

血清胱抑素 C 评估先天性心脏病并发肺动脉高压患者预后的临床价值

海南省人民医院 符武岛* 陈娟 冯光球 戴文鑫 管频 钟春荣,海口 570311

摘要 目的:研究血清胱抑素 C 评估先天性心脏病(CHD)并发肺动脉高压(PAH)患者预后的临床价值。方法:对 59 例 CHD 并发 PAH 患者进行门诊随访 4.4 年,均进行血清胱抑素 C 检测。根据预后分为死亡组和存活组。使用 Logistic 回归分析确定成人 CHD 并发 PAH 死亡的预测因子。结果:59 例患者中 12 例(20%)死亡。单因素 Logistic 回归分析显示 CHD 并发 PAH 患者死亡率的显著决定因素有血清胱抑素 C($OR = 1.637, P < 0.01$)、血肌酐($OR = 1.412, P < 0.01$)、高敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)($OR = 4.030, P < 0.01$)、6min 步行试验($OR = 1.350, P < 0.05$)和三尖瓣环运动位移(TAPSE)($OR = 1.397, P < 0.01$)。多因素分析显示仅胱抑素 C 与死亡密切相关($OR = 1.637, P < 0.01$)。结论:血清胱抑素 C 对 CHD 并发 PAH 患者的不良预后(死亡)有一定判断价值。

关键词 成人;先天性心脏病;肺动脉高压;胱抑素 C;预后

中图分类号 R541.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190413

Clinical value of serum cystatin C in evaluating prognosis of patients with congenital heart disease complicated with pulmonary hypertension FU Wu-dao*, CHEN Juan, FENG Guang-qiu, DAI Wen-xin, GUAN Pin, ZHONG Chun-rong. People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, China

Abstract Objective: To study the clinical value of serum cystatin C in predicting the prognosis of patients with congenital heart disease(CHD) complicated with pulmonary hypertension (PAH). Methods: Fifty-nine patients with CHD complicated with PAH were enrolled and followed up. Serum cystatin C levels were measured. Patients were divided into death group and survival group according to the prognostic index. Logistic regression analysis was used to determine the predictors of CHD complicated with PAH mortality in adults. Results: The average follow-up time was 4.4 years, and there were 12 deaths (20%). The univariate logistic regression analysis revealed that the significant determinants of PAH-CHD mortality were serum cystatin C ($OR 1.637, P < 0.01$), serum creatinine ($OR 1.412, P < 0.01$), high sensitivity troponin T (hs-cTnT) ($OR 4.030, P < 0.01$), 6-minute walking test ($OR 1.350, P < 0.05$) and tricuspid annular displacement ($OR 1.397, P < 0.01$). The multivariate analysis showed that only cystatin C ($OR 1.637, P < 0.01$) was closely related to death. Conclusion: Serum cystatin C has certain values in judging the adverse prognosis (death) of adult patients with CHD complicated with PAH.

Key words Adults; Congenital heart disease; Pulmonary hypertension; Cystatin C; Prognosis

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)与先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)的不良预后密切相关,由于肺血管阻力增加,导致右心室重塑、功能障碍和顽固性心力衰竭^[1]。胱抑素 C 是广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中的低分子量、碱性非糖化蛋白质,与右心室压力、功能和形态结构相关,也能反映肾功能、炎症状态及血管反应和心肌重塑^[2]。最近研究发现,胱抑素 C 是一种新型的肝脏生物标志物,与特发性 PAH 患者的潜在预后密切相关^[3],但对 CHD 并发 PAH 患者的预后价值尚未确定^[4]。本文探讨血清胱抑

素 C 对 CHD 并发 PAH 患者预后的预测价值。

资料与方法

一般资料 选取 2012 年 3 月~2017 年 3 月海南省人民医院心血管内科、老年医学中心明确诊断为成人 CHD 并发 PAH 患者,并进行门诊随访。PAH 的诊断根据超声心动图 PAH 诊断标准^[5](三尖瓣返流速度 ≥ 2.9 m/s),如果超声心动图诊断 PAH 不确定的情况下再行右心导管检测。排除标准:①原发性肾病、感染等因素导致肾脏病变;②近期服用过免疫抑制剂、糖皮质激素等影响肾功能药物;③严重肝功能不全。本研究方案经医院伦理委员会批准,所有患者及家属知情并签署同意书。

