

冠心病

急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 mCRP、GAS
与冠状动脉病变程度相关性研究*邵启文¹ 刘长梅¹ 逯莹¹ 牟强强¹ 王敏¹ 徐会圃¹

【摘要】目的:探讨急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者血浆单体 C-反应蛋白(mCRP)水平、整体面积应变(GAS)与冠状动脉(冠脉)病变程度的相关性。**方法:**选取就诊于我院心内科的 180 例患者,分为 STEMI 组 150 例和对照组 30 例。其中 STEMI 组依据 Gensini 积分分为:轻度组($0 < \text{积分} \leq 40$)、中度组($40 < \text{积分} < 80$)和重度组($\text{积分} \geq 80$)。分析血浆 mCRP 水平及左室射血分数(LVEF)值、GAS 值在各组间的差异, Pearson 相关分析研究 mCRP 水平、GAS 值与 Gensini 积分的相关性。**结果:**①STEMI 组患者血浆 mCRP 水平显著高于对照组($P < 0.05$), STEMI 组各亚组间差异亦有统计学意义($P < 0.05$); STEMI 组 GAS 值低于对照组($P < 0.05$), 各亚组间差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。②mCRP 水平与 Gensini 积分正相关($r = 0.672, P < 0.05$), GAS 值与 Gensini 积分呈负相关($r = -0.56, P < 0.05$)。**结论:** mCRP 水平、GAS 与 STEMI 冠脉病变严重程度密切相关, 提示 mCRP 水平联合 GAS 可以早期、无创评估 STEMI 病情严重程度。

【关键词】 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 单体 C-反应蛋白; 左室射血分数; 整体面积应变; 冠状动脉病变程度

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.09.012

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A

Correlation study of mCRP, GAS and severity of coronary artery lesions
in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction

SHAO Qiwen LIU Changmei LU Ying MU Qiangqiang WANG Min XU Hui pu

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital, Binzhou Medical College, Binzhou, Shandong, 256600, China)

Corresponding author: XU Hui pu, E-mail: cream520@live.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between plasma level of monomeric C-reactive protein (mCRP) and global area strain (GAS) in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Method:** One hundred and eighty patients in our hospital were divided into control group of 30 cases and 150 cases of myocardial infarction group. Myocardial infarction group was further divided into mild group ($0 < \text{score} \leq 40$), moderate group ($40 < \text{score} < 80$) and severe group ($\text{score} \geq 80$) according to Gensini score. We analysed the differences of plasma mCRP level, LVEF value, and GAS value between the groups. We also performed Pearson correlation analysis of mCRP level, GAS value and Gensini correlation. **Result:** ①The plasma mCRP activity in patients of ST segment elevation myocardial infarction was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$); there was also significant difference of mCRP activity among the groups of myocardial infarction ($P < 0.05$); GAS of the segment elevation myocardial infarction group GAS were lower than that of control group ($P < 0.05$); there was also significant difference of GAS among the groups of myocardial infarction ($P < 0.05$). ②mCRP level was positively correlated with Gensini score ($r = 0.672, P < 0.05$), and GAS value was negatively correlated with Gensini score ($r = -0.56, P < 0.05$). **Conclusion:** The level of mCRP and GAS were closely correlated with the severity of coronary artery lesions in STEMI, suggesting that mCRP level combined with GAS can be used to evaluate the severity of STEMI early and non-invasively.

Key words acute ST segment elevation myocardial infarction; monomeric C-reactive protein; left ventricular ejection fraction; global area strain; severity of coronary artery disease

急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)最常见发病

机制是动脉粥样硬化易损斑块破裂及血栓形成所引起心肌细胞缺血坏死,炎症反应也是重要环节^[1-2]。C-反应蛋白(CRP)直接参与了急性心肌梗死炎症反应过程^[3],但其存在五聚体 pCRP、单体 mCRP 2 种天然异构体形式。研究发现 mCRP 比

* 基金项目:山东省自然科学基金(No:2014ZRBI4275)

¹滨州医学院附属医院(山东滨州,256600)

通信作者:徐会圃, E-mail: cream520@live.com

pCRP 具有更强的生物学活性,解离得到的 mCRP 是 CRP 发挥功能的最好解释,而 pCRP 无促炎作用。但血浆 mCRP 水平是否与 STEMI 患者冠状动脉(冠脉)病变程度具有相关性鲜有报道。三维整体面积应变(global area strain, GAS)能敏感反映左心室心肌收缩功能变化,可用以早期评价心肌梗死患者心功能和提示预后。本研究旨在探讨血浆 mCRP 水平和 GAS 与冠脉病变程度相关性,为临床应用非侵入性检查对心肌梗死患者冠脉病变严重程度早期预测提供重要依据。

