• 论 著 •

同型半胱氨酸、胱抑素 C 和超敏 C 反应蛋白 在动脉粥样硬化中的临床意义*

张功和, 吴节荣, 周 猛, 吴松华, 杨进超

(江西省瑞昌市中医医院 332200)

摘要:目的 探讨动脉粥样硬化(AS)患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys C)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的临床价值。**方法** 选择 100 例初诊 AS 患者作为观察组,36 例治疗后病情明显好转的 AS 患者作为治疗组,120 例健康体检人群作为健康对照组,检测所有研究对象的血清 Hcy、Cys C 和 hs-CRP 并进行结果比较。**结果** 观察组患者血清 Hcy、Cys C 和 hs-CRP 水平与健康对照组比较,明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患者 Cys C 和 hs-CRP 水平明显低于观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 监测血清 Hcy、Cys C 和 hs-CRP 水平对 AS 的诊断、治疗效果评价和预后判断具有一定的临床价值。

关键词:同型半胱氨酸; 胱抑素 C; 超敏 C 反应蛋白; 动脉粥样硬化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.20.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)20-2818-03

The value of cystatin C, homocysteine and super-sensitivity C-reactive protein in the atherosclerosis*

ZHANG Gonghe, WU Jierong, ZHOU Meng, WU Songhua, YANG Jinchao

(Chinese Medicine Hospital of Ruichang City, Ruichang, Jiangxi 332200, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of homocysteine (Hcy), cystatin C (Cys C) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in atherosclerosis (AS). **Methods** Totally 100 cases of newly diagnosed patients of AS were choosed as the observation group, 36 cases condition improved markedly of AS after treatment as the treatment group, and 120 cases of normal medical groups as the control group, the Hcy, Cys C and hs-CRP in all subjects were detected respectively. **Results** Hcy, Cys C and hs-CRP levels of observation group were significantly higher than those of normal groups, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). While the Cys C and hs-CRP levels of treatment group were significantly lower than the those of observation group, the difference was also statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The detection of Serum Hcy, Cys C and hs-CRP might be help to the diagnosis, treatment evaluation and prognosis of AS.

Key words: homocysteine ; cystatin C ; high-sensitivity C-reactive protein; atherosclerosis

近年来动脉粥样硬化(AS)的发病率呈增长趋势,且具有年轻化,给人们的健康造成巨大的威胁。AS 的发病机制复杂,高血压、糖尿病、血凝和纤溶系统失衡、内皮细胞损伤、平滑肌细胞增殖和炎症、感染等均可能参与 AS 的形成与发展^[1]。目前临床用于诊断 AS 的实验室指标除了传统的血脂 6 项之外,一些新的生物学指标血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C (Cys C)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等也受到关注。血浆 Hcy 水平升高已被证实是心血管疾病的独立危险因素,可用于预测 AS 病变的严重程度^[2]。Cys C 作为评价肾小球滤过功能损害的敏感指标,可用于缺血性心力衰竭等急性冠状动脉事件的预后评估,参与 Hcy 的代谢过程,与心肌不良事件密切相关^[3-6]。hs-CRP 是机体非特异性炎症反应的敏感标志物之一,其变化与 AS、急性冠状动脉综合征(ACS)和糖尿病等多种疾病高度相关,是心血管疾病新的标志物^[7]。

目前 Hcy、Cys C 和 hs-CRP 与 AS 关系的单项报道较多,而该 3 项指标联合检测与 AS 的相关性研究较少。现通过联合检测 Hcy、Cys C 和 hs-CRP,探讨其在 AS 患者发病过程中的临床意义,对患者的早期诊断、评价治疗效果、估计病情发

展、判断预后提供参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 6 月至 2015 年 6 月该院就诊的 AS 患者 120 例作为观察组,年龄 46~70 岁,平均年龄(58±9)岁。入选标准:血管超声(菲利浦 HB9 彩超多普勒诊断仪)分别对 2 侧颈内、外动脉水平上下方 1~1.5 cm 范围内的颈总动脉、颈动脉球部、颈内动脉近段血管壁的 IMT 进行测量,取其平均值大于或等于 1.0 mm。排除标准:患者存在肝功能、肾功能不全、贫血、肿瘤、血液病、心脏疾病、感染、免疫性疾病或甲状腺功能障碍等疾病,或近 2 周有手术或外伤史。同时选择 36 例在该院有治疗记录的 AS 患者作为治疗组,入选标准:AS 患者经过口服银杏叶片及阿托伐他汀等药物 3~6 个月后,为 AS 明显好转或痊愈者^[8]。同时选择 100 例健康体检者为健康对照组,年龄 40~63 岁,平均年龄(54±7)岁。2 组患者的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;观察组患者的血压、空腹血糖水平较健康对照组增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

