

血清胱抑素 C 水平与冠心病相关性研究*

刘玉薇¹, 冯晓敏¹, 苏静静¹, 万楠^{2△}(1. 大连医科大学沈阳军区总医院研究生培养基地, 辽宁大连 116044; 2. 沈阳军区总医院
检验科, 辽宁沈阳 110016)

摘要:目的 探究血清胱抑素 C(Cys C)水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病(下称冠心病)的诊断及冠状动脉(冠脉)病变程度的相关性。方法 选取 340 例沈阳军区总医院心血管内科收治的接受冠脉造影术的患者作为研究对象,分为非冠心病组即冠脉粥样硬化组(37 例)和冠心病组(303 例),冠心病组患者中心绞痛 134 例,急性非 ST 段抬高型心肌梗死 82 例,急性 ST 段抬高型心肌梗死 87 例。检测两组患者入院时及冠脉造影术或经皮冠脉介入(PCI)治疗后第 2 天血清 Cys C 水平,分析 Cys C 水平与冠心病的诊断及与冠脉病变程度的相关性。结果 (1)冠心病患者 Cys C 水平 $[(0.72 \pm 0.22)\text{mg/L}]$ 明显高于非冠心病患者 $[(0.56 \pm 0.07)\text{mg/L}]$,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 Cys C 水平诊断冠心病的受试者工作特征曲线下面积为 0.784,特异度与灵敏度分别为 70.32% 和 78.38%;不同冠脉病变患者 Cys C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)单支血管病变冠心病患者 Cys C 水平 $[(0.63 \pm 0.21)\text{mg/L}]$ 显著低于双支和多支病变者[分别为 (0.72 ± 0.22) 、 $(0.75 \pm 0.21)\text{mg/L}$],差异均有统计学意义($P < 0.05$),且 Cys C 水平与病变血管数呈显著正相关($r = 0.269$, $P < 0.05$)。(3)接受 PCI 的患者术后 Cys C 水平升高,只接受冠脉造影患者 Cys C 水平无明显变化。结论 Cys C 作为冠心病的诊断指标尚显不足,但与冠脉病变程度密切相关,且可能与 PCI 术后炎症反应有关,可用于辅助评估病情及术后检测。

关键词:冠心病; 抑素类; 血管成形术,经腔,经皮冠状动脉; 支架; 实验室技术和方法

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.01.014

中图法分类号:R541.4;R446.112

文章编号:1673-4130(2019)01-0052-04

文献标识码:A

Relationship between serum cystatin C level and coronary heart disease*

LIU Yuwei¹, FENG Xiaomin¹, SU Jingjing¹, WAN Nan^{2△}(1. Postgraduate Training Base, the General Hospital of Shenyang Military Region Dalian, Medical
University, Dalian, Liaoning 116044, China; 2. Laboratory of The General Hospital of
Shenyang, Military, Shenyang, Liaoning 110016, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum cystatin C (Cys C) and the diagnosis of coronary heart disease and coronary artery stenosis degree. **Methods** A total of 340 patients with coronary angiography were enrolled in this study. They were divided into non-coronary heart disease group (37 cases) and coronary heart disease group (303 cases). Coronary heart disease group includes 134 patients with angina pectoris, 82 patients with acute non-ST elevation myocardial infarction, 87 patients with acute ST segment elevation myocardial infarction. Detection of serum Cys C levels at admission and on the second day after coronary angiography or percutaneous coronary intervention(PCI), and the relationship between Cys C and the diagnosis of coronary heart disease and coronary artery stenosis degree were analyzed statistically. **Results** The Cys C level in patients with coronary heart disease $(0.72 \pm 0.22)\text{mg/L}$ was significantly higher than that in non-coronary heart disease patients $[(0.56 \pm 0.07)\text{mg/L}, P < 0.05]$. Area under ROC curve was 0.784 in diagnosis of coronary heart disease by serum Cys C, which showed specificity and sensitivity in diagnosis respectively as 70.32% and 78.38%. There was no significant difference in Cys C levels between the groups with coronary heart disease. Cys C levels in single-vessel disease $(0.63 \pm 0.21)\text{mg/L}$ were significantly lower than those in bi- and multi-vessel disease $[(0.72 \pm 0.22)\text{mg/L}, (0.75 \pm 0.21)\text{mg/L}, P < 0.05]$, and the Cys C level was positively correlated with the number of lesions, and the correlation coefficient was 0.227, $P < 0.05$. Cys C levels

