

非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者血清胱抑素 C、高敏 C 反应蛋白水平与罪犯病变血管内超声显像特征的相关性

薛国华, 张守彦, 马惠芳, 田利平

(郑州大学附属洛阳中心医院心内科, 河南省洛阳市 471000)

[关键词] 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征; 胱抑素 C; 高敏 C 反应蛋白; 血管内超声

[摘要] **目的** 观察非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者血清胱抑素 C、高敏 C 反应蛋白水平, 并探讨其与冠状动脉罪犯病变虚拟组织学-血管内超声(VH-IVUS)显像特征的相关性。**方法** 根据临床症状、心电图、肌钙蛋白 I 入选非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者 70 例和稳定型心绞痛患者 44 例, 采用乳胶增强免疫比浊法测定入选患者血清胱抑素 C 水平。依据心电图 ST-T 发生改变的导联、超声心动图中出现室壁运动异常的部位, 结合冠状动脉造影检查发现复杂病变的部位综合确定罪犯血管病变。对病变进行血管内超声影像定量分析。然后将非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者血清胱抑素 C、高敏 C 反应蛋白水平与 VH-IVUS 特点进行相关性分析。**结果** ①与稳定型心绞痛患者相比, 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者血清胱抑素 C 和高敏 C 反应蛋白水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。②与稳定型心绞痛患者比较, 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者罪犯病变斑块负荷、斑块截面积、坏死核心成分比例均明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。③非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者血清胱抑素 C 水平与高敏 C 反应蛋白、坏死核心成份比例呈正相关(r 值分别为 0.634、0.602, 均 $P < 0.01$), 与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关($r = -0.466, P < 0.01$); 血清高敏 C 反应蛋白水平与斑块负荷、斑块截面积呈正相关(r 值分别为 0.454、0.427, $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。**结论** 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者罪犯病变斑块坏死核心成分比例与稳定型心绞痛患者差异明显, 其血清胱抑素 C 水平也明显高于后者, 且胱抑素 C、高敏 C 反应蛋白与罪犯病变斑块的不稳定性密切相关, 提示血清胱抑素 C 水平可以作为预测非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者斑块破裂风险的一项指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Serum Cystatin C Level, High-sensitive C-reactive Protein and Virtual Histology-intravascular Ultrasound Characteristics of Culprit Vessels in Patients with Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome

XUE Guo-Hua, ZHANG Shou-Yan, MA Hui-Fang, and TIAN Li-Ping

(Luoyang Center Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang, Henan 471000, China)

[KEY WORDS] Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome; Cystatin C; High-sensitive C-reactive Protein; Virtual Histology-Intravascular Ultrasound

[ABSTRACT] **Aim** To observe the correlation of serum cystatin C, high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) level and virtual histology-intravascular ultrasound characteristics of culprit vessels in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). **Methods** 114 patients were divided into two groups according to the clinical characteristics: NSTEMI-ACS group and SAP group, 70 patients with NSTEMI-ACS, 44 patients with SAP. All patients underwent coronary angiography and virtual histology-intravascular ultrasound. Serum levels of cystatin C and hs-CRP were measured respectively. Culprit vessels were identified by comprehensive assessment including ST-T changes of ECG, ventricular wall motion abnormality of ultrasound examination and the complex lesion diagnosed by coronary angiography. A quantitative estimation with virtual histology intravascular ultrasound of all 70 culprit lesions in NSTEMI-ACS group

