

文章编号: 1005-8982(2015)M20150876-CZL

冠心病患者血清降钙素原水平与冠脉斑块成分的相关性分析

颜文华¹, 李新华¹, 赵晓燕², 武丽娜¹

(1. 郑州大学第五附属医院 心内科, 河南 郑州 450000; 2. 郑州大学第一附属医院 心内科, 河南 郑州 450000)

摘要:目的 通过血管内超声-虚拟组织学成像技术(VH-IVUS)分析冠心病患者的斑块成分,并研究斑块性质与血清降钙素原(PCT)的相关性。方法 冠心病患者 257 例,其中稳定型心绞痛 85 例,急性冠脉综合征 172 例,对照组 120 例,均行冠状动脉造影检查,造影结果符合冠心病诊断标准的患者进一步行血管内超声检查,记录灰阶和 VH-IVUS 相关数据,检测患者血清中降钙素原、超敏 C-反应蛋白水平,分析其与斑块成分相关性。结果 ①3 组患者的一般资料差异无统计学意义;②VH-IVUS 结果显示,ACS 组血管重塑指数、坏死核心(NC)、斑块偏心指数均高于 SA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),斑块中纤维脂质(FF)与纤维组织(FT)比例均低于 SA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);③ACS 组患者血清降钙素原、超敏 C-反应蛋白水平明显高于 SA 组及对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);④在 ACS 患者,血清降钙素原水平与斑块中 NC 所占比例、血管重塑指数、斑块偏心指数呈正相关($r = 0.650, P = 0.024; r = 0.622, P = 0.016; r = 0.629, P = 0.023$)。结论 ①ACS 斑块多为偏心性斑块、斑块中 NC 比例较大,SA 斑块多由纤维组织或纤维脂肪组织构成;②血清降钙素原、超敏 C-反应蛋白水平与斑块中 NC 所占比例、斑块偏心指数、血管重塑指数呈明显正相关。

关键词: 血管内超声;血清降钙素原;冠心病

中图分类号:

文献标识码:

The correlation analysis between serum procalcitonin level and characteristics of coronary plaques in patients with coronary heart disease

Wen-hua YAN¹, Xin-hua LI¹, Xiao-yan ZHAO², Xiao-fang WANG², Lina WU¹

(1. Department of Cardiology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, P.R. China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, P.R. China)

Abstract: [Objective] To analyze characteristics of the coronary atherosclerotic plaques in patients with acute coronary syndrome (ACS) and stable angina (SA) through the virtual histology-intravascular ultrasound, and study the correlation between the coronary atherosclerotic plaques and serum procalcitonin. [Methods] 257 patients with coronary heart disease (SA group ($n = 85$), ACS group ($n = 172$), the control group ($n = 120$)) were examined and diagnosed as CHD by coronary angiography and patients with CHD will be examined by intravascular ultrasound further to record the gray-scale and virtual histology image data, test the serum procalcitonin level and hypersensitive C-reactive protein level, analyze the correlation between these results and the coronary atherosclerotic plaques characteristics. [Results] ① There were not obvious diversity in general information among three groups. ② The results of VH-IVUS show: the vascular remodeling index, the proportion of necrotic core and plaque eccentricity index in ACS group were higher in the SA group. The diversity was statistically significant ($P < 0.05$). ③ Procalcitonin in ACS group is higher obviously than procalcitonin in

the SA group and control group, the diversity was statistically significant ($P < 0.05$). ④ There was a positive correlation between procalcitonin and the proportion of necrotic core, plaque remodeling index and plaque eccentricity index in ACS group ($r = 0.650, P = 0.024$; $r = 0.622, P = 0.016$; $r = 0.6290, P = 0.023$). 【Conclusions】 ① Coronary atherosclerotic plaques in ACS are mostly made of necrotic core, partial plaques, Coronary atherosclerotic plaques in SA are mostly made of fibrous tissue or fibro-fatty tissue. ② There was a obviously positive correlation between procalcitonin and the proportion of necrotic core, plaque remodeling index and plaque eccentricity index in ACS group.

