胱抑素 C 对冠心病合并 1 型心肾综合征患者冠状动脉病变程度的预测价值

姚伟丰[1]，侯瀚景[1]，廖敏蕾[2]，刘学波[1]
（1. 同济大学附属同济医院心血管内科，上海 200065；2. 上海市第一人民医院宝山分院心血管内科，上海 200940）

摘要：目的 研究胱抑素 C（Cys C）对冠心病合并 1 型心肾综合征（CRS 1）患者冠状动脉病变程度的预测价值。**方法** 选择 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在上海市第一人民医院宝山分院心血管内科住院的资料完整的 CRS 1 患者 102 例，根据患者入院后 2 周内 Cys C 的最低值与最高值的比值从高到低排列分为低、中和高幅度组各 34 例。以冠脉造影结果，比较 3 组患者冠状动脉病变范围、严重程度及 Gensini 评分的差异，评估 Cys C 的波动幅度的临床预测价值。**结果** 高幅度组患者急性冠脉综合征的发生率高于中、低幅度组；肾小球滤过率估算值低于中、低幅度组（$P < 0.05$）。在 Gensini 评分方面，高幅度组分值高于中、低幅度组，中幅度组分值高于低幅度组（$P < 0.05$）；高幅度组发生三支病变的比例高于中、低幅度组（$P < 0.05$），单支病变及无病变的发生比例则低于中、低幅度组（$P < 0.05$）；高幅度组重度及中度病变的比例高于中、低幅度组（$P < 0.05$），轻度病变的比例则低于中、低幅度组（$P < 0.05$）。**结论** Cys C 的波动幅度对于冠心病合并 CRS 1 患者冠状动脉的病变具有一定的预测价值，且 Cys C 的波动幅度与患者冠脉病变范围及其严重程度呈正相关趋势。

关键词：胱抑素 C（Cys C）；1 型心肾综合征（CRS 1）；冠心病；Gensini 评分
中图分类号：R541.4；R541.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）08-0541-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.08.007

Predictive value of cystatin C in the degree of coronary artery disease in the coronary heart disease patients complicated with cardiorenal syndrome type 1

YAO Wei-feng[1], HOU Han-jing[1], LIAO Min-lei[2], LIU Xue-bo[1]
（*1. Department of Cardiology, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065; 2. Department of Cardiology, Shanghai General Hospital Baoshan Branch, Shanghai 200940, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the prognostic value of cystatin C（Cys C）in the degree of coronary artery disease in the patients with coronary heart disease complicated with cardiorenal syndrome type 1（CRS 1）. ***Methods*** The medical data of 102 hospitalized patients with CRS 1 from January 2014 to December 2016 in Shanghai general hospital Baoshan branch were reviewed. Based on the ratio of the minimum Cys C to the maximum Cys C value of the patients admitted to the hospital within 2 weeks, the 102 patients were divided into low, middle and high amplitude group with 34 cases in each group. The coronary angiography was performed during hospitalization, and the extent, severity and Gensini score of coronary artery lesions were observed in the three groups. The clinical predictive value of evaluating the amplitude of Cys C. ***Results*** The baseline characteristics showed that the incidence of acute coronary syndrome in the high amplitude group was higher than that in the middle and low amplitude group（$P<0.05$）. The glomerular filtration rate of high amplitude group was lower than that of the middle and low amplitude group（$P<0.05$）. In the Gensini score, the score of high amplitude group was higher than that of middle and low amplitude group, and the score of middle amplitude group was higher than that of low amplitude group（$P<0.05$）. The ratio of three lesions in the high amplitude group was higher than that in the middle and low amplitude group（$P<0.05$）, and the incidence of single lesion and no lesion was lower than that of the middle and

收稿日期：2018-03-20；**修回日期：**2018-06-14
作者简介：姚伟丰，副主任医师，主要从事冠心病及心律失常的介入治疗。

low amplitude group ($P<0.05$). The proportion of severe and moderate lesions in the high amplitude group was higher than that in the middle and low amplitude group ($P<0.05$), and the proportion of mild lesions was lower than that in the middle and low amplitude groups ($P<0.05$). ***Conclusion*** The fluctuation range of Cys C has certain predictive value for coronary artery disease in the patients with coronary heart disease complicated with CRS 1, the greater the fluctuation of Cys C, the wider the range of coronary lesions and the more serious the degree of coronary lesions.

