

- pression in proliferation centres of small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukaemia[J]. J Clin Pathol, 2017, 70(10): 899–902
- 8 Bedewy AM, Mostafa MH, Saad AA, *et al.* Association of Cyclin D1 A870G Polymorphisms with two malignancies: acute lymphoblastic leukemia and breast cancer[J]. Journal of B. u. o. official Journal of the Balkan Union of Oncology, 2013, 18(1): 227–238
 - 9 Huang CY, Tsai CW, Hsu CM, *et al.* The significant association of CCND1 genotypes with colorectal cancer in Taiwan[J]. Tumor Biol, 2015, 36(8): 6533–6540
 - 10 Herszényi L, Tulassay Z. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010, 14(4): 249–258
 - 11 Stamatakis M, Palla V, Karaïsko I, *et al.* Cell cyclins: triggering elements of cancer or not[J]. World J Surg Oncol, 2010, 8(5): 111–114
 - 12 Yang Y, Wang F, Shi C, *et al.* Cyclin D1 G870A polymorphism contributes to colorectal cancer susceptibility: evidence from a systematic review of 22 case – control studies [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36813
 - 13 Govatati S, Singamsetty GK, Nallabelli N, *et al.* Contribution of cyclin D1 (CCND1) and E – cadherin (CDH1) alterations to colorectal cancer susceptibility: a case – control study[J]. Tumor Biol, 2014, 35(12): 12059–12067
 - 14 Kuo WH, Huang CY, Fu CK, *et al.* The significant association of CCND1 genotypes with gastric cancer in Taiwan[J]. Anticancer Res, 2014, 34(9): 4963–4968
 - 15 Tahara T, Shibata T, Nakamura M, *et al.* Association between cyclin D1 polymorphism with CpG island promoter methylation status of tumor suppressor genes in gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(12): 3449–3457
 - 16 Zhang Y, Zeng X, Lu H, *et al.* Association between cyclin D1 (CCND1) G870A polymorphism and gastric cancer risk: a meta – analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(40): 66109–66118
 - 17 Sabir M, Baig BR, Mahjabeen I, *et al.* Significance of cyclin D1 polymorphisms in patients with head and neck cancer[J]. Int J Biol Markers, 2013, 28(1): 49–55
 - 18 Petkevicius V, Salteniene V, Juzenas S, *et al.* Polymorphisms of microRNA target genes IL12B, INSR, CCND1 and IL10 in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol. 2017, 23(19): 3480–3487

(收稿日期: 2018 – 04 – 08)

(修回日期: 2018 – 04 – 13)

联合血浆 HCY、hsCRP 及 SYNTAX 评分对急性冠脉综合征患者近期预后的预测价值

郭 振 李文华 郑 迪 张 权

摘 要 目的 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者血浆同型半胱氨酸(HCY)水平、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)与 SYNTAX 评分的关系, 分析三者对 ACS 患者近期风险评估的预测价值。**方法** 选取明确诊断且予规范治疗的 ACS 患者 168 例, 所有入选患者于入院后次日晨起后抽取空腹静脉血, 检测 HCY 水平及 hsCRP; 根据冠脉造影结果计算 ACS 患者 SYNTAX 评分; 根据患者血 HCY 水平分为高 HCY 组($HCY > 15 \mu\text{mol/L}$, A 组)和正常 HCY 组($0 < HCY \leq 15 \mu\text{mol/L}$, B 组)进行比较。评价 HCY 与 hsCRP 与 SYNTAX 评分的相关性; 记录 ACS 患者在出院后 3 个月内发生的主要不良心血管事件(MACE)。**结果** 相关分析显示, HCY 水平与 SYNTAX 评分呈正相关($r = 0.542, P = 0.000$), hs – CRP 与 SYNTAX 评分呈正相关($r = 0.333, P = 0.000$); 多因素 Logistic 回归分析显示 HCY、hsCRP 及 SYNTAX 评分是 ACS 患者发生近期 MACE 的独立预测因子; 分别用 SYNTAX 评分、HCY 水平、hsCRP 及“联合”患者发生 MACE 做受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 曲线下面积分别为 0.879、0.876、0.754、0.947 (P 均 < 0.01); 应用 Z 检验比较四者之间的差异, HCY、hsCRP、SYNTAX 评分以及联合 4 种方法的差异有统计学意义。**结论** 血浆 HCY 水平、hsCRP、SYNTAX 评分对 ACS 患者近期心脏事件风险评估有重要预测价值, 尤其三者联合可显著提高近期风险预测方面的准确性。

