

探讨 Hcy、hs-CRP 与急性冠脉综合征 危险分层的相关性

杨丽 郭宇璇 徐菲莉

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

作者单位:830000 乌鲁木齐市,新疆医科大学附属中医医院临床检验中心

通讯作者:徐菲莉,E-mail:xf16284@163.com

【摘要】 目的 探讨血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、超敏 C 反应蛋白(high sensitivity-C reactive protein, hs-CRP)水平与急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)危险分层的关系。方法 选择 2011 年 12 月-2012 年 12 月我院住院的 ACS 患者 71 例,根据 ACS 诊断标准分为不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者 22 例、非 ST 段抬高心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者 17 例和 ST 段抬高心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)患者 32 例。根据 GRACE 评分标准将各组患者进行危险分层,分为低危组、中危组和高危组,对每组患者进行 hs-CRP 和 Hcy 水平检测,并对所有数据进行统计学分析。结果 71 例 ACS 患者一般资料分析结果显示,低危组、中危组和高危组患者间除年龄差异有统计学意义外($P < 0.05$),其余各指标差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。22 例 UAP 患者和 17 例 NSTEMI 患者中,中危组和高危组的 hs-CRP 水平均显著高于低危组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),而在 32 例 STEMI 患者中,hs-CRP 水平在低危组、中危组和高危组间差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);在三种类型的 ACS 患者中,Hcy 水平在低危组、中危组和高危组中差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。结论 ACS 疾病的严重程度随着年龄的增长逐渐加重。hs-CRP 水平可反映 ACS 患者的病程情况,对 ACS 的治疗和预后评估有一定价值;Hcy 尚不能作为 ACS 危险分层的一个监测指标。

【关键词】 高敏 C 反应蛋白;同型半胱氨酸;危险分层;急性冠脉综合征;不稳定型心绞痛;非 ST 段抬高心肌梗死;ST 段抬高心肌梗死

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.04.005

The correlation of Hcy, hs-CRP and acute coronary syndrome risk stratification

YANG Li, GUO Yu-xuan, XU Fei-li. Clinical Laboratory Center, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

【Abstract】 **Objective** To discuss the correlation of risk stratification of acute coronary syndrome (ACS) with homocysteine(Hcy) and high sensitivity-C reactive protein(hs-CRP). **Methods** 71 cases ACS patients were selected in our hospital from December 2011 to December 2012. According to ACS diagnostic standard, 71 cases patients were divided into three groups: 22 cases unstable angina pectoris(UAP), 17 cases non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) and 32 cases ST-elevation myocardial infarction(STEMI). According to GRACE risk score standard, ACS patients were divided into three groups: low risk group, intermediate risk group and high risk group. All data were analyzed statistically. **Results** Basic data of 71 cases ACS patients showed that all data had no statistical significance among low risk group, intermediate risk group and high risk group except age(P all > 0.05). In 22 cases UAP patients and 17 cases NSTEMI patients, the levels of hs-CRP in intermediate risk group and high risk group were all higher than that of low risk group, and the differences all had statistical significance (P all < 0.05). In 32 cases STEMI patients, there were statistical significance in the difference of hs-CRP among three groups(P all < 0.05). In three types patients of ACS, there were no statistical significance in the difference of Hcy among low risk group, intermediate risk group and high risk group (P all > 0.05). **Conclusion** The severity of the ACS disease gradually increase with age. Level of hs-CRP can reflect course of ACS disease, which has value for therapy and prognosis evaluation of ACS. But level of Hcy is not a good monitor index for risk stratification of ACS.

【Key words】 High sensitivity-C reactive protein; Homocysteine; Risk stratification; Acute coronary syndrome; Unstable angina pectoris; non-ST-elevation myocardial infarction; ST-elevation myocardial infarction

