

· 临床研究 ·

血浆胱抑素 C 对冠心病的临床预测价值

葛长江 任芳 吕树铮 柳弘 宋现涛 陈欣 孟康 吴小凡 苑飞 金泽宁 李红 季凤清

【摘要】目的 探讨血浆胱抑素 C 水平(plasma cystatin C concentration, PcyC)对冠心病及其预后的临床价值。**方法** 连续入选 2007 年 4 月至 2009 年 3 月在北京安贞医院住院经冠脉造影检查确诊为冠心病患者 126 例,其中稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)34 例、不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)56 例,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)36 例,所有患者均符合 WHO 冠心病的临床诊断标准。设同期因胸闷胸痛症状入院经冠状动脉造影排除外冠心病的对照组 34 例。各组在性别、年龄等一般资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。测定其血脂、尿酸(uric acid, UA)的浓度,以及 PcyC 和高敏 C 反应蛋白(high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平。对所有患者随访 6 个月,记录其心血管不良事件的发生情况。两组间、多组间均数比较分别采用 t 检验和方差分析,计数资料使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。**结果** UAP 组 PcyC 显著高于 SAP 组和对照组 ($P < 0.05$),但低于 AMI 组 ($P < 0.05$);而 UAP 组和 AMI 组 hs-CRP 浓度显著增高 ($P < 0.05$; $P < 0.01$)。PcyC 与年龄、hs-CRP、白细胞总数、血肌酐、UA 呈正相关 ($r > 0$, $P < 0.05$),其中与血肌酐的相关性最强 ($r = 0.612$),白细胞数次之 ($r = 0.459$); PcyC 与 HDL-C 呈负相关 ($r = -0.227$, $P < 0.05$)。在 6 个月临床随访中,26 例患者发生心血管不良事件,且其入院时 PcyC 明显高于同期 22 例未发生心血管不良事件患者 ($P < 0.01$)。**结论** 胱抑素 C 参与了冠心病的发病过程,PcyC 是冠心病及其不良预后的一个重要的预测因子。

【关键词】 胱抑素 C;高敏 C 反应蛋白;冠心病;急性冠脉综合征

Clinical significances of plasma cystatin C levels in patients with coronary artery diseases GE Chang-jiang, REN Fang, LÜ Shu-zheng, LIU Hong, SONG Xian-tao, CHEN Xin, MENG Kang, WU Xiao-fan, YUAN Fei, JIN Ze-ning, LI Hong, JI Feng-qing. Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Corresponding author: LÜ Shu-zheng, Email: shuzheng@medmail.com.cn

【Abstract】Objective To evaluate the relationship between plasma cystatin C concentration (PcyC) and coronary artery diseases (CAD). **Method** A total of 126 subjects with CAD evidenced by coronary angiography admitted from April 2007 to March 2009 were divided into three groups: stable angina pectoris (SAPs, $n = 34$), unstable angina pectoris (UAPs, $n = 56$) and acute myocardial infarction (AMIs, $n = 36$), according to the diagnostic criteria of CAD set by WHO. Another 34 subjects without CAD were taken as controls. There were no statistical differences in demographics among four groups. Serum lipids profile, uric acid (UA), PcyC and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) were determined. And in the meantime, all patients were followed up for six months and adverse cardiovascular events were recorded. Comparisons were made between groups with a number of independent-sample t -tests. Data were processed with analysis of variance to test the differences in means among four groups, and the means were compared with chi-square test. Statistical significance was established at a P value of less than 0.05. **Results** Cystatin C levels were significantly higher in UAPs than that in SAPs and in

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1671-0282.2010.03.013

基金项目:北京市科委高科技战略主题计划基金资助项目(D0906006000091);首都医科大学基础与临床合作基金资助项目(2007JL46);北京安贞医院科技发展基金资助项目(20070213)

作者单位:100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院心内科(葛长江、任芳、吕树铮、柳弘、宋现涛、陈欣、孟康、吴小凡、苑飞、金泽宁、李红);首都医科大学基础医学院组织胚胎教研室(季凤清)

