

• 临床检验研究论著 •

胱抑素 C 水平与急性冠脉综合征患者病变程度及 PCI 治疗预后的关系

李家明¹, 夏福纯²

(攀钢集团总医院: 1. 检验科; 2. 心内科, 四川攀枝花 617023)

摘要:目的 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清胱抑素 C(Cys C)水平与冠脉病变程度和经皮冠状动脉介入治疗(PCI)治疗患者预后的关系。方法 选取该院诊断为 ACS 并成功接受 PCI 手术治疗的 352 例患者作为 ACS 组,另选取同期行冠脉造影检查结果合格的 60 例患者作为对照组。检测患者血脂及血清 Cys C 水平,分析其与冠脉病变支数、Gensini 评分的关系,分析 ACS 患者不同 Cys C 水平等级发生主要心血管事件的风险。结果 ACS 患者血清 Cys C 水平显著高于对照组患者($P < 0.05$)。病变冠脉支数不同的 ACS 患者血清 Cys C 水平的差异均有统计学意义($P < 0.05$),支数越多的患者血清 Cys C 水平越高。ACS 患者血清 Cys C 水平与 Gensini 积分呈正相关($r = 0.84, P < 0.05$)。Cys C 高水平组患者 1 年内发生主要心血管事件的风险均较对照组显著增加,其 OR 值为 16.63(95%CI: 3.87~71.49, $P < 0.05$)。结论 Cys C 水平与冠状动脉病变程度及 PCI 治疗后 1 年内主要心血管事件的发生有关。

关键词:急性冠脉综合征; 胱抑素 C; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.17.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)17-2298-03

The relationship between serum cystatin C concentration and the severity of ACS patients with lesions degree and PCI treatment prognosis

Li Jiaming¹, Xia Fuchun²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Cardiology, General Hospital of Panzhihua Iron and Steel Group, Panzhihua, Sichuan 617023, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between serum cystatin C concentration and severity of coronary artery disease and prognosis after peripheval component interconnet(PCI) treatment. **Methods** 352 patients diagnosed as ACS and received PCI treatment successfully were enrolled in the study as ACS group. In addition to that, 60 people who underwent coronary angiography and the test results was good were recruited as control group. The serum lipids, cystatin C concentrations were tested, and the relationship between the number of coronary lesions, Gensini score and cystatin C concentrations were analyzed. The risks of major cardiovascular events in different cystatin C concentration groups were analyzed. **Results** Cystatin C concentrations of ACS group were significant higher than control group ($P < 0.05$). Cystatin C concentrations were significantly different among patients with different number of diseased branches ($P < 0.05$). The patients with higher number of diseased branches were with higher concentration of cystatin C. There was a positive correlation between cystatin C concentration and Gensini score ($r = 0.84, P < 0.05$). The risk of major cardiovascular events in high cystatin C concentration group within 1 year after PCI treatment increased significantly compared with control group, the OR values were 16.63(95%CI: 3.87—71.49, $P < 0.05$). **Conclusion** Cystatin C correlated with the severity of coronary artery disease and the occurrence of major cardiovascular events within one year after PCI treatment.

Key words: acute coronary syndrome; cystatin C; prognosis

急性冠状动脉综合征(ACS)的发病率呈逐年上升趋势,是常见的心血管系统疾病,发病率约为 40%^[1]。据统计,ACS 是一组以急性心肌缺血为主要特征的临床疾病总称,是指在冠状动脉粥样硬化的基础上,血管内皮下斑块破裂或出血形成血栓而导致冠脉血流突然中断或急剧减少,引发心肌严重及持久性缺血的疾病^[2]。ACS 包括不稳定性心绞痛(UAP),ST 段抬高性心肌梗死(STEMI)和非 ST 段抬高性心肌梗死(NSTEMI)。早期疏通阻塞冠脉对挽救心肌及防止心肌梗死面积扩大有积极的作用。目前认为急诊经皮腔内冠状动脉介入治疗(PCI)是目前临床中迅速恢复心肌有效灌注、疏通梗死血管、降低患者病死率的有效措施之一^[3]。胱抑素 C(Cys C)具有调节半胱氨酸酶活性,能够调节细胞外基质的生成和降解,Cys C 还参与炎症反应的过程,具有影响白细胞吞噬能力的作用,它还影

