

血清胱抑素 C 与慢性心功能不全严重程度的相关性

王传合¹, 常冶², 郑黎强¹, 王力¹, 司兵兵¹, 董玲玲¹, 孟庆坤¹, 韩苏¹, 孙兆青¹, 孙志军¹

(1. 中国医科大学附属盛京医院心内科, 2. 沈阳市铁西区中心医院心内科, 辽宁省沈阳市 110020)

[关键词] 慢性心力衰竭; 胱抑素 C; 危险因素

[摘要] **目的** 分析血清胱抑素 C 水平与慢性心功能不全(CHF)严重程度的相关性。**方法** 连续入选中国医科大学附属盛京医院心内科 2009 年 2 月~2012 年 1 月因 CHF 住院患者 925 例,使用 SPSS 17.0 软件建立数据库并进行统计分析,采用单向方差分析、 χ^2 检验及 Logistic 分析观察胱抑素 C 水平与患者心功能不全严重程度的关系;并通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)确定胱抑素 C 作为中、重度心功能不全的评价指标的最佳界值。**结果** 心功能 II、III、IV 级,胱抑素 C 浓度分别为 1.22 ± 0.62 、 1.56 ± 0.91 、 1.72 ± 1.00 mg/L,组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$);多因素 Logistic 分析中,调整了多种潜在影响因素后,胱抑素 C 作为连续变量时 OR 值为 2.087(95% CI:1.125~3.874),作为二分类变量时 OR 值为 2.335(95% CI:1.243~4.385)。通过 ROC 曲线获得胱抑素 C 作为中、重度心功能不全的评价指标的最佳界值为 1.37 mg/L,灵敏度为 95% 的界值是 0.77 mg/L,特异度为 95% 的界值是 2.57 mg/L。**结论** 胱抑素 C 是评价 CHF 患者心功能严重程度的独立危险因素,对于 CHF 患者,胱抑素 C 作为中、重度心功能不全的评价指标的最佳界值为 1.37 mg/L。

[中图分类号] R514.6

[文献标识码] A

A Correlation Study Between Serum Cystatin C and the Severity of Chronic Heart Failure

WANG Chuan-He, CHANG Ye, ZHENG Li-Qiang, WANG Li, SI Bing-Bing, DONG Ling-Ling, MENG Qing-Kun, HAN Su, SUN Zhao-Qing, and SUN Zhi-Jun

(1. Department of Cardiology, Shengjing Hospital of China Medical University, 2. Department of Cardiology, Shenyang City Tiexi District Central Hospital, Shenyang, Liaoning 110022, China)

[KEY WORDS] Chronic Heart Failure; Cystatin C; Risk Factor

[ABSTRACT] **Aim** To explore the correlation between cystatin C (Cys C) and the severity of chronic heart failure (CHF). **Methods** We selected 925 patients with CHF hospitalized in Shengjing Hospital of China Medical University between February 2009 and January 2012. The database was created and analyzed with SPSS software version 17.0. We analyzed the relativity between Cys C and the severity of CHF with one-way analysis of variance, χ^2 inspection and Logistic analysis and decided the best critical value of Cys C used as the reference index of moderate and severe cardiac dysfunction with receiver operating characteristic curve (ROC curve). **Results** For patients with functional class II-IV [New York Heart Association (NYHA)], the density of Cys C is 1.22 ± 0.62 , 1.56 ± 0.91 , 1.72 ± 1.00 mg/L separately, there is statistical significance in group comparison ($P < 0.01$); in multifactor Logistic analysis, after adjusting many potential influential factors, the OR of Cys C is 2.087 (95% CI: 1.125-3.874) when it is a continuous variable, and 2.335 (95% CI: 1.243-4.385) when it is a binary variable. The best critical value of Cys C used as the reference index of moderate and severe cardiac dysfunction is 1.37 mg/L, when the sensitivity is 95%, the critical value is 0.77 mg/L, when the specificity is 95%, it is 2.57 mg/L. **Conclusion** The Cys C is an independent risk factor to evaluate the severity of cardiac dysfunction and for patients with CHF, the best critical value of Cys C used as the reference index of moderate and severe cardiac dysfunction is 1.37 mg/L.

