

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.22.025

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211101.1649.006.html\(2021-11-02\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211101.1649.006.html(2021-11-02))

血清胱抑素 C、尿微量清蛋白/尿肌酐比值与冠状动脉病变严重程度相关性分析

刘彬彬,张月兰[△]

(中国医科大学附属第一医院心内科,沈阳 110001)

[摘要] **目的** 探讨血清胱抑素 C(Cys C)水平、尿微量清蛋白/尿肌酐比值(UACR)与冠状动脉病变严重程度的相关性。**方法** 选择 2019 年 12 月至 2020 年 12 月该院心内科住院并行冠状动脉造影确诊为 CHD 的患者 300 例为研究对象,根据 SYNTAX 评分、冠状动脉病变支数进行分组。比较各组间肾功能指标肾小球滤过率(eGFR)、Cys C 水平及 UACR,分析冠状动脉病变支数与肾功能的相关性。**结果** 各组间实验室检查生化指标、血肌酐、eGFR 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与低危组比较,中危组、高危组 Cys C、UACR 水平明显升高,且高危组变化更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。三支病变组血肌酐、eGFR 水平与其余两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),但单支病变组与两支病变组差异无统计学意义($P>0.05$)。随着冠状动脉病变支数的增多,Cys C、UACR 水平逐渐升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Cys C($OR=1.299,95\%CI:1.152\sim1.464,P<0.05$)和 UACR($OR=1.022,95\%CI:1.015\sim1.029,P<0.05$)是冠状动脉多支病变的独立危险因素。Cys C 的曲线下面积(AUC)为 0.630($95\%CI:0.567\sim0.693,P<0.05$),UACR 的 AUC 为 0.818($95\%CI:0.771\sim0.865,P<0.05$),二者具有良好区分度。**结论** Cys C、UACR 水平能够早于血肌酐和 eGFR 反映冠状动脉病变的严重程度。

[关键词] 冠心病;SYNTAX 评分;尿微量清蛋白/尿肌酐;肾功能**[中图分类号]** R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)22-3887-05

Correlation between serum cystatin C and urinary microalbumin/urine creatinine with severity of coronary artery lesions

LIU Binbin,ZHANG Yuelan[△]

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between serum cystatin C (Cys C) and urinary albumin/urine creatinine ratio (UACR) with severity of coronary artery lesions. **Methods** Three hundreds inpatients with coronary heart disease (CHD) definitely diagnosed by coronary angiography in the cardiology department of this hospital from December 2019 to December 2020 were selected as the study subjects and grouped according to the SYNTAX score and number of coronary arterial lesion branches. The levels of renal functions indexes such as eGFR, CysC and UACR were compared among the groups. The correlation between number of coronary arterial lesion branches and renal function was analyzed. **Results** The levels of biochemical indexes, blood creatinine and eGFR had no statistical difference among the groups ($P>0.05$). Compared with the low risk group, the Cys C and UACR levels in the middle risk group and high risk group were significantly increased, moreover the change in the high risk group was more significant, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The blood creatinine and eGFR levels had statistical difference between the three branches lesion group with the other two group ($P<0.05$), which had no statistical difference between the single branch lesion group and double branches lesion group ($P>0.05$). With the increase of coronary arterial branches lesion number, the Cys C and UACR levels were gradually increased, and the difference was

statistically significant ($P < 0.05$). Cys C ($OR = 1.299, 95\%CI: 1.152 - 1.464, P < 0.05$) and UACR ($OR = 1.022, 95\%CI: 1.015 - 1.029, P < 0.05$) were the independent risk factors of coronary multivessel lesions. The area under the ROC curve (AUC) of CysC was 0.630 ($95\%CI: 0.567 - 0.693, P < 0.05$), AUC of UACR was 0.818 ($95\%CI: 0.771 - 0.865, P < 0.05$). The both had good distinction degree. **Conclusion** The Cys C and UACR levels can earlier reflect the severity of coronary artery disease than serum creatinine and EGFR.

