

非ST段抬高性急性冠脉综合征患者C反应蛋白、胱抑素C、载脂蛋白A、脂蛋白a与GRACE评分的相关研究

徐慧,龚开政*,张昕,夏光伟,张振刚,李伟

(扬州大学第二临床学院心血管内科,江苏扬州 225001)

[摘要] 目的:探讨非ST段抬高型急性冠脉综合征(non ST segment elevation acute coronary syndrome,NSTE-ACS)患者血浆高敏C反应蛋白(high sensitivity C reactive protein,hs-CRP)、胱抑素(cystatin C,Cys C)、载脂蛋白A(apolipoprotein A,ApoA)、脂蛋白a[Lipoprotein a,Lp(a)]的水平与全球急性冠状动脉事件注册(the global registry of acute coronary events,GRACE)评分的关系。方法:符合标准的NSTE-ACS患者共155例,分为非ST段抬高性心肌梗死(non ST segment elevation myocardial infarction,NSTE-AMI)组和不稳定性心绞痛(unstable angina,UA)组,入院后进行GRACE评分,同时第2天清晨空腹采集肘静脉血检测hs-CRP、CysC、ApoA、Lp(a),与87例非冠心病患者进行对照比较。结果:NSTE-ACS患者hs-CRP、CysC、Lp(a)、GRACE评分与对照组比较均显著升高,ApoA显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);随着GRACE危险程度增高,血清hs-CRP、CysC、Lp(a)水平出现显著升高,ApoA显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);相关性分析显示NSTE-ACS患者GRACE评分与hs-CRP、CysC、Lp(a)呈显著正相关关系($r = 0.424, P < 0.01; r = 0.549, P < 0.01; r = 0.134, P < 0.05$);与ApoA呈显著负相关关系($r = -0.167, P < 0.01$);多元线性回归分析,血清CysC、hs-CRP水平对GRACE评分影响最大。结论:血清hs-CRP、CysC、ApoA、Lp(a)水平与冠心病密切相关,可作为反映冠状动脉粥样硬化程度的较好指标;血清hs-CRP、CysC、ApoA、Lp(a)水平越高,GRACE评分越高,在NSTE-ACS患者中联合运用可能对早期危险分层、预后评估及诊疗方案的选择有重要临床参考价值。

[关键词] 非ST段抬高性急性冠脉综合征;高敏C反应蛋白;胱抑素;载脂蛋白A;脂蛋白a;GRACE评分

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)06-761-05

doi:10.7655/NYDXBNS20140613

Relationships between blood C-reactive protein,cystatin C,apolipoprotein A,lipoprotein a and GRACE risk score in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome

Xu hui,Gong Kaizheng*,Zhang Xin,Xia Guangwei,Zhang Zhengang,Li Wei

(Department of Cardiology,the Second Clinical School of Yangzhou University,Yangzhou 225001,China)

[Abstract] **Objective:**To evaluate the relationships between serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP),cystatin(CysC),apolipoprotein A(ApoA),lipoprotein a[Lp(a)]and the global registry of acute coronary events(GRACE)scores in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS). **Methods:**A total of 155 patients with NSTE-ACS who made a definite diagnosis were selected and divided into the non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTE-AMI)group and the unstable angina pectoris(UA) group. After admission,GRACE score was calculated and serum levels of hs-CRP,CysC,ApoA and Lp(a) were examined. Eighty-seven patients without coronary heart disease served as control group. **Results:**The levels of serum hs-CRP,CysC,Lp(a) and the GRACE risk scores in NSTE-ACS patients were significantly increased compared with the control group,while the level of serum ApoA was significantly decreased and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). With the increase of GRACE risk level,the levels of serum hs-CRP,CysC and Lp(a) were significantly increased,ApoA were significantly decreased and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The correlation analysis showed that GRACE scores had a positive correlation with hs-CRP,CysC,Lp(a)($r = 0.424, P < 0.01; r = 0.549, P < 0.01; r = 0.134, P < 0.05$),and a negative correlation with ApoA($r = -$

[基金项目] 江苏省科教兴卫工程医学重点人才基金(RC2011045);江苏省“333”工程人才培养基金(BRA2012095)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:yungkzh@163.com