Key words: IVUS; procalcitonin; coronary heart disease

冠状动脉造影术是目前临床上最为常用的评价冠脉狭窄程度的技术手段,较冠脉 CTA 更为准确、直观^[1],但该技术在定性或是定量冠状动脉粥样硬化病变方面均存在方法学上的局限性^[2]。血管内超声 (intravascular ultrasound system, IVUS) 技术不仅可观察管腔的大小、形态,还可以观察管壁的结构或病变^[3](见图 1)。根据组织的频谱射频信号分析建立的虚拟组织学可提供斑块的彩色图像,以不同的颜色加以区分^[4],红色代表坏死核心(necrotic core, NC),白色代表致密钙化组织(dense calcium, DC),浅绿色代表纤维化脂质(fibro-fatty, FF),深绿色代表纤维组织(fibrous tissue, FT)^[5](见图 2)。超敏 C- 反应蛋白作为反映全身炎症情况的炎症因子,与冠心病的临床类型、斑块的稳定性相关^[6]。PCT 目前的生物学效应尚无明确定论,主要的生物学作用有:次级炎症因子作用、趋化因子作用、抗炎和保护作用^[7-11]。近些年,有国外文献报道,PCT 基线水平是远期心血管事件的独立预测因素^[12]。既然冠状动脉粥样硬化的本质是炎症反应,PCT 作为炎症因子,其与动脉粥样硬化斑块和冠心病的临床类型之间的关系是否存在相关性,PCT 能否成为预测冠心病斑块稳定性的新的临床指标。本研究旨在观察血清降钙素原水平与冠心病临床类型及斑块稳定性的关系,进而指导临床医师对冠心病进行分类并评估冠状斑块稳定性。



图 1 IVUS 所示血管管腔大小及管壁结构

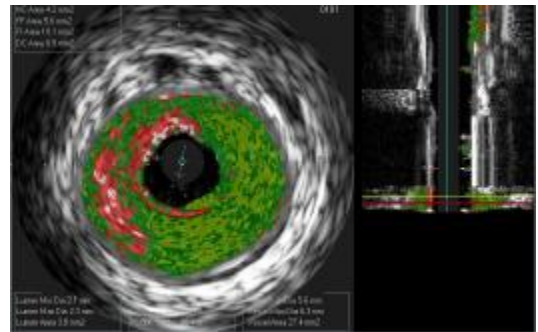


图 2 VH-IVUS 所示斑块成分

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取郑州大学第一附属医院心血管内科病房 2012 年 8 月 -2013 年 8 月行冠状动脉造影及血管内超声检查确定为冠心病的患者 257 例,按临床症状及实验室检查分为 SA 组和 ACS 组,同时选取同期以胸闷、胸痛、心前区不适等症状入院,但冠脉造影显示无血管狭窄或狭窄直径 $< 50\%$ 的患者 120 例作为对照组。冠心病诊断标准:均经冠状动脉造影和血管内超声证实,左主干、左前降支、回旋支、右冠状动脉中至少有一支内径狭窄程度 $\geq 50\%$ 者。SA 及 ACS 根据患者病史、体征、临床表现、基本实验室检查、心电图、超声心动图及冠脉造影等结果,诊断参照 2002 年美国心脏病学会 (ACC 修订的相关指南。排除标准:①近 1 个月服用他汀类调脂药物的患者;②瓣膜性心脏病、心律失常、急慢性感染性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、严重的肝肾功能不全、近期手术史及重大外伤史的患者。③对碘造影剂及含碘食物过敏的患者。吸烟是指每天至少吸 1 支烟,并且连续吸烟 > 1 年,现在仍在吸烟或者戒烟不足半年;家族史是指患者一级亲属男性 65 岁以下,女性 55 岁以下患有心血管疾病。

1.2 方法

入院第 2 天早晨抽取空腹 12 h 以上肘前静脉

血,以罗氏 C8000 生化自动分析仪测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL)、超敏 C-反应蛋白等指标。患者取卧位或半卧位,采血时止血带压迫不超过 1 min,取前臂静脉血 3~4 ml,1 h 内送检,离心分离出血清 1.5~2.0 ml,立即测定。使用德国罗氏 Moduler E170 全自动电化学发光定量分析仪及相匹配的试剂和标准品检测,严格按照标准化操作规程进行操作。完善各项术前准备后行冠脉造影及血管内超声检查。

1.2.1 冠脉造影 常规采用 Judkins 法经右侧桡动脉或股动脉途径行冠脉造影术,造影剂选用扬子江药业集团有限公司生产的碘海醇注射液(欧苏 350)。多体位造影后,由 2 名经验丰富的手术医师来评定冠脉血管病变狭窄程度。

