

冠心病患者血清同型半胱氨酸 胱抑素 C N-末端脑利钠肽前体水平变化及临床意义

黄新根, 曾芳兰, 吴梅香

作者单位: 331409 江西, 峡江县人民医院检验科

作者简介: 黄新根(1968-), 男, 大学本科, 学士学位, 副主任技师, 研究方向: 临床生化。E-mail: huangxingen@163.com

[摘要] 目的 探讨冠心病(CHD)患者血清中同型半胱氨酸(HCY)、胱抑素 C(CysC)、N-末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)水平变化及临床意义。方法 应用日立 7100 全自动生化分析仪及 FIA8000 免疫分析仪, 分别检测 52 例冠心病患者和 52 名健康体检者血清中 HCY、CysC 及 NT-proBNP 的含量, 并对结果进行统计学分析。结果 冠心病患者血清中 HCY、CysC 及 NT-proBNP 含量均显著高于健康体检者, 两者差异具有统计学意义($P < 0.01$); 心肌梗死组与无心肌梗死组 HCY、NT-proBNP 水平两者比较差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), CysC 含量两者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 联合检测血清中 HCY、CysC 及 NT-proBNP 水平, 对临床诊断与治疗冠心病具有一定的指导意义。

[关键词] 冠心病(CHD); 同型半胱氨酸(HCY); 胱抑素 C(CysC); N-末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)

[中图分类号] R 44 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)09-0838-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.09.12

Variation and clinical significance of serum homocysteine and Cystatin C and N-terminal probrain natriuretic peptide precursor in patients with coronary heart diseases HUANG Xin-gen, ZENG Fang-lan, WU Mei-xiang. Department of Laboratory, the People's Hospital of Xiajiang County, Jiangxi 331409, China

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of serum homocysteine(HCY), cystatin C(CysC) and N-terminal probrain natriuretic peptide precursor(NT-proBNP) in patients with coronary heart disease and its clinical significance. **Methods** Hitachi 7100 automatic biochemical analyzer and FIA8000 immunoassay analyzer were used to detect serum levels of HCY, CysC and NT-proBNP in 52 cases of coronary heart disease patients and 52 cases of healthy volunteers, and the results were statistically analyzed. **Results** Content of serum HCY and CysC and NT-proBNP in patients with coronary heart disease were significantly higher than those in healthy individuals (all $P < 0.01$). Between myocardial infarction group and no myocardial infarction group there were a statistically significant difference in level of HCY and NT-proBNP ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but there was no statistical significance in level of CysC ($P > 0.05$). **Conclusion** Combined detection of serum HCY, CysC and NT-proBNP levels, has a certain guiding significance for clinical diagnosis and treatment of coronary heart disease.

[Key words] Coronary heart disease(CHD); Homocysteine(HCY); Cystatin C(CysC); N-terminal probrain natriuretic peptide precursor(NT-proBNP)

冠心病(coronary heart disease, CHD)是当前造成人类死亡的主要疾病之一, 严重危害人类健康。随着生活水平不断提高, 人们饮食结构的改变, CHD 发病率也不断提高且发病年龄逐渐下降。对其诊断及预后评估对临床制定有针对性的治疗方案和预防不良心脏事件有重要的指导意义。近年来研究表明同型半胱氨酸(HCY)是 CHD 发生发展的一个新的

独立危险因素^[1]。N-末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)由心肌细胞产生与分泌, 其浓度与心血管疾病病变程度与预后的相关性受到广泛关注。最近的文献报道显示肾功能可以独立预测高危人群[比如慢性肾脏病(CKD), 有心血管疾病(CVD)危险因素、糖尿病、高血压者]CVD 的发病率与死亡率^[2,3]。本文通过测定冠心病患者血清中 HCY、胱抑素 C(Cy-

sC)、NT-proBNP 的含量,探讨 HCY、CysC、NT-proBNP 水平变化对冠心病患者诊断与治疗的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011-08 ~ 2013-05 在我院住院治疗的 CHD 患者 52 例(CHD 组),其中男 32 例,女 20 例,年龄 48 ~ 82 (69.21 ± 14.31) 岁。发生心肌梗死者 26 例(心肌梗死组),无心肌梗死者 26 例(无心肌梗死组),52 例患者均符合 WHO 冠心病诊断标准^[4]和 2010 年《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》,排除 CHD 以外心血管疾病、肝肾肺功能不全、代谢性疾病等病史。另同时随机选择本院健康体检者 52 名为对照组,其中男 32 例,女 20 例,年龄 42 ~ 79 (65.4 ± 12.81) 岁。排除心、肝、肾、肺等脏器病变及代谢性疾病,肝、肾功能及心电图等检查均正常。CHD 组与对照组一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 CHD 组与对照组一般资料比较 [$n, (\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	性别		年龄(岁)
		男	女	
CHD 组	52	32	20	69.21 ± 14.31
对照组	52	32	20	65.40 ± 12.81
χ^2/t	-	0.000		1.425
P	-	1.000		0.082