关键词 急性冠脉综合征 HCY hsCRP SYNTAX 评分 预测

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.031

Prognostic Value of Combined Plasma HCY Level, hsCRP and SYNTAX Score in Short – term Risk Assessment in Patients with ACS. Guo zhen, Li Wenhua, Zheng Di, *et al.* Institute of Cardiovascular Disease of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To explore the correlation between plasma homocysteine (HCY) level, hypersensitive c – reactive protein

作者单位: 221001 徐州医科大学心血管病研究所(郭振); 徐州医科大学附属医院内科(李文华、郑迪、张权)

通讯作者: 李文华, 教授, 主任医师, 电子信箱: xzwenhua0202@163.com

(hsCRP) and SYNTAX score in patients with acute coronary syndrome (ACS), and to analyze the predictive value of HCY, hsCRP and SYNTAX score for the short-term risk assessment of ACS patients. **Methods** 168 cases of ACS patients were enrolled. Plasma level of HCY and hsCRP were examined in the next morning of admission and based on the level of HCY, ACS group was further divided into 2 subgroups as the high level homocysteine group (homocysteine $>15\mu\text{mol/L}$, group A) and the normal levels of homocysteine ($0 < \text{blood homocysteine} \leq 15\mu\text{mol/L}$, group B). SYNTAX score was calculated according to the results of coronary angiography. We evaluated the correlation between plasma HCY level, hsCRP and SYNTAX score. The occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) was recorded after discharge within 3 months. **Results** The correlation analysis showed that homocysteine level was positively related with SYNTAX score ($r=0.542$, $P<0.001$), the hsCRP was also positively related with SYNTAX score ($r=0.333$, $P<0.001$). The multi-factor Logistic regression analysis indicated that HCY, hsCRP and the SYNTAX score were independent predictors for nearby MACE occurrence in ACS patients. The area under ROC curve for MACE occurrence in SYNTAX score was 0.879, in HCY was 0.876, in hsCRP was 0.754 and in "UNION" was 0.947, all $P<0.01$. Compared the four methods using Z-test, there were statistically significant about the difference. **Conclusion** The levels of plasma HCY, hsCRP and SYNTAX score have important significant predictive value for the short-term risk assessment of ACS patients, especially the combination of the three can significantly improve the accuracy of the short-term risk prediction.

Key words Acute coronary syndrome; HCY; hsCRP; SYNTAX score; Prediction

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠状动脉粥样硬化斑块破裂导致血栓形成完全或不完全阻塞冠状动脉引发的心血管事件,其发病急、病情重、预后不佳,给国家、个人带来沉重负担^[1]。但有些最终确诊为 ACS 的患者无明显传统危险因素,尤其是在年轻 ACS 患者。因此,寻找心血管疾病的危险因素,提高对冠心病发病机制的认识,制订新的防治策略显得尤为重要。近年来研究发现,高同型半胱氨酸血症(HHCY)已成为冠心病的独立危险因素^[2]。HHCY 能引起血管内皮损伤,进而造成动脉粥样硬化。超敏 C 反应蛋白(hsCRP)是一种急性期反应蛋白,是炎症的一种敏感标志物,是冠心病的独立预测因子^[3]。心肌缺血是冠心病患者出现相关症状的最基本原因,而导致冠心病严重性更本的原因是冠状动脉血管狭窄程度。SYNTAX 评分系统是基冠脉病变程度评分及分级系统发展而来的,可以较全面的对冠脉病变进行定量的评估冠脉病变程度及血运重建的风险。将 HCY、hsCRP 及 SYNTAX 评分三者联合评估对 ACS 患者近期预后的评价是否更全面、准确,目前尚未见相关的报道。本研究旨在探索联合 HCY、hsCRP 及 SYNTAX 评分对 ACS 患者近期预后的预测价值。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2016 年 12 月~2017 年 12 月期间就诊于徐州医科大学附属医院心内三科的 ACS 患者 168 例,均行冠状动脉造影检查明确冠脉病变并行经皮冠状动脉介入治疗(PCI 术)。根据患者血 HCY 水平分为高 HCY 组(血 HCY $>15\mu\text{mol/L}$, A

