

· 临床研究 ·

胱抑素 C 与冠心病严重程度及对经皮冠状动脉介入治疗患者预后的关系

朱平¹, 谷云飞^{2△}, 金军²

(郑州大学附属洛阳中心医院:1. 急诊科;2. 心血管内科, 河南洛阳 471000)

摘要:目的 验证血浆 Cys-C 与冠心病严重程度及对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者预后的关系。方法 选择 2010 年 1 月至 2011 年 12 月本院住院接受 PCI 的患者 300 例,按病情分为 3 组,SAP 患者 100 例为 SAP 组,UAP 患者 100 例为 UAP 组,AMI 患者 100 例为 AMI 组。并选择同期冠状动脉造影正常的 100 例健康者为对照组。比较各组血浆胱抑素 C(Cys-C)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)指标及主要心血管事件的发生情况。结果 AMI 组患者的 Cys-C 水平高于对照组、UAP 组和 SAP 组($P < 0.05$)。结论 Cys-C 水平与冠脉病变严重程度有关,同时是 MACE 发生的强预测因子。

关键词:胱抑素 C;冠心病;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.29.020

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)29-3068-02

The relationship between cystatin C and coronary heart disease severity and prognosis after PCI

Zhu Ping¹, Gu Yunfei^{2△}, Jin Jun²

(1. Department of Emergency; 2. Department of Cardiology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang, Henan 471000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of plasma cystatin C concentration(Cys-C), and to evaluate the relationship between Cys-C and acute coronary syndrome. Methods A total of 300 consecutive patients accepted PCI in our hospital from Jan. 2010 to Nov. 2011 were enrolled in this study, consisting of 100 patients with stable angina pectoris(SAP), 100 patients with unstable angina pectoris(UAP), 100 patients with acute myocardial infarction(AMI), and 100 healthy subjects as controls. Plasma cystatin C, high sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) in all subjects were examined. Results Cystatin C levels were significantly higher in AMI patients than those in controls, UAP and SAP patients($P < 0.05$). Conclusion Cystatin C plays an important role in the development of CAD and Cys-C is a strong predictor for risk of MACE.

Key words: Cys-C; coronary disease; prognosis

冠心病是严重威胁人类健康的疾病,临床常见类型包括稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP),不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)。冠心病的发生、进展涉及多种机制,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解与血管壁重构是其中机制之一。胱抑素 C(cystatin C, Cys-C)表达于所有的有核细胞,调节半胱氨酸蛋白酶活性,参与细胞外基质的产生和降解的动态平衡。Cys-C 及其片段还可能影响粒细胞的吞噬与趋化功能,参与炎症过程。最近研究表明,Cys-C 和冠状动脉粥样硬化程度相关,同时对于冠心病的预后具有预测价值^[1-2]。现将本

院验证血浆 Cys-C 与冠心病严重程度的关系以及对患者预后报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2011 年 12 月本院住院接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous transluminal coronary intervention, PCI)的患者 300 例,按病情分为 3 组,SAP 患者 100 例为 SAP 组,UAP 患者 100 例为 UAP 组,AMI 患者 100 例为 AMI 组。并选择同期冠状动脉造影正常的 100 例患者为对照组。4 组的临床资料见表 1。

表 1 4 组患者的一般临床资料($\bar{x} \pm s, n=100$)

组别	年龄 (岁)	性别 (男/女)	体质量 指数	高血压 (%)	糖尿病 (%)	肌酐 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)
对照组	58.27±8.13	65/35	27.56±5.65	29	5	70.24±12.31	2.81±0.23	1.17±0.21	4.21±0.69	1.12±0.14
SAP 组	57.11±5.38	25/75	28.21±2.12	41	23	72.13±10.55	2.91±0.13	1.01±0.32	4.62±0.17	1.89±0.43
UAP 组	60.63±4.98	70/30	29.23±5.76	42	25	75.18±9.23	2.96±0.63	1.12±0.41	4.51±0.63	1.44±0.71
AMI 组	64.23±6.23	78/22	25.45±6.17	61	26	78.92±13.11	3.11±0.41	0.98±0.13	4.52±0.45	1.62±0.41
P	0.25		0.07	0.31	0.11	0.07	0.52	0.08	0.52	0.43

1.2 方法 所有患者入院时均抽取空腹静脉血,应用罗氏 Modular-DPP 型全自动生化分析仪,分别用乳胶增强免疫透射

比浊法检测 Cys-C 及高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP),酶法检测肌酐(Cr)及血脂水平。PCI 组

