

急性冠状动脉综合征患者 CysC、hs-CRP 及 Mb 水平及相关性研究*

罗厚龙, 刘行超[△], 谭秋培, 农 妍, 曾桂芬, 胡松林(中国人民解放军第一八一医院检验科, 广西桂林 541002)

【摘要】 目的 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者胱抑素 C(CysC)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及肌红蛋白(Mb)之间的相关性及其临床应用价值。**方法** 选择该院冠心病患者 97 例, 健康对照组 39 例, 检测血清 CysC、hs-CRP 及 Mb 水平。同时检测心肌损伤标志物肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶 MB 亚型(CK-MB)。统计学分析采用 *t* 检验、ANOVA 方差分析、Mann-Whitney *U* 检验及 Spearman 相关分析。**结果** ACS 组 CysC、hs-CRP 及 Mb 水平显著高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。CysC 与 hs-CRP 及 Mb 呈正相关($r = 0.332, 0.399, P < 0.05$), 且与病变程度呈正相关($r = 0.512, P < 0.05$)。Mb 与 CK-MB、cTnI、hs-CRP 及 CysC 呈正相关($r = 0.538, 0.538, 0.474, 0.399, P < 0.05$), 且与病变程度呈正相关($r = 0.685, P < 0.05$)。**结论** CysC 与 hs-CRP 呈正相关, 且均与病变程度呈正相关。Mb 与炎症标志物 hs-CRP 及 CysC 呈正相关, 表明炎症反应和心肌损伤存在密切关系。对于 ACS 患者, hs-CRP 与 CysC 与冠状动脉损伤呈正相关, Mb 与心肌损伤呈正相关, 其均是良好的临床预后指标。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 胱抑素 C; 超敏 C 反应蛋白; 肌红蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.002 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)09-1156-02

The level and correlationship of serum cystatin C, high-sensitive C-reactive protein and Myoglobin in acute coronary syndrome patients* LUO Hou-long, LIU Xing-chao[△], TAN Qiu-pei, NONG Yan, ZENG Gui-fen, HU Song-lin (Department of Clinical Laboratory, the 181st Hospital of PLA, Guilin, Guangxi 541002, China)

【Abstract】 Objective To study the correlationship among cystatin C(CysC), high-sensitive C-reactive protein(hs-CRP) and myoglobin(Mb) level of acute coronary syndrome(ACS) patients and evaluate their relationship and diagnostic values. **Methods** This study that was case control study enrolled 97 coronary heart disease(CHD) patients and 39 health controls. Serum CysC, hs-CRP and Mb were tested. The sample was also tested myocardial injury markers such as troponin I(cTnI), creatin kinase MB(CK-MB). Student *t* test, one-way ANOVA, Mann-Whitney *U* test and Spearman test were used as statistical methods. **Results** The CysC, hs-CRP and Mb of ACS group were higher than healthy control group, the difference were statistical significant($P < 0.05$). After correlation with clinical date, the CysC was positive correlated to hs-CRP and Mb($r = 0.332, 0.399, P < 0.05$) and severity of coronary artery lesion($r = 0.512, P < 0.05$). Mb was positive correlated to CK-MB, cTnI, hs-CRP, CysC($r = 0.538, 0.538, 0.474, 0.399, P < 0.05$) and severity of coronary artery lesion($r = 0.685, P < 0.05$). **Conclusion** CysC is positive correlated to hs-CRP and severity of coronary artery lesion. Mb is positive correlated to inflammatory markers such as hs-CRP and CysC. It shows that there is a close relationship between inflammation and myocardial injury. Hs-CRP and CysC are positive correlated to coronary artery lesions, and Mb is positive correlated to myocardial injury, they are all good prognostic indices for acute coronary syndrome patients.

【Key words】 acute coronary syndrome; cystatin C; hyper-sensitive C-reactive protein; myoglobin