[Key words] coronary heart disease; SYNTAX score; UACR; renal function

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)是目前常见的慢性疾病之一,国内的发病率及致死率逐年增高。该疾病复杂的病理生理变化中,最重要的是血管的病变。近年来研究显示,在肾功能轻度降低人群中心血管事件的发生率大幅增加,肾功能减退已成为 CHD 一个独立危险因素,且肾功能减低者预后较差。目前,临床常用于评价肾功能的指标包括:血肌酐、尿素氮、肾小球滤过率(eGFR)、血清胱抑素 C(Cys C)、微量蛋白尿等。但这些指标有的受多因素影响,造成病情评估的延误或者低估,进而不能早期评估 CHD 患者的风险。本研究探讨 Cys C 水平、尿微量清蛋白/尿肌酐比值(UACR)与冠状动脉病变严重程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 12 月至 2020 年 12 月本院心内科住院并行冠状动脉造影确诊为 CHD 的患者 300 例为研究对象。男 178 例,女 122 例,平均年龄(61.64 ± 10.01)岁;高血压 168 例,糖尿病 74 例,吸烟史 145 例;单支病变 105 例,两支病变 127 例,三支病变 68 例。入选标准:(1)CHD 诊断参照第 9 版内科学诊断标准^[1],且均为首次行冠状动脉造影术;(2)有完整、详细的病历资料、实验室检查结果和冠状动脉造影结果。排除标准:(1)急性心肌梗死;(2)心源性休克或重度心力衰竭(左室射血分数小于或等于 30%);(3)严重肝功能不全;(4)泌尿系感染、急慢性肾炎;(5)恶性肿瘤、感染性疾病、结缔组织病、血液系统疾病、甲状腺功能亢进;(6)对碘制剂过敏;(7)已知或可疑妊娠女性。根据 SYNTAX 评分^[2]分为低危组(100 例)、中危组(100 例)、高危组(100 例),3 组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 生化指标测定

记录患者性别、年龄、身高、有无危险因素(包括高血压、糖尿病、吸烟史等)。入院次日空腹采集外周静脉血进行血常规分析,生化检查指标包括肝功能、血脂、血糖、糖化血红蛋白、尿酸、心肌酶谱和肌钙蛋白等。

1.2.2 肾功能指标测定

清晨空腹采集肘静脉血 5 mL,采用酶法测定血肌酐,速率法测定尿素氮,免疫比浊法测定 Cys C。入院次日清晨留取中段尿标本,采用免疫比浊法测定尿微量清蛋白,酶法检测尿肌酐,计算 UACR。以上指标通过罗氏 Cobas 8000 C701 全自动生化分析仪检测。eGFR 通过 CKD-EPI 公式计算。

1.2.3 冠状动脉病变程度判定

采用桡动脉途径(Seldinger 法)或股动脉途径(Judkins 法)行冠状动脉造影。按常规依次进行左、右冠状动脉造影,选择投照体位,使用造影机的图像处理系统进行狭窄定量分析。造影结果由两名经验丰富的介入医生完成阅读判定。

表 1 3 组一般资料比较

项目	低危组 ($n=100$)	中危组 ($n=100$)	高危组 ($n=100$)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.60 ± 9.10	61.80 ± 9.91	62.53 ± 10.94
体重指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.72 ± 3.33	25.11 ± 3.32	24.68 ± 3.26
男[n(%)]	55(55)	65(65)	58(58)
危险因素			
吸烟史[n(%)]	50(50)	53(53)	42(42)
高血压[n(%)]	58(58)	49(49)	61(61)
糖尿病[n(%)]	24(24)	21(21)	29(29)

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。Pearson 进行相关分析,多因素分析采用 logistic 回归分析。受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)预测诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生化指标及肾功能比较

各组间实验室检查生化指标、血肌酐、eGFR 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与低危组比较,中危组、高危组 Cys C 水平、UACR 明显升高,且高危组变化更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 不同冠状动脉病变支数患者肾功能指标比较

三支病变组血肌酐、eGFR 水平与其余两组比较

差异有统计学意义($P < 0.05$),但单支病变组与两支病变组差异无统计学意义($P > 0.05$)。随着冠状动脉

病变支数的增多,Cys C 水平、UACR 逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 患者生化指标及肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