冠心病(coronary heart disease, CHD)是一种严重危害人类健康的疾病,随着人们生活水平的提高,其发病率明显增加,心血管急性事件的发生是 CHD 的严重并发症之一。急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是由于冠状动脉内粥样斑块的破裂所引起的一系列临床表现,包括不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)、非 ST 段抬高心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)和 ST 段抬高心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)。冠状动脉粥样硬化是最重要的病理改变,目前众多研究显示该病理过程属于一种炎症性改变,炎症激活可能是导致动脉粥样硬化斑块不稳定和破裂的主要因素;血液凝血和纤溶系统失衡、内皮细胞损伤等因素均参与了 CHD 的病理生理过程。因此,本文通过检测高敏 C 反应蛋白(high sensitivity-C reactive protein, hs-CRP)和同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)这两项炎症及血管内皮损伤因素指标来探讨其与 ACS 患者危险分层的相关性,为临床对于 ACS 的治疗、预后判断提供实验室依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2011 年 12 月-2012 年 12 月在我院住院诊断为 ACS 的患者 71 例,男 51 例,平均年龄(55.7±12.6)岁,女 20 例,平均年龄(67.2±9.5)岁。其中 UAP 患者 22 例(低危组 10 例,中危组 9 例,高危组 3 例),占 31.0%;NSTEMI 患者 17 例(低危组 3 例,中危组 7 例,高危组 7 例),占 23.9%;STEMI 患者 32 例(低危组 4 例,中危组 18 例,高危组 10 例),占 45.1%。

1.2 诊断标准

1.2.1 ACS 及其分组标准 根据《临床技术操作规范-心血管病分册》^[1](2007 年第 1 版)ACS 的诊断标准选择 ACS 病例,并根据诊断标准分为 UAP、NSTEMI 及 STEMI。

1.2.2 ACS 危险分层标准 根据 2007 年 ACC/AHA 指南,按 GRACE 评分标准将各组患者进行危险分层,GRACE 标准为患者按照以下 8 项指标进行危险分层:①年龄;②心率;③血压;④血清肌酐水平;⑤心力衰竭的 Killip 分级(I 级:尚无明显的心力衰竭;II 级:有左心衰竭,肺部啰音<50%肺野;III 级:急性肺水肿;IV 级:心源性休克,有不同阶段和程度的血流动力学变化);⑥入院时心脏停搏;⑦ST 段的偏离;⑧心肌酶或标志物升高。

1.2.3 GRACE 的危险评分方式 根据 GRACE 评

分计算器可计算住院期间以及出院 6 个月时死亡、死亡/心梗风险、院内死亡率及死亡危险积分,见图 1、表 1。

图 1 GRACE 危险评分-入院评分界面

表 1 入院评分及对应风险(%)

危险级别	院内死亡风险	出院后 6 个月死亡风险
低危	< 1	< 3
中危	1~3	3~8
高危	> 3	> 8

1.2.4 标本采集 所有患者均于治疗前采集静脉血 3 ml 于分离胶促凝管中,以离心半径 17 cm,3500 r/min 离心 10 min,分离血清待测。

1.3 仪器与试剂 Hcy 检测采用美国贝克曼 DXC 800 全自动生化分析仪,试剂由北京九强生物有限公司提供,检测方法为速率法。hs-CRP 检测采用美国贝克曼 IMAGE 特种蛋白分析仪,试剂由贝克曼公司提供,方法为散射比浊法。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间计量资料的比较采用单因素方差分析;计数资料的比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACS 患者一般资料分析 根据 GRACE 评分将 71 例患者分为低危组 17 例,中危组 34 例及高危组 20 例。三组患者在性别、吸烟、高血压、糖尿病、血脂异常[根据 2013 年中国高血压防治指南(修订版)、2013 年中国 2 型糖尿病防治指南和中国成人血脂异常防治指南,已明确诊断为高血压、糖尿病、血脂异常患者]以及血肌酐水平等方面,组间差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),而各组患者年龄差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 ACS 患者 hs-CRP、Hcy 在各危险分层组中比较 22 例 UAP 患者和 17 例 NSTEMI 患者中,高危组和中危组的 hs-CRP 水平均高于低危组,差异均

表 2 ACS 各危险分层组一般资料分析

组别	例数	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	男性 [n(%)]	吸烟 [n(%)]	高血压 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]	血脂异常 [n(%)]	肌酐 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
低危组	17	46.88±9.08	13(76.5)	8(47.1)	9(52.9)	6(35.3)	10(58.8)	68.29±8.9
中危组	34	57.63±10.26	25(73.5)	21(61.8)	22(64.7)	14(41.2)	21(61.8)	75.33±19.5
高危组	20	70.85±8.38	13(65.0)	10(50.0)	10(50.0)	6(30.0)	10(50.0)	83.12±36.7
F 值	-	53.36	-	-	-	-	-	2.25
χ^2 值	-	-	0.69	0.26	0.33	0.69	0.24	-
P 值	-	0.001	0.59	0.69	0.69	0.31	0.69	0.19