1.2 标本采集与检验方法

1.2.1 标本采集 CHD 组入院第 1 天清晨空腹采集静脉血 3.0 ml 行 HCY 及 CysC 检测,同时另采集静脉血 5.0 ml 加入肝素抗凝管中行 NT-proBNP 检测。健康体检者采集空腹静脉血 3.0 ml 行 HCY 及 CysC 检测,同时另采集静脉血 5.0 ml 加入肝素抗凝管中行 NT-proBNP 检测。

1.2.2 检测试剂与方法 HCY 测定试剂盒、质控品及校准品由山东博科生物产业有限公司提供,测定方法为酶法。CysC 测定试剂盒、质控品及校准品由北京利德曼生化股份有限公司提供,测定方法为免疫比浊法。NT-proBNP 测定试剂盒、质控品及校准品由南京基蛋生物科技有限公司提供,测定方法为胶体金法。其中 HCY 及 CysC 检测使用日立 7100 全自动生化分析仪,NT-proBNP 使用 FIA8000 免疫分析仪检测。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理,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,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD 组和对照组 HCY、CysC 及 NT-proBNP 水平比较 CHD 组与对照组 HCY、CysC 及 NT-proBNP 水平三者比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 CHD 组和对照组 HCY、CysC 及 NT-proBNP 水平比较 [$n, (\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	HCY($\mu\text{mol/L}$)	CysC(mg/L)	NT-proBNP(pg/ml)
CHD 组	52	18.41 ± 8.56	1.81 ± 0.82	2717.91 ± 1363.02
对照组	52	12.18 ± 3.24	1.24 ± 0.31	264.39 ± 122.68
t	-	4.076	4.270	9.530
P	-	0.000	0.000	0.000

2.2 心肌梗死组和无心肌梗死组 HCY、CysC 及 NT-proBNP 水平比较 心肌梗死组与无心肌梗死组 HCY、NT-proBNP 水平两者比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),CysC 水平两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 心肌梗死组和无心肌梗死组 HCY、CysC 及 NT-proBNP 水平比较 [$n, (\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	HCY($\mu\text{mol/L}$)	CysC(mg/L)	NT-proBNP(pg/ml)
心肌梗死组	26	21.84 ± 7.62	2.04 ± 0.70	3754.31 ± 1081.09
无心肌梗死组	26	16.83 ± 8.33	1.67 ± 0.92	1773.58 ± 774.06
t	-	1.763	1.226	5.920
P	-	0.045	0.127	0.000

3 讨论

3.1 HCY 是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸与半胱氨酸代谢过程中一个重要的中间产物,其本身并不参加蛋白质的合成^[5]。随着对动脉粥样硬化(AS)研究的深入,许多研究证实高 HCY 血症能促进动脉粥样硬化的发展进程,是 CHD 的一个独立危险因素^[1,6,7]。本研究结果表明 CHD 患者血清中 HCY 水平显著高于健康对照组,两者比较差异有统计学意义($P < 0.01$);而心肌梗死者血清中 HCY 含量又显著高于无心肌梗死者,两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 HCY 水平升高与血管病变程度呈正相关,与文献报道一致^[8]。高 HCY 致冠状动脉粥样硬化和血栓形成与血管内皮细胞功能失调相关。冠心病患者血清中 HCY 水平明显增高,高 HCY 进入细胞内产生具有细胞毒性反应,引起内皮细胞损伤,破坏细胞完整性,激活炎症性通路,增加单核细胞黏附到血管壁上,从而使血管内皮细胞功能发生

障碍。同时高水平 HCY 可直接作用于动脉血管的三个主要结构蛋白(胶原蛋白、弹性蛋白、多糖蛋白),影响它们的生理功能,诱导血管平滑肌细胞的增殖,促进血栓调节因子的表达,促使血小板黏附、聚集,导致血栓形成。高水平 HCY 还可以引起脂肪、糖、蛋白质代谢紊乱,促进脂质沉积于动脉壁,增加脂质的吸收与保留,促进低密度脂蛋白氧化和泡沫细胞的形成,改变动脉血管糖蛋白分子纤维结构,促进粥样斑块硬化,导致动脉粥样硬化(AS)^[9],促进 CHD 发生发展。