项目	低危组(n=100)	中危组(n=100)	高危组(n=100)
生化指标			
总胆固醇(mmol/L)	4.49±1.01	4.55±1.03	4.53±1.14
三酰甘油(mmol/L)	1.87±1.11	1.84±1.07	1.77±1.18
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.11±0.31	1.04±0.26	1.06±0.28
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.63±0.91	2.75±0.94	2.87±1.03
空腹血糖(mmol/L)	6.61±1.82	6.85±2.94	6.81±2.78
血红蛋白(g/L)	143.01±16.00	140.79±14.72	137.99±15.57
糖化血红蛋白(%)	6.33±1.05	6.36±1.34	6.15±1.18
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	315.82±87.77	317.02±85.90	329.01±88.63
尿素氮(mmol/L)	5.85±2.00	5.93±2.18	5.81±2.33
肾功能指标			
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	75.61±19.90	79.04±25.63	78.79±34.99
eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	85.59±18.02	86.51±15.56	85.27±16.92
Cys C (mg/L)	1.02±0.14	1.17±0.52 [△]	1.28±0.56 ^{△#}
UACR	70.51±78.75	194.47±278.57 [△]	316.54±823.11 ^{△#}

△: $P < 0.05$,与低危组比较; #: $P < 0.05$,与中危组比较。

表 3 不同冠状动脉病变支数患者肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	单支病变组(n=105)	两支病变组(n=127)	三支病变组(n=68)
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	76.86±24.93	74.47±20.00	85.53±39.70 ^{△#}
eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	87.03±15.77	86.93±16.98	81.75±17.68 ^{△#}
Cys C (mg/L)	1.02±0.16	1.17±0.14 [△]	1.37±0.69 ^{△#}
UACR	36.07±42.37	164.51±220.54 [△]	477.85±977.19 ^{△#}

△: $P < 0.05$,与单支病变组比较; #: $P < 0.05$,与两支病变组比较。

2.3 多因素 logistic 回归分析

将 CHD 患者是否为冠状动脉多支病变和单支病变作为因变量,将传统危险因素年龄、性别、吸烟史、高血压、糖尿病和多项肾功能指标纳入 logistic 回归分析。校正后结果显示:Cys C 和 UACR 是冠状动脉多支病变的独立危险因素,见表 4。

表 4 多因素 logistic 回归分析

项目	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
Cys C	0.261	0.061	18.335	<0.001	1.299(1.152~1.464)
UACR	0.022	0.004	37.634	<0.001	1.022(1.015~1.029)

2.4 ROC 曲线分析

以冠状动脉多支病变为判断阳性标准,绘制多项肾功能指标 ROC 曲线,Cys C 的 AUC 为 0.630 (95%CI:0.567~0.693, $P < 0.05$),UACR 的 AUC 为 0.818(95%CI:0.771~0.865, $P < 0.05$),二者具

有良好区分度,见图 1。

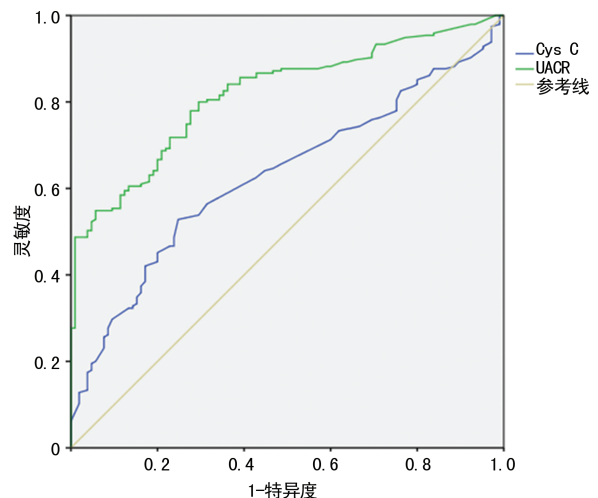


图 1 Cys C 和 UACR 的 ROC 曲线分析

3 讨论

既往研究证实^[3-4],在慢性肾功能不全的各个阶

段中,心血管疾病均是死亡的重要原因,并且在慢性肾脏病的较早阶段,心血管病的发生风险已明显增加。临床上目前常用的肾功能评价指标有血肌酐和尿素氮,但由于二者容易受年龄、体重、性别、饮食等因素影响,以及肾脏具有较强的代偿能力造成病情评估的延误或者低估,进而不能早期评估 CHD 患者的风险。

