

血清胱抑素 C 水平与冠状动脉病变严重程度的相关性探究

屈宗杰, 周大燕, 张 果, 朱爱东 (重庆市第五人民医院心内科 400061)

【摘要】 目的 探讨冠心病患者血清胱抑素 C(Cys C)水平与冠状动脉病变严重程度的相关性。**方法** 选择 2013 年 1 月至 2014 年 1 月重庆市第五人民医院心内科收治的 80 例冠心病患者为冠心病组,依据冠状动脉病变范围分为单支病变亚组(A组)31例、双支病变亚组(B组)25例和多支病变亚组(C组)24例。同时选取 32 例冠状动脉正常患者为对照组。对患者的体质指数(BMI)、血清 Cys C、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、肌酐(Cr)等指标进行检测并比较。**结果** 冠心病组与对照组患者 BMI、TC、TG、HDL-C、FPG、Cr 水平对比,差异无统计学意义($P>0.05$);血清 Cys C 及 MMP-9 对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。对冠心病组各亚组间进行分析,B、C 组在血清 Cys C 及 MMP-9 方面与 A 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);C 组血清 Cys C 及 MMP-9 与 B 组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析发现,血清 Cys C 与 BMI、TG、MMP-9 和冠状动脉病变支数具有负相关性($r=-0.448, -0.397, -0.476, -0.527, P<0.05$),血清 Cys C 与 HDL-C 具有正相关性($r=0.283, P<0.05$)。**结论** Cys C 水平与患者发生动脉粥样硬化紧密相关,可通过检测 Cys C 对冠心病进行筛查及病变严重程度评估。

【关键词】 冠心病; 血清胱抑素 C; 冠状动脉病变; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.20.033 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)20-2874-02

Correlation between serum cystatin C level and the severity of coronary artery disease QU Zong-jie, ZHOU Da-yan, ZHANG Guo, ZHU Ai-dong (Department of Cardiology, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400061, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum cystatin C(Cys C)level and the severity of coronary artery disease(CHD). **Methods** A total of 80 patients with CHD were chosen into CHD group from department of cardiology of the Fifth People's Hospital of Chongqing, and divided into group A(31 patients with single-vessel disease), B group(25 patients with double-vessel disease) and group C(24 patients with more than two vessel disease) according to the area of coronary artery stenosis. Other 32 cases without CHD were selected into the control group. The body mass index(BMI), serum Cys C, total cholesterol(TC), triglycerides(TG), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C), fasting plasma glucose(FPG), creatinine(Cr) and other indicators were detected. **Results** There were no significant differences on the level of BMI, TC, TG, HDL-C, FPG, Cr between the CHD group and the control group($P>0.05$), but significant differences were found on Cys C and matrix metalloproteinase 9(MMP-9) ($P<0.05$). Compared with group A, group B and group C had significant differences on serum Cys C and MMP-9 ($P>0.05$), and there was a significant difference on the Cys C and MMP-9 between group C and group B ($P<0.05$). Correlation analysis shown that there were significant negative correlation between serum Cys C and BMI, TG, MMP-9 and coronary artery lesions ($r=-0.448, -0.397, -0.476, -0.527, P<0.05$), and serum Cys C and HDL-C had a significant positive correlation ($r=0.283, P<0.05$). **Conclusion** Level of Cys C in patients with atherosclerosis is closely related to the occurrence and development of carotid atherosclerosis.

【Key words】 coronary artery disease; cystatin C; coronary artery disease; correlation

近年来,我国随着经济的发展及生活水平的提高,冠心病死亡患者越来越多^[1-2]。冠心病危险因素有糖尿病、吸烟等,而其他的危险因素需要通过新的技术手段来增加预测的准确性。血清胱抑素 C(Cys C)是一种相对分子质量较低的分泌型蛋白,具有非糖基碱性^[3-4]。临床研究认为,Cys C 是一种能够有效评价患者肾小球滤过率的指标,而最近研究发现,Cys C 与人体炎性反应及心血管疾病有相关性,可能会使患者出现动脉粥样硬化斑块。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是临床上判断冠状动脉易损斑块的标志物,是评价冠心病病情严重程度的指标^[5-6]。本研究通过血清 MMP-9 水平的改变,对血清 Cys C 与冠状动脉病变的相关性进行分析,判断血清 Cys C 对冠心病患者病情的危险分级及病变程度的有效性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2014 年 1 月本院心内科收治的 80 例冠心病患者为冠心病组,其中男 48 例,女 32 例,年龄 55~80 岁,平均年龄(65.2 ± 6.1)岁,将 80 例患者依据冠状动脉病变范围分层单支病变亚组(A组)31例、双支病变亚组(B组)25例和多支病变亚组(C组)24例。同时选取 32 例冠状动脉正常患者为对照组,其中男 18 例,女 14 例,年龄 56~82 岁,平均年龄(64.1 ± 6.3)岁。组间一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准^[7-8]: (1)冠状动脉造影显示为左前降支、左回旋支、左主干或右冠状动脉,且至少有 1 支管腔直径狭窄超过一半。(2)按冠状动脉病变范围将其分为 1 支

