

胱抑素 C 对急性冠状动脉综合征患者的预后评估价值

万 楠, 王 璐, 罗 军, 孟冬娅, 胡晓芳
(沈阳军区总医院检验科, 沈阳 110840)

摘要:目的 通过研究胱抑素 C 及其他几项相关指标, 分析其对急性冠脉综合征患者预后评估的价值。方法 检测 158 名急性冠状动脉综合征患者血清中胱抑素 C 及超敏 C 反应蛋白等相关指标, 平均随访 10 个月。结果 有 44 名患者出现更严重的心绞痛, 其胱抑素 C 水平明显高于其他患者, 其相对危险度(RR)=11.084, 95% CI: 4.608~26.660 (P<0.01), ROC 曲线分析显示胱抑素 C 的预测值大于 1.03 mg/L。结论 胱抑素 C 在对急性冠状动脉综合征患者的死亡率和再发心肌梗死、心绞痛的判断上有很好的提示作用。

关键词:急性冠状动脉综合征; 预后; 胱抑素 C

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.08.040

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2011)08-0906-03

急性冠状动脉综合征是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征, 包括急性心肌梗死(AMI)及不稳定型心绞痛(UA), 其中 AMI 又分为 ST 段抬高的心肌梗死(STEMI)及非 ST 段抬高的心肌梗死(NSTEMI), 每年有超过 7 百万人被诊断为急性冠状动脉综合征^[1]。由于它可以导致死亡以及其他心肌缺血性疾病, 所以对这类患者的风险分级以及预后判断就变得尤为重要^[2]。传统的判定指标包括一些炎症指标、心室收缩功能以及肾功能^[3-4]。本研究旨在探讨胱抑素 C 对急性冠状动脉综合征患者预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有患者来源于 2009 年 4 月至 2010 年 1 月在本院全军心血管研究所就诊并诊断为急性冠状动脉综合征的患者, 其中男 126 例, 女 32 例, 平均年龄(60±9)岁。诊断标准: 参照 2000 年欧洲心脏病协会/美国心脏病协会(ESC/ACC)诊断标准^[5-6]。试验排除标准: 存在明确的感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤者、肾移植或肾功能不全(男性, 血清肌酐浓度大于 136 μmol/L; 女性血清肌酐浓度大于 120 μmol/L)者、服用免疫抑制剂者、孕妇、哺乳期妇女、有出血性疾病者、瓣膜置换术后者、口服抗凝药者、恶性高血压(收缩压大于 180 mm Hg, 药物无法控制)者、血红蛋白浓度小于 100 g/L 或红细胞压积小于 0.34 者、血小板数小于 100×10⁹/L 者、患者年龄超过 80 或小于 18 岁者。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 所有患者入院前, 抽取静脉血立即送检进行常规检测。胱抑素 C 检测试剂由北京九强公司提供; 尿素、肌酐检测试剂由成都迈克生物科技有限公司提供。超敏 C 反应蛋白及其他检测项目包括血脂(三酰甘油、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白)、空腹血糖、肌酸激酶同工酶(CK-MB), 由日本积水医疗株式会社提供试剂, 所有试剂严格按照说明书进行操作。所有测试项目全部在日立 7600 型全自动生化分析仪上完成。金标法检测肌钙蛋白 T, 检测仪器及试剂均由罗氏公司提供。所有患者治疗前心脏彩色多普勒超声的常规检查仪器为美国 GE Vivid 7 超声仪。用常规双平面二维改良 Simpson's 法计算左心室射血分数(EF)。

1.2.2 随访 所有患者通过电话随访, 平均随访时间为 10 个月。终点事件定义: (1) 心血管性死亡, 即因心肌梗死、脑卒中、心力衰竭等引起的死亡; (2) 非致死性心肌梗死, 即此次发病出院后在随访中发生的心肌梗死; (3) 严重心力衰竭, 即根据 NYHA(美国纽约心脏病协会)分级心功能 III~IV 级, 并因心力衰竭住院治疗; (4) 不稳定心绞痛, 即此次发病出院后发生的

不稳定心绞痛, 并因此需要住院。所有终点事件由本院心内科主治医师做出判定, 整个试验经本院医学伦理委员会批准备案。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行资料分析, 连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 分类变量以计数或比例(%)表示。比较组间的差异分类变量应用 χ^2 检验, 连续变量应用 *t* 检验或非参数检验, 以 P<0.05 差异为有统计学意义。ROC 曲线分析使用 MedCalc v11.2 统计软件同时计算曲线下面积。相关性分析采用 Pearson 检验。用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 时间参数为出院后首次发生终点事件的时间。应用 COX 回归分析多个因素对主要心血管事件的影响。年龄、性别、吸烟情况、家族遗传史、高血压、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、空腹血糖等分别作为自变量进行单变量 COX 回归分析, 对于 P<0.1 的变量进行多因素 COX 回归分析。