急性冠状动脉综合征(ACS)是指在冠状动脉粥样硬化的基础上斑块破裂、血管内表面破损或裂纹, 从而引起不全或完全阻塞性血栓急性病变。肌红蛋白(Mb)是公认的心肌损伤标志物, 它与急性心肌梗死面积、心肌再梗死及溶栓治疗法成功与否相关^[1]。胱抑素 C(CysC)作为新近发现的炎症标志物, 被认为参与冠状动脉粥样斑块的形成, 与临床预后相关^[2]; 而超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是公认的炎症标志物, 它与冠心病的发生、发展及预后都有显著相关性^[3-4]。但是, 两种炎症标志物的相关性未见明确的报道。另外, 炎症反应促进粥样斑块的形成导致心肌损伤, 而 Mb 作为心肌损伤早期指标, 与 CysC、hs-CRP 之间是否存在关系, 尚需进一步的研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 冠心病组: 收集 2014 年 1~12 月入住本院的冠心病患者 97 例, 排除先天性心脏病、心肌病及瓣膜病, 其中男 64 例, 女 33 例, 年龄 32~87 岁。包括急性心肌梗死(AMI)组 51 例, 不稳定性心绞痛(UA)组 22 例, 稳定性心绞痛(SAP)组 24 例。健康对照组: 为同期本院健康管理中心健康查体者 39 例, 其中男 23 例, 女 16 例, 年龄 28~70 岁, 年龄、性别与冠心病组相匹配。所有对象均排除脑血管病、肝肾疾病、周围血管病、痛风、糖尿病以及无急慢性感染、手术、创伤及恶性肿瘤病史。

1.2 仪器与试剂 血清 Mb、肌钙蛋白 I(cTnI)和肌酸激酶

* 基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)子课题资助项目(2011AA02A111)。

作者简介: 罗厚龙, 男, 技师, 本科, 主要从事临床检验诊断研究。 [△] 通讯作者, E-mail: Lxch555@163.com。

MB 亚型(CK-MB)检测采用北京九强公司 Mb 检测试剂盒、cTnI 检测试剂盒和 CK-MB 检测试剂盒,日本 Hitachi 7180 生化分析仪检测。CysC 检测采用浙江夸克公司 CysC 检测试剂盒,日本 Hitachi 7180 生化分析仪检测。hs-CRP 的检测采用韩国 i-CHAME 全自动酶免分析仪及配套试剂。

1.3 方法 使用生化专用真空采血管,采集各组患者静脉血 3~5 mL,置室温自然凝集,4 000 r/min 离心 10 min 后立即检测。未能及时检测的样本吸取上层血清于-20 ℃保存,并在 24 h 内检测完毕。

表 1 各组血清 CysC、hs-CRP 及 Mb 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CK-MB(U/L)	cTnI(ng/L)	Mb(mg/L)	CysC(mg/L)	CRP(mg/L)
AMI 组	51	48.14±50.92* $\blacktriangle$	4.81±9.05* $\triangle$ $\blacktriangle$	262.50±289.43* $\triangle$ $\blacktriangle$	1.20±0.43* $\triangle$	19.74±39.17* $\triangle$
UA 组	22	16.18±4.64	0.31±0.29*	67.50±46.16*	1.03±0.48*	7.70±8.83* $\triangle$
SAP 组	24	15.71±3.70	0.38±0.36*	52.55±19.86	0.97±0.32	1.97±1.96*
健康对照组	39	15.51±3.89	0.16±0.20	43.86±11.36	0.84±0.12	0.88±0.94

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与 SAP 组比较, $\triangle P<0.05$;与 UA 组比较, $\blacktriangle P<0.05$ 。

2.2 CysC、hs-CRP 及 Mb 对 ACS 诊断效果评价 将 AMI 组和 UA 组合并为 ACS 组(试验组),SAP 组和健康对照组合并为新的对照组,应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行分析。hs-CRP 曲线下面积(AUC)为 0.904,高于 Mb 的 0.845、CysC 的 0.748,各指标诊断 ACS 的灵敏度、特异度、阴性预测值及阳性预测值,见表 2。

表 2 血清 CysC、hs-CRP 及 Mb 对 ACS 诊断效果

项目	AUC	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
CysC	0.748	0.793	0.654	0.630	0.810
hs-CRP	0.904	0.877	0.775	0.781	0.873
Mb	0.845	0.923	0.702	0.658	0.936

2.3 ACS 患者各项临床指标的相关性 ACS 患者 Mb 与心肌损伤标志物 CK-MB、cTnI 呈正相关($r=0.538,0.538,P<0.05$),与炎性标志物 hs-CRP、CysC 呈正相关($r=0.474,0.399,P<0.05$),且与病变程度呈正相关($r=0.685,P<0.05$)。CysC 与 hs-CRP 呈正相关($r=0.332,P<0.05$),两者均与病变程度呈正相关($r=0.512,0.737,P<0.05$)。

