

· 论 著 ·

肾功能正常的冠心病患者中血清胱抑素 C 水平 及与其他指标的相关性

蔡红莉¹, 陈佳漪¹, 顾言¹, 单益梅¹, 陆尽亚¹, 黎叶飞², 张清²

1. 南通市第一人民医院老年科, 江苏 南通 226001; 2. 南通市第一人民医院心内科, 江苏 南通 226001

摘要: **目的** 通过分析血清胱抑素 C(Cys-C)在肾功能正常的冠心病患者中的水平,为冠心病的预防及危险度分层提供参考。**方法** 选取 2016 年 9 月至 2017 年 9 月在南通市第一人民医院住院的肾功能正常的冠心病患者 100 例,分为稳定型心绞痛组(SAP 组, $n=38$)和急性冠脉综合征组(ACS 组, $n=62$);以同期胸痛或胸闷症状入院的非冠心病患者 50 例为对照组。采用胶乳增强免疫比浊法测定 Cys-C 水平,比较分析各组 Cys-C 水平的差异及不良事件发生情况和预后。**结果** 对照组、SAP 组、ACS 组血清 Cys-C 值分别为 (1.6 ± 0.7) mg/L、 (2.1 ± 0.8) mg/L、 (2.8 ± 0.9) mg/L,ACS 组显著高于对照组和 SAP 组($P < 0.01$),SAP 组显著高于对照组($P < 0.01$)。以 Cys-C 中位数 1.71 mg/L 为界,分为低 Cys-C 组和高 Cys-C 组。高 Cys-C 组新发心力衰竭、恶性心律失常以及不良事件的总发生率均高于低 Cys-C 组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 冠心病组患者外周血 Cys-C 水平增高,其中 ACS 组高于 SAP 组,Cys-C 的表达越高其不良事件的发生率越高且预后越差,Cys-C 可在冠心病的诊断评估及危险度分层中起着重要作用,可作为重要的参考指标之一。

关键词: 血清胱抑素 C; 冠心病; 稳定型心绞痛; 急性冠脉综合征; 不良心血管事件

中图分类号: R 541.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)08-1051-03

Serum cystatin C level in coronary heart disease patients with normal renal function and its clinical significance

CAI Hong-li*, CHEN Jia-yi, GU Yan, SHAN Yi-mei, LU Jin-ya, LI Ye-fei, ZHANG Qing

* Geriatric department, Nantong First People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226001, China

Abstract: Objective To analyze serum cystatin C (Cys-C) level in coronary heart disease patients with normal renal function in order to provide reference for coronary heart disease prevention and risk stratification. **Methods** A total of 100 coronary heart disease patients with normal renal function admitted in Nantong First People's Hospital from September 2016 to September 2017 were selected. The patients were divided into stable angina pectoris group (group SAP, $n=38$) and acute coronary syndrome group (group ACS, $n=62$). A total of 50 non-coronary heart disease patients with chest pain or chest distress admitted in the same period were selected as control group. Turbidimetric inhibition immuno assay was used to detect Cys-C level. The difference of serum Cys-C level, adverse events and prognosis were compared among three groups. **Methods** Serum Cys-C level in ACS group was significantly higher than those in control group [(2.8 ± 0.9) mg/L vs (1.6 ± 0.7) mg/L, $P < 0.01$] and SAP groups [(2.8 ± 0.9) mg/L vs (2.1 ± 0.8) mg/L, $P < 0.01$]. With the Cys-C median 1.71 mg/L as the boundary, the coronary heart disease patients were divided into low Cys-C group and high Cys-C group. The refractory angina pectoris, heart failure of new occurrence, malignant arrhythmia and total incidence of adverse events in high Cys-C group were significantly higher than those in low Cys-C group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusions** Cys-C level in peripheral blood increases in coronary heart disease patients especially the ACS patients. The higher the level of Cys-C level, the higher the incidence of adverse events and the worse prognosis. Cys-C plays an important role in diagnosis of coronary heart disease and risk stratification of coronary heart disease, and it can serve as one of the reference indexes.