1.2 方法 (1)标本采集与保存:所有研究对象采集空腹静脉

* 基金项目:江西省九江市科技计划项目(九科学[2015]44 号)。
作者简介:张功和,男,主管技师,主要从事临床生化检验研究。

血 5 mL,置于普通采血管中,静置 0.5 h 后,1 068 r/min 离心 15 min 分离血清,-80 °C 冰箱冷冻待检,待检前溶解。(2)检测方法:Hcy 采用酶循环法,Cys C 使用胶乳增强免疫比浊法,hs-CRP 应用胶乳增强免疫比浊法。试剂由宁波美康生物科技股份有限公司提供,检测试剂盒及其他检测试剂盒、校准品、质控品及配套使用耗材等均由宁波美康生物科技股份有限公司提供。采用日立 7080 全自动生化仪进行检测,严格按照说明书步骤进行操作。检测前完成校准、质控程序,并对相关检测项目的性能指标(如精密度、检测可报告范围、正确度等)完成验证。

表 1 2 组研究对象的临床资料结果比较

项目	健康对照组	观察组
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.0 $\pm$ 7.0	58.0 $\pm$ 9.0
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	56/44	73/47
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.0 $\pm$ 3.0	23.0 $\pm$ 3.0
血压		
收缩压(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	122.0 $\pm$ 11.0	136.0 $\pm$ 20.0 Δ
舒张压(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	75.0 $\pm$ 8.0	83.0 $\pm$ 12.0 Δ
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.6 $\pm$ 0.6	5.6 $\pm$ 1.2 Δ
白细胞($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	5.7 $\pm$ 0.6	5.6 $\pm$ 0.8

注:与健康对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组研究对象各指标检测结果比较 观察组患者血清 Hcy、Cys C、hs-CRP 水平与健康对照组比较,显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组研究对象各指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy(μ mol/L)	Cys C(mg/L)	hs-CRP(mg/L)
健康对照组	100	9.88 $\pm$ 3.75	0.73 $\pm$ 0.26	4.65 $\pm$ 1.55
观察组	120	22.18 $\pm$ 7.94 Δ	1.57 $\pm$ 0.48 Δ	21.05 $\pm$ 10.23 Δ

注:与健康对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.2 治疗组患者治疗前后各指标检测结果比较 见表 3。

表 3 治疗组患者治疗前后各指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	Hcy(μ mol/L)	Cys C(mg/L)	hs-CRP(mg/L)
治疗前	36	21.23 $\pm$ 5.89	1.76 $\pm$ 0.53	20.68 $\pm$ 8.41
治疗后 3 个月	36	20.09 $\pm$ 8.05	0.85 $\pm$ 0.391	3.98 $\pm$ 2.021
治疗后 6 个月	36	19.90 $\pm$ 7.91 Δ	1.09 $\pm$ 0.271 Δ	4.13 $\pm$ 1.471 Δ

注:与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3 讨论

近年来研究发现,Hcy 是心血管疾病的一种标志性氨基酸,导致血管内皮细胞损伤,并促进血管平滑肌增生及血小板聚集,相关脂质沉积于动脉壁,促进动脉粥样硬化斑块形成从而导致 AS。Hcy 升高已被证实是心血管疾病的独立危险因素,并可预测 AS 病变的严重程度^[9-11]。

hs-CRP 是机体非特异性炎症反应的敏感标志物之一,其变化与 AS、ACS 和糖尿病等多种疾病密切相关^[12-13]。有研究表明,hs-CRP 具有调节单核细胞聚集的作用,并可活化补体、刺激组织因子生成,从而引发脂质沉积于血管壁,通过浸润、聚集,造成血管损伤而致动脉粥样硬化^[14]。Bengtsson 等^[15]报道证实,Hcy 与 hs-CRP 是 AS 的独立危险因素,对发生相关疾病的风险及严重程度能够进行评估。本研究结果也证实。

