

· 急性冠脉综合征 ·

胱抑素 C 对急性冠脉综合征 PCI 术 预后的判断

孙同文 徐青艳 姚海木 张晓娟 吴琼 姚瑞 张金盈 李凌 关方霞 阚全程

【摘要】目的 探讨血浆胱抑素 C (cystatin C, CysC) 水平对急性冠脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS) 患者经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后预后的判断价值。**方法** 连续选取 2009 年 9 月至 2010 年 6 月于郑州大学第一附属医院内科住院的 ACS 患者 660 例为研究对象。入选标准: 冠脉造影显示至少一支血管狭窄程度为 75% 以上, 成功接受 PCI 手术治疗, 且肾功能正常或存在轻度肾功能不全 [肾小球滤过率 (GFR) > 60 ml/(min · 1.73 m²)]。排除标准: 严重肝肾功能损伤或患有肿瘤、心脏瓣膜病。记录患者入院 24 h 内血浆 CysC 浓度 (乳胶增强免疫比浊法) 及其他临床资料。于 2011 年 3 月至 7 月进行门诊和电话随访, 记录心脏不良事件的发生情况。根据 CysC 四分位数将患者分为 4 组: Q1 (CysC < 1.02 mg/L)、Q2 (1.02 mg/L ≤ CysC < 1.17 mg/L)、Q3 (1.17 mg/L ≤ CysC < 1.35 mg/L) 和 Q4 (CysC ≥ 1.35 mg/L)。应用单因素分析和多因素 Cox 比例风险回归模型探索与预后相关的因素, 组间率的比较采用 χ^2 检验, Kaplan-Meier 生存曲线比较不同 CysC 水平患者生存率的差别。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。**结果** (1) 成功随访 605 例 (随访率 91.7%), 随访时间为 (14.3 ± 1.7) 个月。95 例患者发生心脏不良事件 (发生率 15.7%)。(2) 组间比较发现 Q2、Q3、Q4 组心脏不良事件的发生率高于 Q1 ($P < 0.01$), Q4 组较 Q1 组死亡、心梗或血运重建事件的发生明显增加 ($P < 0.05$), Q3、Q4 组较 Q1 组心力衰竭的发生率升高 ($P < 0.05$)。(3) 单因素分析显示: CysC、肌酐、年龄、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、既往 PCI 史、纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能分级 ≥ 3 级, 是患者出现心脏不良事件的危险因素 ($P < 0.05$)。(4) 多因素 Cox 回归结果显示: 与 Q1 相比, Q3 和 Q4 发生心脏不良事件的相对危险度 (relative risk, RR) 分别为 3.930 (95% CI 1.306 ~ 11.829, $P = 0.015$) 和 6.38 (95% CI 2.171 ~ 18.751, $P = 0.001$)。(5) Kaplan-Meier 生存曲线分析显示: Q2、Q3、Q4 组的无心脏事件的累积生存率低于 Q1 组 ($P = 0.001$)。**结论** CysC 水平是判断 ACS 患者 PCI 术后发生心脏不良事件的独立预测因子。

【关键词】 急性冠脉综合征; 血管成形术; 经皮冠状动脉介入; 胱抑素 C; 心脏不良事件

The predictive value of cystatin C in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention SUN Tong-wen, XU Qing-yan, YAO Hai-mu, ZHANG Xiao-juan, WU Qiong, YAO Rui, ZHANG Jin-ying, LI Ling, GUAN Fang-xia, KAN Quan-cheng. Department of Integrated ICU, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China
Corresponding author: KAN Quan-cheng, Email: suntongwen@163.com

【Abstract】Objective To investigate the predictive value of plasma cystatin C (CysC) in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 660 patients with ACS admitted to cardiovascular department were enrolled in this study from January 2009 to June 2010. The enrollment criteria were: (1) the stenosis degree was above 75% in at least one coronary