[收稿日期] 2013-11-01

[作者简介] 王传合, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 wehcmu@163.com。常冶, 学士, 主治医师, 研究方向为心血管内科。通讯作者孙志军, 博士, 教授, 研究方向为慢性心功能不全的发病机制及治疗, E-mail 为 sunzj_99@163.com。

慢性心力衰竭作为各种心血管疾病的严重阶段,其患病率正逐年升高,成为本世纪最重要的心血管病症,严重危害着人类的生命和健康。如何在早期准确评价患者心功能状态以及发现影响心力衰竭预后的危险因素,并及早给予正确的干预措施,这对于改善治疗效果和预后具有重要意义。胱抑素 C(cystatin C, Cys C)是一种低分子量非糖化碱性蛋白质,是反映肾小球滤过率变化的内源性标志物,是检测肾小球滤过率早期轻微改变的敏感性指标^[1]。目前认为 Cys C 是心力衰竭患者的一个很有前景的危险标志物,是心力衰竭患者的病死率及再入院率的强预测因子^[2]。国外已有研究证实 Cys C 是慢性心功能不全(chronic heart failure, CHF)的独立危险因素^[3],但未对 Cys C 与心功能不全严重程度的关系进行多因素分析比较,而且 Cys C 对心功能不全严重程度的危险性评价价值也未明确。本文着重分析 Cys C 水平与心功能不全严重程度的关系,并进一步分析 Cys C 作为中、重度心功能不全的评价指标的最佳界值,为临床应用提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续收集中国医科大学附属盛京医院心内科 2009 年 2 月~2012 年 1 月因 CHF 住院患者 1667 例,入院时已依据纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级标准评价其心功能水平,心功能 II~IV 级。按排除标准排除 742 例,最终纳入 925 例患者资料(II 级 168 例,III 级 449 例,IV 级 308 例)。排除标准如下:①入院时无血清胱抑素 C 值者;②既往患有原发性肾脏疾病,或入院时已处于肾功能衰竭期(肌酐值 $>443 \mu\text{mol/L}$)及规律透析者;③入院时伴有严重外伤或进行外科大手术者,有消化道大出血、严重脱水、休克等血容量严重不足者;④心脏移植术后、患有恶性肿瘤、重症结核及严重感染性疾病、严重肝脏疾病者。

1.2 研究方法

本研究按回顾性调查设计,以查阅病历的方式,进行回顾性调查,收集研究对象的临床资料,包括一般情况、既往疾病史、体格检查、实验室指标及相关物理检查等。其中实验室指标均为入院次日清晨空腹取外周静脉血检测的结果;左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为入院 3

日内测定的超声心动图结果。根据 NYHA 心功能分级,心功能 II 级、III 级、IV 级分别定义为轻、中、重度心功能不全。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件建立数据库并进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组资料之间比较采用单向方差分析;计数资料以百分数(%)表示,比较采用 χ^2 检验。将患者的一般资料及以往研究中确认 CHF 的危险因素等作为变量,比较各组间的差异;对差异有统计学意义的变量先行单变量分析, $P < 0.05$ 的变量进入多因素回归模型,采用多元 Logistic 回归进行统计检验。通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)分析确定 Cys C 作为中、重度心功能不全的评价指标的最佳界值。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 CHF 患者临床基线情况

最终纳入 925 例患者资料,其中男性 465 例,女性 460 例,年龄 21~99 岁,平均 69.58 ± 12.45 岁。心功能轻、中、重度(II 级、III 级、IV 级)各组组间糖尿病史、尿素氮、肌酐、尿酸、Cys C、总蛋白、白蛋白、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞压积(hematocrit, HCT)、LVEF、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、入院时心率等具有统计学差异($P < 0.05$)。而年龄、性别、吸烟史、甘油三酯、入院时收缩压在各组间的差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

2.2 Logistic 回归分析胱抑素 C 对中、重度心功能不全的 OR 值

将基线比较中差异具有统计学意义的变量以中位数为界点划分为二分类变量,采用 Logistic 回归先行单变量分析后显示,糖尿病史、尿素氮、肌酐、尿酸、血清胱抑素 C、BNP、入院时心率是危险因素;而总蛋白、白蛋白、胆固醇、LDLC、Hb、HCT、LVEF 是保护因素(表 2)。在多因素 Logistic 分析中,调整了上述的潜在影响因素后,Cys C 作为连续变量的 OR 值为 2.087(95% CI: 1.125~3.874, $P < 0.05$);将 Cys C 以 1.37 mg/L(ROC 曲线获得的最佳界值)为界值划分为二分类变量,Cys C 的 OR 值为 2.335(95% CI: 1.243~4.385, $P < 0.01$;表 3)。均提示 Cys C 为中、重度心功能不全的独立危险因素。