Cys C 是评价肾小球滤过功能损害的敏感指标,可用于缺血性心力衰竭等急性冠状动脉事件的预后评估,参与 Hcy 的代谢过程。近年来有研究发现,在 AS 局部 Cys C 可通过抑制氧化型低密度脂蛋白(OX-LDL)诱导人血管平滑肌细胞(VSMC)凋亡,降低 VSMC 凋亡率,在一定程度上可维持斑块的稳定性,减少 AS 并发症^[16-17]。

本研究通过联合检测 Hcy、Cys C 和 hs-CRP 等 3 项指标在健康对照组和观察组的水平变化,探讨其在 AS 患者发病过程中的作用和临床意义,结果表明,观察组患者各指标与健康对照组比较,明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示联合检测对于早期筛查和诊断 AS 高危人群可提供参考价值。证实 Hcy、Cys C、hs-CRP 在 AS 的发生、发展中起到促进作用,三者的升高与 AS 的形成具有一定相关性^[9]。

本研究选择其中 36 例经治疗后 3~6 个月症状明显好转或痊愈者作为治疗组,分别检测各指标在治疗前后的变化情况。本研究结果显示,治疗组患者 Cys C 和 hs-CRP 水平明显低于观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$),Hcy 差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示 AS 患者血清 Cys C 和 hs-CRP 水平可对 AS 患者评价治疗效果、估计病情发展、判断预后等方面提供参考。

综上所述,血清 Cys C、Hcy、hs-CRP 水平与 AS 的发生、发展密切相关。三者联合检测对 AS 的早期诊断、治疗效果评估、预后判断等均有重要的参考价值,且血清学方法易于实施,值得临床广泛的推广和应用。

参考文献

- [1] Yang F, Tan HM, Wang H. Hypoerhomocysteinemia and atherosclerosis[J]. Acta Physiologica Sinica, 2005, 57(2): 103-114.
- [2] Akalin A, Alatas O, Colak O. Relation of plasma homocysteine levels to atherosclerotic vascular disease and inflammation markers in type 2 diabetic patients[J]. Eur J Endocrin, 2008, 158: 47-52.
- [3] 徐传彬, 黄华, 杨小星, 等. 联合监测血清同型半胱氨酸与胱抑素 C 对妊娠高血压综合征患者的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(6): 738-739.
- [4] 张俏欣, 肖颖秀. 急性脑梗死颈动脉粥样硬化患者 Hcy 和 Cys C 水平研究[J]. 中国热带医学, 2011, 11(3): 483-484.
- [5] 张永爱. 血清胱抑素 C 检测在早期糖尿病肾病中的应用价值[J]. 中华外科杂志, 2012, 29(4): 136-138.
- [6] 马海峰, 蔡尚郎. 冠状动脉粥样硬化性狭窄与同型半胱氨酸、胆红素、超敏 C 反应蛋白相关性研究[J]. 中国民康医学, 2013, 25(11): 67-68.

不清楚其真正原因。有研究报道,外周型肺腺癌主要起源于终末细支气管的 Clara 细胞和肺癌 II 型上皮细胞,在该型腺癌中,甲状腺转录因子-1(TTF-1)的表达常为阳性;位于中央气道的腺癌主要起源于支气管基底细胞和黏液分泌细胞,TTF-1 的表达为阴性^[8]。有学者研究显示,TTF-1 在肺癌组织学分型等方面有着一定的作用,分别从其蛋白表达和 mRNA 水平进行研究,可作为鉴别组织学分型的标志物^[9]。层序聚类分析也提示,2 个差异的基因簇分别对应终末呼吸单位(TRU)和非终末呼吸单位(N-TRU)来源的腺癌。Yatabe^[10]研究证实,TRU 来源的腺癌是一种特别的腺癌类型,与细支气管肺泡癌特征非常符合,表现出独特的细胞学形态,以及 TTF-1 和细胞表面蛋白表达。有实验研究显示,在 149 例 TRU 腺癌中,EGFR 突变率为 61.1%,97 例 EGFR 突变患者中,高达 91 例(93.8%)为 TRU 腺癌。TRU 腺癌预测 EGFR 突变具有高敏感性和特异性,对 EGFR-TKI 治疗更为有效。

