

LVEF、hs-CRP、CysC 及 HMGB1 与冠心病患者危险分层的相关性研究*

郑志君¹, 王晓蕊¹, 苗昌荣¹, 李 嘉¹, 鄂静文²

(唐山市协和医院: 1. 心内科; 2. 检验科, 河北唐山 063000)

摘要:目的 探讨冠心病患者不同危险分层与左室射血分数(LVEF)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清胱抑素 C(CysC)及高迁移率族蛋白 1(HMGB1)水平的相关性。方法 选取 2014 年 7 月至 2016 年 8 月该院收治的 104 例冠心病患者作为观察组,经冠状动脉造影确诊为冠心病,选择同期在该院体检健康者 87 例作为对照组;检测血清糖脂指标及 HMGB1、hs-CRP、CysC 等,心脏彩色多普勒超声检测 LVEF,比较两组研究对象上述指标水平,进行多重逐步回归分析冠心病独立危险因素;根据 GRACE 评分将患者分为低危组(29 例)、中危组(42 例)和高危组(33 例),分析 LVEF、hs-CRP、CysC 及 HMGB1 与冠心病危险分层的相关性。结果 观察组患者血清 CysC、HMGB1、hs-CRP、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均显著高于对照组,HDL-C、LVEF 水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CysC、HMGB1、hs-CRP、TC、TG、LVEF 为冠心病独立危险因素,血清 CysC、HMGB1、hs-CRP 表达水平由高至低依次为高危组、中危组、低危组,LVEF 由高至低依次为低危组、中危组、高危组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),3 组患者 TC 和 TG 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);CysC、HMGB1、hs-CRP 与冠心病危险分层呈正相关($r = 0.813, 0.751, 0.714, P < 0.05$),LVEF 与危险分层呈负相关($r = -0.785, P < 0.05$)。结论 冠心病患者 hs-CRP、CysC、HMGB1 表达水平较高,与冠状动脉危险分层呈正相关;LVEF 水平较低,与冠状动脉危险分层呈负相关。4 项指标可作为预测冠心病危险分层及心功能标志物。

关键词:冠心病; 心脏运动描记术; C 反应蛋白质; 抑素类; 高迁移率族蛋白质类; 预测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.23.013

中图法分类号:R541.4

文章编号:1673-4130(2018)23-2897-04

文献标识码:A

Correlation of LVEF, hs-CRP, CysC and HMGB1 with risk stratification in patients with coronary heart disease*

ZHENG Zhijun¹, WANG Xiaorui¹, MIAO Changrong¹, LI Jia¹, E Jingwen²

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Clinical Laboratory, Union Hospital in Tangshan, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation of different risk stratification with left ventricular ejection fraction (LVEF), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), serum cystatin C (CysC) and high mobility group protein 1 (HMGB1) levels in patients with coronary heart disease. **Methods** 104 patients with coronary heart disease admitted to the hospital from July 2014 to August 2016 were selected as observation group, and coronary artery disease was diagnosed by coronary angiography, and 87 healthy persons were selected as control group during the same period. Serum glucose and lipid indexes, HMGB1, hs-CRP, CysC, and LVEF were detected by heart color Doppler echocardiography. The independent risk factors of coronary heart disease were analyzed by multiple stepwise regression. According to GRACE score, patients were divided into low risk group (29 cases), medium risk group (42 cases) and high risk group (33 cases). The correlation between LVEF, hs-CRP, CysC and HMGB1 and risk stratification of coronary heart disease was analyzed. **Results** The serum levels of CysC, HMGB1, hs-CRP, TC, TG and LDL-C in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the levels of HDL-C and LVEF in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). CysC, HMGB1, hs-CRP, TC, TG and LVEF were in-

* 基金项目:河北省卫生健康委员会重点科技研究计划项目(20171304)。

作者简介:郑志君,女,主治医师,主要从事心血管疾病方面的研究。

本文引用格式:郑志君,王晓蕊,苗昌荣,等. LVEF、hs-CRP、CysC 及 HMGB1 与冠心病患者危险分层的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(23): 2897-2900.