1 对象与方法

1.1 对象

2015-03-2016-10 收治于滨州医学院附属医院心内科的 STEMI 患者 150 例,根据冠脉造影的结果计算 Gensini 积分,依据 Gensini 积分分为:轻度组($0 < \text{积分} \leq 40$)48 例,男 28 例,女 20 例,年龄(61.0 ± 9.9)岁;中度组($40 < \text{积分} < 80$)56 例,男 43 例,女 13 例,年龄(62.8 ± 11.1)岁;重度组(积分 ≥ 80)46 例,男 35 例,女 11 例,年龄(65.7 ± 11.3)岁。STEMI 诊断按照美国心脏病学会和美国心脏病学院(the american college of cardiology foundation /american heart association, ACC/AHA)2012 版指南^[4]。排除标准:严重心功能不全[纽约心胸病协会(NYHA)分级 ≥ 3 级]、慢性肾功能不全(肾小球滤过率 ≤ 60 ml/min)、肺部疾病、血压未得到控制的高血压、脑血管疾病急性期、恶性肿瘤等患者。另选取同期因胸痛入院,但冠脉造影检查正常患者 30 例作为对照组,男 15 例,女 15 例;年龄(64.1 ± 12.2)岁。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测 所有入组患者入院 24 h 内采集静脉血 5 ml,离心机分离(3 000 r/min, 10 min),取上清液静置存放于 -80°C 冰箱待测。采用酶联免疫法(ELISA)检测 mCRP 浓度(试剂盒购于上海卡迈舒生物科技有限公司),严格按照说明书进行操作。

1.2.2 超声心动图检查 应用 GE Vivid E9 超声诊断仪, M5S-D 探头, 2.0~5.0 MHz, 4V-D 探头, 1.7~3.5 MHz。患者左侧卧位,连接心电图,静息状态下应用 M5S-D 成人探头常规采集二维超声心动图图像,主要测量数据包括:左心室舒张末期前后径、舒张末期左室后壁厚度以及舒张末期室间隔厚度,双平面法测 LVEF 值。更换 4V-D 探头进入 4D 模式,获得标准心尖四腔心切面,获取清晰心尖两腔、三腔和四腔心切面,适度地调整图像深度及扇角,应尽量包裹左心室全部心肌,取得最佳帧频。随后进入全容积模式,在嘱患者屏气后,采集由 6 个心动周期拼接构成的动态三维灰阶图像并同时选取由 3 个连续心动周期组成的动态图像。进入

Echo Pac PC 工作站,在 4D-Auto LVQ 模式下,勾画出收缩期及舒张期的心内、外膜,绘制 GAS 曲线,计算 GAS 值。

1.2.3 冠脉造影检查 采用 Judkins 法行冠脉造影,左冠脉在左前斜头位、左前斜足位、右前斜头位、右前斜足位及后前头位进行投影,右冠脉在左前斜、右前斜、头倾位进行投影。操作均由经验丰富医师进行。根据 Gensini 积分系统定量分析病变冠脉狭窄程度^[5]。

1.3 统计学处理

统计分析软件使用 SPSS15.0,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。相关性采用 Pearson 相关分析,用相关系数(*r*)表示。

2 结果

2.1 一般情况比较

对照组分别与轻度组、中度组、重度组比较,吸烟史、高密度脂蛋白水平差异有统计学意义($P < 0.05$);轻度组和中度组分别与对照组比较,糖尿病史、高血压病史差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 1)。

2.2 各组间 mCRP 水平、GAS 值、LVEF 值比较

对照组与 STEMI 组各亚组分别比较血浆 mCRP 水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$);在 STEMI 组各亚组比较, mCRP 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。GAS 值在 STEMI 组各亚组分别与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);在 STEMI 组各亚组比较, GAS 值差异均有统计学意义($P < 0.05$)。LVEF 值在 STEMI 组各亚组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但 STEMI 组的 3 个亚组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 2)。

2.3 mCRP 水平、GAS 值与 Gensini 积分的相关性

Pearson 相关分析,结果显示:mCRP 水平与 Gensini 积分正相关($r = 0.672, P < 0.05$), GAS 值与 Gensini 积分呈负相关($r = -0.56, P < 0.05$)。

3 讨论

CRP 是一种急性期蛋白,由 5 个非共价连接的亚单位形成,在人血浆中,CRP 以环状或圆盘状的五聚体(pCRP,分子量 115 kDa)形式存在,五聚体 CRP(pCRP)可通过酸、脲变性及热处理解离出单体 CRP(mCRP),聚苯乙烯板也可诱导 pCRP 呈现 mCRP 的抗原表位^[6]。研究发现 mCRP 而不是 pCRP 在颈动脉不稳定斑块处呈现高聚集状态,并可促进斑块的破裂导致大出血^[7],同时有研究发现 mCRP 对内皮细胞及中性粒细胞均具有很强的促激活作用^[8],在心肌梗死炎症反应中有促炎用的是 mCRP。本研究发现 STEMI 患者血浆 mCRP 水平

