

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2011)19-12-1024-05

## 冠心病患者血清胱抑素 C 水平及其影响因素分析

孙磊<sup>1</sup>, 杨志健<sup>2</sup>, 贾恩志<sup>2</sup>

(1. 扬州市苏北人民医院心脏科, 江苏省扬州市 225001; 2. 南京医科大学第一附属医院心脏科, 江苏省南京市 210029)

[关键词] 冠心病; 胱抑素 C; 冠状动脉造影

[摘要] 目的 探讨冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者血清胱抑素 C 水平及冠心病危险因素对其的影响。方法 分析经冠状动脉造影检查确诊为冠心病的 384 例患者临床资料,应用免疫比浊法检测血清胱抑素 C 浓度,从冠心病病情、冠状动脉病变支数等方面研究血清胱抑素 C 水平在冠心病患者间的分布特征;通过单因素、多因素分析研究相关危险因素对其的影响。结果 随着冠状动脉病变支数增加,血清胱抑素 C 水平升高。冠心病患者血清胱抑素 C 水平随着年龄增高有升高趋势。性别、高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟史、家族史等危险因素对冠心病患者血清胱抑素 C 水平无影响。多因素分析显示,年龄是影响冠心病患者血清胱抑素 C 水平的主要因素。结论 在冠心病人群中血清胱抑素 C 水平主要受年龄等危险因素的影响。冠心病患者血清胱抑素 C 水平在一定程度上反映了冠状动脉病变的严重程度,并且可能与冠心病的病情有关,在冠心病临床治疗中是一个不容忽视的因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Distribution and Influencing Factors of Serum Cystatin C in Patients with Coronary Heart Disease

SUN Lei<sup>1</sup>, YANG Zhi-Jian<sup>2</sup>, and JIA En-Zhi<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, the People's Hospital of Subei, Yangzhou 225001, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Cystatin C; Coronary Angiography

[ABSTRACT] **Aim** To study the distribution of serum Cystatin C and analyze its associated influence factors in patients with coronary heart disease. **Methods** 384 patients with coronary heart disease who underwent coronary angiography were selected in the study. The concentration of serum Cystatin C was measured by immunoturbidimetry. From the pathogenetic condition of coronary heart disease, the number of diseased vessels, we study the distribution of serum Cystatin C and the impact of their risk factors in patients with coronary heart disease. **Results** With increase of serum levels of Cystatin C, the pathogenetic condition in patients with coronary heart disease became more serious, the number of diseased vessels increased. Likewise, with the increase of the age, levels of serum Cystatin C in patients had the same trend. Sex, hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking history, family history of coronary heart disease such as these risk factors were not correlated with levels of serum Cystatin C. Multivariate analysis demonstrates that age is the main factor which influences level of serum Cystatin C in patients with coronary heart disease. **Conclusions** Levels of serum Cystatin C is mainly affected by age and other factors, reflects the pathological changes of coronary artery and may be related to the pathogenetic condition of coronary heart disease. Therefore, it is an important factor that can not be ignored in clinical therapy of coronary heart disease.

胱抑素 C (Cystatin C, Cys C) 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族 2 中的成员之一。人们对 Cys C 的研究,从宏观到微观,从微观再到分子水平<sup>[1]</sup>,热度越

来越高。目前,不仅已经搞清楚 Cys C 的结构,简化了检测程序,而且把研究的重点转向临床应用。最近的研究发现,Cys C 与冠心病的发生与发展及预

[收稿日期] 2011-06-08

[作者简介] 孙磊,硕士,副主任医师,主要从事心血管病的临床和科研工作, E-mail 为 geyinxin@163.com。杨志健,博士,教授,主任医师,主要从事心血管病的临床和科研工作,尤其擅长冠心病介入治疗, E-mail 为 derek6585@sina.com。贾恩志,博士,主任医师,主要从事冠心病的临床和科研工作, E-mail 为 derek6585@sina.com。

后有关<sup>[2-3]</sup>。本研究旨在对冠心病患者血清 Cys C 水平的分布特征及其影响因素进行分析,为冠心病综合防治策略提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 对象

