

• 临床检验研究论著 •

超敏 C 反应蛋白用于不稳定型心绞痛住院患者风险分级的研究

万楠, 孟冬娅, 胡晓芳, 罗军, 王璐[△]
(沈阳军区总医院检验科, 辽宁沈阳 110016)

摘要:目的 研究在不稳定型心绞痛患者血清中超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)对住院期间不稳定型心绞痛患者的预后判断和风险分级的作用和意义。方法 选取 119 例诊断为不稳定型心绞痛的患者,并在入院治疗前检测血清中 hs-CRP,以 hs-CRP \geq 10 mg/L 分为两组,使用非配对 T 检验和 Fisher's 精确检验判断两组间的差异。结果 在 hs-CRP 水平较高的组 1 患者与组 2 相比,发生心肌梗死的比例为 29%和 8%;院内死亡为 6%和 0%;发生三支血管病变的比例为 63%和 20%;发生心血管事件的患者数量 71%和 24%。结论 hs-CRP 水平升高可以作为不稳定型心绞痛患者再发生院内心血管事件的一个预测指标。

关键词:心绞痛,不稳定型; C 反应蛋白质; 心血管疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.10.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)10-1221-02

The prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in-hospital patients with unstable angina

Wan Nan, Meng Dongya, Hu Xiaofang, Luo Ju, Wang Lu[△]

(Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Shenyang Military
Area Command, Shenyang, Liaoning 110016, China)

Abstract: **Objective** To assess prognostic significance of high-sensitivity C-reactive protein in patients with unstable angina. **Methods** 119 Patients who were included in the study had measurement of serum levels of hs-CRP. The patients were grouped into those with hs-CRP \geq 10mg/L as Group I and those with hs-CRP $<$ 10 mg/L as Group II. The unpaired t tests and Fisher's Exact Test were used to compare variables between the two groups. **Results** When compared with Group I, Group II patients had more myocardial infarction 29% vs 8%; in-hospital mortality 6% vs 0 and severe triple vessel disease 63% vs 20%, and a higher total number of events 71% vs 24%. **Conclusion** Raised admission hs-CRP level is predictive of increased in-hospital cardiac events in patients with unstable angina. Hs-CRP can be used to risk-stratify unstable angina patients.

Key words: angina, unstable; C-reactive protein; cardiovascular diseases

不稳定型心绞痛是急性冠脉综合征(ACS)中主要一种类型,发病原因是由于粥样硬化斑块破裂导致冠状动脉部分堵塞或痉挛引起心肌缺血。肌钙蛋白是对 ACS 风险分级的一个心肌损伤标志物,但对不稳定型心绞痛诊断的敏感度太低,在 50%的不稳定型心绞痛患者中只有 22%出现阳性^[1]。目前,除了心电图(敏感度较低),没有更好手段能够对无肌钙蛋白升高的不稳定型心绞痛患者进行风险的分。在许多城乡医院还没有心脏介入治疗手段,早期就需要将不稳定型心绞痛的患者进行风险分级,将高风险的患者及时送往上级医院进行冠脉造影或介入治疗,降低死亡的风险。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的升高与肌钙蛋白的水平升高是密切相关的,但是很多 hs-CRP 升高的患者中肌钙蛋白并没有升高,而且在心肌损伤中能引起 hs-CRP 升高的原因并不是完全清楚,可能与斑块的不稳定或肌钙蛋白释放的量在检测限以下有关^[2]。研究的目的是分析血清 hs-CRP 水平对住院期间不稳定型心绞痛患者的预后判断和风险分级的作用和意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有患者来源于 2012 年 1~8 月在沈阳军区总医院全军心血管研究所就诊并诊断为不稳定型心绞痛的患者,诊断标准参照 2002 年美国心脏病学院/美国心脏协会(ACC/AHA)诊断标准^[3]。不稳定心绞痛患者按照 hs-CRP \geq

10 mg/L(组 1)和小于 10 mg/L(组 2)分为两组。入组条件:ST 段压低或升高和/或 T 波倒置;在 24 h 内静息状态下出现胸痛,持续时间超过 20 min。排除标准:有炎症伴感染的疾病;癌症或者其他心脏疾病。