明显高于对照组患者,心肌梗死组内随着 mCRP 水平升高,Gensini 积分升高,且 mCRP 水平与表示冠脉病变程度的 Gensini 积分呈正相关,说明 mCRP

水平与急性心肌缺血坏死程度和冠脉病变严重程度密切相关。

表 1 STEMI 组与对照组一般情况比较

Table 1 General data

例(%), $\bar{x} \pm s$

项目	对照组(30 例)	轻度组(48 例)	中度组(56 例)	重度组(46 例)
年龄/岁	64.1±12.2	61.0±9.9	62.8±11.1	65.7±11.3
男	15(50.0)	28(57.5)	43(76.7)	35(75.0)
糖尿病	7(22.5)	24(50.0) ¹⁾	28(50.0) ¹⁾	17(37.5)
高血压病	14(47.5)	41(85.0) ¹⁾	32(57.5) ¹⁾	26(56.3)
吸烟	9(30.0)	25(52.5) ¹⁾	37(66.7) ¹⁾	30(65.6) ¹⁾
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	4.29±1.02	4.43±1.49	4.57±1.16	4.20±1.54
三酰甘油/(mmol·L ⁻¹)	1.59±2.19	1.58±0.73	1.75±0.87	1.91±1.35
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	2.41±0.90	2.67±1.05	2.89±1.00	2.59±1.19
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	1.31±0.23	1.25±0.36 ¹⁾	1.23±0.31 ¹⁾	1.14±0.56 ¹⁾
梗死部位				
前壁心肌梗死		25(51.0)	23(40.4)	21(44.7)
非前壁心肌梗死		23(49.0)	33(59.6)	25(55.3)

与对照组比较,¹⁾ P<0.05。

表 2 各组 mCRP 水平、GAS 值、LVEF 值的比较

Table 2 The levels of mCRP, GAS value and LVEF

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	mCRP/($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	LVEF/%	GAS
对照组	30	182.73±54.19	62.63±3.49	-44.2±18.0
轻度组	48	279.27±98.54 ¹⁾	58.03±6.43 ¹⁾	-39.8±14.0 ¹⁾
中度组	56	333.91±75.69 ¹⁾²⁾	57.29±6.56 ¹⁾	-35.7±8.6 ¹⁾²⁾
重度组	46	376.03±44.61 ¹⁾²⁾³⁾	55.39±7.00 ¹⁾	-28.5±8.6 ¹⁾²⁾³⁾

与对照组比较,¹⁾ P<0.05;与轻度组比较,²⁾ P<0.05;与中度组比较,³⁾ P<0.05。

mCRP 水平与急性心肌缺血坏死程度和冠脉病变严重程度密切相关,可能与 mCRP 促炎作用有关,其可能机制为,在冠脉内 mCRP 通过促进血小板黏附导致血栓形成^[9-10],通过刺激内皮细胞合成组织因子,诱导对血栓形成起作用的中性粒细胞与血小板^[11]。在活化的内皮细胞内,mCRP 可刺激内皮细胞黏附分子的合成,增强白细胞浸润到梗死区心肌组织。mCRP 具有能促进具有广泛的促炎症作用的中性粒细胞和单核细胞黏附,同时延长其在梗死组织的存在时间的作用。体外实验表明,mCRP 能诱导中性粒细胞来源的趋化因子的合成,刺激单核细胞整合素的表达^[12],促进中性粒细胞黏附于血管内皮细胞^[13],中性粒细胞能延长 STEMI 后炎症反应持续时间^[14],促进心肌细胞凋亡和增加基质降解活性,从而促进 STEMI 后心脏的重构。

Thiele 等^[15] 研究认为 mCRP 促进炎症的激活,pCRP 无促炎作用,而 pCRP 的解离过程依赖细胞膜上脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (Lipoprotein-associ-

ated phospholipase A₂, Lp-PLA₂) 的激活。对于 mCRP 作用机制的进一步探索意义深远,明确其具体解离过程,并在关键步骤给予相关药物干预,防止有害的促炎机制过度激活,从而为 STEMI 患者的治疗及改善远期预后寻找新的思路,具有深远的临床意义。