表 1. 各组组间基线情况比较

Table 1. Baseline comparison of different groups

变 量	心功能 II 级 (n=168)	心功能 III 级 (n=449)	心功能 IV 级 (n=308)	P 值
年龄(岁)	68.41 ± 12.77	69.70 ± 12.60	70.06 ± 12.05	0.378
男性	51.8%	50.8%	48.7%	0.777
糖尿病史	28.0%	37.0%	44.5%	0.002
吸烟史	28.0%	34.3%	26.6%	0.057
尿素氮 (mmol/L)	7.49 ± 4.05	9.84 ± 8.61	10.99 ± 8.81	<0.001
肌酐 (μmol/L)	92.66 ± 42.76	108.38 ± 66.07	112.51 ± 65.57	<0.001
尿酸 (μmol/L)	370.75 ± 124.03	425.98 ± 156.73	448.14 ± 169.67	<0.001
血清胱抑素 C (mg/L)	1.22 ± 0.62	1.56 ± 0.91	1.72 ± 1.00	<0.001
总蛋白 (g/L)	68.16 ± 6.68	64.75 ± 6.80	64.62 ± 7.19	<0.001
白蛋白 (g/L)	38.76 ± 3.88	36.27 ± 4.37	35.71 ± 4.61	<0.001
甘油三酯 (mmol/L)	1.50 ± 1.18	1.36 ± 1.02	1.28 ± 0.96	0.109
胆固醇 (mmol/L)	4.57 ± 1.25	4.16 ± 1.25	4.19 ± 1.30	0.001
LDLC (mmol/L)	2.85 ± 1.04	2.55 ± 1.05	2.48 ± 0.98	0.001
血红蛋白 (g/L)	128.68 ± 21.36	121.08 ± 24.55	119.11 ± 26.21	<0.001
红细胞压积	38.51% ± 6.16%	36.37% ± 7.26%	36.34% ± 7.76%	0.003
BNP (g/L)	720.00 ± 1018.93	1335.73 ± 1251.31	1964.47 ± 1553.31	<0.001
LVEF	53% ± 11%	47% ± 13%	45% ± 13%	<0.001
入院时收缩压 (mmHg)	133.78 ± 24.77	134.71 ± 25.12	136.57 ± 27.18	0.495
入院时心率 (次/分)	78.89 ± 20.22	85.00 ± 19.95	88.29 ± 18.27	<0.001

表 2. Logistic 回归分析各因素对中、重度心功能不全的 OR 值

Table 2. Logistic regression analysis of the OR of each factor in moderate and severe heart failure group

变 量	单因素分析 OR(95% CI)	P 值
糖尿病史(是比否)	1.718(1.190 ~ 2.480)	0.004
尿素氮 (mmol/L, >7.7 比 ≤7.7)	2.468(1.732 ~ 3.516)	<0.001
肌酐 (μmol/L, >88 比 ≤88)	1.792(1.272 ~ 2.524)	0.001
尿酸 (μmol/L, >404 比 ≤404)	1.747(1.242 ~ 2.459)	0.001
血清胱抑素 C (mg/L, >1.37 比 ≤1.37)	3.439(2.324 ~ 5.088)	<0.001
总蛋白 (g/L, >65.7 比 ≤65.7)	0.377(0.263 ~ 0.542)	<0.001
白蛋白 (g/L, >36.8 比 ≤36.8)	0.290(0.199 ~ 0.420)	<0.001
胆固醇 (mmol/L, >4.13 比 ≤4.13)	0.456(0.320 ~ 0.652)	<0.001
LDLC (mmol/L, >2.46 比 ≤2.46)	0.526(0.371 ~ 0.747)	<0.001
血红蛋白 (g/L, >125 比 ≤125)	0.514(0.362 ~ 0.729)	<0.001
红细胞压积 (>37.1% 比 ≤37.1%)	0.617(0.436 ~ 0.874)	0.007
BNP (ng/L, >945.3 比 ≤945.3)	4.015(2.610 ~ 6.176)	<0.001
LVEF (>48% 比 ≤48%)	0.423(0.290 ~ 0.618)	<0.001
入院时心率 (次/分, >83 比 ≤83)	2.331(1.627 ~ 3.329)	<0.001

表 3. 多因素 Logistic 分析 Cys C 对中、重度心功能不全的 OR 值

Table 3. Multifactor Logistic analysis of the OR of Cys C in moderate and severe heart failure group