Key words: cystatin C (Cys C); cardiorenal syndrome type 1 (CRS 1); coronary heart disease; Gensini score

心血管疾病和肾脏疾病之间存在诸多的相互联系，具有许多共同的危险因素，在疾病的发生、发展过程中相互影响、相互促进，并可引起一系列恶性循环导致病情急剧恶化。2007 年 Ronco 等[1] 首次从心脏和肾脏病理生理学紊乱角度提出心肾综合征（CRS）的概念，提出心或肾中的一个脏器发生急性或慢性功能损伤，可导致另外一个脏器急性或慢性功能损伤。1 型心肾综合征（CRS 1）是指急性心功能恶化包括急性心力衰竭（简称心衰）和/（或）急性冠状动脉综合征导致的急性肾损害和/（或）功能障碍。冠心病合并 CRS 1 可显著增加疾病的复杂程度、治疗的复杂性及患者的死亡风险[2]。分析胱抑素 C（Cys C）波动幅度与冠脉病变范围及严重程度之间的关系，可能有助于早期预测患者冠心病的危险程度。本文对比研究 102 例冠心病合并 CRS 1 患者 Cys C 水平及其波动幅度，观察 Cys C 水平及其波动幅度的预测作用，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在上海市第一人民医院宝山分院心血管内科住院的资料完整的符合冠心病合并 CRS 1 诊断的患者 102 例，其中男性 68 例，女性 34 例。入选标准：①经冠脉造影证实的冠心病患者；②符合急性心衰诊断[3]，各种原因所致胸闷气促、下肢水肿，或胸片提示双下肺斑片影、胸腔积液、心影增大，或心脏超声显示室壁运动减弱、射血分数降低，脑钠肽＞ 100 ng/ml，即具有心衰的症状、体征、辅助检查结果；③符合急性肾损伤诊断标准，参照改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）2012 年发布的《KDIGO 急性肾损伤临床实践指南》定义[4]，满足以下任意一条：48 h 内血肌酐（SCr）增加≥ 0.3 mg/dl（≥ 26.5 μmol/L）；SCr 增加≥ 1.5 倍基线值，这个基线值是已知或假定为之前 7 d 内测定的值；尿量＜ 0.5 ml/kg·h^{-1} 持续 6 h。排除标准：①年龄＜ 18 岁；②住院期间住院时间＜ 14 d；③肾移植术后；④正在接受慢性肾脏替代治疗或肿瘤化疗；⑤各种急、慢性炎症性疾病；免疫性疾病等。

1.2 方法

采集入选者的信息，包括一般情况、既往史、用药情况及化验指标等信息。入院第 1、3、7 及 14 d 抽取晨血，采用乳胶凝集反应法进行检验，观察住院期间血浆 Cys C 的波动幅度。根据患者入院后 2 周内 Cys C 的最低值与最高值的比值进行分组，将比值从高到低排列分为低幅度组、中幅度组及高幅度组，每组 34 例。

所有患者均接受经桡动脉冠状动脉造影检查，根据造影结果将血管病变范围分为单支病变、二支病变及三支病变，根据冠脉病变严重程度分为无病变、轻度病变（冠脉狭窄病变＜ 50%）、中度病变（50% ≤冠脉狭窄病变≤ 75%）及重度病变（冠脉狭窄病变＞ 75%），并根据冠脉病变情况计算 Gensini 评分。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计分析软件处理。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验。计数资料用百分比表示，组间率比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

三组患者治疗前一般情况比较，与中、低幅度组患者相比，高幅度组患者肾小球滤过率估算值（eGFR）较低，急性冠脉综合征的比例则较高，且差异具有统计学意义（$P<0.05$）。其他一般资料两两

组间比较差异均无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

表 1　一般资料比较（$n = 34$）
Table 1　Comparison of the baseline characteristics (n=34)