患者均接受 PCI 治疗,植入国产药物洗脱支架,残余病变狭窄小于 50%。出院后随访 6 个月,主要心血管事件包括心肌梗死、心源性猝死、再发心绞痛、再次血管化治疗。最后根据有无事件分为两组。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件进行统计学数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析和 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者 Cys-C 及 hs-CRP 对比结果 见表 2。

2.2 随访结果比较 随访 6 个月,4 组中 AMI 组有 14 例患者出现心血管不良事件,与无不良事件组相比,Cys-C 水平明显升高(1.72 ± 0.25 vs 0.93 ± 0.34 , $P = 0.004$),肌酐水平无明显差异(84.18 ± 4.45 vs 78.12 ± 11.21 , $P = 0.09$)。

表 2 4 组患者 Cys-C、hs-CRP 比较(mg/L, $\bar{x} \pm s$, $n = 100$)

组别	Cys-C	hs-CRP
对照组	0.72 ± 0.13	0.82 ± 0.12
SAP 组	0.83 ± 0.38	0.78 ± 0.23
UAP 组	0.98 ± 0.25^{ab}	1.21 ± 0.32^{ab}
AMI 组	1.23 ± 0.23^{ade}	8.24 ± 0.73^{cde}
<i>P</i>	0.00	0.00

^a: $P < 0.05$,与正常组比较;^b: $P < 0.05$,与 SAP 组比较;^c: $P < 0.01$,与正常组比较;^d: $P < 0.01$,与 SAP 组比较;^e: $P < 0.05$,与 UAP 组比较。

3 讨 论

Cys-C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂中的一员,是一种低分子量、碱性分泌性非糖化蛋白质,相对分子质量约为 13×10^3 ,由 120 个氨基酸残基组成,能在几乎所有有核细胞稳定表达,无组织学特异性,故产生率相当恒定^[3]。可经肾小球自由滤过,在近曲小管重吸收并降解,不被肾小管分泌,并且含量稳定,不受肌肉、年龄、性别、饮食和炎症等因素的影响,所以,血清中 Cys-C 的浓度主要由肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)决定。Herget-Rosenthal 等^[4]和 Eriksen 等^[5]研究表明 Cys-C 诊断异常 GFR 的敏感性、特异性和准确性明显优于 Scr 等其他内源性指标,同时可以比肌酐更好地反映早期肾脏损害^[6]。除了可以准确反映肾脏功能以外,Cys-C 参与调控半胱氨酸蛋白酶活性,在 ECM 的产生、降解中起维持平衡作用,影响白细胞的吞噬、趋化作用,参与炎症过程,调节炎症反应。由于炎症在急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发生、进展过程中扮演重要角色,故推测 Cys-C 可以通过参与炎症过程使粥样斑块出现不稳定,导致 ACS 的发生^[7-8]。

本研究发现,与对照组比较,ACS 患者的 Cys-C 明显升高,同时,AMI 组高于 SAP 及 UAP 组,UAP 组高于 SAP 组,提示 Cys-C 水平高低和冠心病病情的严重程度相关,而对于常规肾功能指标 Cr,组间比较未见明显差异,提示 Cys-C 有独立于肾功能以外的预测作用,至于 Cys-C 如何参与冠心病的发生、发展,可能机制首先与炎症因素相关。Knight 等^[9]研究中发现,炎症指标 CRP 与 Cys-C 具有相关性,即使在校正尿肌酐清除率以后,相关性仍然存在,他们认为 Cys-C 的浓度很大程度上受炎症指标影响。在 Singh 等^[10]研究中,将不同患者通过 Cys-C 浓度分组,同样发现 CRP 与 Cys-C 具有线性关系,但是对于 GFR 来说,GFR 明显降低时与 CRP 具有相关性,而 $GFR > 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时则无明显相关性。以上研究均提示 Cys-C 水平的升高可以反映炎症指标的升高,而炎症指标的升高可以促使冠心病的发生、发展。本研究发现,