* 通信作者:符武岛, E-mail:18389888186@163.com

数据收集 所有患者每3~6个月进行一次随访评估,包括实验室指标检测,6 min 步行试验和超声心动图检查,结果取所有随访次数的平均值。从外周静脉采血至惰性分离胶及促凝剂的黄色试管中,取样后1 h内离心分离,将血清在-80℃冷冻状态下储存,在ProSpec分析仪(BN ProSpec,西门子)上用免疫亲和测定法测定脑钠素C水平,年轻健康人群的参考值为0.53~0.95 mg/L。根据美国胸科学会的指南^[6],进行6min 步行试验,同时监测脉搏和血氧饱和度。使用Vivid 7超声系统(General Electric)获取基线超声心动图参数,所有患者均排除了肺动脉狭窄。心尖四腔切面中使用M-模式在三尖瓣环外侧测量三尖瓣环运动位移(tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE)。右心室收缩压(right ventricular systolic pressure, RVSP)采用改进的伯努利方程从三尖瓣返流的多普勒记录获得。

随访4.4年,以死亡为不良事件,其中死亡原因明确为CHD并发PAH相关性死亡。

统计学处理 采用SPSS 23.0统计学软件,具有正态分布的连续变量用($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的连续变量用中位数(四分位范围)表示,使用配对 t 检验进行比较。两组之间的连续变量比较采用独立样本 t

检验或Mann-Whitney U 检验。分类变量以数字和百分比表示,用 χ^2 检验评估。使用Logistic 回归分析脑钠素C与成人CHD并发PAH患者死亡之间的相关性。采用受试者的操作特性曲线,分析脑钠素C预测死亡的相关临界值。采用Kaplan-Meier生存率评估进行死亡分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 本研究纳入成人CHD并发PAH患者59例(男25,女34),平均年龄(42 ± 13)岁,平均随访(11 ± 3)次。12例死亡,其中死于右心衰竭6例,恶性心律失常2例,严重咯血2例和肺动脉夹层2例。死亡组与生存组患者临床资料,见表1。

CHD并发PAH的预后相关性分析 将表1中有统计学意义的变量纳入到单变量Cox回归分析中显示:CHD并发PAH死亡的显著决定因素为脑钠素C、血肌酐、高敏肌钙蛋白T(hs-cTnT)、6 min 步行试验和TAPSE,见表2。

CHD并发PAH不良预后的多因素相关性分析 将单因素分析中有统计学意义的变量纳入到多因素分析中显示:仅血清脑钠素C是死亡的有效预测因素($OR: 1.637, P < 0.01$),见表3。

表1 死亡组与生存组患者临床资料比较

组别	例	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	NYHA 功能分级[例(%)]			胱抑素 C (mg/L)	hs-cTnT (μg/L)
				Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级		
死亡组	12	45 ± 11	8(67)	5(42)	7(58)	0(0)	1.19(0.88 ~ 2.03)	0.017(0.007 ~ 0.030)
生存组	47	41 ± 14	17(36)	21(45)	26(55)	0(0)	0.87(0.78 ~ 1.08) * *	0.006(0.005 ~ 0.015) * *

组别	例	N-末端脑钠肽 (ng/L)	血肌酐 (μmol/L)	血 K ⁺ (mmol/L)	天冬氨酸转氨酶 (U/L)	C 反应蛋白 (mg/L)	Hb (g/L)
死亡组	12	827(385 ~ 2235)	98(79 ~ 154)	4.5 ± 0.5	37 ± 14	3.1(2.4 ~ 9.2)	143.7 ± 26.9
生存组	47	339(218 ~ 959)	78(67 ~ 92) * *	4.2 ± 0.4	29 ± 8	4.4(1.6 ~ 9.9)	141.1 ± 25.2

组别	例	超 声 心 动 图			6min 步行 试验(m)	静息时动脉 血氧饱和度(%)	静息心率 (次/min)
		右心室收缩压 (mmHg)	TAPSE (mm)	左室功能受损 [例(%)]			
死亡组	12	90 ± 14	15 ± 5	2(17)	306 ± 115	84 ± 8	87 ± 14
生存组	47	81 ± 24	20 ± 5 * *	3(6)	398 ± 113 *	87 ± 7	78 ± 12

