

冠心病患者胱抑素 C 水平与冠状动脉造影 Gensini 评分的相关性

郭守玉, 龙明智(南京医科大学第二附属医院心血管内科 13 病区, 南京 210011)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C 水平(CysC)对冠心病患者冠状动脉病变的临床预测价值。**方法** 回顾性分析对 261 例疑诊为冠心病的患者进行冠状动脉造影(CAG), 根据结果分为冠心病组及非冠心病组。测定所有入选者的空腹血糖(FPG), 餐后 2 h 血糖(2 h PG), 三酰甘油(TG), 胆固醇(TC), 肌酐(Cr), 高敏 C-反应蛋白(hs-CRP), CysC, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 分析 CysC 与冠心病之间的关系, 同时分析冠心病组患者 CysC 与冠状动脉造影 Gensini 评分的相关性。**结果** 冠心病组 CysC 水平较非冠心病组升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 同时发现冠心病患者 CysC 与其冠状动脉病变 Gensini 评分呈正相关($r = 0.67, P < 0.01$), logistic 回归分析剔除年龄、性别、总胆固醇等因素后, 此相关性仍存在($r = 0.70, P < 0.01$)。**结论** 冠心病患者 CysC 水平与增高, 且与冠心病的病情程度有密切关系, 随着 CysC 水平的升高, 冠心病患者病情逐渐加重。

【关键词】 胱抑素 C; 冠心病; 冠状动脉造影; Gensini 评分

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.04.001 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)04-0385-02

Relationship between plasma cystatin C concentration and coronarography Gensini score in coronary heart disease GUO Shou-yu, LONG Ming-zhi (Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the predictive value of serum cystatin C(Cys-C) concentration on coronary arterial lesions in the patients with coronary heart disease(CHD). **Methods** 261 patients with suspected CHD underwent coronary angiography(CAG) were retrospectively analyzed and divided into two groups according to the results: CHD group(133 cases) and non-CHD group(128 cases). Gensini score was used to evaluate the pathological degree of coronary artery in CHD patient. The levels of fasting plasma glucose(FPG), 2 h PG, triglycerides(TG), cholesterol(TC), creatinine(Cr), high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), CysC, high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C) were detected and analyzed between the two groups. **Results** The Cys-C level in CHD group was higher than that in non-CHD group with statistical difference($P < 0.01$). Cys-C was positively correlated with the Gensini scores of coronary arterial lesion($r = 0.67, P < 0.01$). Logistic regression analysis found that higher cystatin C was positively associated with a higher Gensini score. **Conclusion** Elevated cystatin C levels are closely associated with the disease condition degree of CHD patients. Cystatin C levels is a strong predictor for the risk of coronary heart disease.

【Key words】 serum cystatin C; coronary heart disease; coronary angiography; Gensini score

胱抑素 C(CysC)是一种内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 属于 2 型半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族, 表达于所有的有核细胞, 参与细胞内外蛋白水解的调控, 保护细胞免受不适当的内源性或外源性蛋白酶水解。以往的研究已经发现 CysC 参与机体许多生理与病理过程, 而新近的研究发现, CysC 还可能与心血管疾病的发生与发展有关。本文收集冠状动脉造影检查患者的临床资料, 分析冠心病患者 CysC 与冠状动脉病变严重程度之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 1 月至 2010 年 10 月本院疑诊冠心病并行冠状动脉造影检查的患者 261 例, 男 147 例, 女 114 例, 年龄 42~87 岁。所有研究对象均符合下列标准: (1) 肝肾功能正常, 均无大量清蛋白尿, 并排除原发性肾脏疾病、泌尿系感染; (2) 均行冠状动脉造影检查。分组: 根据冠状动脉造影结果分为非冠心病组及冠心病组。冠心病组 133 例, 平均年龄(66.4 ± 10.2)岁; 其余为非冠心病组 128 例, 平均年龄(60.4 ± 10.9)岁。

1.2 方法 所有病例均测收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心

率、身高和体质量并计算体质量指数(BMI)。测定空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(Cr)、CysC 等。生化指标均使用全自动生化分析仪测定。CysC 采用颗粒增强透射免疫比浊法测定, 血糖用葡萄糖氧化酶法。