1.2 方法 所有患者入院前,空腹抽取静脉血立即送检,hs-CRP 检测采用胶乳免疫比浊法,试剂由日本积水医疗株式会社提供,严格按试剂盒说明书操作,线性范围为 0.1~420 mg/L,批内 CV $<$ 5.0%,仪器为日立 HITACHI 7600 全自动生化分析仪。心电图在 24、48 h 重复检测,所有患者都进行冠脉造影观察是否有冠状动脉疾病以及其他能引起不良后果的病变。住院期间发生的最主要心血管事件就是心绞痛的复发,复发的定义为在静息状态下出现缺血性胸痛,同时使用硝酸甘油,阿司匹林,倍他乐克或低分子量肝素治疗有效。死亡也是作为心血管事件之一,但排除其他原因引起。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件进行资料分析,连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用非配对 t 检验和 Fisher's 精确检验判断两组间的差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

48 例患者 hs-CRP \geq 10 mg/L,71 例患者的 hs-CRP $<$ 10 mg/L。基本临床资料见表 1。在基本资料特征上两组的患者差异无统计学意义($P > 0.05$)。从表 2 可以看到两组发生的

院内心血管事件。组 1 患者明显比组 2 有更多的心绞痛复发发生,差异有统计学意义($P<0.05$)。在组 1 中 14 例患者发生了非 ST 段抬高心肌梗,而组 2 中有 6 例患者为非 ST 段抬高心梗,差异有统计学意义($P<0.05$)。但是,在组 1 中只有 6% 患者发生院内死亡,与组 2 相比差异无统计学意义($P=0.06$)。另外通过冠脉造影发现,组 1 患者中有 30 例(63%)存在 3 支血管病变,而组 2 发生同样病变的只有 14 例(20%), $P<0.001$ 。

表 1 两组患者基本临床资料特点比较			
类别	组 1(n=48)	组 2(n=71)	P
年龄(岁)	61.1±8	63.1±10	0.25
男性[n(%)]	20(42)	33(46)	0.70
高血压[n(%)]	27(56)	38(54)	0.85
糖尿病[n(%)]	22(46)	31(44)	0.85
吸烟史[n(%)]	31(65)	35(49)	0.13
冠心病家族史[n(%)]	18(38)	24(34)	0.70
陈旧性心梗[n(%)]	3(6)	5(7)	1.0
hs-CRP 含量及中位数范围(mg/L)	16.3(10.0~77.9)	5.3(0.1~8.2)	—
—:无数据。			

表 2 两组发生院内心血管事件比较[n(%)]			
类别	组 1(n=48)	组 2(n=71)	P
心绞痛复发	27(56)	11(15)	<0.000 1
非 ST 段抬高心肌梗死	14(29)	6(8)	0.005
死亡	3(6)	0(0)	0.06
再发事件总数	34(71)	17(24)	<0.000 1

3 讨 论

目前,对于 hs-CRP 在 ACS 中对预后的判断有重要作用的观点还存在争论。血浆中 hs-CRP 是炎症的标志物,虽然主要产生于肝细胞,是对炎症因子刺激的一种反应,但是很多研究也表明 hs-CRP 可以由冠状动脉粥样硬化斑块产生^[4],在非 ST 段抬高和 ST 段抬高的 ACS 预后判断上可以作为一种独立的指标^[5-6]。但是另一方面,最近一个包括 1 210 例 ACS 患者的研究发现,在出院 1 个月后至 1 年的随访中,hs-CRP 并不能独立的对患者风险进行预测判断,尤其是对心肌梗死和不稳定心绞痛的患者^[7]。类似的观点也认为当患者正处于治疗阶段时候,hs-CRP 的水平高低可能对后期风险预测没有帮助作用^[8]。

研究显示在不稳定型心绞痛患者中随着 hs-CRP 水平的升高与患者再次发生心血管疾病密切相关。Liuzzo 等^[9]报道了在肌钙蛋白 T 正常而 CRP 升高的不稳定型心绞痛患者中,有着不良的预后,即有较高的心绞痛复发和心肌梗死的风险。在心肌梗死的溶栓治疗中,Morrow 等^[10]也明确肯定了 CRP 在肌钙蛋白 T 为阴性的 ACS 患者中与 14 d 病死率有相关性。