2 结 果

2.1 临床疗效 在平均 10 个月的随访中, 有 44 名患者出现了之前定义的终点事件。其中有 23 名再发心绞痛, 4 名再发心肌梗死, 17 名出现死亡。在死亡患者中, 有 5 名是充血性心力衰竭, 11 名是心源性猝死, 1 名不明原因死亡。出现终点事件及未出现终点事件这两组患者基本的临床特点(表 1)。通过比较分析, 出现事件终点的患者在高血压史、糖尿病史及射血分数上与另一组有差异。而其他所列的临床指标与另一组并没有明显差异。

表 1 出现终点事件的患者和未出现终点事件的患者的基本临床指标比较

项目	没有出现终点事件的患者的患者(n=114)	出现终点事件的患者的患者(n=44)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 年)	60±9	64±10	>0.05
男性/女性	91/23	35/9	>0.05
高血压病史[n(%)]	48(42%)	34(77%)	0.01
糖尿病史[n(%)]	20(18%)	24(55%)	0.01
吸烟史[n(%)]	56(49%)	20(45%)	>0.05
心血管家族史[n(%)]	25(22%)	9(20%)	>0.05
射血分数($\bar{x} \pm s$, %)	54±11	42±14	0.01
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	135±21	130±17	>0.05
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	81±12	75±14	>0.05
心前区疼痛时间($\bar{x} \pm s$, 月)	56±60	52±66	>0.05
脉搏($\bar{x} \pm s$, 次数/分)	78±14	79±15	>0.05

2.2 实验室检测指标 出现事件终点的患者胱抑素 C、超敏 C 反应蛋白及空腹血糖比另一组明显增高。胱抑素 C 水平与

超敏 C 反应蛋白存在相关性($r=0.176, P=0.027$),与肌酐也存在相关性($r=0.325, P<0.001$)。而射血分数与胱抑素 C 水平呈负相关($r=-0.223, P=0.05$)。胱抑素 C 水平与年龄、空腹血糖、胆固醇、吸烟史、高血压并没有相关性,见表 2。

表 2 出现终点事件的患者和未出现终点事件的患者实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

检测项目	没有出现终点事件的患者(n=114)	出现终点事件的患者(n=44)	P
空腹血糖(mmol/L)	5.67±1.27	8.30±3.10	<0.01
总胆固醇(mmol/L)	4.49±0.76	4.49±0.80	>0.05
三酰甘油(mmol/L)	1.71±0.90	1.83±0.66	>0.05
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.43±0.28	1.40±0.38	>0.05
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.28±0.44	2.26±0.49	>0.05
CK-MB(U/L)	18.50±14.5	24.20±17.9	>0.05
肌钙蛋白 T(ng/L)	0.30±0.60	0.40±0.90	>0.05
肌酐(μ mol/L)	88.00±23.00	97.30±38.9	>0.05
脂蛋白 a(mg/L)	182.00±82.00	190.00±121.00	>0.05
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	9.90±20.70	25.40±24.6	<0.01
胱抑素 C(mg/L)	0.81±0.21	1.18±0.32	<0.01

2.3 ROC 曲线分析 出现终点事件的各个检测指标预测值

是:胱抑素 C 浓度大于 1.03 mg/L,超敏 C 反应蛋白浓度大于 5.65 mg/L,空腹血糖高于 5.65 mmol/L。ROC 曲线以及每个指标曲线下的面积和 95%CI 见图 1、表 3。

表 3 ROC 曲线以及 3 个检测指标曲线下的面积

检测指标	曲线下面积	95%CI	P
胱抑素 C	0.854	0.790~0.918	<0.001
超敏 C 反应蛋白	0.774	0.693~0.855	<0.001
血糖	0.799	0.722~0.876	<0.001

2.4 二元线性回归分析 出现终点事件的相关因素,主要分析以下因素:年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、冠心病的家族史、吸烟史、住院时间的长短、血清尿素、肌酐、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、肌钙蛋白 T、CK-MB、胱抑素 C 与超敏 C 反应蛋白。二元线性回归显示,只有胱抑素 C($P<0.01$)、血糖($P<0.01$)、射血分数($P=0.011$)、糖尿病病史($P=0.01$)与患者终点事件的出现相关。