dependent risk factors for coronary heart disease. The expression levels of serum CysC, HMGB1 and hs-CRP from high to low were high-risk group, medium-risk group and low-risk group, and LVEF from high to low was low-risk group, medium-risk group and high-risk group, with significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in TC and TG between the three groups ($P > 0.05$). CysC, HMGB1, hs-CRP were positively correlated with risk stratification of coronary heart disease ($r = 0.813, 0.751, 0.714, P < 0.05$), and LVEF was negatively correlated with risk stratification ($r = -0.785, P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of hs-CRP, CysC and HMGB1 were higher in patients with coronary heart disease, which were positively correlated with the risk stratification of coronary artery, while the level of LVEF was lower, which was negatively correlated with the risk stratification of coronary artery. Four indicators can be used as markers for predicting risk stratification and cardiac function of coronary heart disease.

Key words: coronary disease; kinetocardiography; C-reactive protein; chaperones; high mobility group proteins; forecasting

冠心病是临床常见的一种心血管疾病,对冠心病的早期诊断及疾病严重程度的准确判断能帮助患者接受准确、有效的治疗,显著改善预后^[1]。目前,血清标志物在心、脑血管疾病的预测诊断中表现出较高的准确性及准确度。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是反映机体受到损伤时炎症反应急性期标志物^[2],有研究表明,其可作为心血管事件发生的预测因子。血清胱抑素 C(CysC)是反映肾功能的特异性指标,近期有研究表明,CysC 表达水平与冠心病患者的病情具有密切联系^[3]。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是新近发现的一种促炎性细胞因子,细胞损伤后大量合成释放 HMGB1,诱导炎症反应的发生^[4]。左室射血分数(LVEF)是评价心功能指标,有研究表明,其水平高低可反映冠心病疾病严重程度^[5]。本研究选取本院收治的 103 例冠心病患者,通过设置健康对照组,探讨冠心病患者 hs-CRP、HMGB1、CysC、LVEF 水平与冠心病严重程度的相关性,以期更好地了解冠心病危险因素与患者心功能等预后问题,减少终点事件的发生,降低患者致死率和致残率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 7 月至 2016 年 8 月本院收治的 104 例冠心病患者作为观察组,患者均符合中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组制定中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2012 年版)对冠心病的诊断标准^[6],并经冠状动脉造影检查确认。其中男 60 例,女 44 例;年龄 43~68 岁,平均(62.24±13.46)岁;体质指数(25.33±3.02)kg/m²。另选取同期在本院体检健康者 87 例作为对照组。其中男 52 例,女 35 例;年龄 38~65 岁,平均(64.77±16.38)岁,体质指数(25.82±3.21)kg/m²。研究前对所有研究对象进行完整的病史采集。排除急、慢性炎症感染者,严重肝、肾功能不全者,近期发生脑血管疾病者,心脏瓣膜病者,中度心功能不全者,凝血功能障碍者,恶性肿瘤者及自身免疫性疾病者。所有研究对象均知情,并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会审批同意。

1.2 仪器与试剂 所用仪器为心脏彩色多普勒超声仪(Acuson X700,荷兰飞利浦)、全自动酶标仪(Biotek,美国)、全自动生化分析仪(AU5800,美国贝克曼库尔特公司)等。试剂为 HMGB1 试剂盒(北京莱尔生物,中国)、hs-CRP 试剂盒(武汉默沙克生物,中国)、胱抑素试剂盒(北京九强生物,中国)等。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 采集两组研究对象清晨空腹静脉血约 4 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,测定前置-20℃冰箱保存。采用全自动生化分析仪检测血清三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、空腹血糖(FPG),酶联免疫吸附法检测血清 HMGB1,免疫比浊法测定血清 hs-CRP,胶乳免疫比浊法测定血清 CysC 水平,心脏彩色多普勒超声检查 LVEF。