1.2.2 血管内超声检查 根据冠脉造影结果选择目标血管,静脉注射普通肝素抗凝后,将 3.2 F、频率为 20 MHz 超声探头(相控阵型,Eagle Eye,美国 Volcano 公司)在导引导丝指引下送至靶血管的远端,冠脉内注射硝酸甘油 200 μ g,以 0.5 mm/s 的速度回撤至指引导管内,然后对感兴趣的部分再进行重点检查,在 IVUS 图像上,选取病变处近端和远端 10 mm 内最接近正常的部位作为近端和远端参照血管,内膜和管腔之间、中层和外膜之间即外弹力膜(external elastic membrane,EEM)。内膜所包面积为管腔面积,外弹力膜所包面积为血管面积。IVUS 图像上很难确定内弹力膜的位置,常利用外弹力膜和管腔面积来计算斑块面积。血管重构指数(remodeling index,RI)通过外弹力膜内包含的与参照血管平均面积之比计算所得。根据组织的频谱射频频信号分析建立的虚拟组织学,红色代表坏死核心,白色代表致密钙化组织,浅绿色代表纤维化脂质,深绿色代表纤维组织,利用图像处理系统分析斑块组成成分及所占比例、最小管腔面积、最大管腔面积、最大血管直径、最小血管直径、管腔面积狭窄率等指标。若患者冠脉需再血管化治疗,在行 PCI 术后仍需对血管处理

部分再次行血管内超声测量管腔面积进而评价处理效果。连续记录灰阶及 VH-IVUS 图像(IVUS 主机:Volcano S5,USA)并将图像保存并刻录光盘。由 2 名有经验的医师参考美国心脏病协会 2001 年制定的 IVUS 指南进行图像分析^[9]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示,对所有数据均行正态性及方差齐性检验,两组均数之间的比较用两独立样本的 *t* 检验。多组均数之间的比较用单因素方差分析及 LSD-*t* 检验。计数资料以率表示,两组间计数资料的比较用 χ^2 检验。正态分布的数据相关性分析用 Pearson 直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

将对照组、SA 组及 ACS 组患者的临床基本资料进行比较。3 组中年龄、性别差异无统计学意义。体重指数 SA 组与 ACS 组均高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。ACS 组患者合并高血压、糖尿病的比例均高于 SA 组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。ACS 组中吸烟人数及心血管疾病家族史的人数均较 SA 组及对照组人数多,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组患者 VH-IVUS 测量结果

利用 IVUS 对病变所在的最小管腔面积处进行测量,VH-IVUS 结果显示,ACS 组斑块面积、管腔面积、斑块负荷、血管重塑指数及斑块偏心指数均高于 SA 组,但除斑块偏心指数之间的差异有统计学意义($P = 0.03$)外,其余差异均无统计学意义。同时对斑块各成分所占总面积的百分比进行比较,ACS 组冠脉斑块中 NC 比值($26.7 \pm 9.40\%$)高于 SA 组($13.2 \pm 6.90\%$),而 FF 比值($13.13 \pm 6.01\%$)与 FT 比值($57.2 \pm 5.90\%$)均低于 SA 组($20.23 \pm 5.90\%$, $69.10 \pm 4.30\%$),

表 1 基本资料

组别	男/女例	年龄/岁	体重指数 I/(kg/m ²)	吸烟例	家族史例	高血压病史例	糖尿病史例
对照组(n=120)	49/71	60.80 \pm 10.20	23.53 \pm 2.74	25	6	19	21
SA 组(n=85)	45/40	61.40 \pm 9.50	23.68 \pm 2.83	36	11	23	29
ACS 组(n=172)	112/60	64.20 \pm 11.40	24.36 \pm 3.55	94	19	42	57
P 值	0.21	0.13	0.22	0.17	0.11	0.20	0.15

(P 值具体值到小数点后 3 位)

差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结果提示 SA 组患者病变处斑块多为稳定斑块,ACS 组患者病变处多为坏死核心较大的不稳定斑块。见表 2。

2.3 血清 PCT、超敏 C- 反应蛋白水平在各组中含量比较

ACS 组血清 PCT、超敏 C- 反应蛋白水平显著高

表 2 VH-IVUS 测量结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	管腔面积 /mm ²	斑块面积 /mm ²	斑块负荷 /%	血管重塑指数	斑块偏心指数	NC/%	DC/%	FF/%	FT/%
SA 组	3.10 ± 0.32	10.18 ± 2.11	0.79 ± 0.02	0.64 ± 0.12	5.47 ± 0.72	13.2 ± 6.90	6.81 ± 0.70	20.23 ± 5.90	69.10 ± 4.30
ACS 组	3.52 ± 0.27	11.26 ± 0.92	0.80 ± 0.01	1.10 ± 0.62	8.71 ± 0.91	26.7 ± 9.40	7.10 ± 3.00	13.13 ± 6.01	57.2 ± 5.90
P 值	0.467	0.910	0.545	0.000	0.030	0.000	0.749	0.043	0.021