组)和正常 HCY 组($0 < \text{血 HCY} \leq 15\mu\text{mol/L}$, B 组)。A 组 84 例,其中男性 49 例,女性 35 例,患者平均年龄 63.3 ± 11.4 岁;B 组 84 例,其中男性 52 例,女性 32 例,患者平均年龄 63.0 ± 10.7 岁。经冠脉造影(CAG)证实的左前降支、左回旋支、右冠状动脉中至少有 1 支血管直径狭窄 $\geq 70\%$ 或左主干狭窄 $\geq 50\%$ 的患者行 PCI 术(共 168 例)。以上患者均排除并发其他引起 CRP 升高的疾病如感染、外伤、恶性肿瘤、风湿免疫性疾病等;既往心肌梗死、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)或冠状动脉旁路移植术(CABG);近期服用维生素等影响同型半胱氨酸水平的食物及药物者。所有研究对象及授权委托人均签署知情同意书并获得笔者医院伦理委员会批准。

2. 资料采集:(1)收集所有患者的一般资料,包括年龄、性别、吸烟史、高血压及糖尿病病史,是否有过心肌梗死病史及 PCI 或 CABG 术史,记录患者入院时血压、心率、是否出现心跳骤停、住院期间治疗情况、左心室射血分数等,电话随访至出院后 3 个月,并记录发生 MACE(包括全因死亡、心源性死亡、复发顽固性心绞痛、再梗死、严重心律失常、急性心力衰竭、需再次血运重建等)的例数。(2)血浆 HCY 水平、hsCRP 及其他一般指标测定:所有入选患者均于入院后次日抽取空腹静脉血标本,测定 HCY 水平、hsCRP 及肝肾功能、血糖、血脂,包括甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)等指标,以上指标均由笔者医院检验科测定,其中 HCY 试剂盒由北京利德曼生化股份有限公司提供。

3. SYNTAX 评分的计算:使用 SYNTAX 评分计算器由术者及 2 名以上相关的冠心病介入治疗专家进行 SYNTAX 评分;SYNTAX 积分通过计算机程序计算得出。

4. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。计量资料均做正态性检验,符合正态分布计量资料应用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组之间采用 t 检验;多组之间采用单因素方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料双变量相关性采用 Pearson 等级相关分析;用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 及多因素 Logistic 回归分析 SYNTAX 评分、HCY 水平、hsCRP 对 ACS 患者近期发生 MACE 的预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. A、B 两组的基本情况比较:A、B 两组患者的性别、吸烟史、高血压病史、冠心病家族史、血脂、肌钙蛋白 I、不稳定性心绞痛、STEMI、NSTEMI 等方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); A、B 两组在 hsCRP、血管病变支数 (多支病变)、SYNTAX 评分的比较,详见表 1。A、B 两组 hsCRP、血管病变支数差异有统计学意义,即高 HCY 组 ACS 患者的血管病变支数多,冠脉狭窄程度严重。

表 1 两组 hsCRP、血管病变支数 (多支病变)、SYNTAX 评分的比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	A 组	B 组	P
SYNTAX 评分	18.97 $\pm$ 7.55	12.27 $\pm$ 5.50	0.001
单支病变	20(23.8)	44(52.4)	0.026
多支病变	64(76.2)	40(47.6)	0.013
HsCRP(mg/L)	12.48 $\pm$ 11.50	7.98 $\pm$ 7.41	0.001

A 组. 高 HCY 组; B 组. 正常 HCY 组; hsCRP. 超敏 C 反应蛋白

2. HCY 水平和 hsCRP 与 SYNTAX 评分的相关分析:分别利用 ACS 组患者 HCY 水平、hsCRP 与 SYNTAX 评分做双变量相关分析,结果显示 HCY 水平与 SYNTAX 评分呈正相关 ($r = 0.542, P < 0.01$); hs-CRP 与 SYNTAX 评分呈正相关 ($r = 0.333, P < 0.01$)。

3. HCY 水平和 hsCRP 及 SYNTAX 评分对 ACS 患者短期内发生 MACE 的预测:随访 ACS 组 168 例患者出院 3 个月内发生 MACE 情况,共有 33 例患者发生了 MACE 事件。HCY、hsCRP、SYNTAX 评分预测 ACS 患者 3 个月内心血管事件发生的 ROC 的曲线

下面积分别为 0.876 ($P < 0.05, 95\% \text{ CI}: 0.818 \sim 0.933$); 0.754 ($P < 0.05, 95\% \text{ CI}: 0.658 \sim 0.851$); 0.879 ($P < 0.05, 95\% \text{ CI}: 0.800 \sim 0.958$), 详见图 1。