2.5 Kaplan-Meier 生存分析 10 个月的随访期中,出现终点事件的风险随着胱抑素 C 水平的升高而增加,见图 2。

2.6 单变量和多变量 COX 回归分析 与其他几项相关指标对比,胱抑素 C 对出现终点事件起到最主要的预测作用,见表 4。

表 4 危险因素的单变量和多变量的 cox 回归分析

危险因素	单变量相对危险度(95%CI)	P	危险因素	多变量相对危险度(95%CI)	P
年龄	1.033(0.997~1.070)	0.076	年龄	1.029(0.994~1.066)	0.102
吸烟史	1.705(0.922~3.153)	0.089	吸烟史	1.267(0.660~2.432)	0.447
高血压史	2.230(1.67~3.05)	0.001	高血压史	1.670(1.03~2.32)	0.010
肌酐	1.013(1.002~1.024)	0.020	肌酐	1.004(0.991~1.016)	0.562
血糖	1.316(1.214~1.427)	0.010	血糖	1.272(1.148~1.409)	0.020
超敏 C 反应蛋白	1.014(1.006~1.022)	0.001	超敏 C 反应蛋白	1.015(1.005~1.025)	0.004
胱抑素 C	14.853(7.188~30.692)	<0.001	胱抑素 C	11.084(4.608~26.660)	<0.001

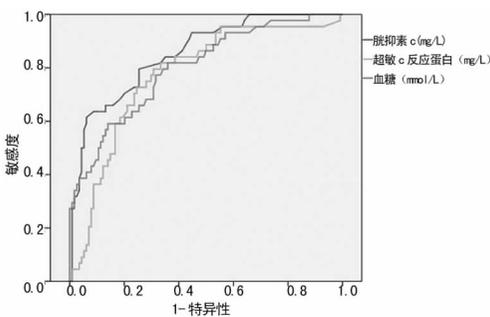


图 1 3 个指标的 ROC 曲线分析

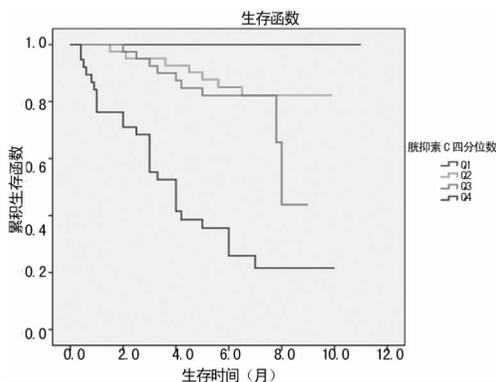


图 2 胱抑素 C 四分位数与生存率的关系

3 讨论

很多研究证明慢性肾脏疾病在急性冠状动脉综合征的死亡率、血栓形成、出血性疾病和不良预后上是一个非常重要的风险因子^[7-8]。循环系统中的胱抑素 C 仅经肾小球滤过而被清除,是一种反映肾小球滤过率变化的内源性标志物,其血中浓度由肾小球滤过率决定,而不依赖任何外在因素,如性别、年龄、饮食,是一种反映肾小球滤过率变化的理想同源性标志物。在本研究中,已经将曾经做过透析或者有肾功能不全的患者排除在外,所以胱抑素 C 可以作为影响终点事件的单独因素。本研究中仅仅用单一的血清肌酐浓度来作为肾功能不全的判断是不合适的,特别是在肾功能有轻微损伤时,但是用于肾粗略的评估肾脏功能是可行的。

本研究比较几个不同标志物的预测效果,其中胱抑素 C 在对急性冠状动脉综合征患者的预后中,比超敏 C 反应蛋白更有效。如果仅仅用血清超敏 C 反应蛋白来评价,有可能会低估心血管疾病的风险。Keller 等^[9]在实验中也证实胱抑素 C 在心血管疾病的预后判断上比脑钠肽(BNP)更为有效。在本实验中,由于条件所限,并没有对患者 BNP 和尿微量清蛋白进行检测,这也是本实验的一个局限。从之前 ROC 曲线分析中可以看出空腹血糖也具有一定的诊断价值,但因为血糖的干扰因素太多,并没有把它列入进来,它只能具有辅助作用而不能作为一个单独的预测指标。近几年,大量资料显示超敏 C 反应蛋白是反映机体炎症的一个敏感而可靠、实用的生化指标,被认为是心血管疾病的独立的预测指标,在本研究中也清楚看到这一点,但是它无论是在诊断效率还是终点事件的预测

上都不如胱抑素 C。所以如果将胱抑素 C 作为心血管疾病相对独立的一个新的筛选指标,既不会遗漏高危人群,又可降低未来发生心血管事件的风险,对患者有更好的评估价值^[10]。

参考文献

[1] White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction[J]. Lancet, 2008,372(9638):570-584.

[2] Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes; the task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European society of cardiology[J]. Eur Heart J, 2007,28(13):1598-1660.

[3] Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis; from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction[J]. Clin Chem, 2008,54(1):24-38.

[4] Mielniczuk LM, Pfeiffer MA, Lewis EF, et al. Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome[J]. Am Heart J, 2008,155(4):725-731.

[5] Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined a consensus document of the joint European society of cardiology/american college of cardiology committee for the redefini-

tion of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2000,36(3):959-969.

