6 Sutherland A, Thomas M, Brandon RA, *et al*. Development and validation of a novel molecular biomarker diagnostic test for the early detection of sepsis[J]. Crit Care, 2011, 15: R149
7 张剑, 张宁, 刘宏, 等. C反应蛋白和降钙素原检测对感染性休克患者的临床应用价值[J]. 中国急救医学, 2011, 31: 444 - 446
8 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al*. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31: 1250 - 1256
9 Phillp RD, Carlet JM, Masur H, *et al*. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Intensive Care Med, 2008, 34: 17 - 60
10 Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, *et al*. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection[J]. N Engl J Med, 2011, 364: 2483 - 2495
11 Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, *et al*. Comparison of procalcitonin and C - reactive protein as markers of sepsis[J]. Crit Care Med, 2003, 31: 1737 - 1741
12 宋崇明, 鹿琼, 李向东, 等. 感染性休克患者血清降钙素原的变化及临床干预[J]. 中华急诊医学, 2010, 19(4): 429 - 430
13 邢豫宾, 戴路明, 赵芝焕, 等. 血清降钙素原和常用炎症指标结合SOFA评分对脓毒症早期诊断和预后价值的评价[J]. 中国危病急救医学, 2008, 20: 27 - 29

(收稿日期:2012 - 11 - 05)
(修回日期:2013 - 03 - 04)

血清胱抑素 C 与介入治疗急性冠状动脉综合征预后关系

严　山　张学锋　田晓沂　李江津　庄　凌　姜宜成　徐　琢

摘　要　目的　探讨急性冠脉综合征(ACS)患者血清胱抑素 C(Cys - C)水平与冠状动脉介入(PCI)术后主要不良心血管事件(MACE)的相关性。**方法**　选择接受 PCI 治疗的 ACS 患者 312 例,入院后 12h 内测定 Cys - C 水平完善各项检查,随访 1 年,按有无 MACE 进行分组,并将 Cys - C 水平按四分位法分为 Q1(<0.81mg/L), Q2(0.81 ~0.92mg/L), Q3(0.93 ~1.10mg/L),和 Q4(≥1.11mg/L) 4 组,进行相关统计学分析。**结果**　与非事件组比较,事件组的 Cys - C 水平显著增高($P<0.05$);在预测 1 年心血管事件的中,Cys - C、cTnI、hsCRP 及 CK - MB 的 ROC 的曲线下面积分别为 0.781、0.620、0.702、0.636;其中 Cys - C 最有预测价值。*Kaplan - Meier* 生存分析示 Q4、Q3、Q2 的 1 年 MACE 事件发生率依次高于 Q1 组($P<0.001$)。多元 *COX* 回归分析显示,Cys - C、LVEF、cTnI 是远期发生心血管事件的独立预测因子。**结论**　Cys - C 可以预测接受 PCI 急性冠状动脉综合征患者的远期预后,可用于 ACS 的危险分层。

关键词　急性冠状动脉综合征　胱抑素 - C　冠状动脉介入治疗　预后

Prognostic Value of Plasma Cystatin C for Patients with Acute Coronary Syndrome Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Yan Shan, Zhang Xuefeng, Tian Xiaoyi, Li Jiangjin, Zhuang Ling, Jiang Yicheng, Xu Zhuo. Department of Cardiology. Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Jiangsu 223300, China*

Abstract　Objective　To study the correlation between serum cystatin - C (Cys - C) level and major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute cardiovascular syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods**　Clinical data about 312 ACS patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) were retrospectively analyzed. The patients were divided into MACE group and non - MACE group. Cys - C levels were compared between the two groups. The patients were then divided into 4 groups according to their serum Cys - C level (Q1 <0.81mg/L; Q2 = 0.81 - 0.92mg/L; Q3 = 0.93 - 1.10mg/L; Q4 ≥ 1.11mg/L). Risk factors for MACE were analyzed by Cox regression analysis. **Results**　The serum Cys - C level was higher in MACE group than in non - MACE group($P<0.05$). The area under curve of Cys - C, cTnI, hsCRP and CK - MB to predict MACE were 0.781, 0.620, 0.702 and 0.636 respectively. *Kaplan - Meier* analysis showed that the occurrence of MACE in the Q2, Q3, and Q4 groups was higher than in the Q1 group ($P<0.001$). Multivariate *COX* regression indicated that LVEF, cTnI(hazad ratio = 3.004, $P=0.022$) and cystatin C levels (hazad ratio = 2.185, $P=0.016$) were independently associated with the occurrence of MACE. **Conclusion**　The serum cystatinC level is an independent predictor of MACE in patients with ACS underwent PCI.