通信作者:吕树铮,Email:shuzheng@medmail.com.cn

controls ($P < 0.05$), but were much lower than that in AMIs ($P < 0.05$). And much higher concentration of hs-CRP was found in UAPs ($P < 0.05$) and in AMIs ($P < 0.01$). Cystatin C was positively and significantly correlated with age, hs-CRP, WBC, creatinine and UA ($r > 0$, $P < 0.05$), whereas a significantly negative correlation with high-density lipoprotein cholesterol was found ($r = -0.227$, $P < 0.05$). These coefficients were obviously high for creatinine ($r = +0.612$), and WBC ($r = +0.459$). During the period of six-month follow-up, 26 patients with adverse cardiovascular events were found, and had significantly higher cystatin C levels than 22 controls at admission ($P < 0.01$). **Conclusions** Cystatin C plays a pivotal role in the course of CAD, and the PcyC is a strong predictor for the risk of cardiovascular events.

【Key words】 Cystatin C; hs-CRP; Coronary artery disease; Acute coronary syndrome

半胱氨酸蛋白酶是一类重要的细胞外基质降解酶,胱抑素 C 作为其抑制剂表达于所有的有核细胞,调节半胱氨酸蛋白酶活性,保护细胞免受不适当的内源性或外源性蛋白酶水解,在细胞外基质生成和降解的动态平衡中起着重要的作用。同时也参与调节中性粒细胞的吞噬和趋化的炎症过程^[1]。研究表明,胱抑素 C 参与冠状动脉硬化病程且增高的 PcyC 与冠状动脉病变的严重程度有关^[2]。上述提示,胱抑素 C 可能在冠心病的病程中发挥着关键性作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续入选 2007 年 4 月至 2009 年 3 月在首都医科大学附属北京安贞医院住院且经冠状动脉造影检查确诊为冠心病患者 126 例,其中男性 110 例,女性 16 例,年龄(60.10 ± 10.48)岁,并按临床表现分为 SAP 组 34 例、UAP 组 56 例和 AMI 组 36 例。所有患者均符合 WHO 冠心病的临床诊断标准。设同期非冠心病对照组 34 例,其中男性 14 例,女性 20 例,年龄(59.20 ± 7.43)岁。所有研究对象均须排除心脏病或瓣膜病、中枢神经系统疾病、肝肾疾病、自身免疫系统疾病、传染性疾病以及感染性疾病等。

1.2 研究方法

1.2.1 血脂和血 UA 浓度测定 清晨空腹(空腹 12 h 以上)抽取患者肘静脉血 3 mL,分离血清,采用全自动生化分析仪(日立 7600-120,日本)和检测试剂盒(豪迈,德国)测定总胆固醇(total cholesterol, TC),低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C),甘油三酯(triglycerides, TG)及 UA 的浓度。

1.2.2 血清 hs-CRP 浓度测定 取清晨空腹静脉血约 2 mL 入促凝管,摇匀、离心,分离血清,应用全自

动生化分析仪(日立 7600-120,日本)和检测试剂盒(德赛,德国),采用免疫透射比浊法测定血清 hs-CRP 浓度。

1.2.3 PcyC 测定 患者入院第 2 天清晨空腹抽取肘静脉血 4 mL,AMI 患者即刻抽取肘静脉血 4 mL,均置于含 EDTA 的抗凝管中,获取后 30 min 内以 1500 r/min 离心 15 min;分离血浆于高压灭菌的 EP 管内,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱保存备用(储存时间小于 6 个月)。检测 PcyC 的试剂盒(R&D Systems, Minneapolis, MN)由美国 RnD 公司提供,采用酶标多克隆抗体夹心法,使用美国 DTX880 多功能检测仪(BECKMAN COULTER)测定。该试剂盒的最小检测范围为 $0.030 \sim 0.227\text{ ng/mL}$ 。

