,王东昕,任焱君,徐延敏
(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)与评估非瓣膜性房颤患者发生缺血性脑卒中风险的 CHA2DS2-VASc 评分的相关性。方法:连续入选非瓣膜性房颤患者 99 例(其中阵发性房颤患者 51 例,持续性房颤患者 22 例,永久性房颤患者 26 例),根据患者 CHA2DS2-VASc 评分,分为中低危组(CHA2DS2-VASc<2 分者),高危组(CHA2DS2-VASc≥2 分者),记录所有患者临床资料、实验室检查结果及超声心动图结果,比较两组各项指标的差异,同时探讨房颤患者血清胱抑素 c 与 CHA2DS2-VASc 评分的关系。结果:高危组的年龄、女性比例及伴有高血压、糖尿病、心力衰竭史、脑卒中史比例较中低危组显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与中低危组相比,高危组患者血清胱抑素 c、左房直径、中性粒淋巴细胞比值显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。多变量 Logistic 回归分析显示胱抑素 c 是房颤患者 CHA2DS2-VASc 的独立预测因素($P<0.05$)。预测 CHA2DS2-VASc 高分的胱抑素 c 的 ROC 曲线下面积为 0.722(95%CI:0.604-0.839, $P<0.05$)。结论:血清胱抑素 c 是非瓣膜性房颤患者 CHA2DS2-VASc 评分的独立预测因子,对房颤脑卒中风险评估有参考意义。

关键词 非瓣膜性心房颤动;血清胱抑素 c;CHA2DS2-VASc 评分;缺血性脑卒中
中图分类号 R541.75 文献标志码 A

Relationship of cystatin c and CHA2DS2-VASc score in non-valvular atrial fibrillation patients

HAN Cong-cong, LI Heng, GUO Xing-mei, WANG Dong-xin, REN Tao-jun, XU Yan-min

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

Abstract Objective: To investigate the relationship between cystatin c (CYS-c) and CHA2DS2-VASc score for the evaluation of thromboembolism risk in patients with non-valvular atrial fibrillation(AF). **Methods:** Ninety-nine patients with AF(51 with paroxysmal AF, 22 with persistent AF and 26 with permanent AF) were collected in this study. According to CHA2DS2-VASc score, the AF patients were divided into low-intermediate risk group (CHA2DS2-VASc<2) and high risk group (CHA2DS2-VASc≥2). The clinical data, laboratory parameters and echocardiography were detected and then the parameters between the two groups were compared to evaluate the relationship between CYS-c and CHA2DS2-VASc score in patients with AF. **Results:** The basic characteristics between the two groups had significant differences in sex, age, and comorbidities. High CHA2DS2-VASc score group had higher CYS-c, left atrial diameter, and neutrophil lymphocyte ratio, when compared with the low CHA2DS2-VASc score group. The multivariate logistic regression analysis was performed to predict high CHA2DS2-VASc scores. The result revealed that CYS-c was an independent predictor ($P<0.05$). The area below the receiver-operating characteristic curve of CYS-c was 0.722 (95%CI:0.604-0.839, $P<0.05$) for predicting high CHA2DS2-VASc score. **Conclusion:** CYS-c is an independent predictor for high CHA2DS2-VASc score and might provide some indications for the evaluation of thromboembolism.

Key words non-valvular atrial fibrillation; cystatin c; CHA2DS2-VASc score; ischemic stroke

心房颤动(房颤)是目前临床上最常见的心律失常之一,缺血性脑卒中是房颤最严重的并发症,具有高致残率及高致死率^[1]。临床上普遍应用 CHADS2/CHA2DS2-VASc 评分评估房颤患者脑卒中风险,但一些研究也发现该评分方案在卒中低危和中危危险分层上存在一定的局限性。血清胱抑素 c(cystatin c, CYS-c)是半胱氨酸蛋白酶抑制剂,是评价早期肾功能的灵敏指标。近年来,越来越多的研

究表明,其与动脉粥样硬化和心、脑血管疾病的发生、发展密切相关^[2]。但临床上关于血清胱抑素 c 与房颤患者发生脑卒中风险评估的关系的研究较少,本研究旨在通过探讨胱抑素 c 与 CHA2DS2-VASc 评分之间的关系,为临床上评估房颤患者发生脑卒中风险提供新思路。