0.167, $P < 0.01$) in NSTEMI-ACS patients. Furthermore, the multiple linear regression analysis showed that CysC and hs-CRP had the greatest influence on the GRACE score. **Conclusion:** The levels of serum hs-CRP, CysC, ApoA and Lp(a) are closely related to coronary heart disease, which may be used as good indicators of extent of coronary atherosclerosis. For the NSTEMI-ACS patients, higher levels of hs-CRP, CysC, ApoA and Lp(a) indicated a higher GRACE scores. Combination of these indexes may have the important clinical value on early risk stratification, evaluation of prognosis and treatment options.

[Key words] non-ST segment elevation acute coronary syndrome; high-sensitivity C-reactive protein; cystatin C; apolipoprotein A; lipoprotein a; the global registry of acute coronary events (GRACE) score

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(03): 761-765]

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 发作急, 以非 ST 段抬高性急性冠脉综合征 (non ST segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) 居多, 包括非 ST 段抬高性心肌梗死 (non ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI-AMI) 和不稳定性心绞痛 (unstable angina, UA), 其临床表现多样, 冠脉病变程度及血流动力学变化不一, 预后差异较大。作为多病因疾病的冠心病, 对其危险因素的研究已引起人们的关注。危险评估对 NSTEMI-ACS 患者短期预后具有预警作用, 具有重要的临床价值。全球急性冠状动脉事件注册 (the global registry of acute coronary events, GRACE) 危险评分系统是依据从真实的临床病例中总结的危险因素进行评分, 能较好反映冠心病危险程度, 准确预测 ACS 患者的病死率。有研究发现, 胱抑素 (cystatin C, Cys C) 参与冠状动脉硬化病程, 且增高的 CysC 与冠状动脉病变的严重程度有关^[1]。炎症因子高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C reactive protein, hs-CRP) 参与了血管内皮功能失调到动脉粥样斑块不稳定和破裂的整个过程, 在评价冠心病高危患者临床病情中有重要作用^[2]。血脂代谢异常是动脉粥样硬化最重要的危险因素, 其中载脂蛋白 A (apolipoprotein A, ApoA) 的降低、脂蛋白 a [lipoprotein a, Lp (a)] 的增高可能是冠心病独立的危险因素。因此, 血浆 hs-CRP、CysC、ApoA、Lp(a) 作为 ACS 患者病理改变中的血清学产物, 参与冠心病患者的病理进程。本研究旨在探讨 NSTEMI-ACS 患者血浆 hs-CRP、CysC、ApoA、Lp(a) 的水平与 GRACE 评分之间的关系, 为 NSTEMI-ACS 患者早期的风险评估及随后的临床治疗提供帮助。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2012 年 1 月~2013 年 5 月因胸痛 24 h 在扬州市第一人民医院拟诊“冠心病”住院诊治的患

者作为研究对象, 共 242 例, 所有患者经抗凝、抗血小板、扩血管等治疗后行冠脉造影检查, 且根据参考文献[3]诊断为 NSTEMI-ACS (NSTEMI-AMI/UA) 患者共 155 例, 其中男 76 例, 女 79 例; 平均 (66.14 ± 12.34) 岁。UA 组 129 例, 其中男 62 例, 女 67 例, 平均 (66.18 ± 11.26) 岁。NSTEMI-AMI 组 26 例, 其中男 14 例, 女 12 例, 平均 (65.96 ± 16.99) 岁。拟诊“冠心病”但经冠脉造影检查显示冠状动脉平滑, 未发现任何斑块或狭窄的患者设为对照组, 共 87 例, 男 39 例, 女 48 例, 平均年龄 (53.63 ± 10.90) 岁。

排除标准包括持续性 ST 段抬高的急性心肌梗死或其他原因所致的胸痛, 急性脑血管意外, 严重感染, 肝、肾功能衰竭, 恶性肿瘤, 严重贫血, 甲亢, 自身免疫病, 代谢性疾病 (糖尿病除外) 等情况。两组资料性别、年龄等一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 样本采集及血清学检测方法