有统计学意义(P 均 < 0.05),而 Hcy 水平在各组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。32 例 STEMI 患者中,hs-CRP 水平在低危组、中危组和高危组间差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),而 Hcy 水平在三组间的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

3 讨论

ACS 是由于冠状动脉内粥样硬化引起冠脉不完全或完全性阻塞,不稳定的动脉粥样斑块破裂,诱发血小板激活、黏附和聚集而引起的一组急性临床综合征。ACS 受多方面因素的影响,除年龄、性别、遗传、吸烟、高血压、糖尿病和血脂异常等传统因素外,血液凝血和纤溶系统失衡、内皮细胞损伤、炎症和感染等因素均参与了 CHD 的病理生理过程。越来越多的证据表明,动脉粥样硬化不仅仅是脂质沉积病,还是一种炎症免疫性疾病,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。本文研究结果显示,随着危险分层级别的增高,患者的年龄也逐渐增加,各危险分层间 ACS 患者的年龄差异有统计学意义,说明随着年龄的增加,老年性疾病及各个器官的功能退化,也导致了 ACS 程度的加重。

hs-CRP 是目前研究最多的炎症标志物,是急性时相反应中变化最显著、最重要的一种早期敏感性蛋白质,是反映 ACS 斑块炎症反应的标志,对预测

斑块的稳定性有较高的敏感度和准确性。目前认为,CHD 患者血清 hs-CRP 的升高,与处于活动进展期动脉粥样硬化斑块处炎症的刺激和组织损伤有关,不稳定斑块处单核细胞的激活亦可刺激 hs-CRP 的产生,该因子是外源性凝血途径的重要启动因子,其释放的增加势必加强局部血栓形成。当机体受到损伤、应激时,血清 hs-CRP 浓度迅速上升,同时 hs-CRP 能激活补体,促进黏附和炎症因子释放,增强细胞的吞噬功能,起到有效阻止血小板聚集和阻碍血块收缩的作用^[2]。研究^[3-6]表明,hs-CRP 是动脉粥样硬化新的独立危险因素,也是预测未来急性心血管事件发生的独立危险因素,可早期预测 ACS 的严重程度。另有研究^[7]表明,高水平 hs-CRP 与内皮血管反应性存在较高的相关性,使冠状动脉血管易损斑块的不稳定性增加。

本文研究发现,UAP 患者、NSTEMI 患者和 STEMI 患者中,高危组和中危组 hs-CRP 水平均显著高于低危组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),且仅在 STEMI 患者中,高危组 hs-CRP 水平显著高于中危组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明随着患者病程严重性的增加,hs-CRP 水平不断升高,hs-CRP 水平与冠脉病变急性损伤的发展有密切联系。同时,也从另一方面证实了 hs-CRP 作为炎症反应

表 3 ACS 患者 hs-CRP、Hcy 水平在各危险分层组中比较($\bar{x}\pm s$)

组别	UAP(n=22)		NSTEMI(n=17)		STEMI(n=32)	
	hs-CRP(mg/L)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP(mg/L)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP(mg/L)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
低危组	1.5±0.6* [△]	17.9±2.6	3.0±0.4* [△]	16.8±5.8	8.2±0.2* [△]	18.7±6.3
中危组	10.8±3.0	23.3±1.1	9.0±0.5	15.8±4.6	24.5±3.7*	15.3±5.7
高危组	11.7±1.4	24.5±2.5	8.3±0.4	18.1±5.3	27.2±2.3	18.6±1.9
F 值	6.85	2.46	5.37	1.83	6.02	0.94
P 值	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05

注:*与高危组比较, $P < 0.05$;[△]与中危组比较, $P < 0.05$

因子在 CHD 发生、发展中所起的促进作用。这与文献^[8]研究的 hs-CRP 水平可以作为评价冠状动脉硬化程度的检测指标,并且可以作为 ACS 的病情预测及疗效评价指标的结果相一致。另有文献^[9]研究发现,hs-CRP 升高程度可预测 ACS 患者 6 个月至 4 年的死亡风险,但对 NSTEMI 诊断的帮助不大,这与本文研究中 NSTEMI 患者 hs-CRP 水平未呈现随着病程严重程度的增加而升高的结果相一致。因此,hs-CRP 作为急性炎症标志物,与冠状动脉的急性损伤及病变恶化发展有着密切的联系,动态监测 hs-CRP 水平对 ACS 的诊断、疗效观察及预后评估具有很好的临床意义。