作者单位:223300　南京医科大学附属淮安第一医院心内科
通讯作者:田晓沂,电子信箱 :Tianxiaoyi@ yahoo. com. cn

Key words　Acute coronary syndrome; Cystatin C; Percutaneous coronary intervention; Prognosis

胱抑素 C(Cystatin C,Cys－C)是临床评价肾功能理想的内源性物质,对肾小球滤过率早期轻微改变有很高的准确性和敏感度。研究发现 Cys－C 与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关,与冠心病及心力衰竭患者的预后有关[1,2]。冠状动脉介入治疗(PCI)成为急性冠状动脉综合征(ACS)治疗的重要手段,很大程度的改善其预后,但仍有部分患者发生近远期不良心血管事件(MACE)。而 Cys－C 在接受急性冠状动脉综合征介入治疗术后预后作用研究甚少。因此,本研究旨在探讨介入治疗 ACS 患者 Cys－C 水平与术后主要不良心血管事件(MACE) 的关系。

对象与方法

1. 研究对象:顺序选择 2010 年 9 月～2011 年 12 月南京医科大学附属淮安第一医院接受经皮冠状动脉内支架置入术治疗的 ACS 患者,ACS 包括急性 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)、非 ST 段抬高心肌梗死(USTEMI)及不稳定性心绞痛(UA)。排除标准:①瓣膜性心脏病;② 先天性心脏病;③肥厚性或扩张性心肌病;④ 甲状腺疾病或其他代射性疾病(糖尿病除外)者;⑤肾脏疾病以及使用激素者;⑥自身免疫性疾病者;⑦脑卒中者;⑧严重慢性疾病者(如晚期肝硬化、肿瘤等);⑨传染病患者。

2. 方法:记录患者性别、年龄、身高、体重、血压、吸烟史等一般资料,均做心肌酶学和心肌损伤标志物;总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血糖、肌酐、尿素氮、肌酐清除率、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)等生化指标在笔者医院临床检验中心检测。诊断和治疗根据中华医学会《急性 ST 段抬高心肌梗死诊断和治疗指南》[3] 及中华医学会《非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南》[4] 标准,择期手术患者于支架置入术前 3 天开始服用阿司匹林,300 毫克/天,同时服用氯吡格雷,75 毫克/天。急诊 PCI 术者于术前顿服阿司匹林 300mg 及氯吡格雷 600mg。所有患者均接受药物洗脱支架置入(至少 1 枚),术后无残余狭窄,远端血流达 TIMIⅢ级,冠状动脉造影及支架植入均由具有丰富经验的心内科医生完成(均具有冠心病介入治疗资格证)。术后常规服用上述剂量阿司匹林和氯吡格雷,常规使用低分子肝素、他汀类药物、ACEI/ARB 和 β 受体阻滞剂。

3. 血清 Cys－C 检测:患者均于入院当天清晨采空腹静脉血 5ml,分离血清后－70℃保存,胱抑素 C 检测使用免疫比浊法,Cys－C 检测使用 Behring 公司生产的全自动生化分析仪,检测试剂由 Behring 公司生产,用颗粒增强散射免疫比浊法(PENIA) 检测,患者抽血后 2h 内将血清分离并检测。严格按说明书要求操作。

4. 观察终点:通过住院观察、门诊随诊、电话访问等随访患者或其家属,主要终点为主要不良心血管事件(MACE)。MACE 包括心因性死亡 (cardiac death,CD)、非致死性 MI、靶血管再次血运重建(包括 TVR/TLR 和 CABG)。按有无发生 MACE 分为 MACE 组和无 MACE 组。

5. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理。计数资料以百分率表示,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,根据随访 1 年发生 MACE,绘制 ROC 曲线,确定 Cys－C 预测心血管事件发生的最佳阈值,计量资料采用方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。对所有变量与预后的关系进行单因素和多因素 *Cox* 回归分析。MACE 应用 *Kaplan－Meier* 生存曲线分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 临床基线资料:选择患者共 312 例,其中男性 253 例,女性 85 例,患者平均年龄 59 ± 13 岁。所有随访对象无失访,共发生 MACE34 例,未发生 278 例;两组间一般临床资料比较,MACE 组糖尿病史比例高于非 MACE 组($P<0.05$),其他传统危险因素比较无统计学差异。MACE 组 CK－MB、cTnI、hsCRP、血肌酐及 Cys－C 水平显著高于非 MACE 组(表 1)。