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.07.005

基金项目: 河南省高校科技创新人才专项基金 (2012HASTIT001); 河南省卫生科技创新人才工程专项基金; 2012 年度河南省医学科技攻关计划 (201203027)

作者单位: 450052 郑州, 郑州大学第一附属医院综合 ICU (孙同文、徐青艳、张晓娟、吴琼), 心内科 (姚海木、姚瑞、张金盈、李凌), 药剂科 (阚全程); 河南省医学科学院 郑州大学生物工程学院 (关方霞)

通信作者: 阚全程, Email: suntongwen@163.com

artery checked by coronary angiography and successful PCI; (2) normal renal function or mild dysfunction with glomerular filtration rate (GFR) $>60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$. Exclusion criteria were severe liver and renal insufficiency, malignancies and valvular heart diseases. The plasma CysC levels were examined by the latex enhanced immune turbidity method within 24 hours after admission. The relevant clinical data were recorded. The patients were followed up by out-patient interview or telephone from March to June 2011 and adverse cardiovascular events were recorded. The patients were divided into four groups according to CysC level: Q1 (CysC $<1.02 \text{ mg/L}$), Q2 ($1.02 \text{ mg/L} \leq \text{CysC} < 1.17 \text{ mg/L}$), Q3 ($1.17 \text{ mg/L} \leq \text{CysC} < 1.35 \text{ mg/L}$) and Q4 (CysC $\geq 1.35 \text{ mg/L}$). Univariate and multivariate Cox hazards regressions were established to analyze the factors related to prognosis. The proportion differences between four groups were tested by χ^2 . The survival ratio was estimated using the Kaplan-Meier method. Statistical significance was established at a P value of less than 0.05. **Results** ① A total of 606 (91.7%) patients successfully accepted follow-up. Mean follow-up time was (14.3 ± 1.7) months. Of them, 95 patients were subjected to adverse cardiovascular events (15.7%). ② The incidences of adverse cardiovascular events in Q2, Q3, Q4 were significantly higher than those in Q1 ($P < 0.001$). The rates of mortality, nonfatal myocardial infarction and target lesion revascularization in Q4 were higher than those in Q1 ($P < 0.05$). The incidences of heart failure in Q3 and Q4 were higher than that in Q1 ($P < 0.05$). ③ Univariate analysis demonstrated that CysC, creatinine, LVEF, age, history of PCI and NYHA grade ≥ 3 were the risk factors of poor prognosis ($P < 0.05$). ④ Multivariate cox hazards regression revealed that the elevation of CysC level remained an independent predictor of adverse cardiovascular events. The relative risk of Q3 and Q4 were 3.930 (95% CI 1.306–11.829, $P = 0.015$) and 6.380 (95% CI 2.171–18.751, $P = 0.001$) compared with Q1. ⑤ The cumulative rates of survival without adverse cardiovascular events in Q2, Q3 and Q4 decreased compared with Q1 ($P < 0.001$). **Conclusions** High plasma CysC concentration is an independent predictor of adverse cardiovascular events in patients with ACS after PCI.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Angioplasty; Percutaneous coronary intervention; Cystatin C; Adverse cardiovascular events

胱抑素 C (cystatin C, CysC) 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族 2 中的成员, 表达于所有的有核细胞, 主要保护细胞免受内源性或外源性蛋白酶水解, 其血浆浓度不受年龄、性别、肌肉组织影响, 是反映肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 的理想指标^[1]。近年研究显示 CysC 与冠心病的发生、发展及预后密切相关, CysC 水平的升高与急性冠脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS) 患者冠状动脉病变的严重程度有关, 是再次出现心脏不良事件的危险因素^[2]。经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 为 ACS 患者有效的治疗手段, 对于行 PCI 术治疗的 ACS 患者 CysC 水平与预后的关系文献中研究很少, 本文旨在研究 CysC 水平对于 ACS 患者 PCI 术后预后的判断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2009 年 9 月至 2010 年 6 月于郑州大学第