1.3 Gensini 评分 所有冠心病组患者病变程度进行分析, 依据以下方法对冠状动脉病变进行评分。狭窄程度用定量冠状动脉造影分析方法(QCA 法分析)。狭窄计分 25%、50%、75%、90%、99%、100%分别记分 1、2、4、8、16、32 分。冠状动脉各段所占系数: 左主干记 5 分; 前降支近、中、远段分别记 2.5、1.5、1 分; 第一、二对角支分别记 1、0.5 分; 回旋支近、远段分别记 2.5、1 分, 钝缘支记 1 分; 右冠近、中、远段, 后降支、左室后支各记 1 分。将各段系数与之相对应的狭窄程度的计分相乘, 然后将各狭窄段总积分相加即为该患者的冠状动脉狭窄程度的 Gensini 评分^[1]。

1.4 统计学方法 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 SPSS11.5 统计软件进行统计分析, 两组之间的比较用 t 检验和 χ^2 检验, 危险

因素采用 logistic 回归方法分析。

2 结 果

2.1 两组基础资料的比较 见表 1。冠心病组患者 CysC 水平明显高于非冠心病组($P<0.01$)。冠心病组患者 BMI、hs-CRP、LDL-C 水平高于非冠心病组, HDL-C 水平低于非冠心病组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 CysC 水平与其他因子的相关性 CysC 与年龄、hs-CRP、血 Cr 呈正相关($r>0, P<0.05$), CysC 与 HDL-C 呈负相关($r=-0.223, P<0.05$); CysC 与 BMI、TC、LDL-C、TG、FBG、2 h PG 未见明显相关性($P>0.05$)。

2.3 CysC 水平与冠状动脉病变的相关性 以 Gensini 总积分评价冠状动脉病变, 发现冠心病组患者随着血清 CysC 水平的升高, 患者病情逐渐加重, 冠状动脉 Gensini 总积分增加, 呈正相关($r=0.67, P<0.01$), 剔除其他因素后进行 logistic 回归分析显示: CysC 与冠状动脉 Gensini 总积分仍呈正相关($r=0.70, P<0.01$)。

表 1 两组基础资料的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	冠心病组($n=133$)	非冠心病组($n=128$)	P 值
年龄(岁)	66.4±10.3	60.5±10.9	—
性别(男/女)	97/36	50/78	—
BMI(kg/m ²)	26.83±4.33	23.36±3.57	0.041
SBP(mm Hg)	132.6±17.4	120.7±15.8	0.035
DBP(mm Hg)	81.5±11.6	78.2±10.3	0.573
心率(次/分)	86±18	84±11	0.812
FBG(mmol/L)	8.05±1.06	6.35±1.73	0.564
2 h PG(mmol/L)	14.01±2.36	11.04±2.06	0.731
BUN(mmol/L)	6.45±2.91	5.71±1.79	0.562
Cr(μ mol/L)	81.83±24.33	74.36±17.57	0.781
CysC(mg/dL)	1.53±0.44	0.97±0.28	0.009
hs-CRP(mg/L)	11.5±21.6	0.51±1.03	0.007
TC(mmol/L)	4.46±1.21	4.17±0.81	0.724
TG(mmol/L)	1.71±0.79	1.53±0.25	0.040
HDL-C(mmol/L)	0.98±0.25	1.19±0.22	0.43
LDL-C(mmol/L)	2.94±0.68	2.13±1.04	0.05

注:—表示无数据。

表 2 CysC 与其他指标间的相关情况

CysC	r	P
年龄	0.222	0.045
BMI	-0.027	0.821
FBG	0.218	0.121
2 h PG	0.231	0.154
TC	-0.135	0.216
TG	-0.189	0.075
HDL-C	-0.223	0.045
LDL-C	-0.029	0.830
Cr	0.635	0.000
Hs-CRP	0.411	0.021