于对照组和 SA 组,SA 组水平与对照组比较差异无统计学意义。见表 3。

2.4 PCT、超敏 C- 反应蛋白与 VH-IVUS 测量结果

PCT、超敏 C- 反应蛋白与 VH-IVUS 测量结果的相关性分析见表 4。ACS 组 PCT、超敏 C- 反应蛋白水平与冠状动脉斑块中 NC 百分比、血管重塑指数

表 3 血清 PCT、超敏 C- 反应蛋白含量

组别	对照组	SA 组	ACS 组
降钙素原 I/(ng/ml)	0.021 ± 0.012	0.027 ± 0.024 ³⁾	0.047 ± 0.017 ¹⁾²⁾
超敏 C- 反应蛋白 I/(mg/L)	2.02 ± 0.59	2.27 ± 0.85 ³⁾	5.32 ± 2.80 ¹⁾²⁾

注:SA 为稳定型心绞痛;ACS 为急性冠脉综合征;1)与对照组比较, $P < 0.05$;2)与 SA 组比较, $P < 0.05$;3)与对照组比较, $P > 0.05$

表 4 血清 PCT、超敏 C- 反应蛋白含量与 VH-IVUS 测量结果相关性

组别	管腔面积 /mm ²	斑块面积 /mm ²	斑块负荷 /%	血管重塑指数	斑块偏心指数	NC/%	DC/%	FF/%	FT/%
Gal-3(r)	0.024	0.038	0.032	0.622	0.629	0.650	-0.316	-0.691	-0.725
P 值	0.741	0.624	0.527	0.016	0.023	0.024	0.642	0.040	0.014
hsCRP(r)	0.012	0.031	0.064	0.404	0.780	0.410	-0.269	-0.614	-0.674
P 值	0.630	0.570	0.073	0.039	0.021	0.020	0.733	0.021	0.023

呈明显正相关,与 DC 比值、FF 比值、FT 比值呈负相关,与斑块面积、斑块负荷、管腔面积、斑块偏心指数无明显相关。

3 讨论

急性冠脉综合征分为不稳定型心绞痛、急性 ST 段抬高型心梗、急性非 ST 段抬高型心梗^[3],病理生理基础均为不稳定的动脉粥样硬化斑块^[4]。冠状动脉造影术虽为目前诊断冠心病的“金标准”,但对于斑块的组成、斑块的稳定性无法进行准确判断,而 IVUS 可以对斑块的性质、组成、稳定性方面做出较为准确判断,并利用 VH-IVUS 图像对斑块进行定量分析^[5]。根据成像原理,采用 4 种不同的颜色对斑块成分加以区分:深绿色代表纤维成分,浅绿色代表纤维脂质成分,白色代表钙化成分,红色代表坏死组织。VH-IVUS 在不稳定性斑块的识别和研究中有重要的应用价值。本研究发现 SA 和 ACS 患者的斑块负荷和最小管腔面积差异无统计学意义,进一步证实斑块在破裂前所引起的管腔狭窄并不一定严重,因此对易损斑块的识别就显得尤为重要。病理上,易损斑块的主要特征包括薄的纤维帽、大的脂质

池(即 IVUS 上显示的坏死核心)和丰富的炎症细胞。他汀类药物会对患者血脂水平产生明显影响,也会影响研究对象血清 PCT 水平、C 反应蛋白造成假阴性结果可能,故排除近 1 个月服用过他汀类药物的患者。本研究发现,与 SA 组比较,ACS 组患者冠脉斑块多为偏心性、斑块中 NC 成分比例较大,病变局部血管重塑指数明显增加,证实灰阶 IVUS 结合 VH-IVUS 判断冠脉斑块性质与病理具有较好的吻合。

国内外研究表明,动脉粥样硬化本质上是一种炎症性病变,斑块的稳定性与其内部发生的炎症反应强度存在密切关系,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的渗出起到了核心作用。有的研究发现,LDL-C 本身并无免疫源性,但是一旦被氧化修饰成氧化型 LDL 就可以被抗原递呈细胞识别。LDL 氧化修饰的过程中可以产生大量活性氧自由基,形成的氧化应激反应对正常组织产生损伤并激活 NF- κ B,为单核细胞等炎症细胞的趋化、募集提供基础。NF- κ B 活化后发挥重要的促炎作用,包括促进促炎基因的转录和表达并激活集体免疫反应,比如产生大量的炎症细胞因子 TNF、IL-1、IFN- γ 、黏附分子 E 选择素、单核

