

急性冠状动脉综合征患者血清 I CTP、ⅢCTP 水平与 TIMI 危险评分的相关性分析

艾文婷¹ 傅莹莹² 李瑞³ 武敏⁴

[摘要] 目的:分析急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清 I 型、Ⅲ型胶原羧基末端肽(I CTP、ⅢCTP)水平与 TIMI 危险评分的相关性。**方法:**选择 2015-01—2016-12 在我科治疗的 116 例 ACS 患者,分为 ST 段抬高型心肌梗死组(STEMI 组,31 例)、非 ST 段抬高型心肌梗死组(NSTEMI 组,20 例)和不稳定型心绞痛组(UAP 组,65 例),选取 63 例稳定型心绞痛(SAP)患者作为 SAP 组,另外选择 60 例已行冠状动脉造影检查的非冠心病患者设置对照组。采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测各组血清 I CTP、ⅢCTP 水平。**结果:**STEMI 组、NSTEMI 组和 UAP 组患者的血清 I CTP 和 ⅢCTP 水平均显著高于 SAP 组和对照组(均 $P<0.05$)。STEMI 组、NSTEMI 组和 UAP 组患者的血清 I CTP 和 ⅢCTP 水平与 TIMI 危险评分均呈正相关(均 $P<0.05$)。**结论:**血清 I CTP、ⅢCTP 水平可能成为 ACS 患者危险评估的指标。

[关键词] I 型胶原羧基末端肽;Ⅲ型胶原羧基末端肽;急性冠状动脉综合征;TIMI 危险评分

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2017.06.008

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Correlation analysis between serum carboxyl terminal peptide of I / Ⅲ type collagen and TIMI risk scores in patients with acute coronary syndrome

AI Wenting¹ FU Yingying² LI Rui³ WU Min³

(¹Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital,X'ian 710068, China;²Department of Emergency,Shaanxi Provincial People's Hospital;³Department of Cardiology,the First Hospital of Hanbin District;⁴Department of Endocrinology,Shaanxi Provincial People's Hospital)

Corresponding author;WU Min,E-mail:wumin175@126.com

Abstract Objective:To analysis the correlation between serum carboxyl terminal peptide of I / Ⅲ type collagen (I CTP, ⅢCTP) and TIMI risk score in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Method:**116 patients with ACS from January 2015 to December 2016 were chosen to participate in the study. They were divided into STEMI group (31 cases),NSTEMI group (20 cases) and UAP group (65 cases). 63 stable angina pectoris (SAP) patients in our hospital in the same time were selected as SAP group. And 60 patients without coronary atherosclerotic heart disease who underwent examination of coronary angiography were chosen as control group. Serum I CTP and ⅢCTP were measured by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:**The level of serum I CTP and ⅢCTP in STEMI group,NSTEMI group and UAP group were significantly higher than those in SAP group and control group. In STEMI group,NSTEMI group and UAP group,the levels of serum I CTP and ⅢCTP were positively correlated with TIMI risk scores. **Conclusion:**For patients with ACS,the levels of serum I CTP and ⅢCTP would be used as an index for evaluating the risk.

Key words I CTP; ⅢCTP;acute coronary syndrome;TIMI risk scores

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)是一种常见的严重的心血管疾病,包括 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevated myocardial infarction,STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST segment elevated myocardial infarction,NSTEMI)和不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris,UAP)^[1-2]。目前,冠状动脉粥样硬化斑块不稳定性在 ACS 发病中的作用被越来越重视^[3]。血清 I 型胶原羧基末端肽(carboxyl terminal peptide of I type collagen,I CTP)是胶原降解后的主要产物,近年来不断有研究发现血清 I CTP 水平可能与动脉粥样硬化斑块稳定性相关^[4-5],而关于血清 ⅢCTP 水平与斑块稳定性的研究目前相对较少。本研究比较 ACS 患者、稳定型

1 陕西省人民医院心内科(西安,710068)
2 陕西省人民医院急诊科
3 安康市汉滨区第一医院心内科
4 陕西省人民医院内分泌科
通信作者:武敏,E-mail:wumin175@126.com

心绞痛(stable angina pectoris,SAP)患者和非冠心病患者的血清 I CTP 和ⅢCTP 水平,并探讨血清 I CTP 和ⅢCTP 水平与 TIMI 危险评分之间的相关性,为临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