表 1　临床基线资料

项目	MACE 组 ($n=34$)	非 MACE 组 ($n=278$)	P
年龄	63 ± 15	59 ± 12	0.104
性别(男性/女性)	24/10	229/75	0.546
BMI(kg/m^2)	24.0 ± 3.2	23.4 ± 3.2	0.121
高脂血症史 (%)	14(41.2)	115(41.4)	0.792
高血压史 (%)	19(55.9)	179(64.4)	0.605
糖尿病史 (%)	18(41.8)	80(28.8)	0.002
吸烟史 (%)	17(50.0)	168(60.4)	0.452
TC(mmol/L)	4.29 ± 1.02	4.60 ± 2.00	0.367
TG(mmol/L)	1.51 ± 0.58	1.84 ± 1.22	0.139
LDL－c(mmol/L)	2.85 ± 1.01	3.04 ± 1.00	0.306
HDL－c(mmol/L)	0.93 ± 0.30	0.94 ± 0.24	0.917
Cr(μmol/L)	110.32 ± 73.14	88.7 ± 43.12	0.014
UA(mmol/L)	312.41 ± 134.99	321.6 ± 100.9	0.626
SBP(mmHg)	130.0 ± 27.8	131.0 ± 29.2	0.453
LVEF (%)	49.83 ± 12.37	56.39 ± 10.93	0.005
三支或左主干[n(%)]	6(17.6)	62(22.3)	0.705
CK－MB(ng/ml)	77.3(5.95,265.4)	16.8(2.2,132.9)	0.033
cTnI (ng/ml)	6.25(2.44,21.3)	1.92(0.14,4.87)	0.001
hsCRP(mg/dl)	0.86 (0.46～1.24)	0.41 (0.22～0.85)	0.007
Cys－C (mg/L)	1.07 ± 0.16	0.93 ± 0.18	0.005

2. Cys－C 与其他生化标志物预测 1 年 MACE 的 ROC 曲线:根据随访 1 年是否生 MACE,Cys、cTnI、HsCRP、CK－MB 预测 MACE 的 ROC 曲线,ROC 曲线

下面积分别为分别为 0.781、0.620、0.702、0.636；其中 Cys－C 的 AUC 最大，最有预测价值。取 Cys－C 预测 MACE 的最佳 cutoff 为 1.06mg/L 时，其预测心血管事件的敏感度为 72.7%，特异性为 65.0%（图 1，表 2）。

表 2　不同指标预测 MACE 的 ROC 曲线下面积

项目	AUC(95% CI)	*P*
Cys－C	0.781(0.693～0.863)	0.006
cTnI	0.620(0.581～0.849)	0.040
hsCRP	0.702(0.641～0.802)	0.030
CK－MB	0.636(0.397～0.714)	0.040

3. Cys－C 与 ACS 1 年预后的 *Kaplan－Meier* 生存分析：将患者按 Cys－C 的四分位值分为 Q1（<0.81 mg/L），Q2（0.81～0.92mg/L），Q3（0.93～1.10mg/L），and Q4（≥1.11mg/L）4 组，*Kaplan－Meier* 生存分析显示最高分位值（>P75）的 1 年 MACE 事件发生率依次高于 Q3、Q2 及 Q1 组，差异具有统计学意义（LogRank＝13.953，$P<0.001$）（图 2）。