所有研究对象采血前至少禁食 10 h, 次日清晨空腹采集肘静脉血 5 ml, 置于 EDTA 抗凝管中, 离心后测定其浓度。采用免疫比浊法 (胶体金技术) 检测血清 CysC 浓度, 正常值为: 0.40~1.40 mg/L。应用酶法检测生化常规。hs-CRP 值范围: 0.10~8.20 mg/L。ApoA 正常值: 1.0~1.6 g/L。Lp(a) 正常值: 0~300 mg/L。实验室其他检查仪器的准确性、敏感性、稳定性在检测前进行质控。

1.2.2 GRACE 危险评分方法

根据 GRACE 危险评分系统对患者入院后的临床资料进行评分^[4], 最后将各积分相加, 所有患者均在 24 h 内完善 GRACE 评分。将患者分为 3 组: I 组 (低危组) ≤ 99 分, II 组 (中危组) 100~140 分, III 组 (高危组) > 140 分。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件分析数据。检测数据中, hs-CRP、Lp(a) 呈偏态分布, 进行自然对数转换

后,符合正态分布,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示; CysC、ApoA、GRACE 评分值符合正态分布,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对同一指标两组间比较采用独立样本 *t* 检验;对同一指标多组间比较采用单因素方差分析。双变量间相关性分析应用 Pearson 等级相关系数作线性相关分析。检验水准 $\alpha=0.05, P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UA 组、NSTE-AMI 组和对照组 5 项指标比较

UA 组、NSTE-AMI 组 CysC、hs-CRP、Lp(a)、GRACE 评分与对照组比较均显著升高,ApoA 显著

降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而 UA 组与 NSTE-AMI 组组间比较,CysC、Lp(a) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$),ApoA、hs-CRP、GRACE 评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$,表 1)。

2.2 不同 GRACE 危险分层 5 项指标比较

高危组 CysC、hs-CRP、Lp(a)、GRACE 评分与低危、中危组比较均显著升高,ApoA 显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而中危组与低危组组间比较,ApoA、Lp(a) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$),CysC、hs-CRP、GRACE 评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$,表 2)。

2.3 相关性分析

表 1 UA 组、NSTE-AMI 组和对照组 5 项指标比较

Table.1 Comparison of five markers among the UA group, the NSTE-AMI group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

变量	对照组(n=87)	UA 组(n=129)	NSTE-AMI 组(n=26)
CysC(mg/L)	0.93 ± 0.25	1.36 ± 0.34*	1.29 ± 0.55*
ApoA(g/L)	0.97 ± 0.33	0.93 ± 0.31*	0.79 ± 0.30**
hs-CRP(mg/L)	0.65 ± 2.95	1.26 ± 4.37*	6.67 ± 4.47**
Lp(a)(mg/L)	165.96 ± 2.34	190.55 ± 1.86*	245.47 ± 1.82*
GRACE	94.24 ± 20.44	126.17 ± 32.77*	144.19 ± 43.55**

与对照组比较,* $P < 0.05$;与 UA 组比较,** $P < 0.05$ 。

表 2 不同 GRACE 危险分层 5 项指标比较

Table.2 Comparison of the five markers among different GRACE risk stratifications ($\bar{x} \pm s$)

变量	低危组(n=23)	中危组(n=85)	高危组(n=47)
CysC(mg/L)	1.19 ± 0.26	1.27 ± 0.35*	1.56 ± 0.43**
ApoA(mg/L)	0.18 ± 0.23	0.96 ± 0.34	0.82 ± 0.27**
hs-CRP(mg/L)	0.63 ± 2.76	1.36 ± 4.27*	2.29 ± 5.89**
Lp(a)(mg/L)	163.76 ± 2.49	187.67 ± 1.66	245.47 ± 1.78**
GRACE	81.39 ± 14.73	118.91 ± 10.96*	171.19 ± 26.61**

与低危组比较,* $P < 0.05$;与中危组比较,** $P < 0.05$ 。

图 1 显示 NSTE-ACS 患者 GRACE 评分与 hs-CRP ($r = 0.424, P < 0.01$)、CysC ($r = 0.549, P < 0.01$)、Lp(a) ($r = 0.134, P < 0.05$) 呈显著正相关;与 ApoA 呈显著负相关 ($r = -0.167, P < 0.05$)。多元线性回归分析显示,CysC、hs-CRP 对 GRACE 评分影响最大,回归方程 $Y = 61.096 + 42.009X_1 + 1.258X_2$ (X_1 为 CysC, X_2 为 hs-CRP)。