选取同期因胸痛或心前区不适为主诉、拟诊冠心病入院并行冠状动脉造影的患者,共 506 例。其中经冠状动脉造影确诊冠心病的患者共 384 例,其中男 310 例,女 74 例,平均年龄为  $65.3 \pm 10.7$  岁(34~88 岁)。经冠状动脉造影除外冠心病诊断的患者设为对照组,共 122 例,男 77 例,女 45 例,平均年龄为  $58.7 \pm 10.1$  岁(29~85 岁)。

根据中华医学会心血管病学分会《心血管病治疗指南和建议》,按病情将 384 例冠心病患者分为 3 组:稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SA)组、不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UA)组、急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)组。又按冠状动脉病变支数分为单支病变组、双支病变组和多支病变组。将对照组设为无病变组。

### 1.2 方法

患者入院时收集基本临床信息,如年龄、性别、高血压史、糖尿病史、血脂异常史、吸烟史、冠心病家族史等。

样本采集及测定方法:所有研究对象禁食 12 h,第二天清晨空腹从肘静脉抽取静脉血 5 mL,置于无抗凝剂的采血管中并送检验中心检测。采用免疫比浊法(胶体金技术)检测血清 Cys C 浓度,试剂盒为北京利德曼公司提供的 Cys C 商品试剂盒。正常值:0.60~1.55 mg/L。应用酶法检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、血糖(Glu)等生化指标。采用日本 OLYMPUS 公司全自动生化分析仪检测。所有检测符合临床检验中心质控标准。

### 1.3 诊断标准

1.3.1 冠心病临床分型诊断标准 SA:指心绞痛发作的程度、频度、性质及诱发因素在数周内无显著变化的患者。UA:包括①静息性心绞痛:心绞痛发作在休息时,并且持续时间通常在 20 分钟以上;②初发心绞痛:1 个月内新发心绞痛,可表现为自发性发作与劳力性发作并存;③恶化劳力型心绞痛:既往有心绞痛病史,近 1 个月内心绞痛恶化加重,发作次数频繁、时间延长或痛阈降低;④变异性心绞痛:心绞痛发作时心电图有一过性 ST 段抬高。AMI:必

须至少具备下列三条标准中的两条:①缺血性胸痛的临床病史;②心电图的动态演变;③心肌坏死的血清心肌标记物浓度的动态改变。

1.3.2 冠心病诊断标准 按美国心脏病学会/美国心脏协会指南,由专业心血管介入医生行冠状动脉造影,造影结果由 2 名心导管经验丰富的专科医师阅读判定。以一支或一支以上主要冠状动脉管腔直径减少  $\geq 50\%$  为冠心病的诊断标准。根据病变累及左前降支、左回旋支、右冠状动脉(狭窄直径  $\geq 50\%$ ),分为 1、2、3 支病变(左主干病变按同时累及左前降支和左回旋支计算)。

1.3.3 高血压诊断标准 采用 2005 年中国高血压防治指南<sup>[4]</sup>诊断标准:连续两次在静息状态下收缩压  $\geq 140$  mmHg 和/或舒张压  $\geq 90$  mmHg;或有高血压病史,服用降压药治疗者,即使血压正常亦诊断高血压。

1.3.4 糖尿病诊断标准 采用 2003 年美国糖尿病协会诊断标准<sup>[5]</sup>:糖尿病症状 + 空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L 和/或餐后 2 h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L;或有糖尿病史,正在服用降糖药而血糖正常者仍诊断为糖尿病。

1.3.5 吸烟史<sup>[6]</sup> 每天至少吸 1 支烟并持续 1 年以上,或既往有规律吸烟史但现在已戒烟  $< 20$  年。

1.3.6 血脂异常 采用 2007 年中国成人血脂异常防治指南<sup>[7]</sup>诊断标准:TC 在 5.18~6.19 mmol/L 为边缘升高,  $\geq 6.22$  mmol/L 为升高。LDLC 在 3.37~4.12 mmol/L 为边缘升高,  $\geq 4.14$  mmol/L 为升高。HDL  $< 1.04$  mmol/L 为减低。TG 在 1.70~2.25 mmol/L 为边缘升高,  $\geq 2.26$  mmol/L 为升高。