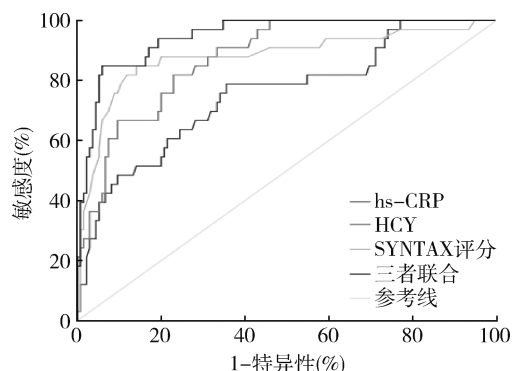


图 1 HCY、hsCRP、SYNTAX 评分及三者“联合”的 ROC 曲线

4. 终点事件因素的比较:以随访期间是否发生了 MACE 事件为标准,将 168 例 ACS 患者再次分为两组,分别为事件组和非事件组,进行终点事件因素的比较,两组基线资料在冠脉病变数、糖尿病、LVEF 等危险因素之间比较,差异有统计学意义,尤其两组在 HCY 水平、hsCRP、SYNTAX 评分三方面比较,差异更为显著 (P 分别为 0.000、0.005、0.000),而两组在其他因素方面比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 2、表 3。

表 2 是否发生终点事件的两组间因素比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	非事件组 ($n=135$)	事件组 ($n=33$)	P
糖尿病	25(18.5)	12(36.4)	0.027
SYNTAX 评分	13.45 $\pm$ 5.69	24.44 $\pm$ 7.01	0.000
HCY ($\mu\text{mol/L}$)	14.26 $\pm$ 6.02	25.27 $\pm$ 7.72	0.000
hsCRP(mg/L)	7.98 $\pm$ 7.41	17.67 $\pm$ 13.24	0.005
LVEF (%)	60.41 $\pm$ 4.64	59.13 $\pm$ 4.04	0.046
多支病变	74(54.8)	30(90.9)	0.001

MACE. 主要不良心血管事件; HCY. 同型半胱氨酸; hsCRP. 超敏 C 反应蛋白; LVEF. 左心室射血分数

5. 将 168 例患者作为整体进行 Logistic 回归分析: HCY、hsCRP 及 SYNTAX 评分是 ACS 患者出院 3 个月内心脏 MACE 事件的独立危险因素,详见表 4。根据 Logistic 回归方程,建立 HCY、hsCRP、SYNTAX 评分联合预测 MACE 的概率为 $\text{logit}(P) = -9.386 + 0.084\text{hsCRP} + 0.191\text{HCY} + 0.172\text{SYNTAX 评分}$,从而形成一个新的变量“联合”。绘制三者“联合”预测 ACS 患者 3 个月内心血管事件发生的 ROC 曲线下面

表 3 是否发生终点事件的两组间一般资料比较[*n*(%), $\bar{x}\pm s$]

项目	事件组 (<i>n</i> = 33)	非事件组 (<i>n</i> = 135)	<i>P</i>
吸烟	13 (39.4)	44 (32.6)	0.459
男性	19 (57.6)	87 (64.4)	0.464
高血压	19 (57.6)	65 (44.5)	0.332
年龄(岁)	65.94 ± 10.97	64.52 ± 10.02	0.475
TG (mmol/L)	1.66 ± 0.98	1.81 ± 1.34	0.532
LDL - C (mmol/L)	2.61 ± 0.98	2.39 ± 0.94	0.249
HDL - C (mmol/L)	1.34 ± 0.33	1.31 ± 0.42	0.668
TC (mmol/L)	4.67 ± 0.83	4.61 ± 1.11	0.766
肌酐(μmol/L)	76.67 ± 19.11	71.36 ± 18.50	0.144
cTnI (U/L)	9.26 ± 24.38	7.98 ± 20.67	0.541
心肌梗死标志物发生率	8 (24.2)	17 (12.6)	0.321
拜阿司匹林	33 (100.0)	125 (92.5)	0.346
氯吡格雷或替格瑞洛	33 (100.0)	108 (80.0)	0.367
β 受体阻滞剂	30 (90.9)	85 (62.9)	0.501
ACEI/ARB	32 (97.0)	90 (67.0)	0.325
他汀类	33 (100.0)	118 (87.4)	0.623

TG. 甘油三酯;LDL - C. 低密度脂蛋白胆固醇;HDL - C. 高密度脂蛋白胆固醇;TC. 总胆固醇;ACEI. 血管紧张素转化酶抑制剂;ARB. 血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂

表 4 ACS 患者 3 个月内终点事件的独立危险因素

变量	回归系数	标准差	Wald	<i>P</i>	OR
SYNTAX 评分	0.172	0.047	13.505	0.018	1.188
HCY	0.191	0.051	13.859	0.000	1.210
hsCRP	0.084	0.032	6.978	0.008	1.088
常数项	-9.386	1.528	37.758	0.000	0.020

积 0.947 (*P* < 0.05, 95% CI: 0.912 ~ 0.982), 详见图 1。

6. 应用 Z 检验比较 4 种方法之间的差异: HCY、hsCRP 与联合预测因子比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), SYNTAX 评分与联合预测因子比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

讨 论

研究表明, 高同型半胱氨酸血症是冠心病新发现独立危险因素之一^[4]。本研究中发现, 同型半胱氨酸水平与 ACS 患者的冠脉病变程度有关, 高同型半胱氨酸血症患者冠脉 SYNTAX 评分高, 即冠脉狭窄严重。且本研究中同型半胱氨酸水平与冠脉 SYNTAX 评分呈线性相关。国内外已有诸多报道其致动脉粥样硬化及血栓形成的机制包括以下几个方面: 血管内皮细胞损伤及功能障碍、血脂代谢异常、刺激血管平滑肌细胞增殖、增强凝血功能和诱导血栓形成、促进炎性因子表达等^[5~8]。同型半胱氨酸基于以上机制可促进血栓形成和冠状动脉发生不良病变, 也为本研究提供了一定依据。本研究通过比较不同水平

同型半胱氨酸组 ACS 患者的 SYNTAX 评分, 在校正了其他影响因素后, 发现同型半胱氨酸与冠脉 SYNTAX 评分呈正相关。鄢高亮等^[9]发现, 高 HCY 水平冠心病患者冠脉病变支数、狭窄程度更重, 预后差, 更易发生非致死性心肌梗死和非致死性脑卒中。本研究显示, 在入选 ACS 患者院外随访 3 个月期间, 心脏事件组 HCY 较非事件组升高。Logistic 回归研究显示 HCY 是 ACS 患者院外 3 个月内心脏事件发生的独立危险因素, HCY 每增加 1 个等级, 近期终点事件发生的比数比例为 1.210。统计分析 ROC 曲线下面积为 0.876, 参照诊断标准, 更加充分说明检测血清 HCY 对于 ACS 预后预测的具有较高临床意义。

近年来, 随着心血管疾病的病因学以及发病机制的研究进展, 发现炎症反应参与了从白细胞黏附到斑块破裂以及血栓形成的全部过程, 因而成为 ACS 发生、发展的重要环节之一, 炎症标志物越来越多地用来预测冠心病发生及预后。在众多炎症标志物中, hsCRP 的稳定性高、半衰期长且昼夜变异程度较小, 对 ACS 患者的预后价值在一定程度上已被肯定。通过对 168 例 ACS 患者随访发现, 事件组患者 LVEF 更低, 而 SYNTAX 评分、hsCRP 水平及肌钙蛋白水平均明显高于非事件组。表明事件组患者炎症活跃, 心肌损伤程度高, 左心室功能损伤更严重。多因素 Logistic 回归分析显示, hsCRP 每增加 1 个等级, 近期终点事件发生的比例为 1.008, 说明 hsCRP 是 ACS 患者近期 MACE 的独立预测因子。这个结果与多个国内外研究一致, 即作为一种炎症标志物, hsCRP 的增高, 不仅对健康人群的心血管事件具有独立预测价值, 对 ACS 患者的短期及长期病死率、心血管不良事件发生率也有重要的预测价值^[10]。hsCRP 在一定程度上可以弥补 SYNTAX 评分失真情况下对预测的不足, 作为 SYNTAX 评分的有益补充^[11]。

SYNTAX 评分综合了现有多种冠状动脉评分系统, 全面描述了冠状动脉病变解剖特点, 临床适用性强, 能够预测不良心血管事件^[12], 包括心源性死亡、心肌梗死、再次血运重建率等。Akgun 等^[13]研究结果表明, SYNTAX 评分在 STEMI 人群中对再次血运重建率的预测价值。Bettinger 等^[14]研究表明, SYNTAX 评分 > 8 的急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者 1 年内主要不良心血管事件发生率明显升高。一项前瞻性队列研究证实了 SYNTAX 评分在疑似冠心病患者中的适用性^[15]。Ikeno 等^[16]研究发现糖尿病合并稳定型心绞痛患者中, SYNTAX 评分越高, MACE 发生率越高。