1 资料与方法

1.1 临床资料 入选 2015 年 6 月-2016 年 6 月天津医科大学第二医院心内科入院诊断为非瓣膜性房颤患者 99 例,均符合欧洲心脏病协会(ESC)2010

作者简介 韩聪聪(1989-),女,硕士在读,研究方向:心血管内科;通信作者:徐延敏, E-mail: xuyanminphd@aliyun.com。

年关于房颤诊断及治疗的指南,男性 48 例,女性 51 例,平均年龄为(72.51±10.62)岁,阵发性房颤患者 51 例(51.5%),持续性房颤患者 22 例(22.2%),永久性房颤患者 26 例(26.3%)。排除标准为各种急慢性感染、严重肝肾功能不全、严重心功能不全、外伤、恶性肿瘤、血液系统疾病、结缔组织疾病、近期有手术史、3 个月内有输血史、先天性心脏病、风湿性心脏病及人工瓣膜置换或修补术的患者。按照 CHA2DS2-VASc 评分将患者分为中低危组(CHA2DS2-VASc 评分<2 分)15 例及高危组(CHA2DS2-VASc 评分≥2 分)84 例。

1.2 方法 记录患者的一般资料,如性别、年龄、房颤类型,有无充血性心衰病史、高血压病史、糖尿病病史、脑卒中史、血管病病史等。入院后进行血常规检测包括白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEU)、淋巴细胞比值(L)、血红蛋白(HGB)、红细胞分布宽度(RDW)、红细胞比容(HCT)、血小板计数(PLT)、血小板压积(PCT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW);血生化检测包括肌酐(CR)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL);心肌损伤标记物检测包括肌钙蛋白(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB);纤维蛋白原(Fbg);D-二聚体(D-D)。对所有患者行超声心动图检查,记录左房直径(LAD)、左室舒张末直径(LVDD)、左室射血分数(LVEF)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料用百分率表示,其组间比较行 χ^2 检

验;变量间的相关分析采用 person 相关;CHA2DS2-VASc 的危险因素的相关分析采用多变量 Logistic 回归分析;用 ROC 曲线判断胱抑素 c 对高 CHA2DS2-VASc 评分的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同危险分层患者临床特征的比较 CHA2DS2-VASc 的高危组与中低危组的房颤类型,伴有血管疾病史比较,差异无统计学意义($P>0.05$),高危组女性比例、年龄、伴发高血压、糖尿病、脑血管病、心力衰竭比例均显著高于中低危组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 不同危险分层患者实验室检查及心脏超声指标的比较 高危组的血清胱抑素 c、中性粒细胞比值、D-二聚体显著高于中低危组,差异有统计学意义($P<0.05$),高危组 HGB、HCT、PCT 显著低于中低危组,差异有统计学意义($P<0.05$),高危组左房直径显著大于中低危组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组的左室舒张末直径、左室射血分数比较无统计学差异($P>0.05$),详见表 1。

2.3 血清胱抑素 c 与 CHA2DS2-VASc 评分的相关分析 血清胱抑素 c 与 CHA2DS2-VASc 呈正相关(r 为 0.428, $P<0.001$)。

2.4 多变量 Logistic 回归分析 以 CHA2DS2-VASc 评分为因变量,以高血压、心力衰竭、CYS-c、左房直径、D-二聚体、NLR、HGB、HCT、RDW 为自变量进行多变量 Logistic 回归分析,结果显示血清胱抑素 c 是非瓣膜性房颤患者 CHA2DS2-VASc 评分的独立预测因素($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组超声心动图及实验室检查指标的比较

Tab 1 Comparison of cardiac ultrasound and laboratory examination indexes between two groups