Key words: Serum cystatin C; Coronary heart disease; Stable angina pectoris; Acute coronary syndrome; Cardiovascular adverse events

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)作为目前临床上常见的疾病,也是临床上主要的死亡原因之一,具有高病死率、致残率等特点。对冠心病准确的进行早期预测评估、诊断干预,有助于降低其致残率及病死率。关于冠心病传统的实验室检测指标主要是心肌酶谱等,但因该类指标特异度、灵敏度相对较低,持续时间较短,尤其在发病数小时后才出现异常,对冠心病的早期诊断意义较差。且近年来研究发现此类指标受多种因素的影响^[1],故目前许多学者都在努力寻找更有利于冠心病早期识别及诊治的相关因子。血清胱抑素 C(Cys-C)是肾功能检查既敏感又可靠的指标之一,其与肾小球滤过率(GFR)密切相关。多个研究证实 Cys-C 也是慢性心力衰竭的主要危险因素之一^[2-4]。本文主要研究血清 Cys-C 在各组患者中的水平,分析主要不良心血管事件在各组中的发生情况,旨在为冠心病的早识别、早干预提供有力依据,为冠心病的危险度分层提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 9 月至 2017 年 9 月南通市第一人民医院住院的冠心病患者 100 例,其中稳定型心绞痛组(SAP 组)共 38 例,男性 22 例,女性 16 例,年龄(61.68 ± 11.16)岁;急性冠脉综合征组(ACS 组)共 62 例,其中男性 39 例,女性 23 例,年龄(58.11 ± 11.33)岁。以同期胸痛或胸闷症状入院的非冠心病患者 50 例为对照组,男性 31 例,女性 19 例,年龄(59.33 ± 15.15)岁。所有病例的血肌酐(Scr)水平均在正常范围。排除标准:肾功能异常者;临床资料收集不全者(如重要生化指标、心电图、基本信息等缺少者);有血流动力学异常的先天性心脏病、心脏病、心瓣膜病等;确诊有严重的肝功能异常、血液系统疾病、脑血管病变、恶性肿瘤、活动性出血、外周血管疾病、甲状腺功能异常、慢性风湿免疫性疾病等;近期有感染、外科手术、输血史等。三组一般资料比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 观察指标 入院时收集患者的一般资料,包括年龄、性别、血压、烟酒史,既往伴随的疾病(如脑卒中、外周血管病、全身性栓塞性疾病、高血压病、心力衰竭、糖尿病等)、用药史等。观察比较各组入院时的血清 Cys-C 水平,分析血清 Cys-C 水平与其他相关指标的相关性。冠心病组以 Cys-C 水平的中位数 1.71 mg/L 为分界将其分为两组,比较高 Cys-C 组和低 Cys-C 组心血管不良事件的发生率。主要不良心血管事件包括:再次发作的心肌梗死、新发生的心力衰竭、难治性心绞痛、恶性心律失常(指引起严重的

血流动力学障碍,可随时导致患者晕厥甚至猝死的心律失常,如尖端扭转性室性心动过速、三度房室传导阻滞、室颤等)、心源性死亡等。

1.3 检测方法 血清 Cys-C 测定:所有实验对象于入院第 1 天采集清晨空腹肘静脉血 2 ~ 3 ml,采用胶乳增强免疫比浊法测定,试剂盒购自宁波瑞源生物科技有限公司,使用仪器为德国罗氏公司生产的 Cobas-8000 全自动生化仪。检测均符合实验室质控标准。检测工作均由本院检验科完成。血清 Cys-C 正常参考值为 0.2 ~ 1.5 mg/L。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件处理数据,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;相关性分析运用双因素的 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 Cys-C 水平的比较 对照组、SAP 组、ACS 组 Cys-C 水平分别为(1.6 ± 0.7) mg/L、(2.1 ± 0.8) mg/L、(2.8 ± 0.9) mg/L,ACS 组显著高于对照组和 SAP 组($P < 0.01$),SAP 组显著高于对照组($P < 0.01$)。

2.2 Cys-C 与其他指标相关性的分析 冠心病患者 Cys-C 与肌钙蛋白 I(TnI)、B 型利钠肽(BNP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、尿素氮(BUN)、Scr、年龄、左室舒张期末内径(LVEDD)、尿酸(UA)呈正相关($P < 0.05$, $P < 0.01$),与左室射血分数(LVEF)、载脂蛋白 A(APO-A)呈负相关($P < 0.01$)。见表 1。

2.3 高 Cys-C 组和低 Cys-C 组心血管不良事件的发生率比较 高 Cys-C 组新发心力衰竭、恶性心律失常及不良事件的总发生率均高于低 Cys-C 组($P < 0.05$, $P < 0.01$);两组难治性心绞痛、再发心肌梗死、心源性死亡的发生率比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 Cys-C 与其他指标间的相关性

指标	Pearson 相关系数	P 值
hs-CRP	0.630	0.000
BUN	0.481	0.000
BNP	0.423	0.000
UA	0.356	0.000
LVEDD	0.318	0.022
年龄	0.305	0.000
Scr	0.256	0.000
TnI	0.245	0.011
LVEF	-0.409	0.000
APO-A	-0.258	0.008

表 2 高 Cys-C 组与低 Cys-C 组主要不良心血管事件的发生率比较 例(%)