1.3.2 GRACE 评分及分组方法 采用 GRACE 评分^[7]对患者入院后临床资料进行评分,最后将各积分相加,按评分进行危险分级,GRACE 评分<108 分为低危组(29 例),GRACE 评分为 108~140 分为中危组(42 例),GRACE 评分>140 分为高危组(33 例)。低危组患者平均 GRACE 评分(98.76±3.42)分,中危组患者平均 GRACE 评分(113.54±5.83)分,高危组患者平均 GRACE 评分(146.33±7.29)分。

1.4 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,服从正态分布的计量资料采用以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 LSD-*t* 检验,方差不齐时采用非参数检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。应用多元逐步回归分析冠心病危险因素,等级变量间的相关性分析采用 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象一般资料与血清学指标比较 两组研究对象性别、年龄、体质指数比较,差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.084, t = 1.152, 1.079; P = 0.070, 0.250, 0.281$),具有可比性。观察组患者 LVEF、HDL-C 水平均显著低于对照组,血清 HMGB1、Cy-

sC、hs-CRP、TC、TG、LDL-C、FPG 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组研究对象血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

检测指标	观察组 ($n=104$)	对照组 ($n=87$)	t/t'	P
LVEF(%)	50.36±5.42	63.57±4.30	18.776	0.000
hs-CRP(mg/mL)	10.34±3.52	1.42±0.65	25.332	0.000
HMGB1(μ g/L)	9.03±3.10	3.94±0.72	16.229	0.000
CysC(mg/L)	1.77±0.39	0.74±0.13	23.563	0.000
TC(mmol/L)	5.31±1.04	4.62±0.99	4.688	0.000
TG(mmol/L)	2.61±1.32	1.02±0.56	11.144	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.65±0.57	1.19±0.44	6.149	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.94±1.25	2.09±1.18	4.825	0.000
PG(mmol/L)	6.25±1.24	5.64±0.93	6.423	0.000

2.2 冠心病患者血清指标多重逐步线性回归分析

将 LVEF、CysC、HDL-C、HMGB1、hs-CRP、TC、TG、LDL-C、FPG 等因素作为自变量,以冠心病作为因变量进行多元逐步回归分析,CysC、LVEF、HMGB1、

hs-CRP、TC、TG、FPG 为冠心病的独立危险因素($P < 0.05$),见表 2。

表 2 冠心病患者血清指标多重逐步线性回归分析

统计指标	hs-CRP	CysC	LEVF	HMGB1	TG	FPG	TG
偏回归系数	0.030	-0.253	-0.014	0.022	0.025	0.021	0.023
标准误	0.003	0.029	0.002	0.003	0.009	0.009	0.010
t	8.801	-8.733	-8.348	6.250	7.12	2.421	2.323
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.007	0.016	0.021

2.3 不同严重程度冠心病患者危险因素水平比较

高危组患者 hs-CRP、HMGB1、CysC 表达水平均显著高于中危组和低危组,差异均有统计学意义($t = 8.640、6.145、2.709、16.451、9.886、8.122; P < 0.05$),中危组患者 hs-CRP、HMGB1、CysC 均显著高于低危组,差异均有统计学意义($t = 7.050、16.932、4.668、6.534, P < 0.05$),高危组患者 LEVF 水平显著高于中危组,差异有统计学意义($t = 17.118, P < 0.05$),中危组患者 LEVF 水平显著高于低危组,差异有统计学意义($t = 7.936, P < 0.05$)。不同严重程度冠心病患者危险因素水平比较见表 3。