细胞趋化因子 -1、ICAM-1、VCAM-1 等^[6],即使机体对氧化型 LDL 的形成会产生一些保护作用,如过氧化物酶增殖物激活受体激活、诱导型血红蛋白氧合酶同工酶上调、肝 X 受体的表达,减少胆固醇的堆积及调控局部炎症,但是氧化型 LDL 诱导的一系列免疫反应使这些保护机制失效或功能下降,进而形成动脉粥样硬化斑块的高炎症水平和泡沫细胞的形成,并最终导致斑块的发生和进展。国内外也普遍接受炎症和动脉粥样硬化过程密不可分的结论。既往有研究报道,冠心病患者血清中 hsCRP 与冠状动脉斑块不稳定性相关^[7]。但较少关于血清 PCT 水平与冠脉斑块性质之间的关系的研究在国内外发表。本研究发现,ACS 患者血清中 PCT 水平显著高于 SA 组,但在 SA 组患者与对照组之间无明显差异,提示血清 PCT 水平与管腔狭窄程度无关,而与斑块稳定性有关。进一步对血清 PCT 水平与 IVUS 主要测量指标行相关分析,结果证实了该观点。血清 PCT 水平与最小管腔面积、斑块负荷均无相关性,而与血管重塑指数和斑块中 NC 成分比例、斑块偏心指数呈明显正相关。

综上所述,检测冠心病患者血清 PCT 水平在临床工作中对冠心病患者斑块不稳定性的预测中可能发挥重要作用,有可能成为判断冠心病患者斑块性质的无创性指标。

参 考 文 献:

- [1] KRAKA U I, LAPP H, DAS. Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Katheretechniken [J]. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. New York, 2005.
- [2] LEE AC FOSTER E, YEGHIAZARIANS Y. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: a case series and brief review[J]. Congenit Heart Dis, 2006, 1: 111-115.
- [3] HONG MK, MINTZ CS, LEE CW, et al. A Three-Vessel Virtual Histology Intravascular Ultrasound Analysis of Frequency and Distribution of Thin-Cap Fibroatheromas in Patients with Acute Coronary Syndrome or Stable Angina Pectoris[J]. Am J Cardiol, 2008, 101: 568-572
- [4] KANG SJ, LEE JY, AHN JM, et al. Intravascular ultrasound-derived predictors for fractional flow reserve in intermediate left main disease[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4(11): 1168-1174.
- [5] GARCIA-GARCIA HM, MINTZ GS, LERMAN A, et al. Tissue characterization using Intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting[J]. EuroIntervention, 2009, 5(2): 177-189.
- [6] NORDESTGAARD BG. Does elevated C-reactive protein cause human atherothrombosis? Novel insights from genetics, intervention trials and elsewhere[J]. Current Opinion in Lipidology, 2009, 20(5): 393-401.
- [7] WHANG KT, VATH SD, BECKER KL, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis[J]. shock, 2000, 14 (1): 73-78.
- [8] NIJSTER MW, OLINGA P, THE TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and vitro[J]. Crit Care Med, 2000, 28(2): 458-461.
- [9] WIEDERMANN FJ, KAMEIDER N, EGGER P, et al. Migration of human monocyte in response to procalcitonin [J]. Crit Care Med, 2002, 30(5): 1112-1117.
- [10] HOFFMANN G, TOTZKE G, SEIBEL M, et al. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin[J]. Crit Care Med, 2001, 29(1): 112-126.
- [11] MORGENTHALER NG, STRUCK J, CHANCERELLE Y, et al. Production of procalcitonin in non-thyroidal tissue after LPS injection[J]. Horm Metab Res, 2003, 35(5): 290-295.
- [12] JAM M SINING, CHRISTOPH BICKEL, CHRISTOPH SINING, et al. Procalcitonin for risk stratification in stable coronary artery disease. results from the atherogene study[J]. Circulation, 2007, 116: 811-851.
- [13] STILLMAN BN, HSU DK, PANG M, et al. Galectin-3 and galectin-1 bind distinct cell surface glycoprotein receptors to induce T cell death[J]. Immunol, 2006, 176(2): 778-789
- [14] HASGAWA K, ITO M, ODA M, et al. Intravascular ultrasonic imaging of vulnerable plaque in a bare metal stent 10 year after implantation[J]. Circulation, 2010, 122(13): 1341.
- [15] 葛均波, 徐永健, 梅长林, 等. 内科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 236-255.
- [16] PASPARAKIS M. Regulation of tissue homeostasis by NF-kappa B signalling: implications for inflammatory diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(11): 778-788.
- [17] BLAHA MJ, BUDOFF MJ, DEELIPPIS AP, et al. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular event: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study[J]. Lancet, 2011, 378 (9792): 684-692.