响心肌重塑与动脉粥样硬化,并且与斑块的消退有关,有研究发现 Cys C 与冠状动脉粥样硬化的程度相关^[4]。本研究旨在探讨血清 Cys C 与 ACS 冠脉病变程度及 PCI 治疗预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月至 2012 年 9 月于本院诊断为 ACS 并成功接受 PCI 手术治疗的 352 例患者,其中男 252 例,女 100 例,年龄 41~71 岁,平均(63.91±7.10)岁。所有患者均符合中华医学会制定的关于 UAP、STEMI 和 NSTEMI 的诊断标准。病例入选标准:(1)符合 UAP、STEMI 和 NSTEMI 的诊断标准;(2)肾功能正常;(3)冠脉造影至少一支血管狭窄超过 75%。排除标准:(1)稳定性心绞痛;(2)伴有严重肝肾功能障碍或心衰患者;(3)伴有周围血管栓塞性疾病者;(4)伴

有脑卒中或既往有卒中病史者；(5)恶性肿瘤以及应用抗炎药物者；(6)并发感染及免疫性疾病患者。另选取同期于本院行冠脉造影检查结果正常的 60 例患者作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 患者基本信息收集 记录所有患者年龄、性别、吸烟史、体质量，测量患者清晨静息血压，评价并记录患者心功能分级。

1.2.2 仪器与测量指标 取上述纳入研究者的清晨空腹静脉血 3 mL 于普通管中，凝固后离心获取血清，采用日立 7600-020 全自动生化检测仪，Cys C 利用乳胶增强免疫透射比浊法检测，同时检测患者血清总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等指标的水平，试剂均由四川迈克提供。

1.2.3 分组 根据 Cys C 水平，将患者分为高、中、低水平三组。Cys C < 1.0 mg/L 定义为低水平；Cys C 在 1.0~1.2 mg/L 定义为中水平组；Cys C > 1.2 mg/L 定义为高水平组。

1.2.4 冠状动脉严重程度评分 术前造影结果分别对左主干、左前降支、左旋支、右冠状动脉狭窄程度进行评价。造影结果未见明显异常或狭窄小于 50% 则认为正常，任何一支冠状动脉狭窄大于或等于 50% 记为单支病变，2、3 支动脉狭窄大于或等于 50% 记为多支病变。根据 1984 年美国心脏病学会推荐的 Gensini 积分系统对冠脉狭窄程度进行定量评分：正常或无异常记为 0 分，冠脉狭窄小于或等于 25% 记 1 分，26%~50% 记 2 分，51%~75% 记 4 分，76%~90% 记为 8 分，91%~99% 记 16 分，完全闭塞记 32 分。不同节段动脉评分系数如下：左前降支远段(×1)，中段(×1.5)，近段(×2.5)，左主干(×5)，左回旋支近段(×2.5)，左回旋支远段(×1)，右冠状动脉近中远段(×1)，第一对角支(×1)，第二对角支(×0.5)。每个患者根据冠脉狭窄积分乘以相应的系数，最终之和即为每个患者的 Gensini 评分。

1.2.5 预后评价 患者出院后均进行为期 12 个月的随访，采用门诊复查、电话等随访方式，分析所有患者随访期 12 个月内的主要心血管事件(MACE)发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 进行统计学分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示，两组比较采用 *t* 检验，多组资料比较采用方差分析；计数资料以百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验；相关分析采用 Pearson 相关分析；*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同 Cys C 水平患者各检测指标的比较 三组不同 Cys C 水平的患者血清 TC、HDL-C、TG、LDL-C 水平差异均无统计学意义(*P* > 0.05)，见表 1。

表 1 三组患者生化检测结果比较

检测项目	高 Cys C 组 (n=118)	中 Cys C 组 (n=115)	低 Cys C 组 (n=119)	<i>P</i>
TC(mmol/L)	4.67±0.82	4.91±0.84	4.88±0.80	>0.05
TG(mmol/L)	2.61±1.61	2.52±1.32	2.47±1.52	>0.05
HDL-C(mmol/L)	0.75±0.22	0.81±0.27	0.84±0.22	>0.05
LDL-C(mmol/L)	3.14±0.82	3.06±0.76	3.20±0.94	>0.05
Cys C(mg/L)	1.36±0.06	1.13±0.04	0.89±0.05	<0.05