[收稿日期] 2016-03-15

[修回日期] 2016-07-06

[作者简介] 薛国华, 硕士研究生, 研究方向为冠心病、心律失常的介入治疗, E-mail 为 xueguohua215@163.com。张守彦, 博士, 主任医师, 主要从事冠心病、先天性心脏病的介入治疗, E-mail 为 zsydoctor@163.com。马惠芳, 主任医师, 主要从事冠心病的介入治疗。

and all 44 culprit lesions in SAP group. Then their correlations were analyzed. **Results** ①The serum levels of cystatin C and hs-CRP were significantly higher in NSTEMI-ACS group than those of SAP group (all $P<0.01$). ②The plaque burden, plaque area and necrotic core percentage of culprit lesions in NSTEMI-ACS group was significantly higher than those of SAP group ($P<0.05$ or $P<0.01$). ③Correlation analysis showed that, the serum level of cystatin C was positively correlated with hs-CRP and necrotic core percentage ($r=0.634$ and 0.602 , all $P<0.01$), and was negatively correlated with HDLC ($r=-0.466$, $P<0.01$). The serum level of hs-CRP was positively correlated with plaque burden and plaque area ($r=0.454$ and 0.427 , $P<0.01$ or $P<0.05$). **Conclusions** The serum cystatin C level is significantly increased in patients with NSTEMI-ACS, and it was associated with unstable composition of necrotic core of culprit vessels. The serum cystatin C level can be used for evaluating the stability of coronary lesions in patients with NSTEMI-ACS.

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的病理基础是不稳定的粥样斑块,斑块的易损性是其致病的关键环节,炎症细胞的浸润和炎症反应参与了这一环节。胱抑素 C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族的成员之一,通过调节半胱氨酸蛋白酶活性,参与炎症反应过程。近年来关于胱抑素 C 与 ACS 的研究日益增多,但结果却不尽相同。严山等^[1]研究显示急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清胱抑素 C 水平升高,且影响其预后,胱抑素 C 是接受急诊冠状动脉介入治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者 1 年心血管事件的独立危险因素。然而 Doganer 等^[2]的研究则显示,冠状动脉疾病患者血清胱抑素 C 水平明显降低,且致命性冠状动脉疾病患者血清胱抑素 C 水平低于非致命性冠状动脉疾病患者,并且随着受累冠状动脉支数增加,胱抑素 C 水平逐渐下降。为进一步证实,本文通过观察非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征 (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) 患者血清胱抑素 C 水平,并与冠状动脉血管内超声所见进行相关性研究,探讨该人群血清胱抑素 C 水平的高低以及胱抑素 C 与冠状动脉粥样硬化的关系。

1 对象与方法

1.1 一般资料

收集 2012 年 12 月至 2014 年 12 月期间在我院心内科住院的 NSTEMI-ACS 患者 70 例及稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 患者 44 例分别作为 NSTEMI-ACS 组和 SAP 组,所有患者诊断均符合 WHO 冠心病诊断标准。NSTEMI-ACS 组中急性非 ST 抬高型心肌梗死 48 例,不稳定型心绞痛 22 例,男 42 例,女 28 例,平均年龄 (55.5 ± 9.0) 岁。SAP 组中男 27 例,女 17 例,平均年龄 (57.6 ± 10.2) 岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。排除标准:既往有冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植

术病史、心肌梗死病史、心脏收缩功能不全、瓣膜性心脏病、糖尿病、甲状腺疾病、急性感染性疾病、恶性肿瘤、肾功能异常 (肌酐 >1.3 mg/dL)、肝功能异常 (AST 或 ALT >2 倍正常值)。研究经郑州大学附属洛阳中心医院伦理委员会讨论并通过,最终纳入者均签署知情同意书。

1.2 血清胱抑素 C 水平及高敏 C 反应蛋白检测

入院次日清晨空腹采集肘静脉血 5 mL,离心后分离血清。血清胱抑素 C 检测采用乳胶增强免疫比浊法,试剂盒由宁波美康生物科技有限公司提供。高敏 C 反应蛋白 (high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 检测采用乳胶凝集比浊法,试剂盒由新健康成生物股份有限公司提供。由日立 7600 全自动生化分析仪测定完成。

1.3 冠状动脉造影检查

按 Judkins 法经桡动脉途径进行,如失败则改为经肱动脉途径进行。通常左冠状动脉取右前斜 30° + 足位 20° ,左前斜 45° + 足位 20° ,后前位 + 足位 20° ,左前斜 45° + 头位 20° ,右前斜 30° + 头位 20° ,后前位 + 头位 20° 投照;右冠状动脉取左前斜 45° ,后前位 + 头位 20° 投照,分析冠状动脉病变部位、狭窄程度。造影结果由两名我院有经验的心内科医生在不了解患者临床和生化分析结果的情况下进行分析。