一附属医院心内科住院的 ACS 患者 660 例, 入选标准为: 冠脉造影显示至少一支血管狭窄程度为 75% 以上, 并成功接受 PCI 治疗; 肾功能正常或者轻度肾功能不全 [GFR $>60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]。排除标准: 严重肝肾功能损伤; 恶性肿瘤、甲状腺疾病、结缔组织疾病、慢性炎症; 心脏瓣膜疾病、先天性心脏病及心肌病。

1.2 研究方法

1.2.1 患者血常规及生化检测 所有的患者在入院 24 h 内抽取静脉血进行血常规及生化检测, 血浆 CysC 的检测用康特生物提供的试剂盒 (浙江新昌), 采用乳胶增强免疫比浊法, 在瑞士罗氏公司的 cobas 8000 全自动分析仪系统上检测, 而相关生化如肌酐、尿酸、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 等也按照标准方法检测, 并同时记录入选患者基本情况及心脏超声检查结果。

1.2.2 评估肾功能 评估肾功能应用 GFR, 计算 GFR 的简化公式^[3]为改良的 MDRD 公式: $GFR [ml / (min \cdot 1.73m^2)] = 186 \times (肌酐)^{-1.154} \times (年龄)^{-0.203} \times (0.742 女性)$, 其中肌酐的单位为 mg/dl。

1.2.3 患者随访 2011 年 3 月 1 日至 2011 年 6 月 30 日对所有的患者进行电话或门诊随访。随访内容为: 是否发生主要心脏不良事件和次要心脏不良事件, 以及服用阿司匹林、氯吡格雷、β 受体阻滞剂、ACEI 及他汀类药物情况。主要心脏不良事件定义为全因死亡、非致死性心肌梗死或再次血运重建 (PCI 术和冠脉搭桥手术)、心力衰竭再入院, 次要心脏不良事件定义为卒中再入院和再发心绞痛。

1.2.4 患者分组 根据 CysC 的四分位数将患者分为 4 组: Q1 (CysC < 1.02 mg/L)、Q2 (1.02 mg/L ≤ CysC < 1.17 mg/L)、Q3 (1.17 mg/L ≤ CysC < 1.35 mg/L) 和 Q4 (CysC ≥ 1.35 mg/L)。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析, 分类数据用百分率表示, 连续性数据变量用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不符合正态分布的计量资料用中位数表示。数据变量应用成组 t 检验或 q 检验, 如不满足方差齐性即使用非参数检验; 分类资料比较用 χ² 检验。Cox 比例风险回归模型分析 CysC 水平对于 ACS 患者 PCI 术后发生心脏不良事件的判

断价值。采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 log-rank 检验比较 PCI 后不同 CysC 水平患者生存率的差别。以 P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者随访结果

成功随访 605 例患者, 随访率 91.7%。随访时间 (14.3 ± 1.7) 个月。其中男性 404 例, 女性 201 例, 年龄 (60.38 ± 10.61) 岁。随访过程中共有 95 例患者出现心脏不良事件, 其中 59 例发生主要心脏不良事件, 有 17 例死亡, 心源性死亡 15 例, 2 例为非心脏性原因死亡 (1 例因外伤死亡, 1 例因车祸死亡), 25 例再次出现心肌梗死或再次行血运重建手术 (均再次入院), 心力衰竭再入院 17 例。36 例发生次要心脏不良事件, 其中因卒中再入院 8 例, 再发心绞痛 28 例 (其中再入院 15 例)。

2.2 CysC 四组患者统计学检验结果

Q2、Q3、Q4 组心脏不良事件的发生率高于 Q1 组 (P < 0.01)。进一步分析四组主要心脏不良事件 (死亡、心肌梗死或血运重建、心力衰竭再入院) 的差异均有统计学意义 (P < 0.05)。Q4 组较 Q1 组死亡、心肌梗死或血运重建事件的发生明显增加 (P < 0.05), Q3、Q4 组较 Q1 组出现心力衰竭机率升高 (P < 0.05), 而卒中、心绞痛再发差异虽无统计学意义, 但也表现出增加的趋势, 见表 1。