血清胱抑素 C (mg/L)	多因素分析 OR(95% CI)	P 值
连续变量	2.087(1.125 ~ 3.874)	0.020
ROC 最佳界点值 (>1.37 比 ≤1.37)	2.335(1.243 ~ 4.385)	0.008

2.3 ROC 曲线分析确定最佳的诊断界限值

以 Cys C 为检验变量,将心功能严重程度作为状态变量,通过 ROC 曲线分析获得 Cys C 作为中、重度心功能不全的评价指标的最佳界值为 1.37 mg/L,灵敏度为 50%,特异度为 78%,曲线下面积为 0.669(95% CI:0.625 ~ 0.713)。同时通过 ROC 曲线获得 Cys C 对中、重度心功能不全评价的灵敏度为 95% 的界值是 0.77 mg/L,特异度为 95% 的界值是 2.57 mg/L(图 1)。

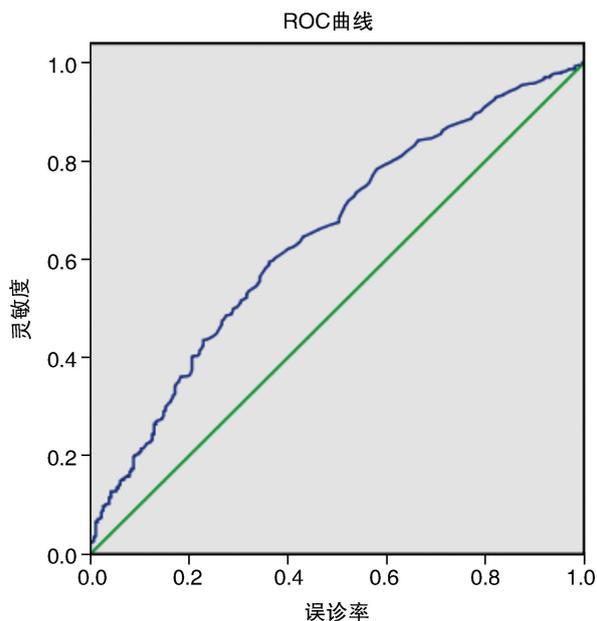


图 1. Cys C 对中、重度心功能不全的 ROC 曲线分析

Figure 1. ROC curve of Cys C in moderate and severe heart failure group

3 讨论

CHF 是一种复杂的临床综合征,是各种心血管疾病发展的严重阶段,严重降低了患者的劳动能力及生活质量,心力衰竭程度越重,其病死率越高。如何防止 CHF 的发生发展、提高患者的生存质量和降低病死率已成为备受关注的社会问题。Cys C 作为检测肾小球功能理想的内源性指标,其浓度的升高能够预测 CHF 的严重程度,为临床防治工作提供依据。

Alehagen 等^[2]研究发现,Cys C 水平与 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-BNP, NT-proBNP)水平密切相关,高水平血清 Cys C 组远期心血管事件风险增加了 3 倍,当合并高 NT-proBNP 水平时,这种风险将提高 13 倍。Lassus 等^[4]、Arimoto 等^[3]研究显

示,Cys C 是心力衰竭患者的独立危险因素,而且在肌酐正常的患者中,高水平血清 Cys C 患者的远期死亡率及因心力衰竭再入院率明显高于低血清 Cys C 组。在我们的研究中发现随着心功能严重程度的增加,Cys C 浓度逐渐增加,各组间差异均有统计学意义($P < 0.01$)。在单因素分析中 Cys C 对中、重度心功能不全的 OR 值为 3.439(2.324 ~ 5.088),说明 Cys C 与心功能的严重程度密切相关;我们进一步调整了相关影响因素后进行多因素 Logistic 回归分析,发现 Cys C 无论是做为连续变量还是二分类变量,其都是心力衰竭严重程度的重要危险因素(OR 值分别为 2.087、2.335),提示 Cys C 可能是中重度心力衰竭发生的独立危险因素。