病变,2 支病变及 3 支及以上病变(多支病变)。排除标准:(1)以往有冠状动脉介入治疗史;(2)以往有肾及肝功能异常、心肌梗死病史、瓣膜性心脏病、糖尿病、恶性肿瘤等疾病。

1.3 方法 对患者身高及体质量进行测量,然后计算体质量指数(BMI)。在清晨空腹状态取 3 mL 肘静脉血,以 3 000 r/min 离心 10 min,完成离心后将血清分离,以-80 ℃冷冻,最后进行集中检测。血清 Cys C 以酶联免疫吸附剂法(ELISA)进行检测,检测试剂由武汉华美生物工程有限公司生产,同时对患者的血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白

胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、肌酐(Cr)等指标进行检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 冠心病组与对照组各指标比较 两组患者 BMI、TC、TG、HDL-C、FPG、Cr 水平对比,差异无统计学意义($P>0.05$);血清 Cys C 及 MMP-9 对比,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 冠心病组与对照组各指标对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BMI (kg/m ²)	Cys C (μg/L)	MMP-9 (μg/L)	Cr (μmol/L)	FPG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (nmol/L)
对照组	32	23.18±2.27	1144.18±252.09	0.90±0.32	65.28±10.48	5.18±0.76	4.48±0.87	1.52±0.89	1.19±0.31
冠心病组	80	23.38±2.38	824.28±251.05 ^a	2.11±0.71 ^a	67.18±10.28	5.21±0.82	4.59±0.89	1.61±0.68	1.05±0.20

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 冠心病组各亚组间血清 Cys C 及 MMP-9 比较 B、C 组在血清 Cys C 及 MMP-9 方面与 A 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);C 组血清 Cys C 及 MMP-9 与 B 组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 冠心病组各亚组间血清 Cys C 及 MMP-9 比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	Cys C	MMP-9
A 组	31	934.01±130.87	1.72±0.68
B 组	25	797.93±175.55 ^a	2.01±0.42 ^a
C 组	24	682.41±130.38 ^{ab}	2.58±0.48 ^{ab}

注:与 A 组相比,^a $P<0.05$;与 B 组相比,^b $P<0.05$ 。

2.4 冠心病组血清 Cys C 与各指标间的相关分析 血清 Cys C 与 BMI、TG、MMP-9 和冠状动脉病变支数具有显著负相关性($r=-0.448$ 、 -0.397 、 -0.476 、 -0.527 , $P<0.05$),血清 Cys C 与 HDL-C 具有显著的正相关性($r=0.283$, $P<0.05$)。

3 讨 论

冠心病主要是因患者的动脉出现粥样硬化而造成的。临床研究表明,动脉粥样硬化的发病机理主要是人体内组织蛋白酶过度表达及抑制剂水平低下^[9-10]。血清 Cys C 能够发挥抑制组织蛋白酶的作用,而且能够保持动脉壁蛋白及抗蛋白溶解活性的平衡^[11-13]。当失衡时,体内将出现过多的血管活性分子、炎症因子等,然后出现高敏 C 反应蛋白,最终动脉粥样硬化将发生及加重。MMP-9 能够降解患者血管壁中的细胞外基质(ECM),导致血管壁平滑肌细胞突破周围组织,在内膜增殖,形成动脉粥样硬化斑块。MMP-9 还能够破坏斑块表层的纤维帽,从而使斑块的强度下降、破裂^[14-15]。

本研究中,由于血清 Cys C 水平与肾功能紧密联系,故不将 Cr>1.3 mg/dL 及糖尿病患者纳入本次研究。结果表明,冠心病组血清 Cys C 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明缺失血清 Cys C 会导致患者出现动脉粥样硬化,进一步证明了血清 Cys C 能够在患者动脉粥样硬化期间显著减少血管壁 ECM 的降解,最终造成血管壁重构,具有一定的保护作用。伴随冠状动脉病变数量的上升,血清 Cys C 水平将出现下降,且 Cys C 水平与患者冠状动脉病变支数具有负相关关系($P<0.05$),表明血清 Cys C 水平能够间接反映冠状