筛选 2015-01—2016-12 于我科治疗的 ACS 及 SAP 患者。纳入标准:①年龄 45~80 岁;②STE-MI 诊断符合 2012 年欧洲心脏学会(ESC)制定的诊断标准^[6],NSTEMI 及 UAP 诊断符合美国心脏病学会/美国心脏学会制定的诊断标准^[7],SAP 诊断符合 ESC 的诊断标准^[8];③临床资料完整,包括冠状动脉造影、心电图等。排除标准:①其他引起胸痛的原因,如肺栓塞、心肌病、主动脉瘤、心脏瓣膜病及充血性心力衰竭等;②合并恶性肿瘤病史;③合并严重肝、肾功能障碍;④合并未控制的高血压、糖尿病、甲状腺疾病、风湿性疾病、血液系统疾病、严重脑卒中;⑤合并感染性疾病,包括呼吸道、胆道、肾脏炎性疾病。本研究共纳入 116 例 ACS 患者,其中男 63 例、女 53 例,平均年龄(61.5±8.4)岁,分为 STEMI 组(31 例)、NSTEMI 组(20 例)和 UAP 组(65 例);纳入 63 例 SAP 患者作为

SAP 组,其中男 36 例、女 27 例,平均年龄(60.2±8.8)岁。

另外选择同期在我院住院治疗并行冠状动脉造影检查的 60 例非冠心病患者作为对照组,其中男 35 例、女 25 例,平均年龄(59.3±8.6)岁。

本研究通过我院伦理委员会审核批准,所有入组人员或家属充分了解研究内容,并签署知情同意书。

1.2 血清 I CTP 和ⅢCTP 水平检测

采集所有入组人员入院当日或次日清晨空腹外周血 3 ml,采集的血液 30 min 内 3 000 r/min 离心 20 min,提取上清液 1 ml,−80℃保存备用。采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清 I CTP 和ⅢCTP 水平,试剂盒购自美国 R&D 公司,严格按照说明书进行操作。

1.3 TIMI 危险评分标准

TIMI 危险评分标准参照文献[9],见表 1。对于 STEMI 患者,本研究定义 0~3 分为低危,4~6 分为中危,7~14 分为高危。对于 NSTEMI 或 UAP 患者,0~2 分为低危,3~4 分为中危,5~7 分为高危。

表 1 TIMI 危险评分标准

STEMI		NSTEMI 或 UAP	
项目	分值	项目	分值
年龄 65~74 岁/≥75 岁	2 分/3 分	年龄≥65 岁	1 分
收缩压<100 mmHg	3 分	≥3 个冠心病危险因素	1 分
心率>100 次/min	2 分	7 d 内应用阿司匹林	1 分
Killips 分级Ⅱ~Ⅳ级	2 分	冠状动脉造影显示,冠状动脉堵塞≥50%	1 分
体重<67 kg	1 分	24 h 内≥2 次静息心绞痛发作	1 分
前壁 ST 段抬高或左束支传导阻滞	1 分	心电图 ST 段变化	1 分
距离就诊时间>4 h	1 分	心脏损伤标志物水平升高	1 分

注:1 mmHg=0.133 kPa。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析处理,计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间均数比较用 *t* 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料结果以构成百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Spearman 相关分析法进行血清 I CTP 和ⅢCTP 水平与 TIMI 危险评分的相关性分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线资料比较

各组年龄、性别、体重指数(body mass index,BMI)、高血压、糖尿病、吸烟、总胆固醇(total cholesterol,TG)和低密度脂蛋白胆固醇(low density

lipoprotein cholesterol,LDL-C)等指标比较,差异均无统计学意义,具有可比性。见表 2。

2.2 各组血清 I CTP 和ⅢCTP 水平比较

SAP 组与对照组比较,血清 I CTP 和ⅢCTP 水平差异均无统计学意义。UAP 组与 SAP 组、对照组比较,血清 I CTP 和ⅢCTP 水平均显著升高(*P*<0.05)。NSTEMI 组与 SAP 组、对照组比较,血清 I CTP 和ⅢCTP 水平均显著升高(*P*<0.05);NSTEMI 组与 UAP 组比较,血清 I CTP 和ⅢCTP 水平差异均无统计学意义。STEMI 组血清 I CTP 水平高于其他各组(*P*<0.05),血清ⅢCTP 水平高于 UAP 组、SAP 组和对照组(*P*<0.05),与 NSTEMI 组比较差异无统计学意义。见表 3。

