

· 临床论著 ·

超敏 C 反应蛋白对急诊经皮冠状动脉介入术后患者预后的预测价值^{*}

李 蕾 郭艳红 王贵松^① 郭丽君 张福春 高 炜

(北京大学第三医院心内科 北京大学心血管研究所 北京 100083)

【摘要】 目的 评价超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)对 ST 段抬高急性心肌梗死(ST elevation myocardial infarction, STEMI)经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后 180 d 主要心脏不良事件(major adverse cardiac event, MACE)的预测价值。**方法** 216 例初发 STEMI 入院时测定 hs-CRP,发病 12 h 内急诊行 PCI。根据 hs-CRP 水平,分为 hs-CRP 升高组(hs-CRP > 3 mg/L, n = 52)和 hs-CRP 正常组(hs-CRP ≤ 3 mg/L, n = 164),随访所有入选患者术后 180 d MACE 发生率。**结果** 患者年龄、高血压病史、血脂异常、梗死部位、冠脉病变程度及 PCI 即刻成功率各组间无明显差异($P > 0.05$)。hs-CRP 升高组左心室射血分数低于 hs-CRP 正常组,WBC 和肌酸激酶同工酶峰值显著高于 hs-CRP 正常组($P < 0.05$)。急诊 PCI 术后 180 d hs-CRP 升高组 MACE 发生率均明显高于 hs-CRP 正常组(22.0% vs. 9.6%, $P = 0.048$)。多因素分析显示,入院时 hs-CRP 水平是 STEMI 患者急诊 PCI 术后 180 d MACE(OR = 2.82, 95% CI 1.28 ~ 5.83, $P = 0.021$)的独立预测因素。**结论** 入院时 hs-CRP 升高是 STEMI 患者急诊 PCI 术后 180 d MACE 的相对独立危险因素。

【关键词】 急性心肌梗死; 超敏 C 反应蛋白; 经皮冠状动脉介入; 主要心脏不良事件

中图分类号 R541.4; R446.11⁺2

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2006)07-0483-03

Value of hypersensitive C-reactive protein for predicting the prognosis of patients after emergent percutaneous coronary intervention Li Lei, Guo Yanhong, Wang Guisong, et al. Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, Institute of Cardiovascular Research of Peking University, Beijing 100083, China

【Abstract】 Objective To evaluate the value of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) for predicting the incidence of major adverse cardiac events (MACE) in patients with acute myocardial infarction (AMI) within 180 days after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** The study comprised 216 consecutive patients with first attack of ST-elevation myocardial infarction (STEMI). They underwent primary PCI within 12 hours after the onset of chest pain. According to their serum levels of hs-CRP, these patients were divided into two groups: the High hs-CRP Group (> 3 mg/L, n = 52) and the Normal hs-CRP Group (≤ 3 mg/L, n = 164). The incidence of MACE within 180 postoperative days was followed. **Results** There were no significant differences in age, hypertension, hyperlipidemia, left ventricle ejection fraction (LVEF), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), and immediate success rate of PCI between the two groups ($P < 0.05$). The WBC count was higher in the High hs-CRP Group than in the Normal hs-CRP Group ($P < 0.05$). Follow-up for 180 days showed the High hs-CRP Group had significantly higher incidence of MACE than the Normal hs-CRP Group (22.0% vs 9.6%, $P = 0.048$). Binary logistic regression analysis indicated that high concentration of hs-CRP remained an independent predictor of MACE within 180 postoperative days (OR = 2.82, 95% CI = 1.28 ~ 5.83, $P = 0.021$).

Conclusions High concentration of hs-CRP when admission is a useful predictor for the incidence of MACE in patients with STEMI within 180 days after primary PCI.