3.2 胱抑素 C (Cystatin C, CysC) 又名 r_2 痕迹碱性蛋白或后 r 球蛋白,它是由 120 个氨基酸组成,分子量为 13 Kda 的低分子量碱性非糖化蛋白质,是半胱氨酸蛋白酶抑制剂。无组织特异性,能在所有有核细胞内以恒定速度持续转录与表达,存在于各种体液中,尤以脑脊液和精浆液中含量为高,尿液最低,不受年龄、性别、体重、炎症等因素影响,能自由经肾小球滤过,并完全被肾小管上皮细胞重吸收并于细胞内降解,是评估早期肾功能损伤敏感性高、特异性高又容易检测的理想标志物^[10]。本研究结果显示,冠心病患者血清中 CysC 含量明显高于健康对照组($P < 0.01$),冠心病患者因有不同程度血管粥样硬化而致肾脏功能受损;而心肌梗死患者血清中 CysC 与无心肌梗死患者之间差异无统计学意义($P > 0.05$),说明 CysC 水平高低与心血管病变程度无关,仅与肾脏损伤程度相关。高水平 CysC 及其降解产物能够对中性粒细胞的吞噬、趋化产生影响,并参与到炎症反应中,高 CysC 反映了肾脏滤过功能降低,而 HCY 主要通过肾脏进行排泄,由于肾脏功能受损,HCY 排泄能力下降,致使 HCY 在血清中滞留从而导致血清 HCY 含量升高。高 HCY 与高 CysC 两者相互作用,加快促进动脉粥样硬化发展。近年来研究显示, CysC 与所有原因及 CVD 死亡,如心肌梗死(MI)、脑卒中、周围动脉疾病(PAD),首发缺血性冠脉事件发病率具有显著相关性^[11]。与血清肌酐(CR)或肾小球滤过率(eGFR)相比, CysC 能为老年患者心血管事件提供更为敏感的危险评估指标。

3.3 NT-proBNP 主要分布在脑与心室,由心肌细胞产生与分泌,反映心室压力与容量负荷的变化。心室首先合成一种由 108 个氨基酸组成的脑利钠肽前体(proBNP),proBNP 酶解后形成一个含 32 个氨基酸成熟的脑利钠肽分子(BNP)和一个 N-末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)分子,这些激素具有强大的利尿、利钠和松弛血管平滑肌作用,其血浆浓度水平

可以准确反映左心室功能变化。在血容量增加与心脏压力超载的情况下,BNP 和 NT-proBNP 分泌增加,临床研究表明,BNP 和 NT-proBNP 两者应用价值基本相同,与充血性心力衰竭(CHF)的严重程度明显相关,是心力衰竭的定量标志物^[12]。本研究结果表明,冠心病患者血浆中 NT-proBNP 含量显著高于健康对照组($P < 0.01$),心肌梗死患者血清中 NT-proBNP 水平显著高于无心肌梗死患者($P < 0.01$)。这说明冠心病患者心肌缺血导致 NT-proBNP 大量释放,随着冠状动脉狭窄程度增加,心肌缺血程度与范围扩大,引起左心室壁张力增加,心脏顺应性下降,导致左心室功能不全,心脏功能下降,刺激释放大量 BNP 和 NT-proBNP。研究结果表明, BNP 和 NT-proBNP 的检测在提供首次心血管事件和预后信息上优于传统的危险因素^[13]。高水平 NT-proBNP 与高龄 CVD 发生率与死亡率增加有关,因此,检测血浆中 NT-proBNP 含量可判断冠状动脉的病变程度及心功能等级,作为反映冠心病严重程度的指标。

综上所述,随着 CHD 患者病情的发展,发生心肌梗死者较未发生心肌梗死者 HCY 和 NT-proBNP 浓度明显升高,提示 HCY 和 NT-proBNP 水平与 CHD 病情程度有关。发生心肌梗死者较未发生心肌梗死者 CysC 浓度虽无明显差异,但冠心病患者 CysC 水平显著高于健康对照组,高 HCY 与高 CysC 两者相互作用,加快促进动脉粥样硬化发展。联合检测患者血清中 HCY、CysC 及 NT-proBNP 含量,对冠心病的诊断、治疗及预后具有重要的临床参考价值。