组别	LVDD/mm	LAD/mm	LVEF/%	cTnI/(ng/mL)	CKMB/(U/L)	CR/(μ mol/L)	BUN/(mol/L)	UA/(μ mol/L)
中低危组	48.41±6.03	38.73±4.72	57.8±8.74	0.3±1.09	17.16±26.41	89.95±34.66	6.52±2.36	402.98±143.73
高危组	49.41±7.96	41.88±6.56	53.26±11.57	0.6±3.49	19.05±25.29	78.62±34.5	7.07±3.22	351.1±105.04
t	-0.461	-2.223	1.445	-0.336	-0.265	1.17	-0.627	1.661
P	0.646	0.036	0.152	0.738	0.791	0.245	0.532	0.1
组别	CYS-c/(mg/L)	D-D/(mg/L)	Fbg/(g/L)	WBC/(10^9 /L)	NLR/(N/L)	HGB/(g/L)	HCT/%	RDW/%
中低危组	1.03±0.27	0.69±0.52	3.21±1.01	7.84±1.05	2.68±1.63	149.73±12.01	0.45±0.04	12.92±0.58
高危组	1.41±0.6	1.43±2.04	3.15±0.81	7.42±2.46	4.64±6.98	134.99±16.94	0.42±0.005	13.42±0.98
t	-4.08	-2.83	0.251	0.638	-2.264	3.22	2.485	-1.926
P	<0.001	0.006	0.802	0.525	0.026	0.002	0.015	0.057
组别	PLT/(10^9 /L)	PCT/%	MPV/fL	PDW/%	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL/(mmol/L)	LDL/(mmol/L)
中低危组	232.4±37.98	0.24±0.04	10.11±0.81	16.23±0.23	4.69±1.37	2.02±1.43	1.11±0.28	2.71±0.96
高危组	210.93±58.6	0.2±0.05	9.95±1.25	16.17±0.32	4.65±1.28	1.82±1.01	1.11±0.4	2.8±1.05
t	1.365	2.607	0.477	0.617	0.091	0.63	0.001	-0.31
P	0.175	0.011	0.635	0.539	0.927	0.53	0.999	0.757

表2 CHA2DS2-VASc 高分的预测因素的多变量 Logistic 回归分析
Tab 2 Logistic analysis for CHA2DS2-VASc scores

临床指标	β	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI	
					下限	上限
CYS-c	6.737	5.071	0.024	842.850	2.394	296705.984
LADD	-0.027	0.066	0.798	0.973	0.789	1.200
HCT	0.725	0.000	0.989	2.064	0.000	6.578
D-D	0.307	0.072	0.789	1.359	0.144	12.868
RDW	2.913	3.858	0.050	18.404	1.006	336.597
NLR	0.176	0.406	0.524	1.192	0.694	2.047
HGB	-0.131	0.796	0.372	0.878	0.659	1.169
高血压	-6.100	7.411	0.006	0.002	0.000	0.181
心力衰竭	-1.066	0.181	0.671	0.344	0.003	47.069

2.5 ROC 工作曲线 CHA2DS2-VASc 高分的血清胱抑素 c 的 ROC 曲线下面积为 0.722 (95% CI: 0.604–0.839, $P < 0.05$), 预测 CHA2DS2-VASc 高分的血清胱抑素 c 的 RDW 最佳切点值是 1.125, 敏感性为 69%, 特异性为 73.3% (图 1)。

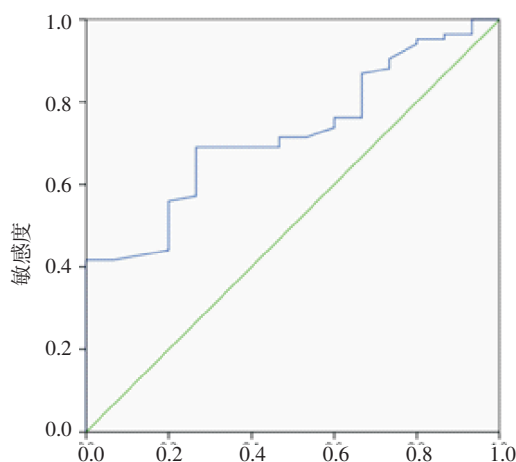


图1 血清胱抑素c预测高CHA2DS2-VASc的ROC曲线
Fig 1 The ROC curves for CYS-c and CHA2DS2-VASc score