【Key Words】 Acute myocardial infarction; Hypersensitive C-reactive protein; Percutaneous coronary intervention; Major adverse cardiac event

研究发现急性时相反应蛋白——超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)是冠心病独立的危险因素^[1],目前研究更多关注于 hs-CRP 对健康人群和亚临床冠状动脉粥样硬化患者的危险评价^[2,3],而 hs-CRP 对接受经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗的 ST 段抬高急性心肌梗死(ST elevation myocardial

infarction, STEMI)患者预后是否仍有预测价值,研究甚少。本研究旨在探讨 hs-CRP 水平与 STEMI 患者急诊 PCI 术后 180 d 主要心脏不良事件(major adverse cardiac event, MACE)发生率的关系,评价入院时 hs-CRP 对 STEMI 患者急诊 PCI 预后的预测价值。

* 基金项目“十五”国家攻关课题,课题编号 2004BA714714B05-01

① 通讯作者

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

2004 年 6 月 ~ 2005 年 12 月在我院确诊为 STEMI ,并于症状发生 12 h 内接受急诊 PCI 治疗的 216 例 ,以入院时 hs-CRP 水平分组^[4] :hs-CRP 升高组(入院 hs-CRP > 3 mg/L)52 例和 hs-CRP 正常组(入院 hs-CRP ≤ 3 mg/L)164 例。

STEMI 诊断采用 2004 年 ACC/AHA STEMI 诊断标准^[5] ,符合至少 2 条 :典型缺血性胸痛症状 ;心电图特征性动态演变 ;心肌坏死生化标志物符合心肌梗死的特征性变化。排除合并急慢性炎症、陈旧心肌梗死、新近脑卒中、肿瘤等疾病的患者。

1.2 方法

1.2.1 处理 受检者均于入院即刻采集静脉血 3 ml ,分离血清 ,送检验科采用免疫比浊法检测 hs-CRP ,正常值范围 0 ~ 3 mg/L。记录患者的基础临床情况和冠脉造影/PCI 资料。血管直径狭窄 ≥ 50% 为病变血管 ,PCI 成功标准为直径残余狭窄 < 20% ,心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction ,TIMI)血流 3 级。患者术后接受常规抗凝抗血小板及强化调脂治疗等冠心病二级预防。

1.2.2 随访 记录患者急诊 PCI 术后 180 d 随访期间内 MACE(同一部位再梗死、梗死相关血管再次血运重建、心力衰竭及心源性死亡)发生资料^[6]。采用门诊或电话随访方式 ,观察期为 180 d ,内容包括一般临床状况、用药、心绞痛发作、心功能分级和 MACE。

1.2.3 统计学方法 使用 SPSS 11.5 软件包进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示 ,采用独立样本 *t* 检验 ,偏态分布的计量资料以极值和中位数表示 ,采用秩和检验。计数资料以率或构成比表示 ,采用 Pearson 卡方检验。Binary Logistic 回归进行多因素分析 ,采用逐步后退法 ,使一般资料(年龄、性别、吸烟、前壁心肌梗死和左室射血分数)冠心病危险因素(高血压病、高脂血症、糖尿病)和单因素分析提示有统计学意义的因素(WBC、三支病变)依次进入回归分析。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

hs-CRP 升高组与 hs-CRP 正常组间年龄、性别、心肌梗死部位、左室射血分数(left ventricular ejection fraction ,LVEF)及 CK-MB 峰值等无统计学差异(表 1)。hs-CRP 升高组 WBC 高于 hs-CRP 正常组。

2.1 冠状动脉造影和 PCI 结果

hs-CRP 升高组三支病变发生率高于 hs-CRP 正常组(36.0% vs. 21.2% ,*P* = 0.047) 2 组其他冠脉病变特点和 PCI 术后即刻成功率无显著差异(表 2)。

2.2 180 d 随访结果

患者 180 d 内 MACE 发生率在 hs-CRP 升高组明显高于 hs-CRP 正常组(22.0% vs. 9.6% ,*P* = 0.048) ,其中 hs-CRP 升高组梗死相关血管血运重建发生率高于 hs-CRP 正常组 ,而同一部位再梗死、心力衰竭及心源性死亡发生率 2 组无差异(表 3)。