参考文献

- 1 张碧莲. 降低绝经期妇女心血管疾病风险的实验指标分析[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(1): 72-73.
- 2 Keeley EC, Kaskas R, Soman S, et al. Analysis of long-term survival after revascularization in patients with chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes[J]. Am J Cardiol, 2003, 92(5): 509-514.
- 3 Reddan DN, Szczec LA, Tuttle RH, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(9): 2373-2380.
- 4 陈灏珠. 心脏病学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2007: 275-278.
- 5 潘志雄, 刘志峰, 刘丹. 不同采血管对同型半胱氨酸测定结果的影响[J]. 实验与检验医学杂志, 2012, 30(4): 400-402.
- 6 El Kossi MM, Zakhary MM. Oxidative stress in the context of acute cerebrovascular stroke[J]. Stroke, 2000, 31(8): 1889-1892.
- 7 李朝辉. 血清同型半胱氨酸对冠心病的诊断价值[J]. 国际检验

- 医学杂志, 2010, 31(4): 378-379.
- 8 熊向辉. 同型半胱氨酸与急性冠状动脉综合症的关系探讨[J]. 当代医学, 2011, 17(17): 2-4.
- 9 王靖东, 吴承志, 吕晓侠, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与脑梗死发生及颈动脉粥样硬化相关性的临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志 2007, 24(5): 576.
- 10 Dhamidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function, a meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 40(2): 221-226.
- 11 Lue G, Bard JM, Lesueur C, et al. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease; The PRIME Study[J]. Atherosclerosis, 2006, 185(2): 375-380.
- 12 刘爱华, 王绪芳, 韩桂云. 脑钠肽和 NT-proBNP 检测在心力衰竭诊断中的意义[J]. 中国基层医药, 2011, 18(8): 1038-1040.
- 13 Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults[J]. JAMA, 2005, 293(13): 1609-1616.
- [收稿日期 2014-03-17][本文编辑 韦颖]

临床研究·论著

TP 与 IP 化疗方案治疗非小细胞肺癌效果比较

冯文帅

作者单位: 451200 河南, 巩义市人民医院呼吸与危重症学科

作者简介: 冯文帅(1978-), 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 呼吸相关疾病的诊治。E-mail: fengwenshuai2013@126.com

[摘要] 目的 探讨 TP 方案与 IP 方案在非小细胞肺癌治疗中的应用效果。方法 将 136 例非小细胞肺癌患者采用随机数字表法分为 TP 组 68 例和 IP 组 68 例, TP 组予紫杉醇 + 顺铂治疗, IP 组予伊立替康 + 顺铂治疗, 21 d 为 1 个周期, 治疗 3 个周期。结果 TP 组完全缓解(CR)16 例, 部分缓解(PR)15 例, 稳定(SD)22 例, 进展(PD)15 例, IP 组依次为 17、13、25、13 例, 两组临床疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$); TP 组和 IP 组的不良反应主要为血液系统毒性, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 TP 方案与 IP 方案治疗非小细胞肺癌临床疗效确切, 有效率和安全性均较好, 无明显差异, 应根据患者特点个体化选择化疗方案。

[关键词] 紫杉醇; 伊立替康; 非小细胞肺癌

[中图分类号] R 734 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)09-0841-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.09.13

Comparison of the effects of TP and IP regimen in the treatment of non small cell lung cancer FENG Wen-shuai. Department of Respiratory and Critical Diseases, the People's Hospital of Gongyi City, Henan 451200, China

[Abstract] **Objective** To study the application effect of TP regimen and IP regimen in the treatment of non small cell lung cancer. **Methods** One hundred and thirty-six patients with non small cell lung cancer were randomly divided into TP group ($n=68$) and IP group ($n=68$). TP group was treated with paclitaxel plus cisplatin, IP group was treated with irinotecan plus cisplatin, 21 days for 1 cycle for 3 cycles. **Results** In TP group, there was CR16 cases, PR15 cases, SD22 cases, PD15 cases, In IP group there was 17, 13, 25, 13 cases respectively. There was no statistically significant difference in clinical efficacy before two groups ($P > 0.05$), the main side effects in TP group and IP group was the blood system toxicity, there was no significant difference between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** TP and IP regimen in the treatment of non small cell lung cancer have precise clinical efficacy, better efficacy and safety. There was no obvious difference between two groups, and it is necessary to chose the chemotherapy regimens according to the characteristics of individual patient.

[Key words] Paclitaxel; Irinotecan; Non small cell lung cancer