表 1 四组患者发生心脏不良事件的比较 (例,%)
Table 1 Comparison of adverse cardiovascular events in Q1-Q4 groups (case,%)

随访结果	Q1	Q2	Q3	Q4	χ ² 值	P 值
死亡	1 (0.67)	2 (1.40)	4 (2.55)	10 (6.45)*	10.51	0.015
心梗或血运重建	3 (2)	5 (3.50)	4 (2.55)	13 (8.39)*	9.95	0.019
心衰再入院	0 (0)	1 (0.7)	5 (3.18)*	11 (7.10)*	17.18	0.001
卒中再入院	1 (0.67)	2 (1.40)	3 (1.91)	2 (1.29)	0.92	0.821
心绞痛	2 (1.33)	3 (2.1)	8 (5.1)	15 (6.45)	7.33	0.062
心脏不良事件	7 (4.67)	13 (9.10)*	24 (15.29)*	46 (29.68)*	42.96	<0.001

注: 与 Q1 比较, *P < 0.05

2.3 心脏不良事件危险因素单因素分析结果

对比心脏不良事件和无心脏不良事件患者临床资料, 单因素分析结果显示: CysC、肌酐、年龄、LVEF、既往 PCI 史、NYHA 分级 ≥ 3 级是患者出现心脏不良事件的危险因素 (P < 0.05)。发生心脏不良事件患者年龄较大, CysC 和肌酐水平较高, LVEF 较低, 既往有 PCI 术史可能性较大, NYHA

分级 ≥ 3 级所占比例较高 (见表 2)。

2.4 心脏不良事件危险因素多因素 Cox 回归分析结果

以是否发生心脏不良事件为因变量, 以性别、年龄、糖尿病、高血压病、CysC、WBC 计数、肌酐、GFR、LVEF、既往行 PCI 术、NYHA 分组、病变血管支数、置入支架数作为协变量 (各变量

的取值方式见表 3), 进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示与心脏不良事件的发生有关的危险因素是 CysC 和 LVEF。①与 Q1 组比较, CysC 较高的 Q3、Q4 组发生心脏不良事件 RR 值分别为 3.930 (95% CI 1.306 ~ 11.829, $P=0.015$) 和 6.38 (95% CI 2.171 ~ 18.751, $P=0.001$), 而轻度升高 Q2 组的

RR 值分别为 1.272 (95% CI 0.340 ~ 4.758, $P=0.72$)。②与 LVEF $\geq 50\%$ 组比较, $40\% \leq LVEF < 50\%$ 组和 LVEF $< 40\%$ 组发生心脏不良事件的 RR 值分别为 2.859 (95% CI 1.402 ~ 5.832, $P=0.004$) 和 9.608 (95% CI 3.751 ~ 24.612, $P < 0.01$) (见表 4)。

表 2 预测心脏不良事件发生的单因素分析
Table 2 Univariate analysis of risk factors for adverse cardiovascular events