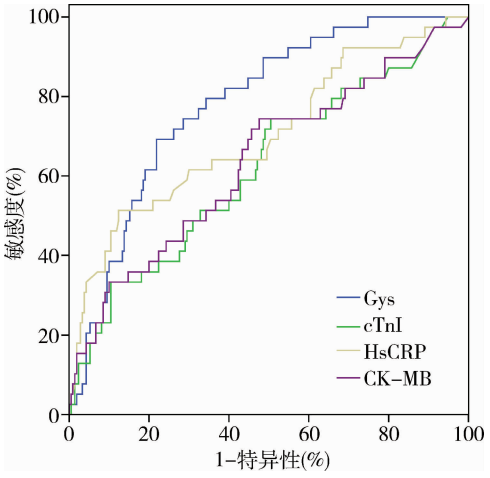

图 1　Cys－C 与其他生化指标预测 MACE 的 ROC 曲线

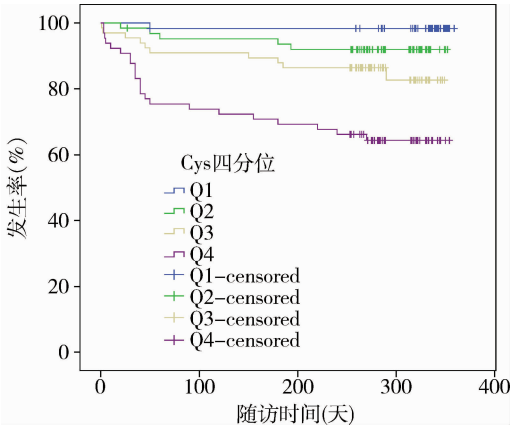

图 2　Cys－C 预测 1 年 MACE 的生存曲线

4. 多因素 *Cox* 回归分析：将性别、年龄、吸烟史、高血压史、高脂血症史、糖尿病史、LVEF 值等传统危险因素和 Cys－C 等生化指标引入 *Cox* 回归模型。经过调整校正后，LVEF 值、cTnI 峰值、Cys－C（HR＝2.185，P＝0.016）是接受 PCI 的 ACS 患者 1 年 MACE 的独立危险因素（表 3）。

表 3　多因素 *Cox* 回归分析

项目	回归系数	标准差	χ^2	自由度	HR	95% CI	*P*
cTnI	0.004	0.002	5.252	1	3.004	2.001～6.007	0.022
LVEF	－0.059	0.029	4.144	1	0.943	0.891～0.998	0.042
Cys－C	－1.687	0.757	4.972	1	2.185	2.042～5.815	0.016

讨　　论

本研究结果显示，血清胱抑素 C 在急性冠状动脉综合征患者中显著升高，并且与 ACS 的预后相关，Cys－C 升高者 1 年心血管事件的发生率增加，是 ACS 患者 1 年 MACE 的独立危险因素。与国外相关研究结果一致。Windhausen 等[1]对肌钙蛋白升高的非 ST 抬高急性冠状动脉综合征患者观察研究，将患者按 Cys－C 四分位值分 <0.86mg/L（n＝378）组、0.86～1.01mg/L（n＝365）组、>1.01mg/L（n＝385）组，结果示 >1.01mg/L 组患者的 4 年病死率及再发心肌梗死率显著高于其他两组（$P<0.01$）。Kilic等[5]观察比较了 Cys－C 与 HsCRP、BNP 等生化指标预测急性冠状动脉综合征远期 MACE 的作用，Cys－C 可有效预测 MACE 的发生（OR＝9.62，95% CI：2.3～40.5，$P<0.001$）。ROC 分析显示预测 MACE 的阈值为 1051ng/ml，多元 *COX* 回归分析显示 Cys－C 远期 MACE 发生的独立危险因素（RR＝9.43，95% CI：4.0～21.8，$P<0.001$）。Taglieri 等[6]对欧洲地中海人群 NSTEACS 患者研究显示，将患者按 Cys－C 值分为四组 Q1（n＝120）、Q2（n＝137）、Q3（n＝131）及 Q4（n＝137），多元 *COX* 回归分析显示 Cys－C NSTEACS 患者发生死亡及复合终点（死亡、非致死性心肌梗死、不稳定型心绞痛）的独立危险因素（Q3～Q4 vs Q1HR＝1.66，95% CI：1.07～2.57，P＝0.025）。由于 Cys－C 测定的方法和时间、人群及终点事件定义的不同，所以文献报道的 Cys－C 阈值不尽相同。本研究结果显示，糖尿病人群在事件组比例高于非事件组，糖尿病是有大量询证医学证据的危险因素，本研究进一步证实了这一结果，事件组的患者血 Cr 水平高于非事件组，提示存在

肾功能异常与远期心血管事件相关,但在 *Cox* 回归分析中 Cys 是独立危险因素,而 SCr 不是,因此,同为肾功能异常标志物,Cys 相对于血 Cr 水平在 ACS 的应用中更有意义。