3 讨论

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,动脉斑块的主要成分是脂质核心和纤维斑块并有大量炎性细胞(如单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等)浸润,斑块因稳定性破坏而使大量炎症细胞及炎症介质释放。NSTE-ACS 常因不稳定动脉粥样硬化斑块破裂、血小板黏附聚集、凝血因子激活和血栓形成,引起冠

状动脉不完全阻塞的急性冠状动脉事件^[5]。有研究表明^[6],炎症是促进冠脉斑块不稳定乃至破裂的主要原因,是动脉粥样硬化发生和发展的重要因素,它始终贯穿冠状动脉病变的全过程。

作为经典的炎症因子,C 反应蛋白(C reaction protein,CRP)与动脉粥样硬化密切相关,参与了血管内皮功能失调到动脉粥样斑块不稳定和破裂的整个过程^[7],且血清 CRP 水平与薄纤维帽数量相关^[8]。CRP 可上调黏附因子的表达,促进血管内皮细胞增生^[9],血浆 hs-CRP 也随之发生改变,由于炎症反应和粥样斑块的不稳定和破裂起着相互促进的作用,hs-CRP 水平与之后发生心血管疾病的风险密切相关^[2]。早期大量的前瞻性研究表明,ACS 患者血浆 hs-CRP 水平对远期再发缺血、心肌梗死、需再灌注治疗以及死亡具有独立的预测价值^[10]。本研究发现,