组别	例数	难治性心绞痛	再发心肌梗死	恶性心律失常	新发心力衰竭	心源性死亡	总计
低 Cys-C 组	50	1(2.0)	0	3(6.0)	8(16.0)	1(2.0)	13(26.0)
高 Cys-C 组	50	6(12.0)	1(2.0)	10(20.0)	17(39.4)	5(10.0)	39(76.0)
χ^2 值		2.458	-	4.332	4.320	1.596	27.083
P 值		0.117*	1.000*	0.038	0.038	0.206	0.000

注: * 为采用 Fisher 精确概率法。

3 讨论

冠心病的发生发展是一个多因素参与的过程,冠状动脉的粥样硬化性改变是冠心病的发病基础,而在动脉斑块的形成和发展中炎症反应起着重要的作用,并贯穿于冠心病发展的整个过程中。各类炎症因子刺激炎症反应的发生时,炎症因子的聚集进而损伤血管的内皮细胞,使得血管平滑肌增生过度以及血栓的形成,导致动脉粥样硬化斑块的形成及发展^[5-6]。Cys-C 是一种低分子非糖基化蛋白,广泛存在于细胞外液中,参与多种疾病的发生^[7]。能清除 Cys-C 的脏器只有肾脏,且 Cys-C 受外源性因素的干扰较少,故与 Cr 等相比,Cys-C 反映肾小球滤过率的特异性、敏感性相对更强^[8]。研究发现,Cys-C 能直接参与炎症反应中的细胞吞噬和调节作用,血清 Cys-C 的高表达与心力衰竭、冠状动脉疾病等心血管事件紧密关联^[9],血清中 Cys-C 水平增高会促进动脉粥样硬化和斑块的形成,其所引发血管损害,是多个心脑血管疾病发生发展的重要原因^[10-12]。

本研究发现 SAP 组的 Cys-C 水平明显高于对照组,冠心病组中 ACS 组 Cys-C 水平高于对照组和 SAP 组,且 Cys-C 水平越高则预后越差。在冠心病组中我们又参照 Cys-C 中位数值,将整个冠心病组分成为高 Cys-C 组和低 Cys-C 组,比较分析主要心血管不良事件的发生率在两组中情况。结果显示,难治性心绞痛、恶性心律失常、新发生的心力衰竭以及不良事件的总发生率在高 Cys-C 组均高于低 Cys-C 组。总之,冠心病组患者外周血 Cys-C 水平增高,尤以 ACS 组显著,且 Cys-C 水平越高不良事件的发生率越高则预后越差,Cys-C 有潜力成为冠心病的危险度分层和诊断评估的重要指标之一。

本次研究还存在一些不足欠缺之处,如随访的期限较短,故而对研究对象远期的预后评估未做到总结分析。且本次研究剔除了肾功能异常的患者,本试验组拟进一步对肾功能异常者进行进一步研究。此外研究的样本量相对偏少、收集资料的全面性有限,故

而不可避免的导致存在一些误差。

参考文献

- [1] Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2007, 115(13): e356 - e375.
- [2] Tang WH, Van Lente F, Shrestha K, et al. Impact of myocardial function on cystatin C measurements in chronic systolic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2008, 14(5): 394 - 399.
- [3] Dupont M, Wu Y, Hazen SL, et al. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(5): 602 - 609.
- [4] Damman K, van der Harst P, Smilde TD, et al. Use of cystatin C levels in estimating renal function and prognosis in patients with chronic systolic heart failure[J]. *Heart*, 2012, 98(4): 319 - 324.
- [5] Bengtsson E, To F, Håkansson 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 - 2156.
- [6] 周玉森,方朝晖,李新杰,等. 糖尿病患者胱抑素 C 和视黄醇结合蛋白与肺部感染相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(16): 3705 - 3707.
- [7] Gauthier S, Kaur G, Mi W, et al. Protective mechanisms by cystatin C in neurodegenerative diseases[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2011, 3: 541 - 554.
- [8] Dharmidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(2): 221 - 226.
- [9] Angelidis C, Deftereos S, Giannopoulos G, et al. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(2): 164 - 179.
- [10] 尹杰. 血清胱抑素 C 水平对慢性心力衰竭患者近期预后的临床研究[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(13): 1848 - 1849.
- [11] Lee CJ, Wang JH, Chen ML, et al. Serum osteoprotegerin is associated with arterial stiffness assessed according to the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(3): 304 - 312.
- [12] Xu Y, Ding Y, Li X, et al. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93(5): 442 - 451.

收稿日期: 2018-02-10 修回日期: 2018-02-25 编辑: 王娜娜