

医疗, 2017, 36(4): 9-11.

[14] ALEKSIC A Z, ALEKSIC Z P, MITOV V M, et al. Reliability of the thyroid stimulating hormone receptor antibodies level determination in diagnosing and prognosing of autoimmune hyperthyroidism[J]. Vojnosanitetski Pregled, 2009, 66(10): 779.

[15] 汪宁, 陈欢, 赵真真, 等. 甲状腺激素不敏感综合征合并自身免疫性甲状腺疾病 5 例报道并文献复习[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(2): 191-194.

(收稿日期: 2018-01-25 修回日期: 2018-04-04)

• 短篇论著 •

## 血清胱抑素 C、白细胞介素-6 及超敏 C 反应蛋白与慢性心力衰竭的相关性研究

王晶莹<sup>1</sup>, 刘 洋<sup>2△</sup>

(1. 吉林大学中日联谊医院检验科, 长春 130033; 2. 吉林大学第二临床医学院放射线科, 长春 130033)

**摘要:**目的 探讨慢性心力衰竭患者的血清胱抑素 C(CysC)、白细胞介素-6(IL-6)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平变化及其相关性。方法 选取吉林大学中日联谊医院接诊慢性心力衰竭患者 124 例为慢性心力衰竭组, 根据基础病将其分为高血压性心脏病组 27 例, 扩心病组 65 例, 瓣膜病组 8 例, 扩张型心肌病组 24 例; 根据纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级, 其中 II 级 31 例, III 级 42 例, IV 级 51 例。另从同期健康人群中选取 60 例作为对照组。取入组对象空腹静脉血, 采用免疫比浊法测定 CysC 水平, 双抗体夹心法原理测定 IL-6 水平, 免疫散射比浊法测定 hs-CRP 水平, 对比各组血清指标测试结果。结果 慢性心力衰竭组 CysC、IL-6 及 hs-CRP 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。高血压性心脏病组、扩心病组、瓣膜病组及扩张型心肌病组 CysC、IL-6 及 hs-CRP 水平测定结果比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。根据心功能分级分组, II、III、IV 级 3 组 CysC、IL-6 及 hs-CRP 水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。3 项指标联合筛查作为诊断界限值, 灵敏度为 95.97%, 特异度为 83.87%。结论 在慢性心力衰竭患者中, CysC、IL-6 及 hs-CRP 均表现为明显升高, 且与心功能呈现为显著相关, 可用于慢性心力衰竭的早期诊断。

**关键词:**慢性心力衰竭; 胱抑素; 白细胞介素-6; 超敏 C 反应蛋白

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.12.038

**中图法分类号:**R446.11; R541.6

**文章编号:**1673-4130(2018)12-1530-04

**文献标识码:**B

慢性心力衰竭是绝大多数心血管疾病发生发展的最终归属, 以及最主要的致病原因, 其具有患病率高、致死率高的特点, 并且已经发展成为全球性的公共卫生问题。欧洲心脏病学会对 51 个国家进行统计分析发现, 10 亿人口中, 约有 1 500 万例慢性心力衰竭患者, 并且在普通的人群中, 有 2%~3% 患有心力衰竭, 而年龄在 70~80 岁的老年群体中, 其发病率可达到 10%~20%<sup>[1]</sup>。随着我国人口老龄化形势的日益严峻, 以及医疗技术发展下心血管疾病患者生存时间的延长, 慢性心力衰竭的发病率也逐年递增。尽管在慢性心力衰竭的诊治方面都取得较大的进展, 但临床远期预后效果不甚理想。患者因病入院后, 通常在 3 个月时间内, 约有 25% 的患者会再次因慢性心力衰竭入院治疗或者死亡<sup>[2]</sup>。在面对庞大的慢性心力衰竭患者时, 如何才能更加准确地掌握患者的心功能状态, 精确评估, 实现早期干预, 改善慢性心力衰竭发

生发展, 成为当前临床研究的重点。本研究拟对血清胱抑素 C(CysC)、白细胞介素-6(IL-6)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)3 项指标与慢性心力衰竭的相关性进行探讨, 观测其变化规律, 以期为慢性心力衰竭的诊断、预后判断提供客观的参考依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究病例均来自吉林大学中日联谊医院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月接诊的慢性心力衰竭住院患者。(1)纳入标准: 根据 Framingham 诊断标准进行确诊; 根据纽约心脏病学会(NYHA)心功能评分标准进行分级, 均为 II~IV 级; 基础病为高血压性心脏病、扩张型心脏病、瓣膜病及扩心病; 了解并自愿参与本研究, 且签订知情同意书。(2)排除标准: 在 6 个月内发病的急性心肌梗死患者; 患有恶性肿瘤, 严重肝肾功能障碍, 血液系统疾病及免疫系统疾病的患者; 入院之后存在血流动力学变化的恶性心

△ 通信作者, E-mail: 1303334113@qq.com.