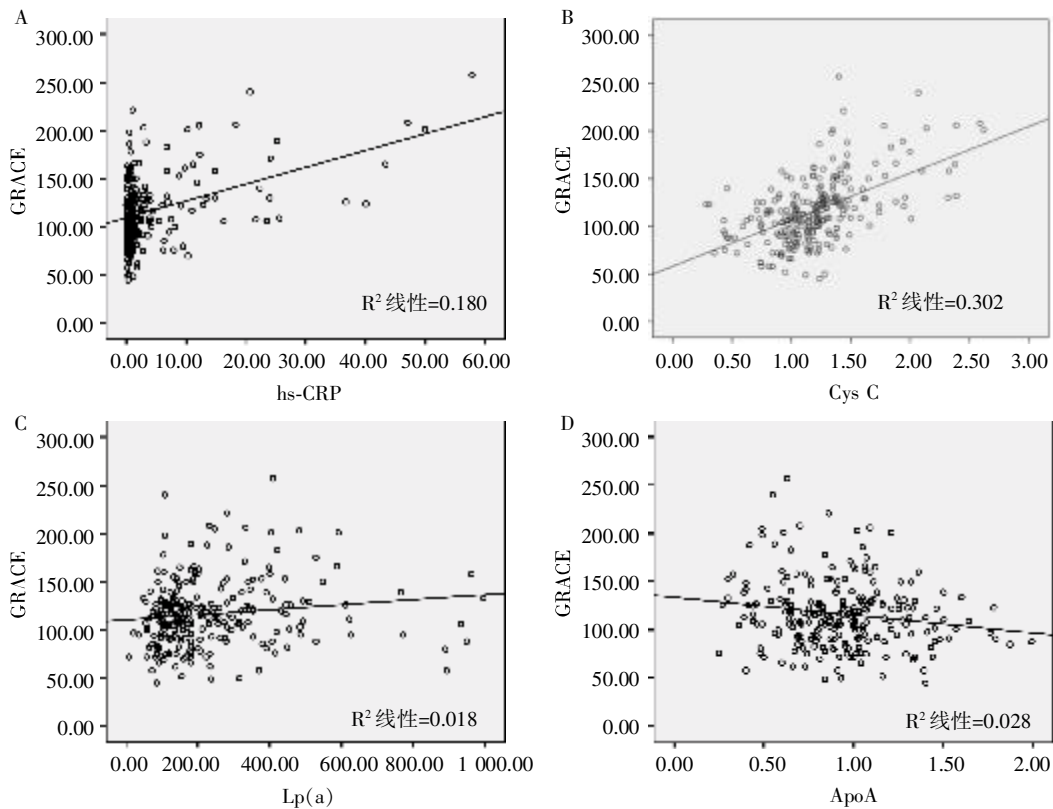


图 1 GRACE 评分与 hs-CRP、CysC、Lp(a)和 ApoA 的相关性

Figure 1 The correlation of GRACE scores with hs-CRP, CysC, Lp(a) and ApoA

UA 组及 NSTEMI-AMI 组 hs-CRP 较对照组显著升高, 并且随 GRACE 危险值的增高, hs-CRP 增高速度越明显, 这提示 hs-CRP 可能有助于促发斑块易损直至心脏不良事件的发生。

血管壁重构是动脉粥样硬化、斑块破裂、再狭窄的重要机制之一。血清 CysC 是一种内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 保护细胞免受不适当的内源性或外源性蛋白酶水解, 在动脉壁蛋白溶解活性和抗蛋白溶解活性平衡中发挥重要作用。当这种平衡失衡时, 异常分泌过多的血管活性分子、炎症因子, 会刺激产生 hs-CRP, 从而促进了动脉粥样硬化的发生和发展^[11], 且 CysC 水平与 CRP 呈正相关。研究表明, CysC 是冠心病的危险因素, 并被认为是氧化应激及炎症的生物标记^[12-14]。动物实验研究显示^[15], CysC 可增强半胱氨酸蛋白酶的活性, 促进微血管化、平滑肌细胞凋亡及白细胞黏附浸润, 从而促进动脉瘤的炎症反应。本研究表明, 冠心病患者血清 CysC 水平升高, 且与冠心病的危险程度相关。有研究认为^[16], 高 CysC 可以从蛋白质代谢水平直接影响血管壁重塑, 与动脉粥样硬化斑块、动脉硬化斑块的稳定性相关, 且可能对心脏、血管有直接或间接的毒性作用。

Lp(a)与冠状动脉粥样硬化密切相关, 是冠心病

高发的独立危险因素^[17], 主要是通过促进内皮细胞、血管平滑肌细胞对其氧化修饰及巨噬细胞与氧化型 Lp(a)结合、摄取, 使血管平滑肌细胞、巨噬细胞内脂质不断增多进而转化为泡沫细胞, 造成斑块的不稳定, 导致动脉粥样硬化^[18]。ApoA 作为高密度脂蛋白的结构蛋白, 促进胆固醇的逆向转运, 具有抗动脉粥样硬化的作用。本研究也证实, Lp(a)的确是冠心病相关性敏感指标之一, 且与冠心病的危险程度呈正相关; 而 ApoA 与冠心病呈显著负相关, 这与国内外的研究结果一致。但本研究中 ApoA、Lp(a)在双变量相关性分析中有统计学意义, 但在多元线性回归分析中未显示出阳性结果, 不能作为冠心病事件的危险因子, 一方面可能与本研究收集病例数偏少有关, 另一方面可能是大部分患者早期曾服用药物, 患者血脂有所改善。

本研究还发现, UA 组、NSTEMI-AMI 组 CysC 水平高于对照组, 而 NSTEMI-AMI 组 CysC 水平低于 UA 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 这与国外 Koenig^[19]等报道的结果基本一致, 这种差别考虑可能是由于心梗过程中一种负向急性期反应。坏死或变性心肌细胞释放出的溶酶体蛋白酶与血中 CysC 结合, 且存在炎症反应, 炎症细胞受刺激时分泌 CysC 减少, 斑

块蛋白溶解,伴随着抗蛋白溶解因子的消耗,CysC水平下降^[20-21]。

综上所述,hs-CRP、CysC、ApoA、Lp(a)水平与冠心病密切相关,可作为反映冠状动脉粥样硬化程度的较好指标,检测其动态变化有可能有助于预测冠心病的发生发展;hs-CRP、CysC、ApoA、Lp(a)水平越高,GRACE评分越高,在NSTEMI-ACS患者中联合运用对早期危险分层、预后评估及诊疗方案的选择可能有重要的临床参考价值。本研究不足之处是研究对象未能完成长期随访,仍需大量大规模前瞻性的流行病学研究加以证实。