表 2 各组基线资料比较					
项目	对照组	SAP 组	ACS		
			STEMI 组	NSTEMI 组	UAP 组
例数	60	63	31	20	65
年龄/岁	59.3±8.6	60.2±8.8	61.3±7.1	60.7±9.2	61.8±8.5
男/女	35/25	36/27	17/14	10/10	36/29
BMI/(kg·m ⁻²)	24.1±2.8	23.8±3.0	23.9±2.6	24.3±3.2	23.5±2.7
高血压/例(%)	13(21.7)	14(22.2)	7(22.6)	6(30.0)	16(24.6)
糖尿病/例(%)	2(3.3)	3(4.8)	3(9.7)	3(15.0)	5(7.7)
吸烟/例(%)	30(50.0)	32(50.8)	14(45.2)	8(40.0)	32(49.2)
TG/(mmol·L ⁻¹)	4.1±1.8	4.3±1.5	4.3±2.0	4.0±1.9	4.2±1.4
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	3.4±1.4	3.6±1.3	3.4±1.3	3.7±1.5	3.5±1.2

表 3 各组血清 I CTP 和 ⅢCTP 水平比较					
项目	对照组	SAP 组	ACS		
			STEMI 组	NSTEMI 组	UAP 组
例数	60	63	31	20	65
I CTP/(ng·ml ⁻¹)	4.1±0.9	4.3±1.2	9.6±4.2 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	8.0±3.6 ¹⁾²⁾	7.7±3.4 ¹⁾²⁾
ⅢCTP/(ng·ml ⁻¹)	2.0±1.1	2.1±0.9	3.2±1.2 ¹⁾²⁾⁴⁾	2.7±1.1 ¹⁾²⁾	2.6±1.0 ¹⁾²⁾

与对照组比较,¹⁾*P*<0.05;与 SAP 组比较,²⁾*P*<0.05;与 UAP 组比较,³⁾*P*<0.05;与 NSTEMI 组比较,⁴⁾*P*<0.05。

2.3 不同 TIMI 危险评分分组血清 I CTP 和 ⅢCTP 水平比较

根据 TIMI 危险评分标准,将 STEMI 组、NSTEMI 组和 UAP 组分别分为低危组、中危组和高危组 3 个亚组。与低危组比较,STEMI 组、NSTEMI 组和 UAP 组的高危组 I CTP 和 ⅢCTP

水平均较高(*P*<0.05);但与中危组比较,只有 NSTEMI 组、UAP 组的高危组 ⅢCTP 水平差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

采用 Spearman 相关性分析,结果显示 STEMI 组、NSTEMI 组和 UAP 组血清 I CTP 和 ⅢCTP 水平均与 TIMI 危险评分呈正相关关系。见表 5。

表 4 不同 TIMI 评分血清 I CTP 和 ⅢCTP 水平比较									
项目	STEMI 组			NSTEMI 组			UAP 组		
	低危组	中危组	高危组	低危组	中危组	高危组	低危组	中危组	高危组
例数	11	8	12	7	8	5	25	22	18
I CTP	7.8±3.2	8.6±4.0	11.9±4.9 ¹⁾	5.8±3.2	7.7±3.9	11.6±3.4 ¹⁾	6.5±3.7	7.7±3.2	9.4±3.3 ¹⁾
	2.5±1.0	3.0±1.2	4.0±1.2 ¹⁾	2.1±1.2	2.4±1.1	4.0±1.1 ¹⁾²⁾	2.0±1.0	2.3±0.8	3.8±1.2 ¹⁾²⁾

与低危组比较,¹⁾*P*<0.05;与中危组比较,²⁾*P*<0.05。

表 5 TIMI 危险评分与血清 I CTP 和 ⅢCTP 水平的关系						
项目	STEMI 组		NSTEMI 组		UAP 组	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
I CTP	0.135	0.024	0.128	0.013	0.117	0.025
ⅢCTP	0.116	0.027	0.201	0.007	0.179	0.011

3 讨论

长期以来,冠状动脉造影被认为是诊断和评估 ACS 患者病情的“金指标”,通过观察患者主要冠状动脉狭窄程度进行分级,然后根据分级选择不同的治疗方案。然而,有研究发现 65% 的 ACS 患者冠状动脉狭窄<50%,85% 的 ACS 患者冠状动脉狭