1.3 随访

随访时间从入院时开始定为 6 个月,以电话、书信或门诊复查的方式进行,记录患者心血管事件(包括 AMI、心性猝死、顽固性心绞痛或血运重建手术)发生的情况。然后将上述患者分为心血管不良事件组(adverse cardiovascular events, ACEs)和无不良事件组(none adverse cardiovascular event, NACE),两组患者临床基线资料和用药情况差异均无统计学意义。

1.4 统计学方法

正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用独立样本 t 检验,多组间均数比较采用方差分析,各组间多重比较方差齐的用 LSD,方差不齐的用 Tamhane's T^2 检验;计数资料以百分比表示,使用 χ^2 检验。采用 SPSS 15.0 软件包进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

四组间在性别、年龄、吸烟、体重指数、血压、血脂、血糖等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);冠心病患者的 WBC 明显高于对照组(P

< 0.05), AMI 组升高更为显著 ($P < 0.01$); AMI 组的 UA、肌酐明显高于对照组 ($P < 0.01$), 余各组分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 PcyC 与 hs-CRP 水平的比较

UAP 与 AMI 组 PcyC 水平显著高于 SAP 组和对

照组 ($P < 0.05$); AMI 组 PcyC 水平显著高于 UAP 组 ($P < 0.05$)。UAP 组和 AMI 组血浆 hs-CRP 水平明显增高, 且后者显著高于前者 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 SAPs, UAPs, AMIs 患者及对照组的基线资料比较

Table 1 Characteristics of SAPs, UAPs, AMIs and controls

参数	对照组 ($n = 34$)	SAPs ($n = 34$)	UAPs ($n = 56$)	AMIs ($n = 36$)	P 值
年龄(岁)	59.29 ± 7.43	56.88 ± 6.48	60.66 ± 11.28	62.22 ± 11.96	0.426
性别(男性, %)	64.7	94.1	85.7	83.3	0.137
高血压(%)	29.4	41.2	42.9	61.1	0.298
高血脂(%)	41.2	58.8	78.6	72.2	0.066
糖尿病(%)	11.8	23.5	25.0	11.1	0.531
吸烟者(%)	35.3	70.6	64.3	66.7	0.129
体重指数(kg/m ²)	24.38 ± 2.70	25.81 ± 1.76	25.80 ± 2.32	24.46 ± 1.61	0.055
收缩压(mmHg)	132.00 ± 20.20	128.47 ± 14.83	130.86 ± 13.84	120.17 ± 25.71	0.220
舒张压(mmHg)	75.86 ± 11.18	80.18 ± 13.46	79.39 ± 11.92	76.94 ± 16.92	0.755
TC(mmol/L)	4.41 ± 0.78	4.80 ± 1.19	4.76 ± 1.31	4.74 ± 0.95	0.712
HDL-C(mmol/L)	1.19 ± 0.31	1.05 ± 0.21	1.04 ± 0.13	1.00 ± 0.21	0.050
LDL-C(mmol/L)	2.84 ± 0.69	2.92 ± 1.09	3.08 ± 1.21	3.28 ± 0.86	0.578
TG(mmol/L)	1.32 ± 0.84	2.09 ± 0.79	1.64 ± 0.74	1.83 ± 1.11	0.074
血糖(mmol/L)	4.91 ± 0.58	5.78 ± 1.14	5.71 ± 1.55	5.85 ± 0.95	0.075
UA(μmol/L)	303.56 ± 84.24	343.78 ± 50.87	341.30 ± 81.30	404.36 ± 135.27*	0.017
肌酐(μmol/L)	70.55 ± 10.76	77.40 ± 12.77	74.15 ± 13.52	100.78 ± 37.53*	0.000
白细胞($\times 10^9$)	5.36 ± 1.13 [▲]	6.87 ± 1.67* [▲]	6.60 ± 1.78* [▲]	10.22 ± 3.30 [#]	0.000