变量	发生不良事件组 (n=95)	未发生不良事件组 (n=510)	t 或 χ^2 值	P 值
男性 (例, %)	57 (60)	347 (68.04)	2.333	0.127
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	62.53 \pm 10.49	59.98 \pm 10.59	-2.154	0.032
体质指数 (%)			1.34	0.512
<24	26 (27.37)	152 (29.80)		
24~28	56 (58.95)	273 (53.53)		
>28	12 (12.63)	84 (16.47)		
陈旧性心肌梗死 (例, %)	8 (8.42)	42 (8.24)	1.998	0.541
既往 PCI 术 (例, %)	15 (15.79)	37 (7.25)	7.425	0.006
NYHA 分级 ≥ 3 级 (例, %)	24 (26.09)	58 (11.33)	8.818	0.003
高血压病史 (例, %)	43 (45.26)	256 (50.20)	0.78	0.377
糖尿病史 (例, %)	26 (27.37)	118 (23.14)	0.791	0.374
吸烟 (例, %)	19 (20.00)	110 (21.57)	0.117	0.732
收缩压 (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	128.58 \pm 17.15	131.24 \pm 18.48	1.291	0.197
舒张压 (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	78.76 \pm 11.91	81.07 \pm 11.91	1.709	0.088
心率 (次/min, $\bar{x} \pm s$)	75.37 \pm 14.08	75.28 \pm 11.53	-0.063	0.950
TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.12 \pm 0.96	4.29 \pm 1.02	1.425	0.155
TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.89 \pm 1.20	1.83 \pm 1.03	-0.491	0.623
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.94 \pm 0.26	0.98 \pm 0.26	-1.214	0.225
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.70 \pm 0.95	2.78 \pm 0.95	0.745	0.456
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	80.64 \pm 41.40	72.03 \pm 30.42	5.795	0.016 ^a
尿酸 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	297.07 \pm 104.07	299.61 \pm 88.35	0.248	0.825
胱抑素 C (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.37 \pm 0.43	1.21 \pm 0.39	-3.612	<0.001
白细胞计数 (10^9 L^{-1} , $\bar{x} \pm s$)	8.04 \pm 6.46	6.97 \pm 2.50	1.458	0.227 ^a
血小板计数 (10^9 L^{-1} , $\bar{x} \pm s$)	209.46 \pm 74.27	207.15 \pm 61.27	-0.323	0.747
肌钙蛋白 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	1.23 \pm 0.77	1.13 \pm 0.73	-0.541	0.590
LVEF (% , $\bar{x} \pm s$)	57.48 \pm 12.07	61.56 \pm 7.01	2.42	0.019 ^a
LVEDD (mm, $\bar{x} \pm s$)	129.92 \pm 50.37	114.03 \pm 30.42	3.601	0.058
LVESD (mm, $\bar{x} \pm s$)	59.35 \pm 39.28	47.76 \pm 20.51	1.429	0.232 ^a
CFR (ml/min, $\bar{x} \pm s$)	96.36 \pm 57.54	104.08 \pm 30.6	1.905	0.057
阿司匹林 (例, %)	91 (95.79)	493 (96.67)	0.184	0.668
氯吡格雷 (例, %)	86 (90.53)	484 (94.90)	2.813	0.093
ACEI/ β 受体阻滞剂 (例, %)	45 (47.37)	262 (51.37)	0.514	0.474
他汀类 (例, %)	79 (83.16)	452 (88.63)	2.232	0.135
冠脉病变数 (例, %)			0.752	0.686
单支病变	175 (36.01)	32 (34.78)		
双支病变	194 (39.92)	34 (36.96)		
三支病变	117 (24.07)	26 (28.26)		
置入支架数 (个, $\bar{x} \pm s$)	2.05 \pm 1.21	2.1 \pm 1.24	0.003	0.998

注:^a 为非参数检验结果; 1 mm Hg=0.133 kPa

表 3 各协变量取值方式

Table 3 The way of assuming value for each variable

变量	赋值为 0	赋值为 1	赋值为 2	赋值为 3	赋值为 4
CysC (mg/L)	-	<1.02	1.02 ≤ CysC < 1.17	1.17 ≤ CysC < 1.35	>1.35
肌酐 (μmol/L)	≤115	>115	-	-	-
LVEF	-	>50%	40% ≤ LVEF < 50%	<40%	-
既往 PCI 术	无	有	-	-	-
NYHA 分级	-	1	2	3	4
性别	女	男	-	-	-
GFR [ml/(min · 1.73m ²)]	≥90	<90	-	-	-
WBC (10 ⁹ L ⁻¹)	4 ≤ WBC < 10	>10 且 <4	-	-	-
年龄 (岁)	≥65	<65	-	-	-
冠脉病变数	-	1	2	3	-
支架数目	-	1	2	3	>3
糖尿病	无	有	-	-	-
高血压	无	有	-	-	-