1.4 冠状动脉内超声检查

结合症状发作时心电图变化导联、超声心动图室壁运动异常的部位以及冠状动脉造影发现病变的位置,确定罪犯病变。冠状动脉造影后即刻追加肝素,在导丝引导下,将 Eagle-eye 20 MHz IVUS 导管 (美国 VOLCANO 公司) 送至狭窄病变远端 1 cm 处,以 0.5 mm/s 的速度自动回撤至病变近端 1 cm 处,连续记录灰阶 IVUS 图像 (图 1),在灰阶 IVUS 图像上测量计算最小管腔处外弹力膜面积、最小管腔面积、斑块截面积、斑块负荷。虚拟组织学-血管内超声 (VH-IVUS) 的图像采集大致同上,但需同时采集患者 ECG 信号,在 VH-IVUS 的彩色图像 (图 1)

中按不同颜色将斑块成分分为 4 种:纤维斑块定义为深绿色区域,主要由胶原纤维构成;纤维脂肪斑块定义为浅绿色区域,主要由包含脂质的松散胶原纤维构成,其中没有坏死组织的成份;坏死核心组织定义为红色区域,主要是由大量的死亡细胞和脂质所构成;钙化定义为白色区域,这种组织是由大量钙盐晶体沉积而成。

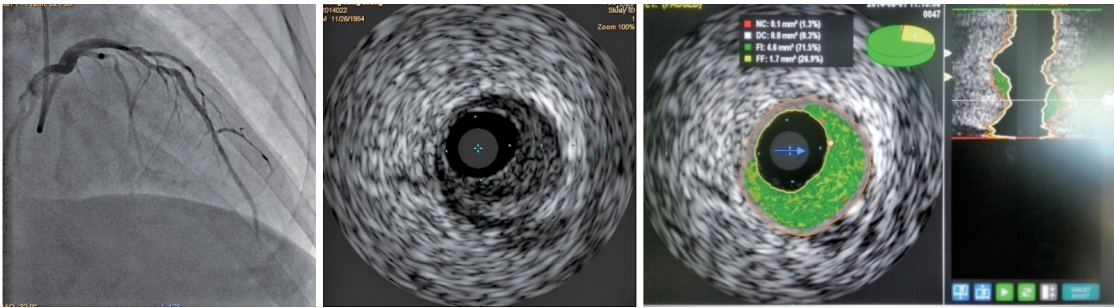


图 1. 一位入选患者的冠状动脉造影及冠状动脉内超声影像 左为选择性冠状动脉造影显示前降支中段狭窄(右前斜 30°+头位 20°); 中为该狭窄段最小管腔处灰阶 IVUS 图像;右为该狭窄段最小管腔处 VH-IVUS 图像。

Figure 1. Coronary angiography and coronary artery ultrasound imaging of one ACS patient

2 结 果

2.1 两组患者基本临床资料比较

NSTE-ACS 组与 SAP 组年龄、性别比例、体质指数(BMI)、血脂、高血压、吸烟等危险因素方面差异无统计学意义($P>0.05$;表 1)。

表 1. 两组基本临床资料比较

Table 1. Baseline characteristics of patients in two groups

临床资料	SAP 组($n=44$)	NSTE-ACS 组($n=70$)
年龄(岁)	57.6±10.2	55.5±9.0
男/女(例)	27/17	42/28
BMI(kg/m^2)	23.5±2.66	23.4±3.39
高血压(例)	25(56.9%)	36(51.4%)
吸烟(例)	22(50.0%)	38(54.3%)
TC(mmol/L)	5.09±1.14	5.03±1.21
LDLC(mmol/L)	2.88±1.89	2.74±1.01
HDLc (mmol/L)	1.12±0.27	1.20±0.33