注: P 值为四组间比较的结果; 与对照组比较, * $P < 0.05$, # $P < 0.01$; 与 AMIs 比较, [▲] $P < 0.01$

表 2 各组受试者 PcyC 与 hs-CRP 的水平比较

Table 2 PcyC and hs-CRP in SAPs, UAPs, AMIs and controls

指标	对照组 ($n = 34$)	SAPs ($n = 34$)	UAPs ($n = 56$)	AMIs ($n = 36$)	P 值
PcyC(ng/mL)	1509.99 ± 408.65	1348.41 ± 369.62	2013.83 ± 633.85* [▲]	2873.55 ± 1149.48 ^{▲▲★}	0.000
hs-CRP(mg/L)	0.92 ± 1.04	0.40 ± 0.67	1.58 ± 2.81* [#]	20.68 ± 18.98 ^{▲▲★}	0.000

注: P 值为四组间比较的结果; 与对照组比较, * $P < 0.05$, [▲] $P < 0.01$; 与 SAPs 比较, # $P < 0.05$, [▲] $P < 0.01$; 与 UAPs 比较, [★] $P < 0.05$

2.3 PcyC 与其他因子间的相关性

PcyC 与年龄、hs-CRP、白细胞总数、血肌酐、UA 呈正相关 ($r > 0$, $P < 0.05$), 其中与肌酐的相关性最强 ($r = 0.612$), 白细胞数次之 ($r = 0.459$); PcyC 与 HDL-C 呈负相关 ($r = -0.227$, $P < 0.05$); PcyC 与体重指数, TC, LDL-C, TG, 空腹血糖未见明显相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 PcyC 在 ACEs 和 NACE 患者中的比较

随访中 26 例患者发生心血管不良事件, 其中 AMI 3 例, RAP 10 例, CSD 1 例, PCI 9 例, CABG 3 例, 而且 ACEs 患者较 NACE 患者在入院时有更高的 PcyC 水平 [(2356.73 ± 897.64) ng/mL vs. (1469.51 ± 574.83) ng/mL, $P < 0.01$]。

表 3 PcyC 与其它指标间的相关情况

Table 3 Correlation between PcyC and other factors

PcyC(ng/mL)	r 值	P 值
年龄(岁)	0.227	0.043
体重指数(kg/m ²)	-0.030	0.789
血糖(mmol/L)	0.091	0.420
TC(mmol/L)	-0.140	0.214
LDL-C(mmol/L)	-0.035	0.760
TG(mmol/L)	-0.194	0.084
HDL-C(mmol/L)	-0.227	0.043
UA(μmol/L)	0.383	0.000
肌酐(μmol/L)	0.612	0.000
白细胞($\times 10^9$)	0.459	0.000
hs-CRP(mg/L)	0.332	0.019

注: r 值为 PcyC 与各指标间相关系数, P 值为相关系数的显著性检验

3 讨论

作为冠心病的重要始动因素,动脉粥样硬化斑块的形成是一个慢性且长期的过程,主要涉及多种危险因素对血管内皮损伤、源于血管平滑肌细胞和巨噬细胞的泡沫细胞沉着入内皮间隙以及血管平滑肌细胞增殖迁移等,终致纤维脂质斑块形成^[3]。在上述病理过程中,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)发挥重要作用。ECM 不仅参与血管平滑肌细胞增殖和迁移、脂质沉积以及血栓形成等动脉粥样硬化病程的重要环节,而且在维持斑块及其纤维帽的完整性起到至关重要的作用^[4]。研究表明纤维帽中血管平滑肌细胞合成 ECM 减少和蛋白溶解酶降解 ECM 的增加,是斑块破裂的内在主要原因^[5-6]。