注:与死亡组比较,* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

表2 成人CHD并发PAH患者死亡的单因素分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95% CI)	P
脑钠素C	0.493	0.156	25.418	1.637(1.206, 2.223)	<0.001
hs-cTnT	1.394	0.120	14.985	4.030(3.186, 5.100)	0.005
血肌酐	0.345	0.015	22.314	1.412(1.371, 1.454)	<0.001
血K ⁺	0.672	0.536	1.575	1.958(0.685, 5.599)	0.138
TAPSE	0.334	0.029	19.876	1.397(1.319, 1.478)	<0.001
6 min 步行试验	0.300	0.041	10.563	1.350(1.246, 1.463)	0.044
静息心率	0.109	0.160	0.464	1.115(0.815, 1.526)	0.496

表 3 成人 CHD 并发 PAH 患者死亡的多因素分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95% CI)	P
胱抑素 C	0.493	0.156	25.418	1.637 (1.206, 2.223)	<0.001
hs-cTnT	0.120	0.174	3.736	1.127 (0.801, 1.585)	0.139
血肌酐	0.070	0.217	2.937	1.073 (0.701, 1.642)	0.387
TAPSE	0.150	0.251	4.219	1.162 (0.610, 1.900)	0.139
6 min 步行试验	0.023	0.372	3.635	1.023 (0.493, 2.121)	0.274

受试者工作特征曲线 血清胱抑素 C 水平为 1.10 mg/L 时是预测死亡率的最佳截点值,其灵敏度为 67%,特异性为 83%,曲线下面积为 0.77;超过 1.10 mg/L 临界值的患者死亡率较高(67% vs 36%, $P=0.001$),见图 1。

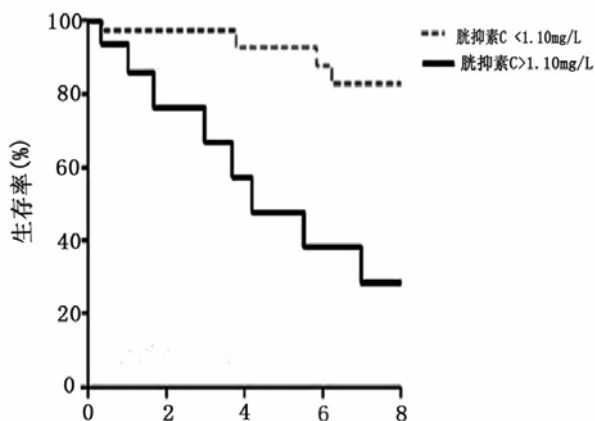


图 1 胱抑素 C 水平 >1.10mg/L 的 Kaplan-Meier 曲线分析

讨论

PAH 与成人 CHD 的不良预后密切相关^[3],识别具有高危临床事件和死亡风险的患者至关重要。研究发现^[7],特发性 PAH 并发右心室纤维化的患者中,血清胱抑素 C 水平较无右心室纤维化的患者明显升高,而右室纤维化可引起右心室功能不全,导致 PAH。Moe 等^[8]研究显示血清胱抑素 C 是 CHD 病死率的重要预测指标,其研究中血清胱抑素 C 的平均值为 1.20 ~ 1.51 mg/L,较本研究的平均值(0.88 mg/L)高,原因可能是他们入组的患者相对年轻,并有肾功能正常的患者。因此,即使有不同的截点值,血清胱抑素 C 水平的上升与生存率降低有关。此外,本文结果还提示,hs-cTnT、血肌酐、TAPSE、6 min 步行试验与成人 CHD 合并 PAH 患者死亡相关。

胱抑素 C 是肾功能不全的一个敏感指标^[8],而肾功能不全也是与 CHD 并发 PAH 死亡率相关的变量之一^[9]。本文多变量分析结果显示,胱抑素 C 仍然是有效的预测因子。但是,包括 990、480 和 279