GAS 是一个相对较新的三维应变参数,主要描述心肌面积变化率,通过计算出心内膜表面积变形的百分比得出,其依赖于心肌的纵向和环向运动^[16]。GAS 可以早期发现轻微的左室收缩功能不全,是 1 个敏感的指标,可以更准确评价冠脉病变程度。Kleijin 等^[17] 研究结果显 GAS 评价左心室整体和局部收缩功能更加准确,并且具有较好的重复性,GAS 可体现左心室功能发生的任何微小改变,通过加权整体纵向和圆周应变,即使在两者尚未出现具有统计学意义的改变,GAS 也可表现出统计学差异,对 ST 段抬高型心肌梗死后左心室心肌收缩功能异常的检测可以更早、更敏感。本研究

发现对照组 GAS 值分别与轻度组、中度组、重度组患者 GAS 比较,STEMI 组患者 GAS 值明显减小,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而且随着心肌梗死冠脉病变程度加重,GAS 值减小,Gensini 积分与 GAS 值呈负相关。本研究也发现 LVEF 值在 STEMI 组各亚组明显减低,与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),然而在 STEMI 组各亚组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。这表明 GAS 在识别心肌梗死不同严重程度方面优于 LVEF 值,能更加精确地预测 STEMI 患者冠脉病变严重程度,为临床决策提供依据。

本研究发现在急性心肌缺血坏死早期,测定血浆 mCRP 水平,并进行超声心动图检查测定 GAS 值,对心肌梗死早期诊断、预测冠脉病变严重程度可能具有积极的临床意义。本研究的不足之处主要有研究样本量较小,而且是单中心研究,因此尚需进一步研究,去验证评价血浆 mCRP 水平联合 3D-STE 的 GAS 值对 STEMI 患者的临床预测实用价值。

参考文献

- [1] PAPATHANASIOU A I, PAPPAS K D, KORANTZOPOULOS P, et al. An epi-demiologic study of acute coronary syndromes in northwestern Greece [J]. *Angiology*, 2004, 55: 187—194.
- [2] NAKAJIMA T, YAMAZAKI K. Periodontal disease and risk of athero-sclerotic coronary heart disease [J]. *Odontology*, 2009, 97: 84—91.
- [3] RIDKER P M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk; moving an inflammatory hypothesis toward Consensus [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 2129—2138.
- [4] JNEID H, ANDERSON J L, WRIGHT R S, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-Elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update) a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American college of emergency physicians, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons [J]. *Circulation*, 2012, 126: 875.
- [5] 高灵, 孟照辉. 冠状动脉评分方法的研究进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19(9): 1601—1609.
- [6] EISENHARDT S U, HABERSBERGER J, MURPHY A, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques [J]. *Circ Res*, 2009, 105: 128—137.
- [7] SLEVIN M, ROVIRA N, TURU M, et al. Modified C-reactive protein is expressed in adventitia and intimal neovessels from complicated regions of unstable carotid plaques [J]. *Open Circ Vasc J*, 2009, 2: 23—29.
- [8] KHREISS T, JÓZSEF L, POTEPA L A, et al. Loss of pentameric symmetry in C-reactive protein induces interleukin-8 secretion through peroxynitrite signaling in human neutrophils [J]. *Circ Res*, 2005, 97: 690—697.
- [9] MOLINS B, PEÑA E, VILAHUR G, et al. C-reactive protein isoforms differ in their effects on thrombus growth [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 2239—2246.
- [10] LI R, REN M, LUO M, et al. Monomeric C-reactive protein alters fibrin clot properties on endothelial cells [J]. *Thromb Res*, 2012, 129: e251—e256.
- [11] KHREISS T, JÓZSEF L, POTEPA L A, et al. Opposing effects of C-reactive protein isoforms on shear-induced neutrophil-platelet adhesion and neutrophil aggregation in whole blood [J]. *Circulation*, 2004, 110: 2713—2720.
- [12] KHREISS T, JÓZSEF L, POTEPA L A, et al. Loss of pentameric symmetry in C-reactive protein induces interleukin-8 secretion through peroxynitrite signaling in human neutrophils [J]. *Circ Res*, 2005, 97: 690—697.
- [13] EISENHARDT S U, HABERSBERGER J, MURPHY A, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques [J]. *Circ Res*, 2009, 105: 128—137.
- [14] KHREISS T, JÓZSEF L, HOSSAIN S, et al. Loss of pentameric symmetry of C-reactive protein is associated with delayed apoptosis of human neutrophils [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 40775—40781.
- [15] THIELE J R, HABERSBERGER J, BRAIG D, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy [J]. *Circulation*, 2014, 130: 35—50.
- [16] SEO Y, ISHIZU T, ENOMOTO Y, et al. Endocardial surface area tracking for assessment of regional LV wall deformation with 3D speckle tracking imaging [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4: 358—365.
- [17] KLEIJN S A, ALY M F, TERWEE C B, et al. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011, 24: 314—321.