3 讨 论

长期以来研究认为, CysC 是肾小球滤过率的标志物, 其不受炎症、感染、肿瘤及肝功能等因素影响, 与性别、饮食、体表面

积、肌肉量无关, 年龄因素也影响甚微。CysC 是体内半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 重要生理功能是调节半胱氨酸蛋白酶活性, 影响中性粒细胞的迁移, 参与血管壁、细胞外基质产生及降解的平衡过程以及炎症反应过程等, 表明组织蛋白酶与组织蛋白酶抑制剂在体内的失衡是导致动脉粥样硬化发生、发展的一个重要因素^[2]。Bengtsson 等^[3]研究发现 CysC 与动脉粥样斑块消退及其稳定性有关, 提示 CysC 亦参与动脉粥样硬化的形成。基础研究表明, 动脉粥样硬化斑块中组织蛋白酶升高、CysC 下降。体内基因敲除研究发现, 组织蛋白酶 K 和 S 在细胞外基质降解中发挥重要作用, 缺乏这些组织蛋白酶可使动脉粥样硬化斑块大小、斑块进展时间和弹性蛋白断裂的次数下降^[4-5]。CysC 水平与冠心病密切相关, 但其水平的升高与冠心病发病呈正相关。PRIME 研究发现 CysC 水平跟第 1 次缺血性心血管事件明显相关, 在纠正了传统的冠心病危险因素之后这种相关性仍然存在^[6]。有研究评价了 CysC 对急性冠状动脉综合征人群的临床价值, 结果发现高水平的血 CysC 与病死率和急性心肌梗死出现明显相关, 提出单纯检验 CysC 浓度对急性冠状动脉综合征分层有较高的临床价值^[7]。另一研究按照血 CysC 浓度分为低水平组和高水平组两组, 统计分析传统的心血管危险因素后, 结果发现高水平 CysC 组出现全因死亡和心血管事件以及伴随心力衰竭发生的概率增加^[8]。国内临床研究发现, 血清 CysC 水平在介入治疗后下降, 与心功能的室壁运动积分指数及左室射血分数的改善相关, CysC 可以作为心力衰竭患者的独立危险因子^[9-10]。此外 CysC 及其片段还可能影响了粒细胞的吞噬与趋化功能, 参与炎症过程, 与 C-反应蛋白呈正相关。既往研究发现 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^[11]。

本研究发现冠心病患者 CysC 和 hs-CRP 水平明显增高, HDL-C 降低, CysC 与两者相关, 提示 CysC 参与急性冠状动脉综合征病程涉及调节炎症反应, 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。

本研究进一步探讨了血清 CysC 水平与 Gensini 评分的相关关系, 发现冠心病患者 CysC 水平与 Gensini 评分成正相关。冠状动脉造影 Gensini 评分是对冠状动脉病变程度的评估的一种非常有效的经典方法^[1]。冠状动脉病变越严重, Gensini 评分越高, CysC 与其保持线性关系, 说明冠心病患者血清胱抑素 C 水平有助于冠状动脉病变严重程度的评估。

参考文献

- [1] Gensini I GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(6): 605-606.
- [2] Erikssen P, Deguchi H, Samnegard 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.
- [3] Bengtsson E, To F, Grubb A, et al. Absence of the protease inhibitor cystatin C in inflammatory cells results in larger plaque area in plaque regression of apoE-deficient mice [J]. Atherosclerosis, 2005, 180(1): 45-53. (下转第 388 页)

结果见表 1 标准组不满意标本 42 例,占 2.53%,对照组不满意标本 99 例,占 6.48%,两组差异有统计学意义($P<0.01$)。

3 讨 论

3.1 通过规范化标本采集方法的标准组无论是标本满意度或细胞量都优于未规范化采集方法的对照组。这说明规范化标本采集方法可减少黏液或血液停留在玻片的量,尽可能地令更多的细胞及可疑阳性细胞附着于玻片上,对提高阳性细胞的检出率具有重大意义。因此临床医师因充分重视规范化标本采集方法,避免因嫌一时的麻烦而造成细胞量较少或可供诊断的细胞缺如导致诊断困难,从而造成假阴性的出现。又可避免因黏液或血液较多增加病理医师须对其进行标本的预处理的工作量或避免因可供诊断的细胞量太少而需重新取材,造成不必要的人力及物力浪费。

3.2 TCT 仅是一种细胞学的制片设备,是制片的机器,这决定了它需要执行严格的质控标准。质控包括两方面内容,即质量保证(QA)和质量控制(QC)。质量保证包括人员、设备、规章制度等诸方面的硬指标。质量控制则包括标本质量及诊断质量两方面的技术和制度保证。规范化标本采集是质量控制中标本质量的前提条件。近年来发表的膜式液基薄层细胞制片装置提高阳性率的文献分析原因时,无一例外强调取材的重要性。单纯由于使用机器而提高阳性率的概率则很低^[4-8]。