例获得性心脏病患者在内的三项大型^[10~12]研究显示,胱抑素 C 预测死亡率与肾功能无关。胱抑素 C 与炎症之间的关联^[13]以及胱抑素 C 在粥样硬化的血管壁重构中的直接作用以及心脏细胞外基质重塑中的作用^[14]都是影响预后的潜在机制。PAH 可以影响血管壁重塑,可能会升高血清胱抑素 C 水平^[15]。目前 PAH 特异性治疗对血清胱抑素 C 水平的直接影响尚不清楚^[16]。Murni 等^[17]最近通过功能参数如 6min 步行试验和 TAPSE 在 PAH 的变化来观察延缓 CHD 患者 PAH 的发展的治疗是否有效。本文结果显示,胱抑素 C 可以用来评估 CHD 并发 PAH 患者的预后。

参考文献

- Salamanca-Zarzuela B, Morales-Luego F, Alcalde-Martin C, et al. Psychomotor development in patients with severe congenital heart disease [J]. Rev Neurol, 2018, 66(12): 409-414.
- Tretter JT, Redington AN. The Forgotten ventricle? the left ventricle in right-sided congenital heart disease [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2018, 11(3): e007410.
- Cavigelli-Brunner A, Quandt D, Marcora S, et al. Multimodality imaging in rare congenital heart disease: unilaterally absent proximal pulmonary artery in a newborn [J]. Eur Heart J, 2018, 39(12): 1039-1040.
- Cohen S, Liu A, Gurvitz M, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from cardiac procedures and malignancy risk in adults with congenital heart disease [J]. Circulation, 2018, 137(13): 1334-1345.
- 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国肺高血压诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(12): 933-964.
- Koker O, Adrovic A, Sahin S, et al. Evaluation of six-minute walk test in juvenile systemic sclerosis [J]. Rheumatol Int, 2019, 39(2): 293-300.
- Puri K, Warshak CR, Habli MA, et al. Fetal somatic growth trajectory differs by type of congenital heart disease [J]. Pediatr Res, 2018, 83(3): 669-676.
- Moe TG, Abriach VA, Rhee EK. Atrial fibrillation in patients with congenital heart disease [J]. J Atr Fibrillation, 2017, 10(1): 1612.
- Kramer CC, Maldonado JR, Olson MD, et al. Safety and efficacy of atrial antitachycardia pacing in congenital heart disease [J]. Heart Rhythm, 2018, 15(4): 543-547.

(下转第 321 页)

能、甲状腺激素、胰岛素相关指标后发现,观察组 FT3、FT4、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、餐后 2h 胰岛素、胰岛素抵抗指数高于对照组,TSH、胰岛素敏感指数低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。由此表明甲亢患者普遍存在着糖代谢功能紊乱、胰岛素异常情形。观察组经抗甲亢治疗后糖代谢功能紊乱者糖代谢指标均较治疗前下降($P < 0.05$),表明随着甲亢患者甲状腺功能的恢复,糖代谢紊乱情形得到了明显的纠正,糖代谢指标亦逐步接近正常水平。但是,单纯的抗甲亢治疗仅对合并糖耐量异常者有积极的影响效果,对于已经确诊为糖尿病者仍然需要接受进一步的降糖治疗。结合甲亢糖代谢功能紊乱的作用机制以及 Pearson 检验结果,本研究指出甲亢患者糖代谢功能紊乱情形较为普遍,FT3 与胰岛素抵抗呈正相关性,FT4、TSH 与胰岛素抵抗无相关性。原因在于 FT3 可引起胰岛素功能障碍,导致大量的未完全加工成熟的胰岛素颗粒被释放出来并形成胰岛素抗体,引发并加剧胰岛素抵抗情形^[15]。