窄<70%^[3]。因此,十分有必要综合考虑患者的危险因素,以评估患者病情严重程度,及未来可能发生,或再发生心肌梗死的危险性。TIMI 危险评分是一种用于评估 ACS 患者病情严重程度的评分系统,ACS 评分越高,患者危险度越高,未来发生心血管事件的机率越大。近年来,还有研究证实 TIMI

危险评分预测 ACS 患者预后情况时具有较高的准确性及精确性,因此,在临床中逐渐被广泛应用^[10]。然而,这种评分方法较为复杂,尤其对于 NSTEMI 及 UAP 患者仍需要冠状动脉造影的相关数据进行评分,但临床中有相当部分患者可能不能耐受这项有创操作。因此,寻找无创的血液生化指标用于评价 ACS 患者病情具有重要意义。

目前,越来越多的学者认为冠状动脉斑块不稳定性在 ACS 发病中的贡献可能强于斑块单纯物理狭窄对远端血供造成的影响^[3,11]。纤维帽厚度是斑块稳定性的关键,有研究发现纤维帽厚度 <0.7 mm 的斑块极易破裂,导致心血管事件发生^[12]。纤维帽的主要构成包含大量胶原纤维和平滑肌细胞,其中胶原纤维以 I 型和 III 型含量最多,一般认为斑块中胶原含量越高,其稳定性越强,任何导致斑块中胶原成分过度分解的因素均可加重斑块的不稳定性。既往不断有研究发现基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)可能与 ACS 发病密切相关^[13],然而,也有部分研究结果显示血清 MMPs 水平可能与 ACS 发病无关^[14]。笔者分析认为,MMPs 作为降解斑块胶原成分的始动因素,而血清 I CTP 和 III CTP 作为 I 型和 III 型胶原的降解产物,可更好反应纤维帽降解程度及其厚度,对预测患者病情严重程度更具优势。

本研究结果显示 SAP 组与对照组比较,血清 I CTP 和 III CTP 水平差异均无统计学意义,ACS 组与 SAP 组、对照组比较,血清 I CTP 和 III CTP 水平均显著升高,其中尤以 STEMI 组升高最为明显,此结果与既往研究大致相同^[4-5,15]。本研究以 TIMI 危险评分作为评估患者病情严重程度的标准,比较不同 TIMI 危险评分分组间血清 I CTP 和 III CTP 水平的差异,结果显示对于 UAP、NSTEMI、STEMI 患者,均表现为 TIMI 危险评分与血清 I CTP、III CTP 呈正相关关系,但相关系数均较小($0.1 < r < 0.3$),提示血清 I CTP、III CTP 可能成为评估 ACS 患者病情严重程度的指标,但单独以血清 I CTP、III CTP 作为指标评估患者病情的可靠性仍有待更多研究证据支持。

综上所述,血清 I CTP 和 III CTP 可用于评估斑块不稳定性及 ACS 患者病情严重程度。然而,本研究纳入研究对象相对较少,尤其将 ACS 患者分成 STEMI 组、NSTEMI 组和 UAP 组后例数更少,期待进一步大样本研究结果验证。

参考文献

[1] Jia H, Abtahian F, Aguirre A D, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62 (19): 1748-1758.

- [2] Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome [J]. Int J Cardiol, 2015, 116(3): 315-320.
- [3] Thompson P L, Nidorf S M, Eikelboom J. Targeting the unstable plaque in acute coronary syndromes[J]. Clin Ther, 2013, 35(8): 1099-1107.
- [4] Kato S, Endo I, Fujimura M, et al. Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as a surrogate marker for vulnerable plaques in atherosclerotic patients: a pilot study [J]. Atherosclerosis, 2013, 229 (1): 182-185.
- [5] 邓意, 陈立珩, 王先宝, 等. 冠心病患者血清 I 型胶原羧基末端肽的表达变化及临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(4): 506-510.
- [6] Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P G, James S K, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. Eur Heart J, 2012, 33(20): 2569-2619.
- [7] Wright R S, Anderson J L, Adams C D, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(19): e215-367.
- [8] Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2013, 34 (38): 2949-3003.
- [9] 努尔巴哈提, 妮莎. 急性冠状动脉综合征患者 TIMI 危险评分与血浆 NTpro-BNP、TN I 的相关性研究[J]. 重庆医学, 2015(25): 3547-3549.
- [10] Méndez-Eirín E, Flores-Ríos X, García-López F, et al. Comparison of the prognostic predictive value of the TIMI, PAMI, CADILLAC, and GRACE risk scores in STEACS undergoing primary or rescue PCI [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2012, 65(3): 227-233.
- [11] Cassar A, Matsuo Y, Herrmann J, et al. Coronary atherosclerosis with vulnerable plaque and complicated lesions in transplant recipients: new insight into cardiac allograft vasculopathy by optical coherence tomography [J]. Eur Heart J, 2013, 34(33): 2610-2617.
- [12] Shimamura K, Ino Y, Kubo T, et al. Difference of ruptured plaque morphology between asymptomatic coro-