之前,发现 hs-CRP 在不稳定型心绞痛患者中是一个冠脉造影的重要指标。而现在发现包括非 ST 段抬高的 ACS 患者,水平升高的 hs-CRP 更是揭示了多条血管可能出现病变的

一种趋势,可以预示有更严重的狭窄,以及其他疾病的发生^[11]。研究也表明血清中更高浓度的 hs-CRP 则意味着更为严重的血管病变,因此 hs-CRP 的水平可以作为在院期间对心血管患者的风险评估^[12]。

hs-CRP 水平可以作为对不稳定型心绞痛患者的风险分级的一个有用的指标,早期检测可以更好的反映炎症的发展和状态,但更为有用的是在早于冠脉造影前就可以鉴别评价不稳定型心绞痛患者的风险,即是否需要进一步的进行介入手术治疗。因此在不稳定型心绞痛出现前进行 hs-CRP 的检测可以提供给临床更为有用的关键信息。

参考文献

[1] Blake GJ,Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2003,41(4 Suppl S):37S-42S.

[2] Hoffmeister HM, Ehlers R, Buttcher E, et al. Relationship between minor myocardial damage and inflammatory acute-phase reaction in acute coronary syndromes[J]. J Thromb Thrombolysis, 2003,15(1):33-39.

[3] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article:a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina)[J]. Circulation,2002,106(14):1893-1900.

[4] Inoue T,Kato T,Uchida T,et al. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting[J]. J Am Coll Cardiol,2005,46(2):239-245.

[5] Eggers KM,Lagerqvist B,Venge P,et al. Prognostic value of biomarkers during and after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. J Am Coll Cardiol,2009,54(4):357-364.

[6] Scirica BM,Cannon CP,Sabatine MS,et al. Concentrations of C-reactive protein and B-type natriuretic peptide 30 days after acute coronary syndromes independently predict hospitalization for heart failure and cardiovascular death[J]. Clin Chem, 2009, 55 (2):265-273.

[7] Bogaty P, Boyer L, Simard S, et al. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51 (24): 2339-2346.

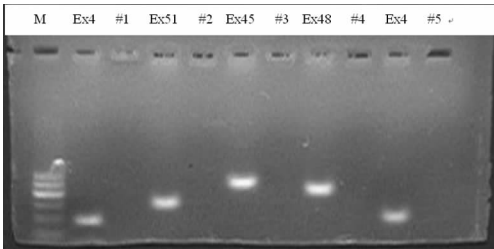
[8] Kennon S, Timmis A, Whitbourn R, et al. C reactive protein for risk stratification in acute coronary syndromes? Verdict:unproven [J]. Heart,2003,89(11):1288-1290.

[9] Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina[J]. N Engl J Med,1994,331(7):417-424.

[10] Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes;a TIMI 11A sub-study. thrombolysis in myocardial infarction(下转第 1224 页)

缺失。

表 1 5 例 DMD 患者外显子缺失分布				
病例序号	临床诊断	发病年龄	外显子	长度(bp)
# 1	DMD	5	4	191
# 2	DMD	11	51	388
# 3	DMD	9	45	546
# 4	DMD	4	48	506
# 5	DMD	8	4	191