3 讨论

越来越多的证据表明,动脉粥样硬化不仅仅是脂质沉积病,还是 1 种炎性免疫性疾病,贯穿于动脉硬化发展的整个过程,是动脉硬化发生、发展的中心环节。hs-CRP 和 CysC 作为炎性标志物,与冠心病的发生及预后显著相关^[5-6]。Mb 是 1 种含铁卟啉的血红蛋白,相对分子质量较小,仅 17.8×10^3 ,存在于心脏和骨骼肌中,位于细胞质内,故心肌损伤后可直接入血。发病后在血液中迅速升高,6~12 h 其水平达到峰值,24~36 h 后恢复至正常水平。炎性反应引起冠状动脉粥样硬化形成,粥样斑块破裂,血管内表面破损或裂纹,从而引起阻塞性血栓,导致心肌细胞缺氧、损伤及坏死。本研究证实 ACS 患者血液循环 Mb 升高与炎性介质 hs-CRP 和 CysC 呈正相关。

本研究结果显示,血清 CysC、hs-CRP 及 Mb 随着病情的加重水平依次升高,AMI 组血清 CysC、hs-CRP 及 Mb 显著高于 SAP 组和健康对照组,Mb 水平显著高于 UA 组,UA 组血清 CysC、hs-CRP 及 Mb 显著高于健康对照组,hs-CRP 显著高

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计学分析。正态分布资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态分布数据则采用中位数(四分位数)表示,方差齐时采用 ANOVA 方差分析,方差不齐时采用秩和检验;采用 Spearman 相关分析心肌损伤标志物之间的相关性;并用受试者操作特征(ROC)曲线评价各指标对 ACS 诊断效果。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CysC、hs-CRP 及 Mb 检测结果 各组血清 CysC、hs-CRP 及 Mb 水平比较,见表 1。

于 SAP 组。ACS 患者 Mb 水平与心肌损伤标志物 CK-MB、cTnI 呈正相关,与炎性标志物 hs-CRP、CysC 呈正相关,炎性反应引起冠状动脉粥样硬化形成,进一步导致心肌细胞缺氧、损伤及坏死,引起 Mb 的不断释放。Mb 还与病变程度呈正相关。hs-CRP 与 CysC 呈正相关,且与病变程度呈正相关。目前国内外多数学者研究认为 CysC 水平与冠心病的严重程度呈正相关^[7-8],也有部分学者认为 CysC 水平与冠心病的严重程度呈负相关^[9-10]。本研究认为 CysC 水平与病变程度呈正相关。综合上述相关研究结果,CysC 水平与冠心病相互矛盾,可能由于研究对象的异质性不同,因此,有待于进一步的研究探讨。

本文通过引入 ROC 曲线来比较血清 CysC、hs-CRP 及 Mb 3 者对 ACS 早期诊断的价值,发现 3 者对 ACS 早期诊断均有较大价值,其中 hs-CRP 的诊断价值最大。如果联合检测血清 CysC、hs-CRP 及 Mb,将会大大提高对 ACS 的诊断,特别是其阴性结果对排除 ACS 有相当大的作用。

综上所述,ACS 患者血清 CysC、hs-CRP 及 Mb 水平随着病情的加重依次升高,且对 ACS 患者的诊断具有较大作用,联合检测将大大提高其诊断效果。ACS 患者 Mb 水平与炎性标志物 hs-CRP 和 CysC 呈正相关,提示炎性反应与心肌损伤存在密切关系。hs-CRP 和 CysC 水平与 ACS 患者病变程度呈正相关,也有学者认为 CysC 水平与冠心病的病变程度呈负相关,因此,有待于进一步的研究探讨。CysC、hs-CRP 及 Mb 都是很好的心脏标志物,可以预测心脏病变程度,具有重要的临床应用价值。

参考文献

[1] Nigam PK. Biochemical markers of myocardial injury[J]. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2007, 22 (1): 10-17.