2.2 不同病变类型组与对照组患者 Cys C 水平的比较 方差分析显示各组间 Cys C 水平有统计学差异(*P* < 0.05)。然而不同病变类型分组间的比较均无统计学意义(*P* > 0.05)。不同病变类型组与对照组 Cys C 水平相比，均显著升高(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 患者 Cys C 水平比较

分组	<i>n</i>	Cys C(mg/L)
UAP 组	102	1.17±0.04
STEMI 组	143	1.10±0.04
NSTEMI 组	107	1.15±0.06
对照组	60	0.68±0.04

2.3 病变支数不同的患者血清 Cys C 水平的比较 随着 ACS 患者冠脉病变支数的增加，其 Cys C 水平也逐渐增加，三组间比较差异具有统计学意义(*P* < 0.01)，两两组间比较差异有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 3。

表 3 ACS 不同病变支数组血清 Cys C 水平比较

病变支数	<i>n</i>	Cys C(pg/mL)
1 支	171	1.01±0.04
2 支	139	1.22±0.05
3 支	42	1.43±0.06

2.4 Gensini 积分与血清 Cys C 水平相关分析 ACS 患者血清 Cys C 水平与 Gensini 积分之间存在正相关(*r* = 0.84, *P* < 0.05)，线性回归方程为 *Y* = 45.14*X* - 7.55。

2.5 不同 Cys C 水平等级发生主要心血管事件的风险分析 对照组患者在随访 12 个月中，发生 MACE 的例数为 2 例人，发生率为 3.33%，以对照组发生 MACE 的例数为参考，对 Cys C 不同等级发生 MACE 的风险进行 Logistic 回归分析。Cys C 高水平组患者发生 MACE 的风险均较对照组显著增加，其 OR 值为 16.63(*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 不同 Cys C 水平等级发生主要心血管事件的 Logistic 分析

Cys C 水平等级	MACE[n(%)]	OR(95%CI)	<i>P</i>
高(n=118)	43(36.44)	16.63(3.87~71.49)	0.00
中(n=115)	26(22.61)	8.47(1.93~37.06)	0.00
低(n=119)	16(13.45)	4.51(1.00~20.29)	0.03

3 讨 论

Cys C 是一种小分子的非糖基化蛋白质，它具有 122 个氨基酸，并且它也是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂^[5]。Cys C 是内源性的半胱氨酸酶抑制剂，其具有抗原提呈，降解细胞外基质和调节蛋白质分解的重要作用。Cys C 与肿瘤侵袭转移、炎症调控、骨质吸收、蛋白质代谢有关^[6]。

冠状动脉疾病发展有 5 个要素：脂质修饰、内皮细胞损伤、白细胞和血小板活化、自由基和感染^[7]，5 个要素相互影响，引发血管壁炎症与动脉粥样硬化。动脉粥样硬化是一种复杂的慢性炎症疾病，许多研究显示：脂质沉积、高浓度的 TC 和 LDL 等，会引发活性氧自由基产生、髓过氧化物酶等活化，进而促使

LDL 被氧化。巨噬细胞吞噬氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL),最后形成泡沫细胞并堆积在血管壁中,引起慢性炎性血管狭窄,最终形成斑块。ACS 是一组以急性心肌缺血为主要特征的临床疾病总称。它的发生与冠状动脉粥样硬化密切相关^[8]。

本研究显示,ACS 患者的血 Cys C 水平均显著高于对照组,这也表明 ACS 患者体内半胱氨酸酶抑制活动程度较对照组重。按患者病变的血管支数进行分类,发现病变支数越多,其血清 Cys C 水平越高,Cys C 很可能与 ACS 的严重程度密切相关。Wittek 等^[9]的研究表明,Cys C 作用于 ACS 的发生、发展过程并且调节炎症反应。通过对 Gensini 积分与 Cys C 水平进行相关分析,本课题组发现,ACS 患者 Cys C 水平与 Gensini 积分间存在正相关,这表明,Cys C 水平越高,患者 Gensini 积分也越高,Gensini 积分越高表明患者的冠心病越严重。通过 Cys C 的水平,可以大胆的预测 Gensini 积分的水平,为临床的治疗提供更有有效的参考依据。这与 Doganer 等^[10]的研究结果相似,在临床症状稳定的患者中,Cys C 水平越高其存在易损斑块的可能性越大,发生冠脉病变风险就越大。