[参考文献]

- [1] 陈柳,任应鹏,赵肖丽,等.冠心病患者检测血浆胱抑素C和高敏C反应蛋白的价值[J].现代中西医结合杂志,2012,10,21(28):3125-3126
- [2] Bansal S,Ridker PM. Comparison of characteristics of future myocardial infarctions in women with baseline high versus baseline low levels of high-sensitivity C-reactive protein[J]. Am J Cardiol,2007,99(11):1500-1503
- [3] Wright RS,Anderson JL,Adams CD,et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/ non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline):A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines[J]. Circulation,2011,123(18):2022-2060
- [4] 陈志华,邢波. GRACE危险评分对急性冠脉综合征预后判断的研究进展[J].岭南心血管杂志,2011,17(2):151-155
- [5] 单希胜.影响非ST段抬高性急性冠脉综合征预后的危险因素[J].安徽医药,2012,16(9):1301-1303
- [6] Ge C,Ren F,Lu S,et al. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome[J]. Clin Cardiol,2009,32(11):644-648
- [7] 李庆,王聪霞,董新,等.血清胱抑素C,高敏C反应蛋白与冠状动脉粥样硬化性斑块负荷的关系[J].西安交通大学学报,2012,33(1):43-47
- [8] Hong MK,Mintz GS, Lee CW,et al. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients[J]. Circulation,2004,110(8):928-933
- [9] Godsland IF,Elkeles RS,Feher MD,et al. Coronary calcification,homocysteine,C-reactive protein and the metabolic syndrome in Type 2 diabetes:the Prospective Evaluation of Diabetic Ischaemic Heart Disease by Coronary Tomography (PREDICT)Study [J]. Diabet Med, 2006,23(11):1192-1200
- [10] Alamagor M,Keren A,Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease[J]. Am Heart J,2003,145(2):248-253
- [11] Cheng XW,Huang Z,Kuzuya M,et al. Cysteine protease cathepsins in atherosclerosis-based vascular disease and its complications [J]. Hypertension,2011,58(6):978-986
- [12] Gao C,Zhong L,Gao Y,et al. Cystatin C levels are associated with the prognosis of systolic heart failure patients [J]. Arch Cardiovasc Dis,2011,104(11):565-571
- [13] Lee M,Saver JL,Huang WH,et al. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk population;a meta-analysis[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes,2010,3(6):675-683.
- [14] Ristiniemi N,Lund J,Tertti R,et al. Cystatin C as a predictor of all-cause mortality and myocardial infarction in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. Clin Biochem,2012,45(7-8):535-540
- [15] Schulte S,Sun J,Libby P,et al. Cystatin C deficiency promotes inflammation in angiotensin II-induced abdominal aortic aneurisms in atherosclerotic mice[J]. Am J Pathol, 2010,177(1):456-463
- [16] 张彩平.高血压患者血清胱抑素C与冠心病的关系[J].医学信息,2013,26(1):208-209
- [17] Bennet A,Di Angelantonio E,Erqou S,et al. Lipoprotein (a) levels and risk of future coronary heart disease:large-scale prospective data [J]. Arch Intern Med,2008,168(6):598-608
- [18] Sotiriou SN,Orlova VV,AI-Fakhri N,et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaque recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin[J]. FASEB J, 2006,20(3):559-561
- [19] Koenig W,Twardella D,Brenner H,et al. Plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events:more than simple a marker of glomerular filtration rate[J]. Clin Chem,2005,51(2):321-327
- [20] Staun-Ram E,Miller A. Cathepsins (S and B) and their inhibitor cystatin C in immune cells:modulation by interferon beta and role played in cell migration[J]. J Neuroimmunol,2011,232(1-2):200-206
- [21] Haves-Zburuf D,Paperna T,Gour-Lavie A,et al. Cathepsins and their endogenous inhibitors cystatins:expression and modulation in multiple sclerosis[J]. J Cell Mol Med, 2011,15(11):2421-2429