* 基金项目:辽宁省科学技术基金资助项目(201602792)。

作者简介:刘玉薇,女,硕士在读,主要从事临床检验诊断方向的研究。△ 通信作者, E-mail: wannan@outlook.com。

本文引用格式:刘玉薇,冯晓敏,苏静静,等.血清胱抑素 C 水平与冠心病相关性研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(1):52-55.

were elevated in patients with percutaneous coronary intervention, but there was no significant change in patients with coronary angiography alone. **Conclusion** Cys C is still insufficient as a diagnostic indicator of coronary heart disease, but it is closely related to the severity of coronary artery disease, and may be related to inflammatory reaction after PCI. It can be used to assist in assessing the condition and postoperative detection.

Key words: coronary disease; chalones; angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; stents; laboratory techniques and procedures

冠状动脉(简称“冠脉”)粥样硬化性心脏病简称为冠心病,是指冠脉狭窄或阻塞引起心肌缺血、缺氧或坏死引起的心脏疾病,其发生与冠脉粥样硬化的支数及狭窄程度密切相关。近年来,随着生活水平的提高,人们的生活方式发生了很大改变,冠心病发病率逐年上升,严重威胁人们健康和生命安全。虽然已有冠脉 CT 及冠脉造影术可评估冠脉病变程度,但人们仍期待有更经济、快捷、无创的方式早期发现冠心病,以便早期干预,使患者获得更好的预后。胱抑素 C(Cys C)是一种小分子分泌性蛋白质,目前,一般作为肾功能损伤的评价指标,但有研究表明,Cys C 可通过炎症、抑制酶原、抑制氧化性低密度脂蛋白等机制参与动脉粥样硬化的病理生理发展过程,促进冠心病的发生与发展^[1-2]。本研究通过检测不同类型、不同病变程度的冠心病患者的血清 Cys C 水平,及冠脉造影术或经皮冠脉介入(PCI)治疗后 Cys C 水平变化,旨在探讨 Cys C 水平对冠心病的诊断及病情评估的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 3—5 月沈阳军区总医院心血管内科收治的接受冠脉造影术的 340 例患者作为研究对象,年龄 40~75 岁。冠心病诊断标准参照中华医学会心血管病学分会 2007 年《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[3],经冠脉造影检查证实患者至少有一支冠脉血管狭窄程度大于或等于 50%,冠脉狭窄程度小于 50% 诊断为冠脉粥样硬化。经冠脉造影检查将患者分为非冠心病组即冠脉粥样硬化组(37 例)和冠心病组(303 例),冠心病组患者中心绞痛 134 例(心绞痛组),急性非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI) 82 例(NSTEMI

组),急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI) 87 例(STEMI 组)。所有患者均排除急、慢性感染性疾病,肿瘤,严重肝、肾功能不全,周围血管性疾病,风湿免疫性疾病,脑卒中等。

1.2 仪器与试剂 贝克曼 AU5811 全自动生化分析仪、Cys C 及脂蛋白 a 检测试剂(温州维日康生物科技有限公司提供)等,其余检测试剂由四川迈克生物股份有限公司提供。