[6] Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. A report of the American college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines(Writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction)[J]. J Am Coll Cardiol, 2004,44(3):671-719.

[7] 黄君富. 急性肾损伤早期实验诊断标志物[J]. 国际检验医学杂志, 2010,31(5):462-464.

[8] 侯振江,魏明竟. 胱抑素 C 及其检测方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2007,28(11):1013-1015.

[9] 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.

[10] 舒娟,傅春江. 血清胱抑素 C 与冠状动脉病变相关性研究[J]. 重庆医学, 2010,39(2):197-199.

(收稿日期:2011-01-18)

• 经验交流 •

麝香乌龙丸对兔膝关节炎关节软骨组织中 IL-1 β 及 TGF- β_1 水平的影响

韩秀玲,王志文,王建纲,李臣杰,丁春菊,徐涛
(华北煤炭医学院,河北唐山 063000)

摘要:目的 探讨麝香乌龙丸对关节软骨的修复和保护作用与调节白细胞介素 1 β (IL-1 β)及转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)水平的关系。**方法** 选用健康日本大耳白兔 30 只,随机分成 3 组,除正常组外,其余两组(造模组、麝香乌龙丸组)均采用 1.6%木瓜蛋白酶膝关节腔注射造模,于给药后第 4 周末处死全部动物,逐层打开膝关节肉眼观察局部组织、软骨、滑膜及关节液的情况;免疫组化法检测关节软骨中的 IL-1 β 、TGF- β_1 水平。**结果** 麝香乌龙丸组退变程度较造模组明显减轻;IL-1 β 在软骨中的表达低于造模组($P < 0.01$),TGF- β_1 的表达高于造模组($P < 0.01$)。**结论** 麝香乌龙丸可以抑制兔膝关节炎软骨中破坏性因子 IL-1 β 的表达,增加修复性因子 TGF- β_1 的水平,调节两者的平衡,提示该药对兔膝关节软骨具有修复与保护作用。

关键词:麝香乌龙丸; 关节炎,膝; 白细胞介素 1 β ; 转化生长因子 β_1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.08.041

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2011)08-0908-03

近年来,中医药在 OA 的治疗中取得了良好的疗效,结合日益发展的分子生物学技术,研究者发现某些中药能有效抑制炎症因子,促进抗炎因子的产生,特别是白细胞介素 1(IL-1)在骨关节炎发病中扮演着“始动因子”的角色,转化生长因子(TGF- β_1)是骨关节炎的另一个主要调控因子。本研究运用木瓜蛋白酶膝关节腔注射法造模,采用免疫组化法检测关节软骨中 IL-1 β 、TGF- β_1 的水平,探讨麝香乌龙丸是否存在通过调节 IL-1 β 、TGF- β_1 的平衡以实现减轻关节软骨损伤,促进软骨修复的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药物 麝香乌龙丸:华北煤炭医学院附属医院研制,由人工麝香、制川乌、地龙、全蝎、黑豆组成,批准文号为冀药制字 Z20051581。

1.1.2 实验动物 健康雄性日本大耳白兔 30 只由华北煤炭医学院实验动物中心提供,体质量(2.5 \pm 0.15)kg。于室温分笼饲养,按顿供给标准饲料,自由活动、饮水。

1.1.3 仪器及试剂 木瓜蛋白酶购自天津市诺奥科技发展有

限公司,活力 200 万单位/克;IL-1 β 免疫组化试剂盒均及 TGF- β_1 免疫组化试剂盒均由武汉博士德生物科技有限公司提供;石蜡组织切片机由天津天利航空机电有限公司提供;光学显微镜 BX50 型,由日本 OLYMPUS 公司提供。

1.2 方法

1.2.1 动物分组 健康雄性日本大耳白兔 30 只,适应性喂养 1 周后,将动物按体质量由小到大编号,查随机数字表将大耳白兔分为 3 组:正常组、造模组、麝香乌龙丸组,每组 10 只。

1.2.2 模型建立 参照日本研究者的兔膝关节腔内注入木瓜蛋白酶造成骨关节炎病变模型方法,用氯氨酮注射液肌肉注射(每公斤 10 毫克)将兔麻醉后,于膝关节处剔毛,碘伏消毒,将关节腔弯,经髌腱两侧进针,右膝关节腔内注射 1.6%木瓜蛋白酶生理盐水溶液 0.5 mL,隔 3 天注射 1 次,共注射 3 次。

1.2.3 给药 于造模完成后第 2 天开始给药。正常组不予任何处理;麝香乌龙丸组按成人每日每千克体质量用药量的 6 倍剂量作为大耳白兔每日每千克体质量的等效剂量,将麝香乌龙丸 0.6 g/kg 量溶于 10 mL 生理盐水中灌胃,每日 1 次;造模组灌入等量生理盐水,共灌胃 4 周。