表 3 不同严重程度冠心病患者危险因素水平比较

指标	低危组($n=29$)	中危组($n=42$)	高危组($n=33$)	F	P
LVEF(%)	52.63±5.46	44.67±3.22*	27.41±5.04*#	257.41	0.000
hs-CRP(mg/mL)	5.23±1.04	9.87±1.26*	15.01±3.23*#	174.64	0.000
HMGB1(μ g/L)	5.56±1.34	7.78±1.50*	11.31±3.02*#	61.39	0.000
CysC(mg/L)	1.19±0.23	1.64±0.35*	1.89±0.43*#	31.36	0.000
TC(mmol/L)	3.91±0.87	4.28±0.73	4.77±0.86	2.88	0.006
TG(mmol/L)	1.46±0.53	1.55±0.78*	1.63±1.04*#	0.33	0.717
FPG(mmol/L)	6.13±2.04	6.22±2.14	6.37±3.06	0.08	0.926

注:与低危组比较,* $P < 0.05$;与中危组比较,# $P < 0.05$

2.4 冠心病患者各危险因素与冠心病危险分层的相关性分析 hs-CRP、HMGB1、CysC 与同危险分层 GRACE 评分呈正相关($r = 0.813、0.751、0.714, P < 0.05$);LVEF 与不同危险分层 GRACE 评分呈负相关($r = -0.785, P < 0.05$)。冠心病危险分层越高患者血清 hs-CRP、HMGB1、CysC 表达水平越高,而 LEVF 则越低。

3 讨论

冠心病是临床常见心血管系统疾病,据此前文献报道,冠心病的发生、发展与动脉粥样硬化斑块所致血管腔狭窄密切相关^[8],且冠心病患者由于糖脂代谢紊乱、心脏结构发生改变而导致一系列并发症,威胁患者的生命安全^[9]。临床研究表明,慢性炎症因子参与了动脉粥样硬化的病理过程,是动脉硬化斑块破裂的重要原因^[10-11]。本研究通过观察冠心病患者 LVEF、hs-CRP、CysC 及 HMGB1 表达水平变化,拟揭示上述指标与冠心病严重程度之间的关系,为冠心病患者防治提供依据,降低患者病死率及致残率。

hs-CRP 是由淋巴因子刺激肝脏与上皮细胞合成

释放的一种蛋白质,大量研究表明,CRP 参与了动脉粥样硬化的病理过程,其参与机制为刺激巨噬细胞产生血栓前因子,刺激内皮细胞表达黏附因子,导致血管功能异常,造成动脉粥样硬化斑块破裂^[12]。白艳艳等^[13]研究结果显示,冠状动脉病变程度越严重,血浆 hs-CRP 水平越高,hs-CRP 可作为冠心病病情评估的指标。

血清 CysC 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族一员,能调节炎症过程,参与动脉粥样硬化斑块的进程,早期研究表明,CysC 表达水平增高,冠心病心源性病死率随之增加^[14]。

血清 HMGB1 是一种促炎细胞因子,当细胞受损时 HMGB1 分泌到细胞外,诱发单核细胞分泌促炎性细胞因子,促炎性细胞因子促进 HMGB1 释放,形成循环。孟祥娟等^[15]研究结果显示,血清 HMGB1 促进冠状动脉硬化发展过程,并且 HMGB1 与 hs-CRP 可相互影响,共同对动脉硬化起作用。HMGB1 与冠状动脉狭窄程度呈正相关。

本研究结果显示,观察组患者血清 hs-CRP、Cy-

sC、HMGB1 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);多元逐步回归分析结果显示,hs-CRP、CysC、HMGB1 均为冠心病的独立危险因素,且低危组、中危组和高危组患者 hs-CRP、CysC、HMGB1 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),水平由高至低依次为高危组、中危组、低危组,且相关性分析结果显示,三者与冠心病危险分层呈正相关,分析其原因,冠心病发病本质为炎症反应,长期炎症反应导致机体分泌 hs-CRP、HMGB1、CysC 等炎症细胞因子,刺激诱导学习安保的活化,当粥样斑块破裂后活化的血小板聚集在血管破损处,形成畸形血栓,导致冠状动脉血管阻塞,机体炎症反应越活跃,hs-CRP、HMGB1、CysC 水平越高,血小板活化程度越高,冠心病危险程度越严重。提示 hs-CRP、CysC、HMGB1 可作为预测冠心病病情及严重程度的重要指标。