3.3 TCT 技术在发达国家已经广泛使用,但在我国尚未普及,其主要原因就是设备和耗材昂贵,不符合我国国情,不利于大规模普查。现在部分国内厂家也已经研究开发出价格低廉的液基薄层膜式细胞检测仪和相配套耗材。虽然其对黏液及血液的处理能力不及进口耗材,但经过技术革新后,只要临床医师通过规范化采集方法操作及经过冰醋酸和 Preserve CytTM Solution 混合液处理后就可最大限度减少黏液及血液对其制片的影响,其制片质量可与进口耗材液基细胞学制片相媲美^[8-10]。相信随着国内产家技术力量的不断雄厚,其产品必

能凭借低廉的价格和高质量的制片效果普及广大基层医院,从而有利于大规模的健康普查。

参考文献

[1] Henry MR. The Bethesda System 2001:an update of new terminology for gynecologic cytology[J]. Clin Lab Med, 2003,23(3):585-603.

[2] Smith JH. Bethesda 2001 [J]. Cytopathology, 2002, 13 (1):4-10.

[3] 刘树范. 宫颈细胞病理学报告方式(2001 年 TBS 术语学)及诊断标准[J]. 癌症进展杂志,2004,2(1):64-70.

[4] 马博文. 液基薄层细胞制片技术与宫颈细胞学诊断[J]. 诊断病理学杂志,2006,13(1):1-7.

[5] 陈萍倩. 三种宫颈液基薄层制片方法及涂片质量比较分析[J]. 实用医技杂志,2006,13(16):2814-2815.

[6] 张江宇,赖日权,张佳立,等. 宫颈液基细胞学涂片假阴性原因分析[J]. 临床与实验病理学杂志,2005,21(6):663-665.

[7] 赖沛玲,屈秦红,李东燕,等. 28 例妇科细胞学诊断假阴性的分析[J]. 临床医药实验杂志,2005,14(8):607.

[8] 高玮,黄汉星,韩春艳. 应用国产与进口耗材行宫颈液基细胞学检查的对比研究[J]. 中国计划生育学杂志,2007, 14(10):620-622.

[9] 刘宝琴,颜召文,姚红霞. 液基细胞学技术对减少临床医疗纠纷的应用价值[J]. 法医学杂志,2007,23(4):274-276.

[10] 杨妍,李肖甫,敬明辉. 冰醋酸对液基细胞不满意标本分析[J]. 医药论坛杂志,2007,28(13):109-110.

(收稿日期:2011-08-17)

(上接第 386 页)

[4] Lutgens E,Lutgens SP,Faber BC,et al. Disruption of the cathepsin K gene reduces atherosclerosis progression and induces plaque fibrosis but accelerates macrophage foam cell formation[J]. Circulation,2006,113 (1):98-107.

[5] Rodgem KJ, Watkins DJ, Miller AL, et al. Destabilizing role of cathepsin S in murine atherosclerotic plaques[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2006,26(4):851-856.

[6] Koeni W, Twardella D,Brenner H, et al. Plasma concentrations of cystatin C in Patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events; more than simply a marker of glomemlar filtration rate[J]. Clin Chem,2005,51(2):321-327.

[7] Jernberg T,Lindahl B,Jams 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.

[8] Ix JH,Shlipak MG,Chertow GM,et al. Association of c3, cytain C with mortality, cardiovascular events, and incident hear failure among persons with coronary heart disease;data from the Heart and Soul study [J]. Circulation, 2007,115(2):173-179.

[9] 王超权,徐耕,程刚. 血清胱抑素 C 水平对缺血性心力衰竭患者近期预后的影响[J]. 中国循环杂志,2009,24(1): 28-31.

[10] 刘卫华,庞振瑶. 冠心病介入治疗前后心功能与胱抑素 C 的对比观察[J]. 中国临床新医学,2010,3(1):38-40.

[11] Tanaka A, Shimada K, Sano T. Mutiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction[J]. J Am Coil Cardiol,2005,45(10):1594-1599.

(收稿日期:2011-08-17)