胱抑素 C 及其降解产物也对中性粒细胞的吞噬和趋化产生一定的影响,参与炎症反应的过程^[1]。研究发现动脉粥样硬化斑块与腹主动脉瘤组织中胱抑素 C 含量较正常血管减少,而组织蛋白酶 S 及 K 却过度表达^[7]。上述提示胱抑素 C 的缺失以及蛋白水解酶与其抑制剂在血管壁的失衡,可能是动脉粥样硬化进展乃至斑块不稳定发生的病理机制之一。动脉粥样硬化所致血管重塑参与了易损斑块的病理过程,且与不稳定斑块密切相关^[8-9]。血管正性重塑是易损斑块形成的内在因素,和急性冠脉综合征密切相关。

本研究表明,急性冠脉综合征患者 PcyC 和 hs-CRP 水平明显增高,两者存在显著正相关,提示胱抑素 C 参与急性冠脉综合征病程涉及调节炎症反应。由于组织中胱抑素 C 表达的减少甚或缺失,炎症介质过度激活促进血管平滑肌细胞分泌组织蛋白酶 S 及 K 等,使得这类具有促弹性组织溶解特性的半胱氨酸蛋白酶在动脉弹力蛋白损伤处过度表达,促使斑块纤维帽变薄易于破裂,从而导致急性冠状动脉不良事件的发生。

发生心血管不良事件者入院时有更高的 PcyC,提示增高的 PcyC 与冠心病及其不良预后密切相关,是心血管不良事件发生的一个较强的预测因子。首先,hs-CRP 与斑块破裂的数量呈显著正相关,而 HDL-C 的降低可诱发易损斑块的发生^[10]。本研究发现 PcyC 与两者相关,PcyC 升高预示 hs-CRP 升高

和 HDL-C 水平降低,两者协同促发了斑块易损直至急性冠脉不良事件的发生。其次,胱抑素 C 表达于心房和心室肌中,在缺血缺氧等异常病理状态时由心肌纤维释放出来,以调节炎症和心肌细胞坏死的病理过程^[11]。最后,已知 TIMI 危险评分在判断急性冠脉综合征风险有重要价值,胱抑素 C 水平与 TIMI 危险评分呈正相关,胱抑素 C 水平可用于急性冠脉综合征患者的危险分层,急性冠脉综合征患者胱抑素 C 水平增高往往提示有更复杂的冠状动脉病变和更为不良的预后。

参考文献

- [1] Tsai HT, Wang PH, Tee YT, et al. Imbalanced serum concentration between cathepsin B and cystatin C in patients with pelvic inflammatory disease[J]. Fertil Steril, 2009, 91(2):549-555.
- [2] Sekizuka H, Akashi YJ, Kawasaki K, et al. Cystatin C: A better marker to detect coronary artery sclerosis[J]. J Cardiol, 2009, 54(3):359-367.
- [3] 徐峰, 陈玉国. 建立动脉粥样硬化蚀斑斑块模型的实验研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(12):1085-1088.
- [4] Derosa G, D'Angelo A, Scalise F, et al. Comparison between metalloproteinases-2 and -9 in healthy subjects, diabetics, and subjects with acute coronary syndrome[J]. Heart Vessels, 2007, 22(6):361-370.
- [5] Katsuda S, Kaji T. Atherosclerosis and extracellular matrix[J]. J Atheroscler Thromb, 2003, 10(5):267-274.
- [6] Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways[J]. Physiol Rev, 2006, 86(2):515-581.
- [7] Eriksson P, Deguchi H, Samnegrd A, et al. Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease[J]. Arterioscler Thromb Vase Biol, 2004, 24(3):551-557.
- [8] Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodeling[J]. Am J Cardiol, 2005, 6(11):1476-1483.
- [9] Fujii K, Mintz GS, Carlier SG, et al. Intravascular ultrasound profile analysis of ruptured coronary plaques[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(4):429-435.
- [10] Tanaka A, Shimada K, Sano T. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(10):1594-1599.
- [11] Smart N, Hill AA, Cross JC, et al. A differential screen for putative targets of the bHLH transcription factor Hand1 in cardiac morphogenesis[J]. Gene Expr Patterns, 2002, 2(1/2):61-67.

(收稿日期:2009-10-28)

(本文编辑:邵菊芳)