律失常患者;患有自身免疫性疾病;处于特殊时期,如妊娠期;患有显著性肾脏或者肝脏原发疾病;精神异常;认知功能障碍等。根据上述标准本研究共纳入慢性心力衰竭患者 124 例为慢性心力衰竭组,其中女 43 例,男 81 例,平均年龄(62.17±10.54)岁。根据基础病将其分为高血压性心脏病组 27 例,扩心病组 65 例,瓣膜病组 8 例,扩张型心肌病组 24 例;根据 NYHA 心功能分级,其中Ⅱ级 31 例,Ⅲ级 42 例,Ⅳ级 51 例。另从同期健康体检人群中选取 60 例健康志愿者为对照组,其中女 21 例,男 39 例,平均年龄(62.40±12.08)岁。

**1.2 方法** 所有入组对象在正常饮食后,隔夜禁食 12 h 以上,次日清晨空腹状态下,各取肘静脉血 6 mL 将其分别置于 3 只试管内,分别标注为 1、2、3 号,其中 1 号试管运用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司,型号 AU5821),采用免疫比浊法测定 CysC 水平;2 号试管行离心处理,3 000 r/min 持续 5 min,取血清,运用全自动生化免疫分析仪(美国 AWARENESS)及其配套试剂盒,采用双抗体夹心法原理测定 IL-6 水平;3 号试管则向其中注入 40 μL 抑肽酶塑料管以及 30 μL 10% 乙二胺四乙酸二钠(EDTA-Na<sub>2</sub>)将其充分混合,并运用美国贝克曼公司的 Array360 System,采用免疫散射比浊法行 hs-CRP 测定。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 慢性心力衰竭组与对照组 CysC、IL-6 及 hs-CRP 结果** 慢性心力衰竭组 CysC、IL-6 及 hs-CRP 水平与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

**表 1 慢性心力衰竭组与对照组 CysC、IL-6 及 hs-CRP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	CysC(mg/L)	IL-6(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
慢性心力衰竭组	124	1.64±0.61	10.36±4.24	8.67±5.33
对照组	60	0.82±0.46	4.25±1.50	2.88±1.73
<i>t</i>		9.217	10.826	8.198
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

**2.2 不同基础病慢性心力衰竭组 CysC、IL-6 及 hs-CRP 结果** 高血压性心脏病组、扩心病组、瓣膜病组及扩张型心肌病组患者 CysC、IL-6 及 hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

**2.3 心功能分级慢性心力衰竭组 CysC、IL-6 及 hs-CRP 结果** 根据心功能分级结果显示,3 组心力衰竭

患者,CysC、IL-6 及 hs-CRP 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

**表 2 不同基础慢性心力衰竭组 CysC、IL-6 及 hs-CRP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	CysC(mg/L)	IL-6(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
扩张型心肌病组	24	1.60±0.52	10.44±4.77	8.70±5.14
高血压性心脏病组	27	1.56±0.51	9.86±3.98	8.52±5.21
扩心病组	65	1.65±0.58	9.90±4.03	8.60±5.08
瓣膜病组	8	1.74±0.62	11.31±5.24	8.88±5.51
<i>F</i>		0.882	0.600	0.553
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05

**2.4 各项指标独立检测及联合检测慢性心力衰竭的灵敏度、特异度** 在慢性心力衰竭筛查中,3 项指标联合筛查作为诊断界限值,其灵敏度与特异度均达到最高,分别为 95.97%、83.87%,较之以 CysC > 1.03 mg/L 为诊断界限值,以 IL-6 ≤ 3.9 pg/mL 或者 IL-6 ≥ 1 000 pg/mL 为诊断界限值,hs-CRP ≤ 0.1 mg/mL 或者 hs-CRP ≥ 100 mg/mL 为诊断界限值,其灵敏度和特异度均更高,见表 4。