表 1 2 组 ST 段抬高心肌梗死患者基础临床特点($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	男性	吸烟	DM	HP	HLP	前壁心梗	LVEF	WBC (× 10 ⁹ /L)	CK-MB (U/L)
hs-CRP 正 常组(<i>n</i> = 52)	60.8 ± 11.4	40(76.9%)	33(63.5%)	15(28.8%)	28(53.8%)	19(36.5%)	22(42.3%)	0.55 ± 0.10	9.00 (4.39 ~ 19.00)	121 (6 ~ 723)
hs-CRP 升 高组(<i>n</i> = 164)	61.1 ± 11.1	133(81.1%)	98(59.8%)	31(18.9%)	96(58.5%)	56(34.1%)	73(44.5%)	0.53 ± 0.12	10.00 (6.40 ~ 25.86)	184 (4 ~ 648)
(χ^2 , <i>z</i>)值	<i>t</i> = -0.169	χ^2 = 0.432	χ^2 = 0.227	χ^2 = 2.329	χ^2 = 0.355	χ^2 = 0.100	χ^2 = 0.078	<i>t</i> = 1.088	<i>z</i> = -2.006	<i>z</i> = -0.994
<i>P</i> 值	0.866	0.511	0.634	0.127	0.551	0.752	0.780	0.278	0.045	0.320

DM :糖尿病 ;HP :高血压病 ;HLP :高脂血症 ;LVEF :左心室射血分数 ;WBC :白细胞 ;CK-MB :肌酸激酶同工酶

表 2 2 组 ST 段抬高心肌梗死患者冠脉病变程度和急诊 PCI 即刻成功率比较

组别	责任血管				单支病变	三支病变	弥漫病变	即刻 PCI 成功
	LAD	RCA	LCX	LM				
hs-CRP 正常组(<i>n</i> = 52)	42(80.8%)	32(61.5%)	35(67.3%)	6(11.5%)	17(32.7%)	11(21.2%)	6(11.5%)	49(94.2%)
hs-CRP 升高组(<i>n</i> = 164)	135(82.3%)	102(62.2%)	90(54.9%)	17(10.4%)	34(20.7%)	59(36.0%)	20(12.2%)	153(93.3%)
χ^2 值	0.064	0.007	2.502	0.057	3.132	3.960	0.016	0.000
<i>P</i> 值	0.800	0.932	0.114	0.811	0.077	0.047	0.899	1.000

LAD :左前降支 ;RCA :右冠状动脉 ;LCX :回旋支 ;LM :左主干

表 3 2 组 ST 段抬高心肌梗死患者 180 d 主要心脏不良事件(MACE)发生情况

组别	MACE 发生	MACE 分类			
		同一部位再梗死	梗死相关血管血运重建	心力衰竭	心源性死亡
hs-CRP 正常组(<i>n</i> = 52)	5(9.6%)	4(7.7%)	2(3.8%)	2(3.8%)	3(5.8%)
hs-CRP 升高组(<i>n</i> = 164)	36(22.0%)	24(14.6%)	26(15.9%)	8(4.9%)	11(6.7%)
χ^2 值	3.907	1.686	5.045	0.000	0.000
<i>P</i> 值	0.048	0.194	0.025	1.000	1.000

2.3 多因素回归分析

Binary Logistic 回归控制所有患者一般资料、冠心病危险因素及单因素分析提示有统计学意义的因素,其他因素被依次排除后,最后筛选因素为 hs-CRP,而且 hs-CRP 升高组术后 180 d MACE 发生率是 hs-CRP 正常组的 2.29 倍(OR = 2.29, 95% CI 1.28 ~ 5.83, $P=0.021$)。