3 讨论

房颤是临床上最常见的心律失常之一,随着社会老龄化及心血管病发病率的升高,房颤患病率逐年增加。缺血性脑卒中是房颤最严重的并发症,房颤相关脑卒中年发生率为15%^[3],是窦性心律5倍^[4],在年龄>80岁的人群,心房颤动是脑卒中的首要原因,且房颤患者的脑卒中较非房颤患者的脑卒中的致残率及致死率更高^[5-6]。20世纪90年代初的多个大规模临床试验表明对于脑卒中风险高的房颤患者予以及时合理的抗凝治疗可显著降低脑卒中的发生率。因此,筛选出房颤脑卒中的高危患者,予以抗凝治疗是房颤治疗的重中之重。2006年ESC/美国心脏协会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)推荐对

于非瓣膜性房颤患者采用CHADS2评分预测脑卒中风险,后由于CHADS2评分未能包括所有危险因素,因此2010年ESC在该评分的基础上提出了CHA2DS2-VASc评分^[7]。而丹麦一项研究发现在没有应用抗凝治疗的情况下,CHA2DS2-VASc评分为0的房颤患者血栓栓塞的年发生率为0.64%^[8],因此CHADS2或CHA2DS2-VASc评分 ≤ 1 分的患者仍有发生脑卒中的风险,但其抗凝和抗血小板治疗尚未达成共识。而CHA2DS2-VASc评分 ≥ 2 分的患者并不都会发生脑卒中且相应的这些人群中HAS-BLED评分 ≥ 3 分者比例高,出血风险大。最近大量研究发现,一些生物标志物如心脏标志物(肌钙蛋白、B型钠尿肽)、肾功能指标(肌酐清除率、肾小球滤过率、尿酸)、炎症因子(C反应蛋白、红细胞分布宽度、中性粒细胞比值、白介素-6)、凝血指标(D-二聚体)等增加房颤脑卒中风险,可以优化CHA2DS2-VASc评分。

胱抑素c是1961年由Clausen首次在脑脊液中发现,是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员之一,无组织特异性,几乎在机体所有有核细胞中持续、恒定地表达^[7],肾脏是清除血清胱抑素c的唯一场所,胱抑素c可以自由地通过肾小球基底膜,在近曲小管内几乎完全被吸收和降解,同时无肾小管分泌,故血清胱抑素c水平主要由肾小球滤过率决定,因此胱抑素c被认为是早期评估肾功能的灵敏指标^[9]。近年来,随着研究的不断深入,越来越多的研究表明,其与动脉粥样硬化和心、脑血管疾病的发生、发展密切相关。近期,胱抑素c在房颤人群中的意义也被证实^[2]。一项研究发现慢性肾脏病患者房颤发病率为7%~18%,尤其接受透析治疗的患者房颤发病率高达13%~27%^[10]。ROCKET AF试验发现,血清肌酐清除率降低是非瓣膜病房颤血栓栓塞事件的独立预测因子,其预测价值仅次于既往卒中或TIA史^[11]。ATRIA评分及AMADEUS试验结果同样表明肾小球滤过率降低房颤的卒中风险显著增加^[12-13]。胱抑素c作为早期肾功能损害的敏感指标,其高水平直接与房颤的发生及脑卒中风险相关。RE-LY和ARISTOTLE试验的亚组分析均显示胱抑素c与房颤血栓栓塞事件、死亡率独立相关^[14-15]。一项房颤队列研究发现胱抑素c与卒中、全身性栓塞及心肌梗死的组合终点和全因死亡率独立相关;而血清肌酐清除率仅与全因死亡率相关,肾小球滤过率则不与任何终点相关,故胱抑素c可能是优于血清肌酐清除率和肾小球滤过率的房颤脑卒中风险标志物^[16]。另外国内一项研究发现无明显肾功能异常的急性