**表 3 心功能分级慢性心力衰竭组 CysC、IL-6 及 hs-CRP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	CysC(mg/L)	IL-6(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
Ⅱ级	31	1.31±0.43	6.93±2.57	4.84±2.04
Ⅲ级	42	1.65±0.63	10.62±4.06	7.91±3.25
Ⅳ级	51	1.90±0.65	12.95±5.32	11.01±4.94
<i>F</i>		6.872	7.164	8.044
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

**表 4 CysC、IL-6、hs-CRP 及联合检测慢性心力衰竭的灵敏度、特异度(%)**

检测方法	灵敏度	特异度
CysC	70.97	82.26
IL-6	53.23	79.84
hs-CRP	33.87	76.61
联合筛查	95.97	83.87

**3 讨 论**

慢性心力衰竭主要是因各种功能性或者心脏结构所导致的射血能力损伤和(或)心室充盈的临床综合征,是一种严重影响人类健康的疾病。根据我国 2015 年心血管报道显示,心力衰竭的发病率较之往年有明显增长,且现阶段尽管已经掌握心力衰竭治疗技术,并逐渐实现从机械对心脏功能运动能力逐渐发展为对心力衰竭根本原因的消除上,但就当前的实际情况来看,其预后效果并不理想<sup>[3]</sup>。长时间来,在心力衰竭的诊断中,氨基末端 B 型脑肽钠前体以及脑肽钠均被视为是非常重要的指标<sup>[4]</sup>。伴随着心力衰竭病

情的加重,氨基末端 B 型脑肽钠前体与脑肽钠的水平会表现为非常明显的上升趋势,同时随着左心室扩大程度的逐步增加,氨基末端 B 型脑肽钠前体以及脑肽钠通常表现为非常明显的上升趋势,这一特点充分说明了,在心力衰竭心功能状况评估以及预后中,氨基末端 B 型脑肽钠前体以及脑肽钠具有重要的意义,但却没有早期的诊断价值<sup>[5]</sup>。

CysC 是一种非糖基碱性蛋白,是存在于各种动植物和原虫体液中的半胱氨酸蛋白酶抑制剂。从生理条件来说,CysC 的主要功能是调节细胞中蛋白质代谢,同时参与各种炎症反应,可有效刺激中性粒细胞,促使其对炎症介质进行影响和发挥趋化作用。近年来,经过大量的临床研究证实,血清 CysC 是一个非常重要的肾功能检测标记物,并且其在肾功能检测中,能更好地体现肾小球滤过率情况<sup>[6]</sup>。最新的研究成果表明,在心血管疾病的发生、发展中,血清 CysC 与之表现为密切相关<sup>[7]</sup>。但关于血清 CysC 与心力衰竭之间的相关性仍然存在一定的争议。有研究结果表明,借助炎症反应参与心力衰竭发生、发展的观点,目前并无有力的证据,并且炎症反应并未参与到心力衰竭、血清 CysC 之间的联系<sup>[8]</sup>。即便是存在这种疑惑,欧洲心脏病学会仍然将血清 CysC 作为心力衰竭预后评价的重要指标。但也有研究者通过对急性心力衰竭患者血清 CysC 水平进行检测,并根据表达水平进行分组,通过为期 12 个月的跟踪随访发现,伴随着血清 CysC 水平的递增,患者的病死率不断增加,故其认为该指标可作为急性心力衰竭后 1 年的全因死亡预测因子<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,慢性心力衰竭组患者的血清 CysC 水平显著高于对照组,同时心功能分组结果显示,随着心功能分级的递增,血清 CysC 表现为显著上升,表明在慢性心力衰竭患者的早期诊断中,血清 CysC 可用于对其病情程度判定的重要指标。但基础病分组血清 CysC 对比结果显示,各组血清 CysC 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明血清 CysC 无法用于慢性心力衰竭疾病类型的分析,当然也可能与本研究样本量较少有关。