临床特征	高幅度组	中幅度组	低幅度组
年龄/岁	72.62±11.51	64.74±11.49	66.32±11.32
男性/例(%)	21(61.8%)	24(70.6%)	23(67.6%)
高血压/例(%)	26(76.5%)	23(67.6%)	24(70.6%)
糖尿病/例(%)	18(52.9%)	13(38.2%)	16(47.1%)
吸烟/例(%)	14(41.2%)	15(44.1%)	14(41.2%)
急性冠脉综合征/例(%)	26(76.5%)*#	18(52.9%)	16(47.1%)
低密度脂蛋白/mmol·l^{-1}	2.47±0.85	2.54±0.93	2.65±0.90
eGFR/ml·(min·1.73m^2)$^{-1}$	62.64±26.27*#	77.12±25.49	76.62±19.61
用药情况			
ARB/ACEI[a]/例(%)	29(85.3%)	30(88.2%)	32(94.1%)
他汀类/例(%)	34(100%)	33(97.1%)	33(97.1%)
β 受体阻断剂/例(%)	30(88.2%)	33(97.1%)	34(100%)

与中幅度组相比，*P<0.05；与低幅度组比较，#P<0.05
vs middle amplitude group, **P*<0.05; *vs* low amplitude group, #*P*<0.05
[a]血管紧张素 II 受体拮抗剂/血管紧张素转化酶抑制剂

2.2　Cys C 比值比较

高幅度组、中幅度组及低幅度组患者测得的 Cys C 最低值分别为（1.06±0.38）mg/L、（0.90±0.25）mg/L 及（0.85±0.19）mg/L，最高值分别为（1.40±0.58）mg/L、（1.03±0.29）mg/L 及（0.92±0.20）mg/L，比值分别为（0.771±0.066）、（0.873±0.015）及（0.924±0.012）。分组比较可见，高幅度组 Cys C 最低值及最高值均高于中、低幅度组，Cys C 比值则低于中、低幅度组，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）。中幅度组 Cys C 最低值及最高值均高于低幅度组，Cys C 比值则低于低幅度组，但差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 2。

2.3　冠脉造影结果比较

Gensini 评分组间比较显示，高幅度组分值明显高于中、低幅度组，中幅度组分值明显高于低幅度组，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）。在单支病变、无病变方面，高幅度组的发生率明显低于中、低幅度组，中幅度组明显低于低幅度组，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）；在三支病变、重度病变方面，高幅度组的发生率明显高于中、低幅度组，中幅度组明显高于低幅度组，差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）；在轻度病变中，高幅度组的发生率明显低于中、低幅度组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），中幅度组高于低幅度组，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）；在中度病变中，高幅度组的发生率明显高于中、低幅度组差异具有统计学意义（$P < 0.05$），中幅度组高于低幅度组，但差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 2。

表 2　Cys C 和冠脉造影结果比较（$n = 34$）
Table 2　Comparison of coronary angiography results and the Cys C (n=34)

分组	高幅度组	中幅度组	低幅度组
Cys C比值	0.771±0.066*#	0.873±0.015	0.924±0.012
Cys C最小值/mg·L^{-1}	1.06±0.38*#	0.90±0.25	0.85±0.19
Cys C最大值/mg·L^{-1}	1.40±0.58*#	1.03±0.29	0.92±0.20
单支病变/n(%)	2(5.9%)*#	5(14.7%)#	13(38.2%)
二支病变/n(%)	6(17.6%)	10(29.4%)	11(32.4%)
三支病变/n(%)	26(76.5%)*#	19(55.9%)#	10(29.4%)
Gensini评分/分	41.68±11.40*#	24.84±6.81#	18.06±6.14
无病变/支(支/人)	10(0.29)*#	21(0.62)#	36(1.06)
轻度病变/支(支/人)	2(0.06)*#	7(0.21)	5(0.15)
中度病变/支(支/人)	18(0.53)*#	11(0.32)	9(0.26)
重度病变/支(支/人)	72(2.12)*#	63(1.85)#	52(1.53)

与中幅度组相比，*P<0.05；与低幅度组比较，#P<0.05
vs middle amplitude group, **P*<0.05; *vs* low amplitude group, #*P*<0.05

3　讨论

Cys C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂，Cys C 浓度不受年龄、性别、身高、体质量及炎症等因素影响[5-6]。既往对于 Cys C 众多研究侧重于对早期诊断 CRS 1[7-9] 或是用于冠脉造影及介入手术后肾病的预测价值[10]。急性失代偿性心衰中心注册研究（ADHERE）发现，约有 21% 的急性心衰患者发生一过性的 SCr 升高。引起 CRS 1 的主要原因和启动机制主要是左室泵功能受损，导致心输出量的下降，肾灌注减少，激活肾素 - 血管紧张素系统和交感神经系统，刺激炎症因子生成，抑制一氧化氮合成及分泌，从而导致肾的结构和功能受损[11-13]。