脑梗死患者,高胱抑素c水平与房颤呈正相关,反之也可通过检测胱抑素c的水平评估房颤卒中风险^[17]。

本研究的结果显示,CHA2DS2-VASc 高危组的胱抑素c显著高于中低危组,且胱抑素c与CHA2DS2-VASc呈正相关,多元Logistic回归分析显示胱抑素c为CHA2DS2-VASc高分的独立预测因子,预测CHA2DS2-VASc高分的RDW曲线下面积为0.722,最佳切点为1.125,敏感性为69%,特异性为73.3%。胱抑素c与房颤卒中风险相关的原因可能为:首先,大量研究发现胱抑素c与高血压、糖尿病、心力衰竭、脑梗死等房颤脑卒中的危险因素相关,本研究也显示高危组伴有高血压、糖尿病、心力衰竭、脑卒中史比例明显高于低危组;其次,本研究发现高危组NLR较中低危组显著升高,而多项研究表明房颤引起脑卒中与炎症反应相关,血清胱抑素c升高及肾功能受损时体内各种内皮相关因子(纤溶酶原激活物抑制剂1、血管血友病因子)水平增加,各种凝血因子、炎性因子水平及活性增加,使机体呈现一个高凝状态;另外,Bengtsson等^[18]发现胱抑素c与管壁基质合成与降解失衡有关,致斑块不稳定而破裂。

本研究的局限性:首先,最合理的研究对象应选用非瓣膜性房颤合并脑卒中的病例组和未合并脑卒中的对照组,由于时间所限,不能够收集足够的非瓣膜性房颤合并脑卒中的病例,故采用了CHA2DS2-VASc评分来评价血清胱抑素c与血栓栓塞危险的相关性。另外,由于本研究的样本数量有限,所得结论是否有普遍性,还需要进一步的大样本多中心的研究论证。

参考文献:

- [1] Miyasaka Y, Barnes M E, Gersh B J, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence[J]. *Circulation*, 2006,114(2):119
- [2] Ni L, Lu J, Hou L B, et al. Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular events and death in Chinese[J]. *Stroke*, 2007,38(12):3287
- [3] Uz O, Atalay M, Dogan M, et al. The CHA2DS2-VASc score as a predictor of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Med Princ Pract*, 2014,23(3):234
- [4] Camm A J, Kirchhof P, Lip G Y, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2010,31(19):2369
- [5] Acet H, Ertas F, Akil M A, et al. New inflammatory predictors for non-valvular atrial fibrillation: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014,30(1):81
- [6] Lip G Y, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation[J]. *Chest*, 2010,137(2):263
- [7] Tanaka K, Yamada T, Torii T, et al. Pre-admission CHADS2, CHA2DS2-VASc, and R2CHADS2 scores on severity and functional outcome in acute ischemic stroke with atrial fibrillation[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015,24(7):1629
- [8] Taillandier S, Olesen J B, Clementy N, et al. Prognosis in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score =0 in a community-based cohort study[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23(7):708
- [9] 李丽萍, 张会琴, 温洪军, 等. 血清胱抑素C检测的临床价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2011(10):1229
- [10] Wetmore J B, Mahnen J D, Rigler S K, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2012,81(5):469
- [11] Piccini J P, Stevens S R, Chang Y, et al. Response to letter regarding article, "renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R2CHADS2 index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study cohorts"[J]. *Circulation*, 2013,128(11):e172
- [12] Singer D E, Chang Y, Borowsky L H, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013,2(3):e250
- [13] Apostolakis S, Guo Y, Lane D A, et al. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial[J]. *Eur Heart J*, 2013,34(46):3572
- [14] Hijazi Z, Hohnloser S H, Andersson U, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: Insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2016,1(4):451
- [15] Maccallum P K, Mathur R, Hull S A, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2013,3(9):e3343
- [16] Lind M, Jansson J H, Nilsson T K, et al. Cystatin C and creatinine as markers of bleeding complications, cardiovascular events and mortality during oral anticoagulant treatment[J]. *Thromb Res*, 2013,132(2):e77
- [17] 刘萍, 罗本燕, 张筱英. 急性脑梗死患者血清胱抑素C水平与房颤的相关性[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2012,38(12):720
- [18] Bengtsson E, To F, Hakansson K, et al. Lack of the cysteine protease inhibitor cystatin C promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005,25(10):2151

(2016-08-16 收稿)