关于肺癌组织分化程度与 EGFR 基因突变的关系,国内外文献少有报道。本研究对 603 例有明确分化程度的肺腺癌标本进行 EGFR 突变分析,发现中分化肺腺癌有较高的 EGFR 突变率,且不同分化程度的 EGFR 基因突变率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),与黄光辉等^[11]的研究相似。高、中、低分化基因突变率分别为 35.1%、50.6%、23.7%,说明 EGFR 基因突变与 NSCLC 腺癌组织分化程度存在一定的相关性。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Inamura K, Ninomiya H, Ishikawa YA. Is the epidermal growth factor receptor status in lung cancers reflected in clinicopathologic features? [J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(1): 66-72.
- [3] Ninomiya H, Hiramatsu M, Inamura K, et al. Correlation

between morphology and EGFR mutations in lung adenocarcinomas Significance of the micropapillary pattern and the hobnail cell type[J]. Lung Cancer, 2009, 63(2): 235-240.

- [4] Sun PL, Seol H, Lee HJ, et al. High incidence of EGFR mutations in Korean men smokers with no intratumoral heterogeneity of lung adenocarcinomas; correlation with histologic subtypes, EGFR/TTF-1 expressions, and clinical features[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(2): 323-330.
- [5] 刘伟. 肺腺癌 2011 年国际新分类[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(4): 432-434.
- [6] 钟文昭, 董嵩, 李磊, 等. 国际肺癌研究协会/美国胸科学会/欧洲呼吸学会肺腺癌的国际多学科分类[J]. 循证医学, 2011, 11(4): 193-225.
- [7] 贺锐, 李建民, 王跃华, 等. EGFR 基因突变与肺腺癌新分类及临床病理特征的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(12): 1323-1328.
- [8] 赵艳秋, 刘杰, 刘瑞青, 等. 肺腺癌组织学亚型与 EGFR 突变及临床特征的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2014, 35(1): 94-98.
- [9] 牛媛媛, 王慧娟, 马智勇. TTF-1 表达与肺癌组织学分型及 EGFR 突变关系研究[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(15): 108-110.
- [10] Yatabe Y. EGFR mutations and the terminal respiratory unit[J]. Cancer Metastasis Rev, 2010, 29(1): 23-36.
- [11] 黄光辉, 杜娟, 候襄河, 等. 表皮生长因子受体基因突变表达与非小细胞肺癌分化程度关系的研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2014, 6(2): 97-100.

(收稿日期: 2016-04-11 修回日期: 2016-06-26)

(上接第 2819 页)

- [7] 刘斌. 超敏 C 反应蛋白与冠状动脉粥样硬化[C]. 乌鲁木齐: 第五届西部长城心脏病学会会议论文集, 2011.
- [8] 中华医学会心血管病学分会流行病学组. 糖代谢异常与动脉粥样硬化性心血管疾病临床诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(6): 1223-1225.
- [9] 陈涛, 王应良, 王一萍, 等. 胱抑素 C、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白和 D-二聚体联合检测动脉粥样硬化性脑梗死的临床意义[J]. 中国临床神经科学, 2013, 21(5): 562-565.
- [10] Cui R, Moriyama Y, Koike KA, et al. Serum total homocysteine concentrations and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: The JACC study [J]. Atherosclerosis, 2008, 198: 412-418.
- [11] 陈湘桂. 冠心病患者不同胱抑素 C 和同型半胱氨酸与冠状动脉病变的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(8): 1056-1057.
- [12] 李绪斌, 杨文东. 血清同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白与冠状动脉病变严重程度的关系[J]. 内科理论与实践,

2009, 4(1): 52-53.

- [13] 闰斌, 郭金涛, 刘乐, 等. 同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(8): 50-52.
- [14] Biselli PM, Guerzoni AR, De Godoy MF, et al. Genetic polymorphisms involved in folate metabolism and concentrations of methylmalonic acid and folate on plasma homocysteine and risk of coronary artery disease [J]. J Thromb Thrombolysis, 2010, 29(1): 32-40.
- [15] Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Cystatin C and cathepsins in cardiovascular disease[J]. Front Biosci, 2008, 13(10): 5780-5786.
- [16] 刘宗波. 胱抑素 C 与心血管疾病关系研究新进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2013, 22(2): 194-196.
- [17] 刘菊. 4 项指标联检用于脑梗死早期诊断效果评价[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(29): 154-155.

(收稿日期: 2016-03-10 修回日期: 2016-05-26)