3 讨论

随着冠心病致病机制的深入研究,实验室研究证实了炎症在粥样硬化过程的细胞和分子机理,并在临床实践中得到验证^[7]。已有大量流行病学资料显示,hs-CRP 是冠脉血栓事件和首发心肌梗死的预测因子^[3],但关于 hs-CRP 在接受急诊 PCI 的 STEMI 患者预后中的预测价值的研究较少。

hs-CRP 是在人体肝脏内合成及分泌的一种典型的急性期反应蛋白。有研究表明,不稳定心绞痛患者入院时 hs-CRP > 3 mg/L 比 hs-CRP ≤ 3 mg/L 的患者有较高的复发心绞痛、心肌梗死、冠脉血管重建术及心血管死亡的发生率^[7],hs-CRP 水平在 3 ~ 5 mg/L 可作为心肌梗死危险性分级的较佳临界点^[4]。本研究采用 3 mg/L 作为 hs-CRP 升高的界点,hs-CRP 升高组患者在所有研究对象中占 75.9% (164/216)。hs-CRP 升高组 WBC 高于 hs-CRP 正常组,也支持了 hs-CRP 升高是 STEMI 炎症反应加剧的标志;hs-CRP 升高组三支病变发生率均大于 hs-CRP 正常组,提示 hs-CRP 升高和血管病变严重程度密切相关。Schillinger 等^[8]对 454 例进展期冠心病患者进行了 180 d 随访,hs-CRP > 4.4 mg/L 组心脏不良事件发生率明显高于 hs-CRP < 4.4 mg/L 组,是预后不良的独立预测因素。我们的研究结果与其一致。本研究结果显示,在急诊 PCI 早期实现再灌注的基础上,hs-CRP 升高仍然是 STEMI 术后 180 d MACE 的独立预测因素。2 组 MACE 发生率的不同主要源于再次血运重建率的差异。研究表明,梗死相关血管反复病变与病变斑块类型和再狭窄相关。hs-CRP 升高时,易损斑块和血管再狭窄更为多见^[9]。可见,除平滑肌增殖迁移机制以外,炎症也参与梗死相关血管再狭窄过程。

hs-CRP 作为 STEMI 急性期炎症反应的重要标志,其升高可以作为 PCI 术后不良预后的独立预测因素,可能与该分子具有多种生理病理学活性有关:①激活补体系统,活化内皮细胞或介导巨噬细胞吞噬未修饰的低密度脂蛋白,诱导内皮细胞产生多种细胞因子和趋化分子,如单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)^[8]、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管内皮细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 和 E-选择素 (E-selectin) 等^[10,11];②病变血管和梗死心肌内存在的 hs-CRP 能吸引膜攻击复合物,血管损伤导致斑块

破裂;③循环中 hs-CRP 水平升高还导致系统内皮血管扩张能力迟钝,一氧化氮生成减少,活性降低,血流灌注减少^[12];④hs-CRP 还可通过抑制血小板聚集和释放反应,延缓纤维蛋白形成,导致凝血功能障碍。

我们的研究提示升高的 hs-CRP 是 STEMI 急诊 PCI 术后 180 d 预后的独立预测因素,进一步证实了炎症在 STEMI 及介入术后再狭窄发生过程中的重要作用。从而提示早期抗炎治疗可能为 STEMI 治疗及介入术后再狭窄的预防提供新的途径。

参考文献

- Juan CK. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004, 109: 568-572.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002, 347: 1557-1565.
- Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*, 2002, 105: 2595-2599.
- Marrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independent of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 1460-1465.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. 2004 ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. <http://www.acc.org/clinical/guidelines/stemi>.
- Schillinger M, Exner M, STEMIghi J, et al. Joint effects of C-reactive protein and glycated hemoglobin in predicting future cardiovascular events of patients with advanced atherosclerosis. *Circulation* 2003, 108: 2323-2328.
- Rafan N, Ridker PM, Stamper M, et al. Inflammation and risk of cardiovascular diseases in apparently healthy men. *N End J Med*, 1997, 97: 425-428.
- Pasceri V, Chang JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drug. *Circulation*, 2001, 103: 2531-2534.
- Sano T, Tanaka A, Namba M, et al. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003, 108: 282-285.
- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000, 102: 2165-2168.
- Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003, 107: 398-404.
- Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, 2002, 106: 913-919.

(收稿日期 2006-04-29)

(修回日期 2006-06-13)