M: 标记物, 100 bp ladder; Ex: exon。

图 1 5 例 DMD 患者外显子缺失单一引物确认电泳图

3 讨 论

1987 年由 Kunkel 克隆出 DMD/BMD 的致病基因——抗肌萎缩蛋白基因 (dystrophin gene)。Dystrophin 基因由 79 个外显子和 78 个内含子组成长约 213 Mb, cDNA 约 2 300 kb^[3]。迄今为止, 分子遗传学研究发现抗肌营养不良蛋白基因是人类分离到的最大的基因。正是由于此基因如此巨大, 才使其具有高度的突变率, 在多种突变中, 大多数为基因缺失, 约占 2/3, 缺失的基因主要分布在两个区域, 即中央缺失热区 (约占 70%) 和 5' 端缺失热区 (约占 20%)^[4]。作者研究分析临床诊断为 DMD/BMD 患者 11 例, 发现 5 例具有外显子基因缺失, 总基因突变检出率 45.5%, 其中 60% 在中央缺失区 (外显子 45、48、51), 40% 在 5' 端缺失热区 (外显子 4), 缺失分布基本符合上述病变特点。5 例外显子缺失患者临床诊断均为 DMD, 但临床表现不尽相同, 2 例 4 号外显子缺失临床症状较重: 走路呈现鸭步态, 患者会出现上楼困难、蹲下再起来困难, 腓肠肌肥大; 心电图检测呈肌源性损害; 血清酶学检测肌酸激酶 CK 明显升高。目前, 本病尚无根治办法, 新的治疗方法处于试验阶段, 如腺相关病毒为载体介导的小基因 (含肌萎缩蛋白编码中央重复区和羧端区约基因全长的 1/3) 转染治疗, 在 mdx 小鼠实验中取得良好治疗效果, 并已进入 I 期临床试验^[5]; 还有针对上调与 dystrophin 蛋白高度同源的 utrophinA 基因表达

的研究, 以替代 dystrophin 的部分功能^[6]。所以, 孕前遗传咨询、携带者的家谱分析, 通过检出致病基因携带者和鉴别妊娠携带者的胎儿性别及其基因型, 进行产前诊断是预防本病发生的重要措施。

分子生物学技术的快速发展使得 DMD/BMD 的基因诊断方法不断增加, 如从 PCR、限制性片段长度多态性 (RFLPs) 连锁分析检测已知的有限的缺失和突变, 到可检测微小突变的高灵敏度探针连接多重扩增 (MLPA) 技术^[7]、探索未知突变的比较基因组方法^[8]。以及检测 dystrophin mRNA 的反转录 PCR 和用抗 dystrophin-N、-C、-R 单克隆抗体进行免疫组化染色、免疫印迹检测 dystrophin 蛋白表达是否完整等, 对 DMD/BMD 的诊断更加准确和精确。相信, DMD/BMD 的基因更精细全面的诊断和基因治疗技术的不断成熟将会给 DMD/BMD 疾病患者的诊断和治疗带来新的福音。

参考文献

[1] 王维治, 罗祖明, 丁新生. 神经病学[M]. 4 版. 北京: 人民军医出版社, 2000: 291-294.

[2] 申本昌, 张成, 黄文, 等. 非缺失/重复型肌营养不良症患者的致病点突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(4): 392-396.

[3] Kenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, et al. DMDComplete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals[J]. Cell, 1987, 50(3): 509-517.

[4] 潘速跃, 张成, 盛文利, 等. 中国人抗肌营养不良蛋白基因缺失的分布特点[J]. 中华神经科杂志, 1999, 32(1): 22-24.

[5] Reay DP, Niizawa GA, Watchko JF, et al. Effect of NF-κB inhibition on AAV9 minidystrophin gene transfer to the mdx mouse [J]. Mol Med, 2012, 18(13): 466-476.

[6] Sonnemann KJ, Heun-Johnson H, Turner AJ, et al. Functional substitution by TAT-utrophin in dystrophin-deficient mice[J]. PLoS Med, 2009, 6(5): e1000083.

[7] Wang Q, Li LJ, Lin C, et al. Characteristics of dystrophin gene mutations among Chinese patients as revealed by multiplex ligation-dependent probe amplification[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2009, 13(1): 23-30.

[8] Hegde MR, Chin EL, Mulle JG, et al. Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene[J]. Hum Mutat, 2008, 29(9): 1091-1099.

(收稿日期: 2013-01-11)

(上接第 1222 页)

[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31(7): 1460-1465.

[11] 王莉, 张帆, 陈飞. 血清超敏 C 反应蛋白、血脂水平与颈动脉斑块和脑梗死的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(21): 2438-2439.

[12] 彭瑛, 邓剑, 邓正华, 等. 超敏 C 反应蛋白与冠心病相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(5): 456-457.

(收稿日期: 2013-01-18)