1.3.7 冠心病家族史<sup>[6]</sup> 指父亲或男性直系亲属 55 岁前,母亲或女性直系亲属 65 岁以前确诊有冠心病的。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析。计量资料  $\bar{x} \pm s$  表示,均数的比较用  $t$  检验;组间比较采用单因素方差分析,两两比较选用 LSD 法(最小显著差法);计数资料用百分率表示,组间比较用卡方分析。采用多元逐步回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 冠心病患者血清胱抑素 C 水平的分布特征

SA 组和 UA 组 Cys C 水平比对照组高,UA 组 Cys C 值比 SA 组高,差异均有统计学意义( $P <$

0.05)。而 AMI 组 Cys C 水平比 UA 组低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 表 1); 但与 SA 组和对照组比较差异无统计学意义。

表 1. 不同病情冠心病患者胱抑素 C 水平比较

**Table 1. Comparison of the concentration of serum Cys C among patients with CHD in different pathogenetic conditions**

分 组	n	Cys C (mg/L)
对照组	122	1.02 ± 0.30
SA 组	125	1.15 ± 0.29 <sup>a</sup>
UA 组	181	1.47 ± 0.50 <sup>abd</sup>
AMI 组	78	1.10 ± 0.37 <sup>c</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较, b 为  $P < 0.05$ , 与 SA 组比较, c 为  $P < 0.05$ , UA 组比较。

2.2 不同冠状动脉病变支数各组患者胱抑素 C 水平比较

单支病变组、双支病变组和多支病变组 Cys C 水平比无病变组高, 双支病变组和多支病变组比单支病变组高, 多支病变组比双支病变组高, 差异都有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 表 2)。

表 2. 不同冠状动脉病变支数患者胱抑素 C 水平比较

**Table 2. Comparison of the concentration of serum Cys C among patients with different number of diseased vessels**

分 组	n	Cys C (mg/L)
无病变组	122	1.02 ± 0.30
单支病变组	161	1.18 ± 0.32 <sup>a</sup>
双支病变组	104	1.32 ± 0.43 <sup>ab</sup>
三支病变组	119	1.43 ± 0.56 <sup>abc</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与无病变组比较, b 为  $P < 0.05$ , 与单支病变组比较, c 为  $P < 0.05$ , 与双支病变组比较。

2.3 不同年龄组冠心病患者血清胱抑素 C 水平

在 <40 岁、40~49 岁、50~59 岁年龄组之间血清 Cys C 水平差异无统计学意义。但在 60 岁以后, 随着年龄的增大, 血清 Cys C 水平明显上升。60~69 岁、70~79 岁、≥80 岁年龄组血清 Cys C 水平与 <40 岁、40~49 岁、50~59 岁年龄组之间差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而且 60~69 岁、70~79 岁、≥80 岁年龄组之间差异也都有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 表 3)。

表 3. 不同年龄组冠心病患者血清胱抑素 C 水平

**Table 3. Levels of serum Cys C in patients with coronary heart disease of different age groups**

分 组	n	Cys C (mg/L)
<40 (岁)	5	0.95 ± 0.33
40~49 (岁)	30	1.07 ± 0.32
50~59 (岁)	69	1.09 ± 0.35
60~69 (岁)	128	1.23 ± 0.33 <sup>a</sup>
70~79 (岁)	124	1.46 ± 0.45 <sup>a</sup>
≥80 (岁)	28	1.66 ± 0.65 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 60~69 岁、70~79 岁、≥80 岁年龄组血清 Cys C 水平与 <40 岁、40~49 岁、50~59 岁年龄组比较。

2.4 血清胱抑素 C 水平在不同冠心病危险因素分层下比较

为进一步了解上述危险因素对血清 Cys C 水平的影响, 应用多元逐步回归模型进行多因素分析。将 384 例冠心病患者作为整体, 以年龄、血糖、TC、TG、LDLC、HDL C 等因素为自变量, 以血清 Cys C 水平为因变量, 设定剔除界值水准  $\alpha = 0.1$ , 进行多元逐步回归。分析结果显示年龄是血清 Cys C 水平独立影响因子 ( $\beta = 0.430, t = 0.916, P = 0.001$ ; 表 4), 而其他危险因素对血清 Cys C 水平无影响。