血肌酐、eGFR 作为最常用的肾功能监测指标,既往众多研究中几乎均证实慢性肾功能不全是心血管疾病的主要危险因素^[3-4]。本研究显示,低危组、中危组、高危组血肌酐、eGFR 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。三支病变组血肌酐、eGFR 水平与其余两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),但单支病变组与两支病变组差异无统计学意义($P>0.05$)。笔者考虑可能与本研究样本量较小及上述两个指标容易受到肾内和肾外各种因素影响有关,但也提示对于血肌酐或 eGFR 异常的 CHD 患者冠状动脉病变严重程度较高。

Cys C 是一种小分子、非脂溶性的生物标志物。既往研究表明^[5],其只能经过肾脏清除,不依赖任何外来因素,如性别、年龄、体重等,是反映 eGFR 变化的理想指标。近年来的多项研究显示^[6-7],Cys C 水平是 CHD 患者全因死亡、心血管事件及心力衰竭事件的高危因素。也有研究表明,在 eGFR 正常的急性冠状动脉综合征(ACS)患者,Cys C 水平与冠状动脉狭窄的病变数目呈正比^[8]。本研究显示,与低危组比较,中危组、高危组 Cys C 水平明显升高,且高危组变化更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),说明 Cys C 参与了 CHD 的发生与发展^[9]。有研究表明,在冠状动脉多支病变人群中 Cys C 水平表达甚至降低^[10]。本研究发现,随着冠状动脉病变支数的增多,Cys C 水平逐渐升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且在排除混杂因素后 Cys C 是冠状动脉多支病变的独立危险因素。笔者考虑上述研究差异可能与冠状动脉中半胱氨酸蛋白酶和其抑制剂 Cys C 之间的动态平衡有关,Cys C 参与了冠状动脉粥样硬化的发生和发展,并在过程中有一定的消耗,但机体同时存在的正反馈调节可能导致 Cys C 水平反应性迅速升高。微量清蛋白因为其分子量较大,一般条件下不易通过肾小球滤过膜,但当肾小球血管内膜通透性发生变化时,通过肾小球滤过膜的数量增加,尿液中微量清蛋白水平上升,形成微量蛋白尿,因此,它能够早期反映肾功能的损害。

近年来研究发现微量蛋白尿与 CHD 关系密切,其是心血管事件的独立危险因素,且能够增加 CHD 的病死率^[11],有研究也表明微量蛋白尿与冠状动脉粥

样硬化严重性明显相关^[12]。但由于留取 24 h 尿过程相对繁琐,且影响因素较多,目前推荐采集任意时刻尿样(清晨首次尿最佳)检测 UACR 来诊断微量蛋白尿。本研究显示,与低危组比较,中危组、高危组 UACR 明显升高,且高危组变化更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。微量蛋白尿是由于肾小球血管内皮损伤蛋白漏出所致,反映了血管内皮功能的改变,而血管内皮细胞损伤又是动脉粥样硬化的重要环节,因此在中、高危冠状动脉病变患者中存在高表达,也为早期判断血管病变提供了一条可能的途径。随着冠状动脉病变支数的增多,UACR 水平逐渐升高,差异有统计学意义($P<0.05$),与相关研究结果一致^[13],并且 UACR 也是冠状动脉多支病变的独立危险因素。

本研究显示,Cys C 和 UACR 为冠状动脉多支病变的独立危险因素,进一步绘制 ROC 曲线,二者 AUC >0.5 ,特别是 UARC 的 AUC 为 0.818,表明其可作为单独标记物来预测冠状动脉多支病变的可能。