Hcy 是一种反映血管损伤的氨基酸,属于蛋氨酸代谢的中间产物,同时能诱导过氧化物的形成,增加氧自由基的活性,因而具有直接的细胞毒作用,能直接损伤血管内皮功能^[10]。生理学研究^[11]发现,Hcy 可直接诱导血小板活性增加,增加血小板聚合能力,促进循环凝血因子 VII、X 及抗凝血因子 III 的消耗,使组织纤溶酶原激活剂减少,破坏凝血及抗凝之间的平衡,以及促进氧自由基形成等病理生理作用。研究^[12]显示,约 30% 的 ACS 患者的血清 Hcy 水平升高,目前将高 Hcy 血症作为 CHD 的独立危险因素,并认为其可使患 ACS 的危险性增加 20% 左右。高 Hcy 血症可以导致冠状动脉粥样硬化,其发病机制涉及血管壁、血小板和凝血因子等三个方面,三种因素共同作用可以引起临床上常见的梗死性疾病。研究^[13]发现,ACS 患者 Hcy 水平变化能够反映 ACS 的发生与发展,为临床诊断和治疗提供依据。随 ACS 的病情程度逐渐增加,Hcy 水平也增加,对急性心肌梗死的发生有一定预测价值^[14]。

在既往对 ACS 的研究中,大部分集中在 ACS 整体的分组上,本文研究将 UAP、NSTEMI 和 STEMI 三组按照 GRACE 评分标准进行危险分层,结果显示 Hcy 水平在 UAP、NSTEMI 和 STEMI 患者低危组、中危组和高危组间的差异均无统计学意义。因此,认为 Hcy 水平在 ACS 患者危险分层中的临床意义不大。

综上,在 ACS 患者的研究中,hs-CRP 在不同分层患者中可根据其含量的变化判断心肌损伤的程度

并初步判断分级,判断病情发展程度及预后。Hcy 水平虽不能够成为判断 ACS 患者危险分层的指标,但考虑到本文研究中 ACS 患者各危险分层的样本量较少,故 Hcy 水平在 ACS 患者危险分层中的临床意义尚需进一步研究。

4 参考文献

- 高润霖. 临床技术操作规范-心血管病分册. 第 1 版. 北京:人民军医出版社,2007.
- 潘巍巍,江珊. 超敏 C 反应蛋白与动脉粥样硬化的研究进展. 中国心血管病研究杂志,2007,5:940-943.
- 颜京瑞. 肌钙蛋白、高敏 C 反应蛋白在急性冠脉综合症中的应用. 哈尔滨医药,2009,29:8-9.
- 李超凡,尹刚,史春雷. 不稳定型心绞痛患者 Hs-CRP、sI-CAM-1、sVCAM-1、MMP-9、Ps 的临床分析. 河北医学,2006,12:980-982.
- 陈各才,朱莉,阮中宝,等. Hs-CRP 与冠状动脉粥样斑块稳定性关系研究. 江苏实用心电图学杂志,2012,21:248-250.
- 于洋,彭辉,马骏,等. 同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白在急性冠脉综合征危险分层中的应用. 国际检验医学杂志,2013,34:1354-1356.
- 冉瑞明,陈平,康忠明,等. 肌钙蛋白 I、高敏 C 反应蛋白在非 ST 段抬高急性冠脉综合征中的临床意义. 重庆医学,2012,41:38-39.
- 刘英华. NT-proBNP 和 hs-CRP 水平与急性冠脉综合征严重程度及近期预后的相关性研究. 现代中西医结合杂志,2013,22:120-122.
- Kilic T, Jneid H, Ural E, et al. Impact of the metabolic syndrome on High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome. Atherosclerosis,2009,207:591.
- Hoffman M. Hypothesis: Hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. Med Hypotheses,2011,77:1088-1093.
- Malinowska J, Olas B. Response of blood platelets to resveratrol during a model of hyperhomocysteinemia. Platelets,2011,22:277-283.
- Joseph J, Joseph L, Devi S, et al. Effect of anti-oxidant treatment on hyperhomocysteinemia-induced myocardial fibrosis and diastolic dysfunction. J Heart Lung Transplant,2008,27:1237-1241.
- 孙巨军,胡晓卫. 急性冠脉综合征患者血清同型半胱氨酸检测及临床意义. 陕西医学杂志,2012,41:892-893.
- 周兰珠. 急性冠脉综合征检测同型半胱氨酸、NT-proBNP 的临床应用. 中国医学工程,2012,20:36-37.

(收稿日期:2014-07-10)

(本文编辑:李霏)