及动态变化对该病的诊治具有重要意义,该疾病总体来说对激素治疗敏感,且预后良好,但对于少数发生噬血细胞综合征、多器官功能衰竭等并发症,同时治疗后铁蛋白仍持续增高的这部分患者,病死率仍然较高,临床上对此类患者需高度警惕。同时,由于 AOSD 是排除性诊断疾病,即使确诊后仍要加强随访,并警惕转化为肿瘤、感染等其他疾病可能,并及时调整治疗方案,追踪随访其预后。

参考文献

[1] Bagnari V, Colina M, Ciancio G, et al. Adult-onset Still's disease[J]. Rheumatol Int, 2010, 30(7): 855—862.

[2] 翟永志, 杨光, 张志强, 等. 不明原因发热 229 例病因诊断[J]. 中国全科医学, 2011, 14(24): 2773—2774.

[3] Yamaguchi M, Ohta A, Tsunecmatsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease[J]. J Rheumatol, 1992, 19(3): 424—430.

[4] 中华医学会风湿病学分会. 成人斯蒂尔病诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(7): 487—489.

[5] Kádár J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2004, 18(5): 663—676.

[6] Aikawa N E, Ribeiro A C, Saad C G, et al. Is anti-TNF switching in refractory Still's disease safe and effective? [J]. Clin Rheumatol, 2011, 30(8): 1129—1134.

[7] Chen D Y, Lan J L, Lin F J, et al. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of pa-

tients with active untreated adult onset Still's disease [J]. J Rheumatol, 2004, 31(11): 2189—2198.

[8] Maria A T, Le Quellec A, Jorgensen C, et al. Adult onset Still's disease(AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(11): 1149—1159.

[9] 杨岫岩, 梁柳琴, 许韩师, 等. 尼美舒利与甲氨蝶呤联合治疗成人斯蒂尔病的随机临床试验[J]. 中国药物与临床, 2002, 2(4): 213—216.

[10] Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease[J]. J Rheumatol, 28(2): 322—329.

[11] Bae C B, Jung J Y, Kim H A, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features, predictive factors, and prognosis in 21 patients[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(4): e451.

[12] Albet J B, Le T H, Marinho A, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature [J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(12): 1596—1601.

[13] Fischer-Betz R, Specker C, Schneider M. Successful outcome of two pregnancies in patients with adult-onset Still's disease treated with IL-1 receptor antagonist [J]. Clin Exp Rheumatol, 2011, 29(6): 1021—1023.

(收稿日期: 2017-05-09)

(上接第 436 页)

nary artery disease and non-ST elevation acute coronary syndrome patients; an optical coherence tomography study[J]. Atherosclerosis, 2014, 235(2): 532—537.

[13] Kobayashi N, Takano M, Hata N, et al. Matrix Metalloproteinase-9 as a Marker for Plaque Rupture and a Predictor of Adverse Clinical Outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome: An Optical Coherence Tomography Study [J]. Cardiology, 2016, 135

(1): 56—65.

[14] Peng W J, Yan J W, Wan Y N, et al. Matrix Metalloproteinases: A review of their structure and role in systemic sclerosis[J]. J Clin Immunol, 2012, 32(6): 1409—1414.

[15] 舒平, 刘迪, 周惠云. 急性冠状动脉综合征患者血清胶原降解成分的变化及其意义[J]. 中国心血管杂志, 2005, 10(3): 183—185.

(收稿日期: 2017-04-19)