本研究还发现,对 Cys C 不同水平等级发生 MACE 的危险进行 Logistic 回归分析,结果显示 Cys C 高水平组患者发生 MACE 的风险均较对照组显著增加,其 OR 值为 16.63($P < 0.05$),即 1 年内发生主要心血管事件的风险为对照组的 16.63 倍。这表明,高水平 Cys C 是影响 ACS 患者 PCI 术后预后的危险因素。因此在临床治疗中,有效的降低 Cys C 水平,有助于减少 ACS 患者 PCI 术后主要心血管事件发生的频率。

近来有许多研究发现 Cys C 基因多型性会影响炎症反应,在冠心病患者以某些基因型出现频率最高。未来的研究中,本课题组将会进一步研究我国 ACS 患者的基因型是否与其严重程度及预后有关^[11-12]。

参考文献

- [1] Windhausen F, Hirsch A, Fischer J, et al. Cystatin C for enhancement of risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndrome patients with an increased troponin T[J]. Clin Chem, 2009, 55(6):1118-1125.
- [2] Kilic T, Oner G, Ural E, et al. Comparison of the long-term prognostic value of cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic dysfunction among patients with acute coronary syndrome[J]. Atherosclerosis, 2009, 207(2):552-558.
- [3] Gu FF, Lü SZ, Chen YD, et al. Relationship between plasma cathepsin S and cystatin C levels and coronary plaque morphology of mild to moderate lesions: an in vivo study using intravascular ultrasound[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(23):2820-2826.
- [4] Acuña JM, González-Babarro E, Shamagian LG, et al. Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome[J]. Rev Esp Cardiol, 2009, 62(5):510-519.
- [5] Tousoulis D, Kampoli AM, Stefanadi E, et al. New biochemical markers in acute coronary syndromes[J]. Curr Med Chem, 2008, 15(13):1288-1296.
- [6] 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):2342-2348.
- [7] Akerblom Å, Wallentin L, Siegbahn A, et al. Cystatin C and estimated glomerular filtration rate as predictors for adverse outcome in patients with ST-elevation and non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the platelet inhibition and patient outcomes study[J]. Clin Chem, 2012, 58(1):190-199.
- [8] Akgul O, Uyarel H, Ergelen M, et al. Predictive value of elevated cystatin C in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction[J]. J Crit Care, 2013, 28(5):13-20.
- [9] Wittek N, Majewska E. Cystatin C—modulator of immune processes[J]. Przegl Lek, 2010, 67(7):484-487.
- [10] Doganer YC, Aydogan U, Aydogdu A, et al. Relationship of cystatin C with coronary artery disease and its severity[J]. Coron Artery Dis, 2013, 24(2):119-126.
- [11] Eggers KM, Kempf T, Venge P, et al. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers[J]. Am Heart J, 2010, 160(1):88-94.
- [12] Fu Z, Xue H, Guo J, et al. Long-term prognostic impact of cystatin C on acute coronary syndrome octogenarians with diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(1):157.

(收稿日期:2014-03-18)

(上接第 2297 页)

- [4] 雷载权,张廷模. 中华临床中药学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1998:723-732.
- [5] 李玲文,邱俏檬,吴斌,等. 乌头碱急性中毒患者的心电图特点及意义[J]. 中国急救医学, 2007, 27(2):124-126.
- [6] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 10 版. 北京:人民卫生出版社, 1997:702-703.
- [7] 黄韶清. 现代急性中毒诊断治疗学[M]. 北京:人民军医出版社, 2002:357-358.
- [8] 张宏顺. 乌头类中药的毒性及中毒处理[J]. 药物不良反应杂志, 2005, 7(2):114-115.

- [9] 菅向东,杨晓光,周启栋. 中毒急危重症诊断治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:773.
- [10] 王静. 含镁极化液治疗急性乌头碱中毒所致心律失常的临床观察——附 30 例报告[J]. 新医学, 2008, 39(2):107-108.
- [11] 陈锐. 参麦注射液治疗乌头碱中毒的救治体会[J]. 海南医学院学报, 2008, 14(5):513-514.
- [12] 王质刚. 血液净化学[M]. 2 版. 北京:北京科学技术出版社, 2003:359-360.

(收稿日期:2014-04-08)