本研究通过 102 例患者的临床数据分析发现住院期间内 Cys C 波动幅度越大的患者 Gensini 评分越

高，冠脉病变范围越广、程度严重的病例比例越高，且这部分患者发生急性冠脉综合征的比例也越高；而 Cys C 升高幅度较小的患者 Gensini 评分低，冠脉病变范围越小、程度轻所占的比例越高。简单地说，Cys C 升高幅度与患者的冠脉病变程度及病变范围呈正相关。笔者认为冠心病合并 CRS 1 的患者，由于冠脉病变的严重程度不同，发生急性左心衰时对肾功能的影响也不同，造成了 Cys C 的波动幅度不同，那些冠脉病变严重的患者发生 CRS 1 的时候心衰引起的肾功能损伤更为严重，因此该研究的病例中高幅度组的 eGFR 相对于中低幅度组更低，这也符合 CRS 1 的发病机制。

本研究发现，通过 Cys C 的波动幅度可以预测患者的冠脉病变情况并及早进行干预、治疗，减少患者心血管事件风险。CRS 是一个复杂的临床综合征，发病机制复杂目前对于其病理生理机制尚未完全清楚[14-15]。除了本文研究中提到的冠脉缺血导致的急性心衰以外，严重的高血压、严重的右心衰、心源性休克、心脏外科手术后等情况也有可能导致 CRS 1[16]。此外，Cys C 除了能对冠心病患者预测疾病的严重程度外，Cys C 是否对于 CRS 1 合并其他疾病同样具有预测价值还需要进行更多的临床观察及研究才能得出正确的结论。

4 结论

通过 Cys C 的波动幅度预测患者冠脉病变情况具有一定的价值，且胱抑素 C 的波动幅度与患者冠脉病变范围及其严重程度呈正相关趋势。

参考文献：

[1] Ronco C, Haapio M, House AA, *et al*. Cardiorenal syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(19): 1527-1539.

[2] Cruz DN, Gheorghiade M, Palazuolli A, *et al*. Epidemiology and outcome of the cardio-renal syndrome[J]. Heart Fail Rev, 2011, 16(6): 531-542.

[3] 中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.

[4] Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1)[J]. Crit Care, 2013, 17(1): 204-204.

[5] Macdonald J, Marcora S, Jibani M, *et al*. GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 48(5): 712-719.

[6] Groesbeck D, Köttgen A, Parekh R, *et al*. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(6): 1777-1785.

[7] McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(15): 1419-1428.

[8] Lassus JPE, Nieminen MS, Peuhkurinen K, *et al*. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome[J]. Eur Heart J, 2010, 31(22): 2791-2798.

[9] Tung YC, Chang CH, Chen YC, *et al*. Combined biomarker analysis for risk of acute kidney injury in patients with ST segment elevation myocardial infarction[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0125282-e0125282.

[10] Briguori C, Visconti G, Rivera NV, *et al*. Cystatin C and contrastinduced acute kidney injury[J]. Circulation, 2010, 121(19): 2117-2122.

[11] Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, *et al*. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decom-pensated heart failure national registry (ADHERE)[J]. Am Heart J, 2005, 149(2): 209-216.

[12] Hwang SH, Jeong MH, Ahmed K, *et al*. Different clinical outcomes of acute kidney injury according to acute kidney injury network criteria in patients between ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2011, 150(1): 99-101.

[13] Fox CS, Muntner P, Chen AY, *et al*. Short-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the national cardiovascular data registry[J]. Circulation, 2012, 125(3): 497-504.

[14] Liu S, Lekawanvijit S, Kompa AR, *et al*. Cardiorenal syndrome: pathophysiology, preclinical models, management and potential role of uraemic toxins[J]. Clin Exp Phannaeol Physiol, 2012, 39(8): 692-700.

[15] Waldum B, Os I. The Cardiorenal syndrome: what the cardiologist needs to know[J]. Cardiology, 2013, 126(3): 175-186.

[16] Kociol RD, Greiner MA, Hammill BG, *et al*. Long term outcomes of medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure[J]. Am J Cardiol, 2010, 105(12): 1786-1793.

（责任编辑：王 佳）