hs-CRP 水平也随着冠心病病情严重程度而升高也在一定程度上说明了 Cys-C 水平与炎症指标有关。Wittek 和 Majewska^[11]研究提示,Cys-C 可通过炎症作用于 ACS 的发生、发展,并且通过调节炎症反应使冠脉粥样硬化过程进展。通过本研究中 ECM 由胶原、弹性蛋白、糖蛋白、蛋白聚糖等大分子物质混合构成,对动脉壁的拉伸及粘弹性起重要作用。它不但协助维持粥样斑块的完整性,同时参与多种重要生理过程,如细胞移行增殖、血栓形成等^[12]。半胱氨酸蛋白酶是 ECM 降解的主要酶,它的抑制剂 Cys-C 在斑块内表达,与半胱氨酸蛋白酶维持平衡状态,调节 ECM 降解。推测 Cys-C 水平的升高与半胱氨酸蛋白酶高表达可能有关,一旦半胱氨酸蛋白酶表达超过 Cys-C 将导致 ECM 降解,使粥样斑块趋于不稳定^[13]。在 ACS 患者或者易损斑块中可以看见血管壁的正性重构,近来的研究也表明血浆 Cys-C 水平的升高与冠状动脉扩张相关,这些均提示 Cys-C 参与 ACS 的进展过程。

有研究发现,高 Cys-C 水平的患者临床预后更差,提示 Cys-C 是心血管事件的强预测因子。本研究发现,AMI 组患者发生心脏不良事件明显高于对照组、SAP 组和 UAP 组,而 Cr 水平各组无明显差异。这提示 Cys-C 水平对于 PCI 患者的预后有一定的预测价值,而这种预测作用独立于肾功能以外。其可能原因为高 Cys-C 提示高 hs-CRP 水平,高 hs-CRP 增加斑块的易损性以及促使各种心脏事件的发生;病理状态下,如缺血、缺氧等可以引起心房、心室肌释放 Cys-C 增加,然后改变炎症及坏死进程^[14];高 Cys-C 水平的 ACS 患者冠脉病变更为复杂,预后更差^[15]。

因此,Cys-C 在冠心病的发展中有重要作用,其发挥作用的机制可能与其参与炎症调节,半胱氨酸蛋白酶活性,平衡 EGM 降解以及血管重构有关。高 Cys-C 水平者冠心病程度较为严重,同时临床 MACE 发生增多,预后相对较差。

参考文献:

- [1] Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, et al. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the heart and soul study[J]. *Circulation*, 2007, 115(2): 173-179.
- [2] Keller T, Messow CM, Lubos E, et al. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the athero gene study[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(3): 314-320.
- [3] Urbchat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury[J]. *Biomarkers*, 2011, 16(Suppl 1): 22-30.
- [4] Herget-Rosenthal S, Marggra G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by cystatin C[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 1115-1122.
- [5] Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, et al. The role of cystatin C in improving GFR estimation in the general population[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(1): 32-40.
- [6] Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Io H, et al. Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine[J]. *Nephron*, 2002, 92(1): 224-226.
- [7] Antoniadis AP, Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 130(3): 335-343.

带的 Reinke 间隙,在声带有局限性炎症的基础上伴随发声损伤是声带息肉的重要形成机制^[3]。

声带由浅入深分为 5 层:(1)上皮层:为鳞状细胞,正常情况下不角化;(2)固有层浅层:由疏松纤维和基质构成,Reinke 间隙属于此层;(3)固有层中层:主要为弹力纤维;(4)固有层深层:由胶原纤维层构成;(5)声带肌:构成声带主体^[4]。声带息肉一旦形成很难自行消退,手术为其主要治疗方案。嗓音手术的目的是提高声门关闭的程度,消除干扰正常振动波形的因素,所以,手术只能摘除确实影响声门闭合或声带振动部分的病变组织。手术方式包括间接喉镜、纤维喉镜、支撑喉镜等^[5]。目前,全身麻醉下显微喉镜手术为声带息肉主要手术方式,已纳入卫生部耳鼻喉科临床路径,手术使用支撑喉镜暴露声门后,调节好显微镜,以显微钳夹病变组织向内牵引,辨别组织层次后切除病变。其关键在于必须在显微镜下认清病变组织与正常组织的分界^[6]。本文中纤维喉镜组无效 8 例,分析其原因为:丁卡因表面麻醉效果不佳,声带活动,导致患者配合不能;表面麻醉后患者咽喉梗阻感明显,恐惧手术,配合不佳。患者声带息肉若较大,活检钳杯口较小,导致病变切除困难或者不彻底。喉镜咬合范围较小,对于较大的病变手术效果欠佳,因此,适宜用于活检或较小的病变^[7]。陈小玲等^[8]以电脑技术观察及评估声带小息肉术后的疗效,发现术后 7 d 患者音质基本恢复正常,可能与息肉小、手术损伤小有关。显微镜能放大原物体 10~20 倍,所以,在手术操作中对较小的病灶(如声带小结切除或声带肥厚状息肉、声带囊肿的黏膜复位)精细动作操作一样顺利。同时也能有效防止病变组织的残留,杜绝手术在原部位复发的可能性^[9]。声带息肉术后效果与手术精细程度相关。在条件允许的情况下,经支撑喉镜显微镜下完成声带病变切除术应为首选^[10]。患者经显微镜支撑喉镜下声带息肉切除术后症状恢复程度与术者操作熟练程度、对解剖层次的理解密切相关,若存在微细病变不能肉眼察觉,导致病变遗漏,或者切除病变较多伤及正常组织可使患者术后声带功能恢复差。目前,联合显微镜和微创器械成为耳鼻喉科微创手术的趋势。显微喉镜手术,术者通过物镜 400 mm 焦距的双目手术显微镜可精确地观察喉内病变,在显微镜下用精细器械双手操作,可以避免对喉腔与声带的损伤,最大限度地彻底去除喉内病变的前提下保留喉功能。作者发现显微镜下支撑喉镜手