参考文献

- 曹晋峰. 131I⁺ 丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进患者的甲状腺激素、糖脂代谢的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2018,15(5):148-151.
- 聂晓媛,李杰,刘赫. 甲状腺功能亢进症与继发性糖尿病[J]. 实用糖尿病杂志,2016,12(6):3-4.
- 王宏亮,赵媛,李桂萍. 糖尿病合并甲状腺功能亢进患者血清胰岛素抵抗和脂联素表达水平及其与甲状腺激素的相关性分析[J]. 解放军医药杂志,2017,29(4):103-105.
- Han JW, Kim JH. Moderated mediation effect of self-esteem on the relationship between parenting stress and depression according to employment status in married women: a longitudinal study utilizing data from panel study on Korean children[J]. Asian Nurs Res,2017,11(2):134-141.
- Ramazanzadeh R, Khodabandehloo M, Farhadifar F, et al. A case-control study on the relationship between mycoplasma genitalium infection in women with normal pregnancy and spontaneous abortion using polymerase Chain reaction[J]. Osong Public Health Res Perspect,2016,7(5):334-338.
- 邹丽,姚平,陈剑锋,等. 糖尿病合并甲状腺功能亢进的临床特点和诊疗分析[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2016,30(4):291-292,295.
- 曾冰梅. 甲状腺功能亢进合并糖尿病中西医诊治 80 例观察[J]. 实用糖尿病杂志,2016,12(1):30-31.
- 王凌,刘建宏,崔欣,等. 西安市体检人群 2 型糖尿病流行病学调查及相关因素分析[J]. 解放军预防医学杂志,2018,36(4):483-485.
- 邢晓伟,陈雅,刘小柳,等. 生脉散通过上调 1 型 11 β -羟基类固醇脱氢酶对 HepG2 细胞胰岛素抵抗的改善作用[J]. 广东医科大学学报,2018,3(5):479-483.
- 张艳荣,刘静,王瑞英. 妊娠期甲状腺功能亢进症对胰岛 β 细胞功能及糖代谢的影响[J]. 医学综述,2015,21(24):4496-4499.
- 贾丹,吴伊恬,何詠,等. 中国西南地区糖尿病前期患者中血脂异常分布及在胰岛素抵抗中的效应分析[J]. 四川大学学报(医学版),2018,49(4):617-619.
- 卢亚敏,李天沛,陈芳,等. 甲状腺功能亢进症肝损害合并糖代谢紊乱患者胰岛相关抗体及白细胞介素-6 的研究[J]. 广东医学,2015,36(7):1056-1057.
- 李少卿,王坚. 甲状腺功能亢进患者胰岛素分泌功能和胰岛素抵抗的变化[J]. 广东医学,2014,35(24):3871-3872.
- 王琳,刘子兰,李红. 二甲双胍对 2 型糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退患者血清促甲状腺激素水平的影响[J]. 广西医科大学学报,2017,34(10):1443-1445.
- 吴丹,顾刘宝,代玲俐,等. 不同性别甲状腺功能正常人群促甲状腺素与代谢综合征的相关性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(5):607-610.
- (2018-08-01 收稿 2018-12-31 修回)
- Mebius MJ, Oostdijk NJE, Kuik SJ, et al. Amplitude-integrated electroencephalography during the first 72h after birth in neonates diagnosed prenatally with congenital heart disease[J]. Pediatr Res,2018,83(4):798-803.
- Cordina R, Nasir Ahmad S, Kotchetkova I, et al. Management errors in adults with congenital heart disease: prevalence, sources, and consequences[J]. Eur Heart J,2018,39(12):982-989.
- About R, Grosse SD, Ailes EC, et al. Association of US state implementation of newborn screening policies for critical congenital heart disease with early infant cardiac deaths[J]. JAMA,2017,318(21):2111-2118.
- Kemper AR, Lam WKK, Bocchini JA Jr. et al. The success of state newborn screening policies for critical congenital heart disease[J]. JAMA,2017,318(21):2087-2088.
- Sandberg C, Hedström M, Wadell K, et al. Home-based interval training increases endurance capacity in adults with complex congenital heart disease[J]. Congenit Heart Dis,2018,13(2):254-262.
- Ko JM, Tecson KM, Rashida VA, et al. Clinical and psychological drivers of perceived health status in adults with congenital heart disease[J]. Am J Cardiol,2018,121(3):377-381.
- Cedars A, Vanderpluym C, Koehl D, et al. An interagency registry for mechanically assisted circulatory support (INTERMACS) analysis of hospitalization, functional status, and mortality after mechanical circulatory support in adults with congenital heart disease[J]. J Heart Lung Transplant,2018,37(5):619-630.
- Murni IK, MacLaren G, Morrow D, et al. Perioperative infections in congenital heart disease[J]. Cardiol Young,2017,27(S6):S14-S21.
- (2018-08-17 收稿 2019-03-15 修回)

(上接第 308 页)