本研究局限性在于为单中心研究,且样本量较少,可能会造成结果存在一定的偏倚。

综上所述,CHD 患者 Cys C 和 UACR 水平升高提示可能存在冠状动脉病变,且随着指标水平的升高冠状动脉病变严重程度也增加,同时二者也是 CHD 患者是否为多支病变的独立危险因素。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:213-218.
- [2] SIANOS G, MOREL M A, KAPPETEIN A P, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease[J]. EuroIntervention, 2005, 1(2): 219-227.
- [3] SARNAK M J, LEVEY A S, SCHOOLWERTH A C, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention[J]. Hypertension, 2003, 42(5): 1050-1065.
- [4] 苗冬梅,曹瑞华,刘源,等.老年人慢性肾功能不全对冠心病预后的影响[J].中华老年多器官疾病杂志,2010,9(2):127-130.
- [5] KOTAJIMA N, YANAGAWA Y, AOKI T, et al. Influence of thyroid hormones and transfer-

- ring growth factor-131 on cystatin C concentrations[J]. *Int Med Res*, 2010, 38(4):1365-1373.
- [6] IX J H, SHLIPAK M G, CHERTOW G M, 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.
- [7] SHLIPAK M G, SAMAK M J, KATZ R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(20):2049-2060.
- [8] NICCOLI G, CONTE M, DELLA B R, et al. Cystatin C is associated with an increased coronary atherosclerotic burden and a stable plaque phenotype in patients with ischemic heart disease and normal glomerular filtration rate[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 198(2):373-380.
- [9] ZHAO R, LI Y, DAI W. Serum cystatin C and the risk of coronary heart disease in ethnic Chinese patients with normal renal function[J]. *Lab Med*, 2016, 47(1):13-19.
- [10] WU H, DU Q, DAI Q, et al. Cysteine protease cathepsins in atherosclerotic cardiovascular diseases[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(2):111-123.
- [11] MULVEY C K, MCNEILL A M, GIRMAN C J, et al. Differential associations of oral glucose tolerance test-derived measures of insulin sensitivity and pancreatic- β -cell function with coronary artery calcification and microalbuminuria in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(1):327-332.
- [12] KIM J J, HWANG B H, CHOI I J, et al. A prospective two-center study on the associations between microalbuminuria, coronary atherosclerosis and long-term clinical outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus; evaluation by coronary CT angiography[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 31(1):193-203.
- [13] OZYOL A, YUCEL O, EGE M R, et al. Microalbuminuria is associated with the severity of coronary artery disease independently of other cardiovascular risk factors[J]. *Angiology*, 2012, 63(6):457-460.
- (收稿日期:2021-04-11 修回日期:2021-09-11)
- (上接第 3886 页)
- [10] JIANG J, RAMOS S J, BANGALORE P, et al. Integration of needle-free jet injection with advanced electroporation delivery enhances the magnitude, kinetics, and persistence of engineered dna vaccine induced immune responses[J]. *Vaccine*, 2019, 37(29):3832-3839.
- [11] 武全莹, 郭立新. 胰岛素无针注射的研究进展[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2019, 39(3):178-181.
- [12] 黄若蓁, 陈骏, 陈向东. 无针注射器在皮肤科的临床应用及进展[J]. *临床皮肤科杂志*, 2015, 44(7):461-463.
- [13] 王莹, 吴东红, 窦春侠, 等. 糖尿病患者胰岛素治疗过程中应用无针注射器与胰岛素注射笔的临床效果差异比较[J]. *中国医药*, 2017, 12(7):1015-1017.
- [14] 吴让兵, 王华, 杜小梅, 等. 甘精胰岛素结合阿卡波糖治疗对老年糖尿病患者糖化血红蛋白和空腹 C 肽水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(6):1281-1283.
- [15] 黄汉伟, 黎健南, 蔡雪, 等. DPP-4 抑制剂对胰岛素治疗 2 型糖尿病患者血糖波动的影响[J]. *重庆医学*, 2017, 46(17):2365-2368.
- [16] 谢晓敏, 时永强, 白桂荣, 等. 无针注射甘精胰岛素对 2 型糖尿病患者血糖及胰岛素用量的影响[J]. *宁夏医学杂志*, 2018, 40(9):769-771.
- (收稿日期:2021-03-22 修回日期:2021-07-26)