IL-6 主要来源于活化的单核巨噬细胞。在出现慢性心力衰竭时,IL-6 等细胞因子就会出现非常明显的分泌和合成增多,且其还能与特异性受体相结合,通过旁分泌或者自分泌的方式来实现对局部心血管组织负面生物学效应影响。IL-6 除了是心力衰竭的伴随特征之外,其在心力衰竭发生、发展中同样发挥重要作用<sup>[10]</sup>。在不同阶段,IL-6 均会对心肌细胞生物学功能造成不同程度的干扰,从而促使心肌细胞的收缩因此受到影响,使得细胞快速凋亡,从而引起心肌细胞肥大,心室重构,并最终导致心力衰竭。有研究表明,在心力衰竭患者血清中,IL-6 表现为非常明

显的上升,且随着心力衰竭病情的递增,表达也随之增加<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,慢性心力衰竭组患者的 IL-6 水平显著高于对照组,同时心功能分组结果显示,随着心功能分级的递增,IL-6 表现为显著上升( $P < 0.05$ ),表明在慢性心力衰竭患者的早期诊断中,IL-6 是对病情程度判定的重要指标。但基础病各组 IL-6 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明 IL-6 无法用于慢性心力衰竭疾病类型的分析,当然也可能与本研究样本量较少有关。

hs-CRP 主要是由细胞因子介导肝脏出现,美国心脏协会及疾病控制与预防中心在对 CRP 指南的制定中认为,hs-CRP 可用于对未确定心血管并发症的预测<sup>[12]</sup>。根据相关研究发现,慢性心力衰竭患者的 CRP 表达与再住院率、NYHA 分级及病死率等各项指标均存在密切关系,故可将其视为心功能监测的独立指标<sup>[13]</sup>。ZAMORA 等<sup>[14]</sup>研究发现,慢性心力衰竭患者血清 CRP 水平显著增加,其与心功能受损程度呈正相关。本研究结果显示,慢性心力衰竭组患者的 hs-CRP 水平显著高于对照组,同时心功能分组结果显示,随着心功能分级的递增,hs-CRP 表现为显著上升( $P < 0.05$ ),表明在慢性心力衰竭患者的早期诊断中,hs-CRP 可用于对其病情程度判定的重要指标。但基础病分组 hs-CRP 对比结果显示,各组 hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明 hs-CRP 无法用于慢性心力衰竭疾病类型的分析,当然也可能与本研究样本量较少有关。

另通过对 3 项指标诊断与联合筛查的诊断价值进行评估,结果显示,3 项指标联合筛查作为诊断界限值,其灵敏度与特异度均达到最高,分别为 95.97%、83.87%,较之以 CysC、IL-6、hs-CRP 单独筛查,灵敏度和特异度更高,进一步证实 3 项指标联合运用的诊断价值。

综上所述,在慢性心力衰竭患者的早期诊断中,血清 CysC、IL-6、hs-CRP 均可作为重要的诊断指标,同时,还可用于对慢性心力衰竭患者心功能受损程度的分级判断,但无法用于对疾病类型的判断。

## 参考文献

- [1] 孟小荣. 脑自然肽氨基末端前体蛋白与超敏 C 反应蛋白在慢性心力衰竭患者病情分级中的应用价值[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(10): 783-784.
- [2] 朱丽敏. 血清肌钙蛋白 T、心肌酶及白介素-6 联合检测对慢性心力衰竭患者的作用分析[J]. 中国医药科学, 2016, 15(15): 149-151.
- [3] 郝艳敏, 滑俊峰, 王宇彤, 等. rhBNP 对慢性心力衰竭患者血清 NT-proBNP 及 IL-6 水平的影响[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(7): 888-890.
- [4] 王京, 张金, 冉高燕. 参附注射液治疗慢(下转第 1536 页)