动脉病变严重程度。同时 HDL-C 降低可使易损斑块出现及血清 Cys C 水平降低,这表明 HDL-C 及血清 Cys C 可以促发急性冠状动脉疾病的发生。血清 Cys C 与 MMP-9 具有显著负相关($P<0.05$),这表明血清 Cys C 与 MMP-9 间能够发生相互调节作用,即可以抑制炎症机制、细胞外基质的降解等共同促进冠心病的改变,但具体机理方面还需深入研究。

综上所述,Cys C 水平与患者发生动脉粥样硬化紧密相关,也对冠心病的发展具有重要意义。临床上可以通过检测 Cys C 对冠心病进行筛查、早期判断及严重程度评估。

参考文献

[1] Schunkert H,Koenig IR,Kathiresan SA,et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease[J]. Nat Genet,2011,43(4): 333-338.

[2] Harismendy O,Notani D,Song XY,et al. 9p21 DNA variants associated with coronary artery disease impair interferon-gamma signalling response[J]. Nature,2011,470(7333):264.

[3] Maker AV,Katabi N,Gonen M,et al. Pancreatic cyst fluid and serum mucin levels predict dysplasia in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. Ann Surg Oncol,2011,18(1):199-206.

[4] Erlandsen EJ,Hansen RM,Randers E,et al. Estimating the glomerular filtration rate using serum cystatin C levels in patients with spinal cord injuries[J]. Spinal Cord,2012,50(10):778-783.

[5] Bauvois B. New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers,outside-in signaling and relationship to tumor progression[J]. Biochim Biophys Acta,2012,1825(1):29-36.

[6] Mehner C,Hockla A,Miller E,et al. Tumor cell-produced matrix metalloproteinase 9(MMP-9)drives malignant progression and metastasis of basal-like triple negative breast cancer[J]. Oncotarget,2014,5(9):2736-2749.

[7] 张松涛,鲁宏伟. 老年 2 型糖尿病合并(下转第 2878 页)

存,产生黏附于组织或其他物质表面的分泌多糖(藻酸盐、纤维蛋白、多糖等),使细菌相互粘连形成菌膜,因此出现耐药灵敏度不同的现象。为此,通过进一步对传种 n 代后不同时间点的 MIC 进行检测,结果与传种前的 48、72 h 检测结果相似,这可能从一定程度上解释了敏感抗菌药物的耐药性检测报告失准性和抗菌药物抗菌效果不佳的问题。因此,将药敏检测报告控制在 48 h,对患者机体菌群水平耐药性判断和抗菌药物临床应用药依据具有衡量评价意义。

通过研究可知,黏液型铜绿假单胞菌在 48 h 后达到与消除黏液型铜绿假单胞菌 24、48、72 h 检测效果相同的程度,说明黏液的存在对菌株的耐抗菌药物效应影响极大。这个结论可以在一定程度上指导抗菌药物的临床应用^[8-9]。黏液型铜绿假单胞菌感染患者在老年感染患者中占有一半的比例,随着老年感染黏液型铜绿假单胞菌程度的加深,抗菌药物的选择性更加重要,对不同抗菌药物的使用应该持续在 48 h 内治疗,而 48~72 h 及之后抗菌药物对细菌敏感性无明显增加,耐药性反而出现加重。因此,抗菌药物在 48 h 内的治疗对黏液型铜绿假单胞菌具有重要意义。临床医生应该加强对黏液型铜绿假单胞菌的特点和不同抗菌药物灵敏性的认识,在用药和治疗时遵循抗菌药物合理应用的治疗标准。同时,对于实验室观察发现的黏液型铜绿假单胞菌要注意其时效性,不能耽误出具报告,给临床医生节省合理的治疗和用药时间,使细菌在最佳抗菌药物的峰浓度下用药,达到最佳抑菌效果。

本研究结果显示,铜绿假单胞菌的体外显效抗菌药物较多,总体抗菌药物灵敏性较强,细菌耐药性较弱。这是由于对菌株药敏实验的检测局限于浮游细菌层面,把细菌黏膜因素排除在外,忽略了黏膜因素(生物膜)对抗菌药物的抵抗作用,不能准确反应抗菌药物的耐药性。由此可见,普通铜绿假单胞菌感染采用头孢类、青霉素类、喹诺酮类等抗菌药物均能产生较好的杀菌效果。但是,对于老年黏液型铜绿假单胞菌的抗感染治疗,必须排除生物膜的影响才能产生较好的抗感染作用。临床经验证实,大环内酯类抗菌药物罗红霉素、阿奇霉素等以及第三代喹诺酮类抗菌药氟罗沙星对细菌生物膜的生长抑制作用比较明显,主要通过抵抗细菌多糖蛋白复合物的合成和抑制细菌生物膜 DNA 旋转酶的活性产生抑菌效果。