表 4 预测心脏不良事件发生的多因素 Cox 回归分析结果

Table 4 Multivariate cox hazahard regression of risk factors for adverse cardiovascular events

组别	B	S. E.	Wals	P 值	RR 值	95% CI
Q1 组			30.289	<0.01		
Q2 组	0.241	0.673	0.128	0.720	1.27	0.34 ~ 4.76
Q3 组	1.369	0.562	5.926	0.015	3.93	1.31 ~ 11.83
Q4 组	1.853	0.550	11.353	0.001	6.38	2.17 ~ 18.75
EF 分组 1			26.872	<0.01		
EF 分组 2	1.051	0.364	8.345	0.004	2.86	1.40 ~ 5.83
EF 分组 3	2.263	0.480	22.229	<0.01	9.61	3.75 ~ 24.61

2.5 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果

对 CysC 四组患者进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析, log-rank 检验结果显示: Q2、Q3、Q4 组患者无心脏不良事件生存率较 Q1 组显著降低, $P < 0.01$, 见图 1。

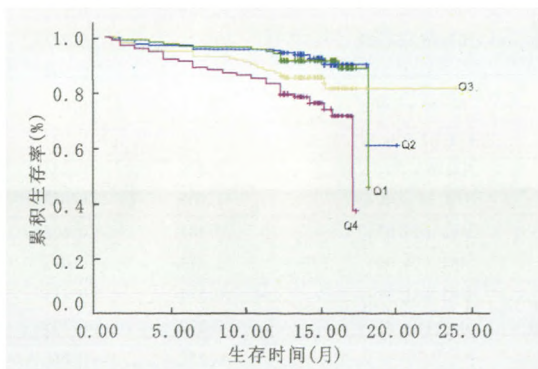


图 1 胱抑素 C 各组无心脏不良事件发生的累积生存率
Fig 1 The cumulative survival rates of no adverse cardiovascular events in patients with different CysC concentration

3 讨论

既往研究表明, 轻微的或亚临床期肾功能不全 是预测冠心病患者死亡和心脏不良事件发生的独立 危险因素^[4], 本研究结果显示肌酐是预后不良的 危险因素, 但 GFR 与预后不相关 ($P = 0.057$), 考虑是计算过程中的误差或抽样误差或样本含量少 所致。评估肾功能的传统指标有肌酐和肌酐清除率 等, 但是这些指标在检测轻度肾功能不全方面有一 定局限性, 肌酐一般在 $GFR < 60 \text{ ml}(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 以下时才会明显升高, 并且易受年龄、性别、肌肉 活动、饮食等因素的影响, 肌酐清除率检测过程较 复杂, 临床很少应用; 然而 CysC 在体内含量稳定, 不受年龄、性别、肌肉活动等因素影响, 敏感反映 GFR 改变, 在肾功能轻度下降时即可升高, 对于 心血管患者早期检测肾功能不全具有重要的意义, 从而可尽早干预, 改善预后。