- states[J]. *Adv Anat Pathol*, 2009, 16(6):392-404.
- [13] SHIMAN M, MARCHIONE R, RICOTTI C, et al. CD4<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> hematodermic neoplasm (plasmacytoid dendritic cell tumor) [J]. *Dermatol Online J*, 2008, 14(11):5.
- [14] HAMADANI M, MAGRO C M, PORCU P. CD4<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> haematodermic tumour (plasmacytoid dendritic cell neoplasm) [J]. *Br J Haematol*, 2008, 140(2):122.
- [15] FEUILLARD J, JACOB M C, VALENSI F, et al. Clinical and biologic features of CD4(+)CD56(+) malignancies [J]. *Blood*, 2002, 99(5):1556-1563.
- [16] LEROUX D, MUGNERET F, CALLANAN M, et al. CD4(+), CD56(+) DC2 acute leukemia is characterized by recurrent clonal chromosomal changes affecting 6 major targets: a study of 21 cases by the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique [J]. *Blood*, 2002, 99(11):4154-4159.
- [17] COTA C, VALE E, VIANA I, et al. Cutaneous manifestations of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm-morphologic and phenotypic variability in a series of 33 patients [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(1):75-87.
- [18] WANG F R, XU L P. Diagnostic and therapeutic advances in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2016, 37(1):75-78.
- [19] BORCHIELLINI D, GHIBAUDO N, MOUNIER N, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a report of four cases and review of the literature [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(9):1176-1181.
- [20] DALLE S, BEYLOT-BARRY M, BAGOT M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice? [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162(1):74-79.
- [21] REIMER P, RÜDIGER T, KRAEMER D, et al. What is CD4<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> malignancy and how should it be treated? [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32(7):637-646.
- [22] MARAFIOTI T, PATERSON J C, BALLABIO E, et al. Novel markers of normal and neoplastic human plasmacytoid dendritic cells [J]. *Blood*, 2008, 111(7):3778-3792.
- [23] BEKKENK M W, JANSEN P M, MEIJER C J, et al. CD56<sup>+</sup> hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(7):1097-1108.
- [24] JEGALIAN A G, FACCHETTI F, JAFFE E S. Plasmacytoid dendritic cells physiologic roles and pathologic states [J]. *Adv Anat Pathol*, 2009, 16(6):392-404.
- [25] ROSSI J G, FELICE M S, BERNASCONI A R, et al. Acute leukemia of dendritic cell lineage in childhood: incidence, biological characteristics and outcome [J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(4):715-725.
- [26] FALCÃO R P, GARCIA A B, MARQUES M G, et al. Blastic CD4 NK cell leukemia/lymphoma: a distinct clinical entity [J]. *Leuk Res*, 2002, 26(9):803-807.

(收稿日期:2017-12-01 修回日期:2018-02-02)

(上接第 1532 页)

- 性心力衰竭疗效及对血清高敏 C 反应蛋白、白介素-6 水平的影响 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2015, 16(4):10-11.
- [5] 尹杰. 血清胱抑素 C 水平对慢性心力衰竭患者近期预后的临床研究 [J]. *检验医学与临床*, 2015, 15(13):1848-1849.
- [6] 王黛, 张雪娥, 李亚楠, 等. 血清胱抑素 C 与慢性心力衰竭的相关性研究 [J]. *临床医药实践*, 2015, 41(4):251-254.
- [7] DU J B, DA C H, ZHAO Y, et al. The role of brain natriuretic peptide and serum triiodothyronine in the diagnosis and prognosis of chronic heart failure [J]. *Acta Cardiol*, 2012, 67(3):291-296.
- [8] ZUBIN MASLOV P, BRESKOVIC T, SHOEMAKER J K, et al. Firing patterns of muscle sympathetic neurons during short-term use of continuous positive airway pressure in healthy subjects and in chronic heart failure patients [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 187(2):149-156.
- [9] 文海英, 曾盛芝, 雷红, 等. NT-proBNP, cTnI, hs-CRP 在慢性心力衰竭患者中的检测及临床意义 [J]. *海南医学院学报*, 2014, 19(10):1340-1342.
- [10] 任明霞, 张茂洪. 慢性心力衰竭患者血浆超敏 C 反应蛋白和 N 末端脑钠肽原水平变化及意义 [J]. *湖北医药学院学报*, 2011, 29(5):529-530.
- [11] 吕文涛, 马华瑜, 张建轩, 等. 老年慢性心力衰竭患者患者血浆 TNF- $\alpha$  和超敏 C-反应蛋白的检测及意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(1):83-85.
- [12] TOUSOULIS D, MICHALEA S, SIASOS G, et al. Cystatin-C serum levels and vascular function in heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(3):542-544.
- [13] DANDANA A, GAMMOUDI I, CHALGHOUM A, et al. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease in patients without chronic kidney disease [J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28(3):191-197.
- [14] ZAMORA E, LUP? N J, DE ANTONIO M, et al. Long-term prognostic value for patients with chronic heart failure of estimated glomerular filtration rate calculated with the new CKD-EPI equations containing cystatin C [J]. *Clin Chem*, 2014, 60(3):481-489.

(收稿日期:2018-01-17 修回日期:2018-03-27)