[2] Simona F, Giuseppe M, Elia MB, et al. Prognostic value of cystatin C in acute coronary syndromes: enhancer of atherosclerosis and promising therapeutic target [J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(9): 1397-1404. (下转第 1160 页)

为 1.67 mg/L, Scr 最佳截断值为 130.50 $\mu\text{mol/L}$, 两者对诊断老年性 AKI 的有效性和特异性差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而灵敏度差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CysC 在老年性 AKI 1、2 期的灵敏度明显优于 Scr ($P < 0.05$), 而老年性 AKI 3 期两者的灵敏度差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示在老年性 AKI 早期诊断上, CysC 的灵敏度明显优于 Scr, CysC 对评价老年性 AKI 早期肾功能变化具有重要价值。

对于老年性 AKI 患者, 能够在早期诊断、有效预防和积极干预, 可以大大降低 AKI 的危害程度, 减少和预防并发症的发生, 改善患者生存质量和预后, 同时会大大降低医疗成本和医疗负担。本研究提示 CysC 比传统的 Scr 对老年性 AKI 的早期诊断具有更好的灵敏度, 可以作为评估老年性 AKI 患者 GFR 的内源性标志物, 对老年性 AKI 患者的早期诊断具有重要价值。

参考文献

- [1] 柯振符. 血清肌酐、胱抑素-C、尿素氮及尿 β_2 -微球蛋白检测在 2 型糖尿病早期肾损伤中的价值[J]. 中国医药导报, 2013, 10(22): 94-96.
- [2] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): 179-184.
- [3] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group[J]. Critical Care, 2004, 8(4): 204-212.
- [4] Van BW, Vanholder R, Lameiren N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond[J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2006, 1(6): 1314-1319.
- [5] 王悦, 范敏华. 住院患者中急性肾功能衰竭的流行病学和病因学分析[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 2(16): 117-120.

(上接第 1157 页)

- [3] 赵洁, 吴俊, 贾玫. 冠心病患者血液脂蛋白相关磷脂酶 A2 与超敏 C 反应蛋白及 D-二聚体的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(3): 227-229.
- [4] Aseri ZA, Habib SS, Alhomida AS, et al. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein with cardiac biomarkers in patients presenting with acute coronary syndrome [J]. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan, 2014, 24(6): 387-391.
- [5] Rosenson RS, Stafforini DM. Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2[J]. J Lipid Res, 2012, 53: 1767-1782.
- [6] Algul O, Uyarel H, Ergelen M, et al. Predictive value of elevated cystatin C in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction[J]. Journal

- [6] Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, et al. Has mortality from acute renal failure decreased: a systematic review of the literature[J]. The American Journal of Medicine, 2005, 118(8): 827-832.
- [7] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C[J]. Kidney International, 2009, 66(3): 1115-1122.
- [8] Laterza OF, Price CP, Scolt MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate[J]. Clinical Chemistry, 2002, 48(5): 699-707.
- [9] Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury[J]. Indian J Nephrol, 2013, 23(3): 180-183.
- [10] Hahn WH, Bae CW. Reference intervals of serum cystatin C/creatinine ratio of 30 postnatal days in neonates[J]. Pediatric Nephrology, 2013, 29(2): 311-314.
- [11] Karkouti K, Wijesundera DN, Yau TM, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery focus on modifiable risk factors[J]. Circulation, 2009, 119(4): 495-502.
- [12] 邓泽冰, 李克鹏, 陆士奇. 血清胱抑素 C 在肾损伤患者中的应用[J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2010, 18(8): 1193-1195.
- [13] 钟培丽, 谢文波. 血清胱抑素 C 检测在肾功能损害中的临床意义[J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2011, 19(2): 261-262.
- [14] 李俊华, 张婧, 刘坚. 胱抑素 C 在儿童急性肾损伤病情评估中的作用[J]. 中国全科医学, 2012, 15(27): 3175-3177.
- [15] 王澜涛, 刘红娟, 胡振杰. 脓毒性休克患者血浆 CysC 的改变及早期液体复苏对其影响[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(17): 49-51.

(收稿日期: 2015-11-11 修回日期: 2016-01-11)

of Critical Care, 2013, 28(5): 882-889.

- [7] Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, et al. Plasma cystatin C concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease [J]. Circ J, 2010, 74(11): 2441-2447.
- [8] 陈淑红, 吴淑霞, 温晓燕. 血清胱抑素 C 在各种冠心病患者体内的表达及意义[J]. 宁夏医学杂志, 2012, 34(3): 240-241.
- [9] 李国栋, 李凌, 赵晓燕. 冠心病患者血清胱抑素 C、尿酸、血浆脂蛋白(a)水平的变化及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(4): 615-617.
- [10] 张洪江, 姜春善, 尤昕. 冠心病患者血清胱抑素 C 水平变化的临床意义[J]. 中国慢性病预防与控制, 2012, 20(5): 593-594.

(收稿日期: 2015-11-02 修回日期: 2016-01-04)