2.2 两组患者冠状动脉内超声及血清胱抑素 C、高敏 C 反应蛋白水平

与 SAP 组比较,NSTE-ACS 组血清胱抑素 C 水平、hs-CRP 水平均明显升高(P 均 <0.01 ;表 2)。

共入选 114 例患者,最终确定罪犯血管病变 114 处。NSTE-ACS 组罪犯病变 30 处(42.9%)位于前降支(LAD),14 处(20.0%)位于左回旋支(LCX),26 处(37.1%)位于右冠状动脉(RCA)。

1.5 统计学方法

所有数据均采用 SPSS11.0 统计软件包进行分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料用百分数表示。组间计量资料比较采用 t 检验,组间计数资料比较用 χ^2 检验。指标间的关系采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 有统计学差异。

SAP 组 24 处(54.5%)位于前降支,7 处(20.0%)位于左回旋支,13 处(29.5%)位于右冠状动脉。88 处罪犯血管病变的 VH-IVUS 分析结果详见表 2。与 SAP 组比较,NSTE-ACS 组罪犯血管病变斑块截面积大、斑块负荷重;斑块中坏死核心成分所占比例明显高,差异均具有统计学意义($P<0.01$ 或 <0.05)。

表 2. 两组患者冠状动脉内超声及血清胱抑素 C、高敏 C 反应蛋白水平

Table 2. Virtual histology-intravascular ultrasound characteristics and serum cystatin C and high-sensitive C-reactive protein levels of patients in two groups

项 目	SAP 组 ($n=44$)	NSTE-ACS 组($n=70$)
罪犯病变所在血管(处)		
LAD	24	30
LCX	7	14
RCA	13	26
罪犯病变处		
最小管腔面积(mm^2)	3.97±0.70	3.70±0.41
最小管腔外弹力膜面积(mm^2)	13.22±1.03	13.79±0.82 ^a
斑块负荷	69.70%±6.39%	73.11%±2.90% ^a
斑块截面积(mm^2)	9.25±1.37	10.09±0.79 ^a
斑块坏死核心面积比	10.26%±3.91%	14.41%±4.48% ^b
胱抑素 C(mg/L)	1.20±0.26	1.58±0.61 ^b
hs-CRP(mg/L)	2.67±1.03	4.45±0.54 ^b

a 为 $P<0.05$,b 为 $P<0.01$,与 SAP 组比较。

2.3 NSTE-ACS 患者血清胱抑素 C 水平与高敏 C 反应蛋白等血清指标及冠状动脉内超声参数的相关性分析

胱抑素 C 与 hs-CRP、坏死核心成分比例呈正相关(r 值分别为 0.634、0.602, $P<0.01$; 图 2 和图 3); 与 HDLC 呈负相关(r 值=-0.466, $P<0.01$; 图 4); 与斑块负荷、最小管腔面积、外弹力膜面积、斑块截面积无相关性(r 值分别为 0.256、-0.221、0.092 和 0.210, 均 $P>0.05$)。

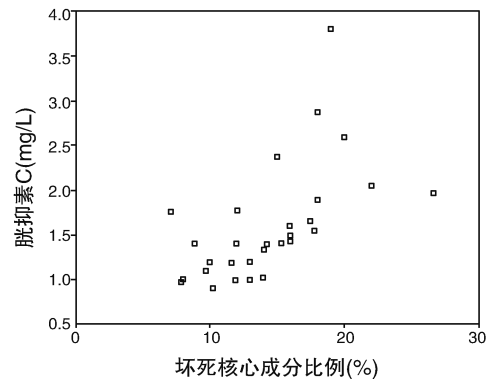


图 2. NSTE-ACS 组血清胱抑素 C 与罪犯病变坏死核心成分比例的相关分析
Figure 2. Correlation analysis of serum cystatin C and the ratio of the core to the lesion of the criminal in NSTE-ACS group