近年来, CysC 在粥样硬化及心血管疾病发生、 发展方面的重要作用越来越受到关注^[5-6], 国外一 些研究显示 CysC 水平与心血管疾病患者预后密切

相关。Taglieri 等^[7]发现显示 CysC ≥ 0.93 mg/L 的 ACS 患者随访 1 年后出现心源性死亡、心梗和不稳定心绞痛事件的比率较大,并且质量浓度越高,比率越大。Keller 等^[8]以肾功能正常或轻度下降的 ACS 患者为研究对象,结果显示 CysC 浓度与心脏死亡事件的发生密切相关,引入 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、氨基末端脑钠肽后,这种相关性仍较强。Koenig 等^[9]研究表明高水平 CysC 与再次发生心梗、脑卒中有关。但是关于 CysC 在 ACS 患者 PCI 术后的预测作用报道相对较少。虽然 Eiji 等^[10]关于 ST 段抬高型 ACS 患者 PCI 术后研究显示高水平 CysC 组患者由于心力衰竭再入院机率较大,但纳入标准不严格,考虑预后不良与严重肾功能不全有关。而本研究选取肾功能正常或轻度肾功能不全的 ACS 并成功实施 PCI 治疗的患者为研究对象,单因素和多因素分析结果均显示,随着血浆 CysC 水平的升高,心脏不良事件的发生率逐渐增高。多因素 Cox 回归分析结果显示 CysC 是 ACS 患者 PCI 术后出现心脏不良事件的独立危险因素, CysC ≥ 1.17 mg/L 和 CysC ≥ 1.35 mg/L 时患者出现心脏不良事件的风险增加 3.93 倍和 6.38 倍。进一步分析显示, CysC 与死亡、心肌梗死或血运重建、心力衰竭事件发生密切相关,而与脑卒中、心绞痛再发没有显示出统计学意义。笔者认为,这表明 CysC 与疾病的严重程度有关,可以预测死亡、心肌梗死、心力衰竭的发生。而脑卒中、心绞痛再发病情相对较轻,且例数较少,故未显示出统计学意义。本研究结果未显示肌酐、GFR 与预后相关,推测 CysC 还可以通过非肾脏作用影响预后。

CysC 可以抑制组织蛋白酶和一些激素前体的活性,参与炎症过程,影响细胞外基质降解从而影响动脉粥样硬化的进程。有动物实验直接证实了 CysC 可以减少血管壁外细胞基质降解,延缓血管壁重构进程^[11]。粥样硬化病变及血管损伤的内皮增生部位的组织蛋白酶和 CysC 均升高^[12],组织蛋白酶促进弹性纤维和胶原分解,而 CysC 能强烈抑制组织蛋白酶活性,但增高程度没有前者大,两者之间不平衡影响细胞外基质的动态平衡,最后导致血管狭窄形成。CysC 可以影响中性粒细胞的迁移,与 CRP、白介素-6 (interleukin, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症因子有关,可以反映炎症增强及病变程度。另外 CysC 与动脉粥样斑块的消退及稳定性密切相

关^[13],本研究选取 ACS 接受 PCI 治疗的患者为研究对象,发现 CysC 可以预测死亡、心梗或血运重建和心力衰竭的发生,表明 CysC 与冠状动脉粥样硬化的进展和斑块的不稳定有关。

既往研究表明,高血压、糖尿病、高血脂、吸烟以及血管病变程度、多支病变、支架长度等因素,是再狭窄发生的预测因素^[14-15]。而本研究显示 CysC、肌酐、年龄、LVEF、既往 PCI 史、NYHA 分级 ≥ 3 级是发生心脏不良事件的危险因素,也与再狭窄有关。年龄较大、心功能较差、既往 PCI 术史的患者则可能血管病变较严重或者存在多支病变, CysC 和肌酐升高,肾功能不全会导致脂质代谢异常,与以上研究结果相似。张良等^[16]研究发现, CysC 水平较高的患者, PCI 术后 6 个月支架内再狭窄和靶血管新生病变的发生率显著增高,表明 CysC 与再狭窄相关。PCI 术后再狭窄的发生还与血管平滑肌细胞增生过度、凋亡不足、血栓形成、内皮细胞损伤及炎症等有关。本研究显示 CysC 水平高的患者,心梗和再次血运重建的发生率较高,也间接表明 CysC 与再狭窄的发生有关。另外,本研究显示病变血管数、植入支架数与预后的关系没有显示出统计学意义,考虑为单中心样本,抽样误差有关。

本研究未记录冠状动脉病变的狭窄程度、置入支架的长度、直径等,未记录 CRP、脑钠肽等可能预测预后的指标,无法对 CysC 与这些因素的关系进行研究;未能记录患者复查冠脉造影情况及支架发生再狭窄的情况。