1.3 检测方法 采集两组患者入院次日清晨空腹状态静脉血 5 mL,置于分离胶促凝管,标本采集后立即送检,离心后分离血清,检测 Cys C、肌酐(Scr)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、脂蛋白 a[Lp(a)]等。患者行冠脉造影或 PCI 后第 2 天清晨再次采血检测 Cys C。记录患者身高、体质量、心率、血压、吸烟史、糖尿病史、高血压史、其他既往史等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者基本资料比较 各组患者性别、年龄、糖尿病史、体质量指数(BMI)、TC、TG、HDL、LDL、Lp(a)、Scr 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。非冠心病组与冠心病患者吸烟史比例比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),STEMI 组患者高血压史比例、收缩压、舒张压均显著低于其他 3 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组患者基本资料比较

项目	非冠心病组(<i>n</i> =37)	NSTEMI 组(<i>n</i> =82)	STEMI 组(<i>n</i> =87)	心绞痛组(<i>n</i> =134)
性别[<i>n</i> (%)]				
男	21(56.8)	52(63.4)	57(65.5)	90(57.2)
女	16(43.2)	30(36.6)	30(34.5)	44(32.8)
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	59.43±6.47	60.17±8.30	60.53±5.53	62.08±7.04
吸烟[<i>n</i> (%)]				
有	9(24.3)	49(59.8)	52(59.8)	61(45.5)
无	28(75.7)	33(40.2)*	35(40.2)*	73(54.5)*

续表 1 各组患者基本资料比较

项目	非冠心病组(<i>n</i> =37)	NSTEMI 组(<i>n</i> =82)	STEMI 组(<i>n</i> =87)	心绞痛组(<i>n</i> =134)
糖尿病[<i>n</i> (%)]				
有	9(24.3)	24(29.3)	22(25.3)	31(23.1)
无	28(75.7)	58(70.7)	65(74.7)	93(75.9)
高血压[<i>n</i> (%)]				
有	22(59.5)	53(64.6)	40(46.0)	85(63.4)
无	15(40.5) [#]	29(35.4) [#]	47(54.0)	49(36.6) [#]
收缩压($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	136.32±18.10 [#]	137.90±25.72 [#]	123.79±21.80	143.12±20.55 [#]
舒张压($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	81.35±13.30 [#]	80.45±12.44 [#]	74.30±12.92	80.44±14.04 [#]
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	25.07±2.99	25.50±4.52	27.70±2.96	25.55±3.38
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.17±1.20	4.29±0.96	4.26±1.10	4.45±1.36
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.58±1.16	1.64±0.98	1.58±1.02	1.79±1.39
HDL($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	0.96±0.20	0.95±0.20	0.96±0.21	1.00±0.29
LDL($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.30±0.80	2.41±0.77	2.41±0.81	2.58±0.84
LPa($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	266.15±188.03	265.62±213.85	234.75±205.27	273.62±222.22
Cys C($\bar{x}\pm s$, mg/L)	0.56±0.07	0.73±0.24 [*]	0.71±0.19 [*]	0.74±0.23 [*]
Scr($\bar{x}\pm s$, μmol/L)	68.39±17.02	69.28±15.09	67.22±15.30	67.23±16.85

注:与非冠心病组比较,^{*}*P*<0.05;与 STEMI 组比较,[#]*P*<0.05

2.2 Cys C 对冠心病的诊断价值 冠心病患者 Cys C 水平[(0.72±0.22)mg/L]显著高于非冠心病患者[(0.56±0.07)mg/L],差异有统计学意义(*P*<0.05)。不同冠脉病变患者 Cys C 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。绘制血清 Cys C 诊断冠心病的受试者工作特征(ROC)曲线下面积为 0.784,特异度与灵敏度分别为 70.32%和 78.38%。见图 1。