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,最直接原因是斑块溃疡、破裂,纤维帽脱落,进而导致的冠脉血栓形成,而 Cys-C 与 ACS 预后的相关确切机制目前尚不十分清楚。可能以下几个因素有关:(1)Cys-C 参与了动脉粥样斑块的炎性过程,炎症细胞的浸润和炎症反应参与这一环节, Cys-C 是体内半胱氨酸蛋白酶抑制剂,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性反应过程等,而细胞外基质的过度降解可使纤维帽结构更为不稳定,斑块易损性增大,导致 ACS。Niccoli 等[7]对 70 例 GFR 正常的冠心病患者进行冠状动脉造影并进行 Cys 检测,结果显示 Cys-C 升高与冠状动脉粥样硬化等病变程度及形态学改变呈正相关,Cys-C 升高可以反映斑块负荷程度及不稳定性。(2)Cys-C 参与血管壁基质重构。在动脉壁蛋白溶解和抗蛋白溶解活性平衡中发挥重要作用,血管壁重构过程的干扰或紊乱是动脉粥样硬化、斑块破裂、再狭窄形成的发病机制的重要组成部分。Shi 等[8]研究发现,动脉粥样斑块组织中 Cys-C 含量较正常血管减少,而组织蛋白酶 S 及 K 却过度表达,促使斑块纤维帽变薄易于破裂,从而导致不良事件的发生。当组织蛋白酶活性增高到一定程度后会导致动脉壁细胞或其他部位细胞 Cys-C 表达代偿性增高,从而抑制过高的组织蛋白酶活性。(3)有研究表明:Cys-C 基因在心脏表达及调节,在心肌缺血时,Cys-C 被释放出来,并且对组织蛋白的活性起调节作用。(4)Tanaga 等[9]研究显示,PCI 术后 Cys-C 水平升高,CysC 水平与术后对比剂肾病的发生密切相关,从而间接与患者的预后相关。

总之,血清 Cys-C 水平与 ACS 患者 PCI 术后 MACE 发生率呈正相关,监测 Cys-C 水平的动态变化可能有助于早期识别及 PCI 术后的 MACE,并有可能为降低 MACE 提供。但该研究还有待大规模前瞻性研究进一步证实。

参考文献

1 Dupont M, Wu Y, Hazen SL, *et al*. Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events[J]. Circ Heart Fail, 2012, 5(9):602-609

2 孙磊,杨志健,贾恩志. 胱抑素 C 与冠心病的相关性研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2009,29(5):702-706,731

3 中华医学会心血管分会. 急性 ST 段抬高心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010,38(8):675-680

4 中华医学会心血管分会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2012,40(5):353-367

5 Kilic T, Onera G, Ural E, *et al*. Comparison of the long-term prognostic value of Cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic dysfunction among patients with acute coronary syndrome[J]. Atherosclerosis, 2009, 207(2):552-558

6 Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W, *et al*. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. Atherosclerosis, 2010, 209(1):300-305

7 Niccoli G, Conte M, Bona RD, *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

8 Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, *et al*. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms[J]. J Clin Invest, 1999, 104(9): 1191-1197

9 Tanaga K, Tarao K, Nakamura Y, *et al*. Percutaneous coronary intervention causes increase of serum cystatin C concentration even in the patients with a low risk of contrast-induced nephropathy[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2012, 27(3):168-173

(收稿日期:2013-01-16)
(修回日期:2013-03-13)

(上接第 76 页)

biomarkers for acute coronary syndrome. improved Values with combination useage in emergency rooms[J]. Circulation Journal, 2011, 75(12):2862-2871

14 李如意,齐晓勇,孟存良,等. 急性冠脉综合征患者血清中基质金属蛋白酶-9 及其抑制物 TMP-1 和 LOX-1 的水平变化[J]. 中国老年学杂志,2008,28(7):689-691

15 Brinkley TE, Kume N, Mitsuoka H, *et al*. Variation in the human lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (*LOX*-1) gene is associated with plasma soluble LOX-1 levels[J]. Exp PHYsiol, 2008, 93(9):1085-1090

16 周军波,许丽敏,杨曦,等. LOX-1 基因多态性与浙东地区汉族人群冠心病不相关[J]. 医学研究杂志,2012,41(6):94-98

(收稿日期:2013-01-08)
(修回日期:2013-03-05)