Massie 等^[5]统计了以社区人群为基础的慢性心力衰竭患者的多个研究,研究显示 1 年死亡率:NYHA II/III 级为 19.5%、15.6%(V-HeFT-I 研究、SOLVD 研究),NYHA III/IV 级为 36%、31%(PROMISE 研究、PRAZSE 研究),NYHA IV 级为 52%(CONSENSUS 研究),说明随着心功能不全程度的加重,CHF 患者死亡率明显增加,这就需要我们早期准确评价患者心功能的严重程度,并及早给予正确的干预措施。在我们的研究中确定了 Cys C 作为中、重度心功能不全的评价指标的最佳界值是 1.37 mg/L,灵敏度为 50%,特异度为 78%,结果说明此界值有较好的特异度,据此可高度怀疑患者心力衰竭程度严重,预后可能不良。Lassus 等^[4]的研究也表明,以 Cys C 等于 1.3 mg/L 为界值分为两组时,心力衰竭患者远期不良事件发生的危险比为 3.2(95% CI:2.0 ~ 5.3)。同时为了方便临床应用,我们通过 ROC 曲线获得了 Cys C 对中、重度心功能不全评价的灵敏度和特异度分别为 95% 时的界值,Cys C 等于 0.77 mg/L 时,灵敏度为 95%,此时漏诊率极低,说明 Cys C 小于 0.77 mg/L 时,心力衰竭程度可能较轻,预后可能相对较好;Cys C 等于 2.57 mg/L 时,特异度为 95%,此时误诊率极低,说明 Cys C 大于 2.57 mg/L 时,心力衰竭程度可能较严重,预后不良,应尽早采取积极有效的治疗措施。

目前认为 CHF 主要的发病机制是心室重构和神经内分泌激素系统的过度激活,现已证实肾功能不全不是预测 CHF 患者不良事件的独立危险因子^[6],而肾功能不全又进一步激活肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)及交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS),导致心力衰竭进一步加重。以往的研究证明,Cys C 是检测肾小球功能理想的内源性指标,Cys C 可经肾小球自由滤

过,在近曲小管上皮细胞被分解代谢,不被肾小管重吸收和分泌,肾脏是其唯一清除器官;由于其相对分子质量大于肌酐,且带正电荷,使得它更易反映肾小球滤过膜通透性的早期变化,是比血肌酐更为灵敏的指标^[1]。因此 Cys C 很可能是通过反映心力衰竭对肾功能的早期损伤程度,来预测心功能的严重程度。近年来,一些专家认为胱抑素 C 不仅反映肾功能的早期损伤,还参与了心血管系统疾病诸多的病理、生理过程,如:炎症反应、抑制酶与激素前体的活性、动脉硬化、心室重塑等^[7,8]。我们据此对 Cys C 与中性粒细胞计数及左心室舒张末容积作了相关性分析,Cys C 与中性粒细胞计数呈正相关,但相关系数较小,而 Cys C 与左心室舒张末容积无明显相关性,无法说明 Cys C 是否参与了炎症反应、心室重塑等过程;这有待于进一步的研究来证明。

通过回顾性分析我院 3 年来住院的心力衰竭患者显示,血清胱抑素 C 可能是心功能不全严重程度的独立危险因素,在 CHF 患者中(除外原发性肾脏疾病或肌酐值 $>443 \mu\text{mol/L}$ 者),Cys C 作为中、重度心功能不全的评价指标的最佳界值为 1.37 mg/L ;当 Cys C 浓度小于 0.77 mg/L 时,心力衰竭程度可能较轻,预后可能相对较好;当 Cys C 大于 2.57 mg/L 时,心力衰竭程度可能较重,预后不良,应尽早采取积极有效的治疗措施。由于本研究为回顾性研究,研究结果存在一定的局限性及选择性偏倚,有待于大规模前瞻性研究进一步证实。

[参考文献]

[1] Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cys-

tatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine[J]. *Kidney Int*, 1995, 47(1): 312-318.

- [2] Alehagen U, Dahlstrom U, Lindahl TL. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care [J]. *European Heart Journal*, 2009, 11(4): 354-360.
- [3] Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure[J]. *Journal Of Cardiac Failure*, 2005, 11(9): S286-S286.
- [4] Lassus J, Harjola VP, Sund R, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(15): 1 841-847.
- [5] Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management[J]. *Am Heart J*, 1997, 133(6): 703-712.
- [6] Maxwell AP, Ong HY, Nicholls DP. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4(2): 125-130.
- [7] Evangelopoulos AA, Vallianou NG, Bountziouka V, et al. Association between serum cystatin C, monocytes and other inflammatory markers [J]. *Internal Medicine Journal*, 2012, 42(5): 517-522.
- [8] Diez Javier. Altered degradation of extracellular matrix in myocardial remodelling: the growing role of cathepsins and cystatins[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(4): 591-592.

(此文编辑 曾学清)