表 4. 血清胱抑素 C 水平在不同冠心病危险因素分层下比较

**Table 4. Compare levels of serum Cys C among different risk factors of coronary heart disease**

危险因素分层	性别	例数	Cys C (mg/L)	t 值	P 值
性别	男	310	1.30 ± 0.45	0.730	0.937
	女	74	1.26 ± 0.45		
高血压	无	301	1.32 ± 0.45	2.485	0.136
	有	83	1.19 ± 0.42		
糖尿病	无	278	1.28 ± 0.42	0.770	0.132
	有	106	1.32 ± 0.51		
血脂异常	无	124	1.26 ± 0.39	1.125	0.097
	有	260	1.31 ± 0.47		
吸烟	无	204	1.29 ± 0.42	0.150	0.168
	有	180	1.30 ± 0.49		
家族史	无	362	1.29 ± 0.45	0.525	0.575
	有	22	1.34 ± 0.45		

3 讨 论

得到高纯度的半胱氨酸蛋白酶抑制剂 (cysteine protease inhibitor, CPI), 后正式命名为胱抑素 C (Cys C)。分子生物学研究表明, Cys C 是由 122 个氨基酸组成的低分子量碱性非糖基化蛋白质, 能在所有有核细胞中恒定的、持续地转录及表达。Cys C 能自由地通过肾小球, 并在近曲小管几乎完全被重吸收和降解, 不再重新回到血循环中, 同时肾小管不分泌 Cys C, 因此 Cys C 也就成为反映肾小球滤过率的一个非常好的标志物<sup>[9]</sup>。新近研究发现 Cys C 与冠心病的发生与发展及预后有关。本研究探讨在冠心病人群中血清 Cys C 水平的分布特征及其影响因素。

研究结果显示, 血清 Cys C 水平在不同病情冠心病患者中存在差异。单因素分析表明: SA 组和 UA 组 Cys C 水平比对照组高, UA 组比 SA 组高, 差异有统计学意义。表明在冠心病人群中随着血清 Cys C 水平的增高, 冠心病患者病情也有加重趋势。AMI 组血清 Cys C 水平较 UA 组出现下降, 差异有统计学意义。这与之前董巧玲等<sup>[10]</sup>和 Noto 等<sup>[3]</sup>研究结果相似。目前不清楚急性心肌梗死时血清 Cys C 水平的下降是否先于急性心肌梗死发病已经存在, 还是急性心肌梗死过程中一种负向急性期反应, 其具体机制又如何? 这有待进一步研究以明确。

本研究又将全部患者按冠状动脉病变支数分成无病变、单支病变、双支病变和多支病变组, 结果显示各组间血清 Cys C 水平存在差异, 且都有统计学意义。这表明随着血清 Cys C 水平的升高, 冠状动脉病变支数相应随之增加; 血清 Cys C 水平在一定程度上反映了冠状动脉病变的严重程度。

在将冠心病的相关危险因素进行分层后, 分别分析冠心病患者血清 Cys C 水平。结果表明血清 Cys C 水平分布存在年龄差异。在 <40 岁、40~49 岁、50~59 岁年龄组血清 Cys C 水平之间差异无统计学意义; 在 60~69 岁、70~79 岁、>80 岁年龄组血清 Cys C 水平明显升高, 且各组间差异均有统计学意义。这与国内外学者报道一致。文献报道, 出生时血清 Cys C 含量最高, 数周内迅速下降, 1 岁后趋于稳定, 一直到 50 岁左右。60 岁以上的老年人因生理性肾功能的影响而增高。80 岁以后基本达到稳定, 基本不再发生变化。韩平治等<sup>[11]</sup>用颗粒增强透射免疫比浊法对 115 例健康受检者进行了血清 Cys C 测定, 结果显示 50 岁以下各年龄组间血清 Cys C 水平无明显差异, 而 50 岁以上组则明显增高, 差异有统计学意义; 各年龄组无性别差异。众所周知, 健康人 50 岁以后, 随着年龄的增大, 肾脏的生理功能逐渐减退, 平均每 10 年肾小球滤过率大约下

降 13 mL/min/(1.73m<sup>2</sup>)。血清 Cys C 浓度的这种变化趋势可能与老年人肾小球滤过率下降有关。另一方面冠心病是全身性动脉粥样硬化的局部表现, 同样患者可能存在肾小动脉硬化, 并随动脉粥样硬化的发展, 进而出现肾功能的减退。在对性别、高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、家族史等其他危险因素分层后比较各组间血清 Cys C 水平, 差异均无统计学意义。多元逐步回归分析表明, 年龄是影响血清 Cys C 水平的重要因素, 而其它危险因素对血清 Cys C 水平无明显影响。