综上所述,老年黏液型铜绿假单胞菌的细菌耐药性和抗菌

药物敏感性受菌株表面生物膜的影响,检测报告应该控制在 48 h 之后,这对细菌菌群检测和抗菌药物耐药性的判定比较合理。

参考文献

- [1] 马列停,杨多,王亚文,等. 酶联免疫反转录检测生产 ES-BL 大肠埃希菌感染及抗菌药物敏感性和耐药性研究[J]. 中华临床检验医学杂志,2010,25(11):110-111.
- [2] 缪竞智,张秀珍,李焕姿,等. 肺病患者绿脓杆菌分型耐药质粒 DNA 分子杂交的临床意义[J]. 中华结核和呼吸杂志,1995,12(6):357-359.
- [3] 王辉,陈敏俊,刘玲慧. 1994~2010 年中国重症监护病房非发酵糖型细菌耐药性和抗菌药物敏感性变迁问题的研究分析[J]. 中华医学杂志,2011,182(15):1384-1390.
- [4] 湖北,王静,王群,等. 噬菌体治疗实验性小鼠耐亚胺培南铜绿假单胞菌抗感染方面的耐药性和耐酶敏感性研究分析[J]. 中华微生物学和医学免疫学杂志,2011,26(5):1438-1441.
- [5] 马聪,周厚祥,李海玲,等. 黏液型和非黏液型铜绿假单胞菌耐药性及泛耐药性临床分析和诊断研究[J]. 中国感染控制学预防医学杂志,2010,18(24):274-276.
- [6] 潘博文,付文卓,王晓楠,等. 用于大容量人员天然噬菌体抗体库的表达载体的构建和鉴定研究分析[J]. 首都医科大学学报医学杂志,2010,33(15):1647-1652.
- [7] 孙静,余理智,邓林强,等. 黏液型铜绿假单胞菌药敏试验不同阶段结果分析与研究[J]. 江西医学院医学检验学报,2011,21(6):1440-1441.
- [8] Miyashita N, Kubota Y, Nakajima M, et al. Chlamydia pneumoniae angexacerbations of asthma in adults[J]. Ann Allergy Asthma Immunol,2010,80(12):1405-1409.
- [9] Schmidt SM, Muller C. Bronchial chlamydia pneumoniae infection markers of allergic inflammation and lung function in children[J]. Pediatr Allergy Immunol,2010,12(5):1257-1265.

(收稿日期:2014-01-17 修回日期:2014-05-17)

(上接第 2875 页)

- [1] 冠心病患者的心率变异性研究[J]. 海南医学,2014,25(3):326-328.
- [8] 刘海燕,杨文东. 血清同型半胱氨酸和胱抑素 C 水平与冠状动脉病变严重程度相关性[J]. 检验医学与临床,2012,9(11):1328-1330.
- [9] Albini PT, Segura AM, Liu GH, et al. Advanced atherosclerosis is associated with increased medial degeneration in sporadic ascending aortic aneurysms[J]. Atherosclerosis,2014,232(2):361-368.
- [10] Gomez M, Vila J, Elosua R, et al. Relationship of lipid oxidation with subclinical atherosclerosis and 10-year coronary events in general population[J]. Atherosclerosis,2014,232(1):134-140.
- [11] 吴凤丽,马晓光. 联合检测血清 Cys C、血清 hsCRP、和尿 β 2-MG 在 2 型糖尿病早期肾病中的诊断价值[J]. 中国实

验诊断学,2014,18(50):778-780.

- [12] 李国栋,李凌,赵晓燕. 冠心病患者血清胱抑素 C、尿酸、血浆脂蛋白(a)水平的变化及其临床意义[J]. 实用医学杂志,2011,27(40):615-617.
- [13] 郭瑞霞,张晓,朱记法,等. 血清胱抑素 C 水平与冠心病严重程度的关系[J]. 实用医学杂志,2011,27(24):4432-4434.
- [14] 宋建华,张美玲,史风敏. 冠心病合并脑梗死患者血清 MMP-9、Hs-CRP 及 sCD₄₀L 水平变化及意义[J]. 山东医药,2013,53(48):36-38.
- [15] 王坤坤,秦勤,李杨,等. 同型半胱氨酸和基质金属蛋白酶 9 与冠心病的相关性研究[J]. 临床荟萃,2014,29(3):287-290.

(收稿日期:2014-04-12 修回日期:2014-07-26)