有研究表明,冠状动脉粥样硬化造成心肌损害,心脏长期超负荷工作导致心肌功能减退,心输出量不能满足机体代谢需要,作为评价心功能指标的 LVEF 明显下降^[16]。本研究结果显示,观察组患者 LVEF 显著低于对照组,回归分析结果显示,其是冠心病独立危险因素,相关性分析结果显示,其与慢性危险分层呈负相关,表明冠心病危险分层越高,其血管阻塞越严重,血液输出量越少,不能满足机体正常代谢需要,导致血液静脉回流,心肌收缩力下降。提示患者冠心病严重程度越高,心功能越低下。

4 结 论

hs-CRP、HMGB1、CysC、LVEF 在冠心病患者表达水平明显升高,是冠心病的危险因素,与冠心病危险分层显著相关,在冠心病患者早期进行危险评估及危险分层中具有重要作用,可作为预测冠心病患者疾病危险分层及冠心病患者心功能的标志物。

参考文献

[1] YE H J, CHOU Y J, YANG N P, et al. Association Between Physical Therapy and Risk of Coronary Artery Disease and Dyslipidemia Among Osteoarthritis Patients: A Nationwide Database Study[J]. *Archi Phys Med Rehabil*, 2016, 97(1): 8-16.

[2] ZHANG X, HUANG W J, YU Z G. Relationship Between the Hypersensitive c-Reactive Protein (hs-CRP) Level and the Prognosis of Acute Brainstem Infarction[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(1): 107-110.

[3] KASAI H, TSUJI Y, HIRAKI Y, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in hospitalized elderly patients using cystatin C as an indicator of renal function[J]. *J Infect Chemother*, 2017, 24(4): 284-191.

[4] ZHENG W, SHI H, CHEN Y, et al. Alteration of serum high-mobility group protein 1 (HMGB1) levels in children with enterovirus 71-induced hand, foot, and mouth

disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(17): e6764.

[5] TSUJIMURA T, IIDA O, ISHIHARA T, et al. The impact of coronary artery disease and left ventricular ejection fraction on the prognosis of patients with peripheral artery disease[J]. *Intern Med J*, 2017, 47(11): 1313-1316.

[6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(4): 271-277.

[7] HAMM C W, BASSAND J P, AGEWALL S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation; The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23): 2999-3054.

[8] EKICI B, TANINDI A, SAYIN I. Effects of glomerular filtration rate on the severity of coronary heart disease [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2016, 44(2): 123-129.

[9] MAY M, STERNE J A, SHIPLEY M, et al. A coronary heart disease risk model for predicting the effect of potent antiretroviral therapy in HIV-1 infected men[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 36(6): 1309-1318.

[10] RAI V, AGRAWAL D K. The Role of DAMPs and PAMPs in Inflammation-mediated Vulnerability of Atherosclerotic Plaques[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(10): 1245-1253.

[11] 张作念, 王志晔, 顾伟, 等. 急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究[J]. *重庆医学*, 2016, 45(10): 1375-1377.

[12] LI Y, ZHANG C, WANG X H, et al. Progression of atherosclerosis in ApoE-knockout mice fed on a high-fat diet [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(18): 3863-3867.

[13] 白艳艳, 冯六六, 黄红漫, 等. 同型半胱氨酸水平和超敏 C 反应蛋白与冠心病的相关性研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(3): 346-348.

[14] 关世奎, 刘征, 张法胜, 等. 血清胱抑素 C 水平与冠心病关系的 Meta 分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(10): 994-997.

[15] 孟祥娟, 许静, 程爱娟. 急性冠脉综合征患者血清高迁移率蛋白 B1 的表达及阿托伐他汀干预治疗的影响[J]. *天津医药*, 2016, 44(4): 497-500.

[16] PALATINI P, ROSEI E A, CASIGLIA E, et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(5): 813-821.