术存在以下优势:(1)显微镜下视野清楚,光线明亮,层次清晰,符合微创手术理念,利于患者术后症状改善;(2)手术时间充分,麻醉效果好,声带固定便于操作;(3)助手可通过助手镜同时观看手术过程,立体感强,便于教学。通过病例对比分析,作者发现经显微镜下支撑喉镜手术患者术后声嘶症状有效率得到明显提高,值得推广。

参考文献:

- [1] 董明福,李菊琴,樊亚琴,等.纤维喉镜与支撑喉镜手术治疗声带良性病变疗效比较[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2001,15(6):783-785.
- [2] 李进让,路平,孙建军.声带息肉临床形态和特征观察[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,42(8):1023-1025.
- [3] 丁国玉,廖晓耘,余力生.声带小结及声带息肉的组织病理学研究[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2002,16(3):423-425.
- [4] 周书芳,钟志生.鼻内镜辅助支撑喉镜与直视支撑喉镜下切除声带息肉的疗效[J].蚌埠医学院学报,2011,36(6):759-761.
- [5] 黄俊昌,龙建兰.电视纤维喉镜下声带息肉声带小结摘除术 200 例临床观察[J].重庆医学,2010,39(8):953-954.
- [6] 陈欣.鼻内镜辅助支撑喉镜与直视支撑喉镜下切除声带息肉的疗效比较[J].蚌埠医学院学报,2011,36(4):434-436.
- [7] 许建华.全麻支撑喉镜联合鼻内镜声带手术探讨[J].重庆医学,2007,36(2):213-215.
- [8] 陈小玲,王薇,陈铎.电脑技术在声带息肉疗效评估中的应用[J].中国眼耳鼻喉科杂志,1996,12(1):52-53.
- [9] 汪渡华,曹明根,沙婉芬.声带疾病在喉显微镜下手术 124 例报道[J].实用医学杂志,2005,21(15):1732-1734.
- [10] 朱昌政,陆进明,张雷,等.支撑喉镜联合鼻内镜下声带良性增生性病切除术后疗效观察[J].听力学及言语疾病杂志,2012,20(2):175-176.

(收稿日期:2012-04-22 修回日期:2012-05-28)

(上接第 3069 页)

- [8] Ferraro S, Marano G, Biganzoli EM, et al. Prognostic value of cystatin C in acute coronary syndromes: enhancer of atherosclerosis and promising therapeutic target[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(9): 1397-1404.
- [9] Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement[J]. Kidney Int, 2004, 65(4): 1416-1421.
- [10] Singh D, Whooley MA, Ix JH, et al. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the heart and soul study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(4): 1087-1092.
- [11] Wittek N, Majewska E. Cystatin C-modulator of immune processes[J]. Przegl Lek, 2010, 67(7): 484-487.
- [12] Derosa G, D' Angelo A, Scalise F, et al. Comparison be-

tween metalloproteinases-2 and -9 in healthy subjects, diabetics, and subjects with acute coronary syndrome[J]. Heart Vessels, 2007, 22(6): 361-370.

- [13] Katsuda S, Kaji T. Atherosclerosis and extracellular matrix[J]. J Atheroscler Thromb, 2003, 10(5): 267-274.
- [14] Barka T, van der Noen H. Expression of the cysteine proteinase inhibitor cystatin C gene in rat heart; use of digoxigenin-labeled probes generated by polymerase chain reaction directly for in situ and northern blot hybridizations[J]. J Histochem Cytochem, 1993, 41(12): 1863-1867.
- [15] Jernberg T, Lindahl B, James S, et al. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome[J]. Circulation, 2004, 110(16): 2342-2348.

(收稿日期:2012-03-09 修回日期:2012-04-21)