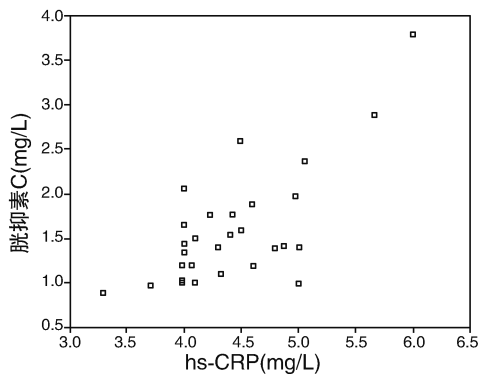


图 3. NSTE-ACS 组血清胱抑素 C 与高敏 C 反应蛋白水平的相关分析
Figure 3. Correlation analysis of serum cystatin C and high-sensitive C-reactive protein in NSTE-ACS group

2.4 NSTE-ACS 患者血清高敏 C 反应蛋白水平与冠状动脉内超声参数的相关性分析

血清 hs-CRP 水平与斑块负荷、斑块截面积呈正相关(r 值分别为 0.454、0.427, $P<0.01$ 或 $P<0.05$); 与坏死核心成分比例、最小管腔面积、外弹力膜面积无相关性(r 值分别为 0.258、-0.313、0.255,

均 $P>0.05$); 与 HDLC 呈负相关(r 值=-0.447, $P<0.01$; 图 4)。

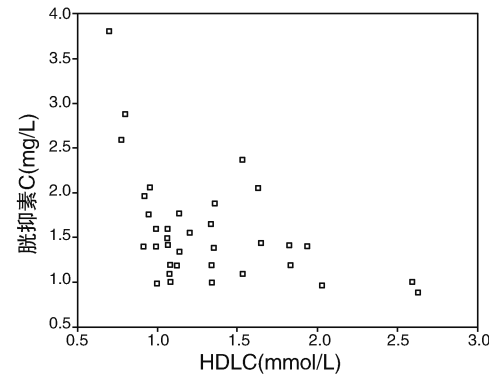


图 4. NSTE-ACS 组血清胱抑素 C 与高密度脂蛋白胆固醇水平的相关分析
Figure 4. Correlation analysis of serum cystatin C and HDLC in NSTE-ACS group

3 讨论

ACS 的发生多源于易损斑块破裂或受侵蚀所继发的血栓形成,易损斑块的主要特点为富含脂质的坏死核心。早期识别冠状动脉粥样斑块成分对于 ACS 的一级和二级预防至关重要。虚拟组织学-血管内超声(VH-IVUS)是目前临床中能准确判断斑块性质、辨别斑块成分、判断其是否稳定的一项有效、有创检查^[3]。对纤维组织、纤维脂肪组织、坏死核心、钙化组织的预测准确度极高,分别为 93.4%、94.6%、95.1%和 96.8%^[4]。这就是本文选用虚拟组织学-血管内超声作为研究手段的原因。

本研究通过虚拟组织学-血管内超声对两试验组罪犯血管斑块进行分析,发现 NSTE-ACS 组斑块坏死核心成分比例明显高于 SAP 组,提示其斑块更易发生破裂。

本研究发现 NSTE-ACS 患者血清 hs-CRP 水平高于 SAP 组患者,NSTE-ACS 患者血清 hs-CRP 水平与罪犯血管斑块负荷、斑块截面积、坏死核心成分比例呈正相关,与此前研究一致。hs-CRP 作为炎症因子、炎症介质参与 As 的发生^[5]。Hong 等^[6]报道 AMI 患者冠状动脉内多个粥样斑块破裂,hs-CRP 含量与斑块破裂相关,其含量能反映冠状动脉粥样斑块内炎症反应强度及预后。之后 Blaha 等^[7]报道了冠心病患者血清中 hs-CRP 与冠状动脉斑块不稳定性相关。