在临床实践中, Cys C 首先是作为一种相对可靠的反映肾小球滤过率内源性标志物被发现的。近来 Cys C 与许多疾病的关系也受到重视。以上研究表明在冠心病高危人群中, 随着血清 Cys C 水平的增高冠状动脉病变支数增加, 冠心病患者病情也有加重趋势。血清 Cys C 水平在一定程度上反映了冠状动脉病变的严重程度, 并且可能与冠心病的进展有关。

目前对 Cys C 的确切生理功能了解不多, 但可以确定的是作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂, Cys C 的一个重要生理功能是调节半胱氨酸蛋白酶活性, 是目前发现的对组织蛋白酶 B 抑制作用最强的物质。Cys C 参与细胞外基质的产生和降解的动态平衡, 在细胞内肽类和蛋白质的代谢中起重要作用。Cys C 能促进细胞增生, 激活中性粒细胞, 参与炎症反应过程。因此 Cys C 参与了心血管系统疾病诸多的病理、生理过程。国外大规模前瞻性研究表明 Cys C 在急性冠脉综合征<sup>[12]</sup>、心力衰竭患者<sup>[13,14]</sup>、甚至普通人群<sup>[15]</sup>中具有独立的预测预后的价值, 与心血管事件独立相关。

随着 Cys C 的检测技术不断提高, 而且由于它产生的恒定性, Cys C 有可能在冠心病临床诊治中成为诊断、判断病情、预测预后的重要分子指标之一。Cys C 与冠心病的关系还需要更深入的研究, 以进一步明确其作用的确切机制。本研究的局限性在于资料来源于横断面, 不能反映出血清 Cys C 水平与冠心病及相关危险因素时间上的变化情况, 还需要进一步的大规模前瞻性的流行病学研究。

#### [参考文献]

- [1] 王群, 鹿庆华, 蒋卫东, 等. 胱抑素 C 基因真核表达载体的构建及在转染的人主动脉平滑肌细胞中的表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 6 (2): 97-100.
- [2] Koenig W, Twardella D, Brenner H, et al. Plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart dis-

- ease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate [J]. *Clin Chem*, 2005, 51 (2): 321-327.
- [3] Noto D, Cefalu AB, Barbagallo CM, et al. Cystatin C levels are decreased in acute myocardial infarction. Effect of cystatin C G73A gene polymorphism on plasma levels [J]. *Int J Cardiol*, 2005, 101 (2): 213-217.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2005年修订版) [J]. *高血压杂志*, 2005, 134 (增刊): 2-41.
- [5] Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26 (sup1): S5-S20.
- [6] 任国庆, 陈义坤, 张浩. 早发冠心病的危险因素及其冠状动脉病变特点 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17 (11): 938-940.
- [7] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35 (5): 390-419.
- [8] Anastasi A, Brown MA, Kembhavi AA, et al. Cystatin, a protein inhibitor of cysteine proteinase. Improved purification from egg white, Characterization, and detection in chicken serum [J]. *Biochem J*, 1983, 211 (1): 129-138.
- [9] 李丽萍, 张会琴, 温洪军, 等. 血清胱抑素 C 检测的临床价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21 (10): 1 229-231.
- [10] 董巧玲, 刘俊. 急性心肌梗死患者血清 Cystatin C 的变化 [J]. *中国心血管病研究杂志*, 2007, 5 (1): 27-29.
- [11] 韩平治, 丁进芳, 张翀, 等. 兰州市健康人血清 Cys C 浓度参考范围的调查 [J]. *国际检验医学杂志*, 2006, 27 (2): 176-178.
- [12] 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): 2 342-348.
- [13] 胡欣, 徐岩, 史学功, 等. Cystatin C、Hcy 及 TNF- $\alpha$  在慢性心力衰竭患者血清中的表达变化 [J]. *中国现代医学杂志*, 2006, 16 (23): 3 604-606.
- [14] Shlipak MG, Katz R, Fried LF, et al. Cystatin C and mortality in elderly persons with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45 (2): 268-271.
- [15] 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 AtheroGene study [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30 (3): 314-320.

(此文编辑 李小平)