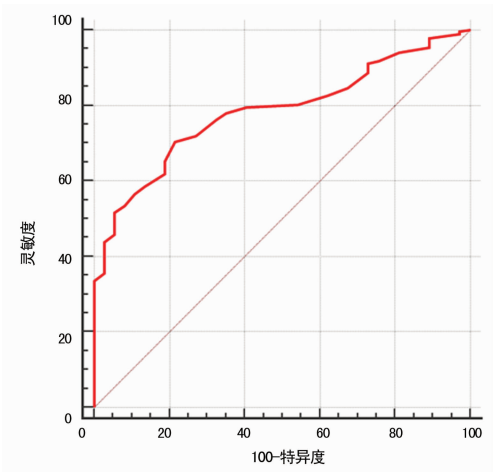


图 1 Cys C 对冠心病的诊断价值

2.3 血清 Cys C 水平与冠脉病变程度的相关性 单支血管病变患者 Cys C 水平显著低于双支和多支血管病变者,差异均有统计学意义(*P*<0.05);双支病变患者 Cys C 水平略低于多支病变者。见表 2。Cys C 水平与病变血管数呈显著正相关(*r*=0.269,*P*<0.05),见图 2。

表 2 病变血管数与 Cys C 的关系($\bar{x}\pm s$,mg/L)

病变血管	<i>n</i>	Cys C
单支血管病变	88	0.63±0.23
双支血管病变	117	0.72±0.21 [*]
多支血管病变	135	0.75±0.21 [*]

注:与单支血管病变比较,^{*}*P*<0.05

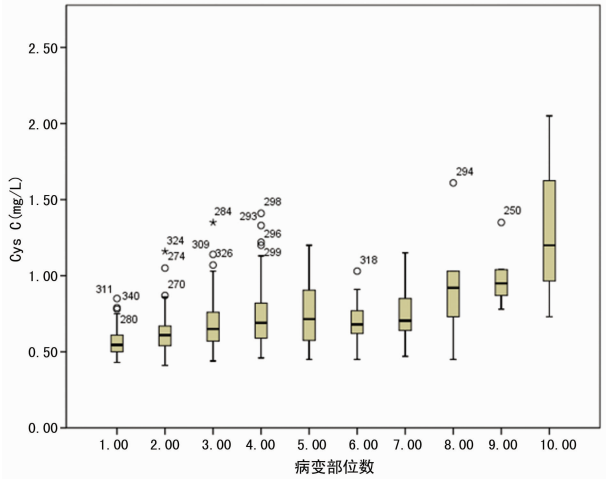


图 2 病变部位数与 Cys C 的关系

表 3 PCI 前后 Cys C 水平变化($\bar{x}\pm s$,mg/L)

时间	冠脉造影组(<i>n</i> =113)	PCI 组(<i>n</i> =227)
术前	0.69±0.18	0.72±0.24
术后	0.71±0.21	0.79±0.20 [*]

注:与术前比较,^{*}*P*<0.05

2.4 PCI 前后 Cys C 水平变化 接受 PCI 患者术后

Cys C 水平较术前显著上升,差异有统计学意义($P < 0.05$),而仅接受冠脉造影的患者 Cys C 水平无明显改变。见表 3。

3 讨 论

Cys C 是体内一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,经由特定类型的蛋白质降解酶,起到防止细胞外蛋白质降解的作用,其由管家基因转录产生,无组织特异性,故能在体内恒速产生,相对分子质量小,能被肾小球自由滤过,并由肾小管清除,是一种灵敏度好、特异度高的反映肾小球滤过率的内源性标志物。

近年来,随着对 Cys C 的研究不断深入,其与冠心病之间的联系越来越受到重视。有研究表明,Cys C 可通过调节动脉血管壁蛋白溶解与抗蛋白溶解,从而参与血管壁基质重构,此外,还可影响中性粒细胞的吞噬和趋化功能,参与炎症调节反应,从而诱发动脉粥样硬化^[4-5]。国内研究还发现,Cys C 可能与内皮功能相关,表明血管内皮损伤可能是 Cys C 介导动脉粥样硬化的机制之一^[6]。