参考文献

- [1] Li Q, Fang JY, Wang WP, et al. Cystatin C and serum creatine in estimating acute kidney injury of shock patients [J]. World J Emerg Med, 2010, 1 (3): 185-189.
- [2] Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, et al. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study [J]. Circulation, 2007, 115 (2): 173-182.
- [3] Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Long-term impact of mild chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26 (9): 2906-2911.
- [4] Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization [J]. N Engl J Med, 2004, 351 (13): 1296-1305.
- [5] Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons [J]. N Engl

J Med, 2005, 352 (20): 2049-2060.

[6] Jernberg T, Lindahl B, James S, et al. Cystatin C; a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. Circulation, 2004, 110 (16): 2342-2340.

[7] Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W, et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome [J]. Atherosclerosis, 2010, 209 (1): 300-305.

[8] 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 Athero Gene study [J]. Eur Heart J, 2009, 30 (3): 314-320.

[9] Koenig W, Twardella D, Brenner H, et al. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events; more than simply a marker of glomerular filtration rate [J]. Clin Chem, 2005, 51 (2): 321-327.

[10] Eiji I, Kigen J, Yoshio K, et al. Prognostic significance of cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. Circulation, 2009, 73 (9): 1669-1673.

[11] Sukhova GK, Wang B, Libby P, et al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice [J]. Circ Res, 2005, 96 (3): 368-375.

[12] Cheng XW, Kuzuya M, Nakamura K, et al. Localization of cysteine protease, cathepsin S, to surfaces of vascular smooth muscle cells by association with integrin alpha_vbeta₃ [J]. Am J Pathol, 2006, 168 (2): 685-694.

[13] 葛长江, 任芳, 吕树锋, 等. 血浆胱抑素 C 对冠心病的临床预测价值 [J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19 (3): 273-276.

[14] Rainer H, Gary SM, Gaston R, et al. Predictive pattern and mechanism of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound stud [J]. Circulation, 1996, 94 (6): 1247-1254.

[15] 陈纪言, 张劲庭, 罗建方, 等. 冠状动脉内支架植入术后再次狭窄的危险因素分析 [J]. 实用医学杂志, 2002, 18 (11): 1161-1162.

[16] 张良, 周胜华, 刘启明, 等. 急性心肌梗死患者冠状动脉药物支架置入后血清胱抑素 C 水平; 对心血管事件及靶血管病变的预测价值 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14 (13): 2403-2406.

(收稿日期: 2012-03-25)
(本文编辑: 郑辛甜)

· 读者 · 作者 · 编者

关于中华医学会系列杂志投稿网址的声明

为维护广大读者和作者的权益以及中华医学会系列杂志的声誉, 防止非法网站假冒我方网站诱导作者投稿、并通过骗取相关费用非法获利, 现将中华医学系列杂志稿件管理系统网址公布如下, 请广大作者加以甄别。

中华急诊医学杂志投稿网站为 (<http://www.cem.org.cn>)。

1. 中华医学其他系列杂志“稿件远程管理系统”网址

中华医学会网站 (<http://www.cma.org.cn>) 首页的“业务中心”栏目、中华医学会杂志社网站 (<http://www.medline.org.cn>) 首页的“稿件远程管理系统”以及各中华医学会系列杂志官方网站接受投稿。作者可随时查阅到稿件处理情况。

2. 编辑部信息获取

登录中华医学会杂志社网站 (<http://www.medline.org.cn>) 首页, 在《中华医学会系列杂志一览表》中可查阅系列杂志名称、编辑部地址、联系电话等信息。

3. 费用支付

中华医学会系列杂志视杂志具体情况, 按照有关规定, 酌情收取稿件处理费和版面费。稿件处理费作者在投稿时支付; 版面费为该稿件通过专家审稿并决定刊用后才收取。

特此声明。

中华医学会杂志社