本研究显示入院时 NSTE-ACS 组血清胱抑素 C 水平与 SAP 组相比明显升高,血清胱抑素 C 水平与

血清 hs-CRP 水平高度正相关,且伴随着血清胱抑素 C 水平的升高,罪犯血管斑块负荷、斑块截面积、坏死核心成分比例也明显增加。针对胱抑素 C 与冠心病的关系,目前临床研究存在争议。以杨曙光等^[8-10]为代表的临床研究显示血清胱抑素 C 水平升高与冠心病临床严重程度、与冠状动脉病变支数、与冠状动脉病变严重程度密切相关。相反,刘震等^[11]的研究显示随着冠心病临床严重程度增加及冠状动脉狭窄程度、病变程度增加,血清胱抑素 C 水平反而下降。孙同文等^[12]以 660 例 ACS 患者为研究对象,显示胱抑素 C 水平是判断 ACS 患者 PCI 术后发生心脏不良事件的独立预测因子。究其原因考虑:(1)患者入选对象不同,孙磊等研究对象为诊断冠心病患者,而 Doganer、刘震等研究对象为 ACS 甚至 AMI 患者;(2)研究对象年龄、性别比例不同;(3)研究对象入组时距离发病时间长短不同;(4)存在地域差别。徐志强等^[13]研究显示入院时 SAP 组胱抑素 C 明显高于非冠心病组,ACS 患者胱抑素 C 水平明显低于非冠心病组;而入院后 7 天, SAP 组、STEAMI 组和 NSTEMI-ACS 组胱抑素 C 均明显升高。提示胱抑素 C 在 ACS 患者病程不同阶段其水平也有较大差异。孙磊等^[9]通过对 384 例冠心病患者进行多因素分析显示冠心病人群中血清胱抑素 C 水平受年龄等危险因素的影响。本研究由于入选病例数有限,未对入选的 NSTEMI-ACS 组按发病时间-入院时间差进行细分组研究。这是本研究局限之处。

总之,NSTEMI-ACS 患者血清胱抑素 C 水平明显升高,与 hs-CRP 密切相关,且胱抑素 C 水平越高,罪犯血管斑块坏死核心面积比例越大,检测血清胱抑素 C 水平对 NSTEMI-ACS 患者冠状动脉病变斑块稳定性的识别、临床危险性的评估有一定的价值。

[参考文献]

- [1] 严山,张学锋,田晓沂,等.血清胱抑素 C 与急诊介入治疗急性 ST 段抬高心肌梗死的预后关系[J].中华急诊医学杂志,2014,23(7):758-761.
- [2] Doganer YC, Aydogan U, Aydogdu A, et al. Relationship of cystatin C with coronary artery disease and its severity

- [J]. Coron Artery Dis, 2013, 24(2): 119-126.
- [3] 葛均波.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013;236-255.
- [4] Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(12): 2405-412.
- [5] Choi EY, Yan RT, Fernandes VRS, et al. High-sensitivity C-reactive protein as an independent predictor of progressive myocardial functional deterioration: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Am Heart J, 2012, 164(2): 251-258.
- [6] Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients[J]. Circulation, 2004, 110(8): 928-933.
- [7] Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP, et al. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study[J]. Lancet, 2011, 378(9792): 684-692.
- [8] 杨曙光,汤学超.血清胱抑素 C 水平与冠心病严重程度的关系[J].中国动脉硬化杂志,2014,22(12):1247-250.
- [9] 孙磊,杨志健,贾恩志.冠心病患者血清胱抑素 C 水平及其影响因素分析[J].中国动脉硬化杂志,2011,19(12):1024-028.
- [10] 陈俊华,张存新.冠心病患者胱抑素 C 与 SYNTAX 评分的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(11):1171-174.
- [11] 刘震,陈平安,李韶南,等.血清胱抑素 C 与冠状动脉狭窄程度间关系的临床研究[J].实用医学杂志,2012,28(10):1651-653.
- [12] 孙同文,徐青艳,姚海木,等.胱抑素 C 对急性冠脉综合征 PCI 术预后的判断[J].中华急诊医学杂志,2012,21(7):694-700.
- [13] 徐志强,曹宾,王骏.血清胱抑素 C 水平对稳定性心绞痛的诊断价值[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(12):1290-292.

(此文编辑 许雪梅)