关于 Cys C 与冠心病的相关性,各研究结论不一。DOGANER 等^[7]和杨曙光等^[8]发现,冠心病患者血清 Cys C 水平与冠脉病变血管支数无关,不反映冠脉病变的严重程度。而 SANDER 等^[9]通过孟德尔随机分析发现,Cys C 在冠心病病因学中无明确因果作用。但本研究观察到冠心病与非冠心病患者血清 Cys C 水平明显不同,且 Cys C 与冠脉病变呈显著正相关,与国内外一些研究结论一致^[10-12]。本研究通过 ROC 曲线分析了 Cys C 诊断冠心病的价值,结果显示,ROC 曲线下面积为 0.784,特异度与灵敏度分别为 70.32% 和 78.38%,证明 Cys C 作为诊断指标显然虽然仍有许多不足之处,但可肯定 Cys C 与冠脉病变的相关性,可作为辅助评估病情的指标。

此外,本研究还发现,PCI 后患者 Cys C 水平上升,单独造影检查不会造成 Cys C 水平的改变。可能与支架植入时会不可避免地造成血管壁机械损伤有关,血管壁损伤后会引发中性粒细胞聚集,释放各种细胞因子及炎症介质,而 Cys C 可调节半胱氨酸蛋白酶活性,从而影响中性粒细胞的迁移^[4,13-14]。

由于本研究所选择的研究对象皆为进行了冠脉造影检查的患者,故无健康体检者作为对照,而冠脉粥样硬化患者过少,导致各组间数量差异较大,是本研究的不足之处。

4 结 论

Cys C 作为冠心病的诊断指标尚显不足,但与冠脉病变程度密切相关,且可能与 PCI 后炎症反应有关,可用于辅助评估病情及术后检测。但关于 Cys C 与 PCI 后心血管不良事件的关系尚有待于进一步研究。

参考文献

- [1] ANDANA A, GAMMOUDI I, CHALGHOUM A, et al. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease in patients without chronic kidney disease [J]. J Clin Lab Anal, 2014, 28(3): 191-197.
- [2] 何玉辉, 姚晨姣, 熊斌, 等. 血清胱抑素 C 对冠心病患者预后评估的价值[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(10): 1670-1673.
- [3] 中华医学会心血管病学分会. 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
- [4] Batra A, Kapoor A, Sharma R K, et al. Association of plasma cystatin C levels with angiographically documented coronary artery disease in patients of Indian origin [J]. J Cardiol, 2012, 59(2): 182-189.
- [5] 王存富, 潘闽. 血清胱抑素 C 水平在无慢性肾脏病的冠心病患者中的临床价值研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(4): 329-333.
- [6] 何姗姗, 王晓燕, 赵英帅, 等. 冠心病患者冠状动脉病变程度与血清胱抑素 C 及内皮功能相关性分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(1): 64-67.
- [7] DOGANER Y C, AUDPGAN 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.
- [8] 杨曙光, 汤学超. 血清胱抑素 C 水平与冠心病严重程度的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(12): 1247-1250.
- [9] VAN DER LAAN SW, FALL T, SOUMARÉ A, et al. Cystatin C and cardiovascular disease: a mendelian randomization study[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(9): 934-945.
- [10] 吴献豪, 李京波, 魏盟, 等. 血清胱抑素 C 预测急性冠脉综合征患者冠脉血管严重程度的价值[J]. 同济大学学报(医学版), 2015, 36(2): 68-73.
- [11] WANG Y, SU X, ZHANG W, et al. Correlation between serum cystatin C level and elderly hypertensive patients combined coronary heart disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 6287-6290.
- [12] 吴炜强, 陈燕娟, 刘少飞, 等. 胱抑素 C 及人血脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与冠状动脉 Gensini 评分相关性[J]. 汕头大学医学院学报, 2016, 29(4): 213-214.
- [13] GANDA A, MAGNUSSON M, YVAN-CHARVET L, et al. Mild renal dysfunction and metabolites tied to low HDL cholesterol are associated with monocytosis and atherosclerosis[J]. Circulation, 2013, 127(9): 988-996.
- [14] 范亚红, 刘兴德. 部分血液学指标与 PCI 术后支架内再狭窄的相关性[J]. 贵阳医学院学报, 2016, 41(6): 710-713.