

老年心衰并发心律失常患者血清 Ang-2, Cys C 水平及 hs-CRP/PAB 比值对临床预后评估的价值研究

张卫东, 乔明刚 (蓬莱市人民医院检验科, 山东蓬莱 265600)

摘要: 目的 探究老年慢性心力衰竭 (CHF) 并发心律失常患者血清血管生成素 2 (Ang-2)、胱抑素 C (Cys C) 和超敏 C 反应蛋白 / 前清蛋白 (hs-CRP/PAB) 比值对患者预后的评估价值。方法 选取 2017 年 1 月 ~ 2020 年 1 月蓬莱市人民医院收治的 117 例老年 CHF 并发心律失常患者, 按照 NYHA 分级分为 NYHA II 组 ($n=34$), NYHA III 组 ($n=52$) 和 NYHA IV 组 ($n=31$), 另选同期体检健康人员 37 例作为健康对照组, 采用 ELISA 法测定血清 Ang-2 水平, 采用化学发光微粒子免疫法检测 BNP, 采用免疫比浊法检测 Cys C, hs-CRP 和 PAB 水平。收集患者临床资料, 记录出院后 6 个月是否发生心衰复发或心源性死亡 (SCD)。采用单因素方差分析比较不同 NYHA 分级患者血清 Ang-2, CysC 和 hs-CRP/PAB 差异, 采用 Pearson 及 Spearman 检验分析血清 Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB 与 BNP, LVEF, NYHA 分级相关性, 建立 ROC 曲线分析血清 Ang-2, Cys C 和 hs-CRP/PAB 对预测 CHF 预后的临床价值。结果 各病例组血清 Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB, BNP 高于对照组, LVEF 低于对照组, 且以上指标在不同 NYHA 分级患者中差异均有统计学意义 ($F=7.98, 8.27, 8.36, 8.55, 9.74$, 均 $P<0.05$); Pearson 相关性分析显示, 血清 Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB 与 BNP 呈正相关 ($r=0.635, 0.448, 0.649$, 均 $P<0.05$), 与 LVEF 呈负相关 ($r=-0.571, -0.645, -0.627$, 均 $P<0.05$), Spearman 相关性分析显示, 血清 Ang-2, Cys C 和 hs-CRP/PAB 与 NYHA 分级呈正相关 ($r=0.713, 0.633, 0.584$, 均 $P<0.05$); 预后不良患者血清 Ang-2, hs-CRP/PAB, Cys C 高于预后良好患者, 差异均有统计学意义 ($t=2.953, 3.738, 9.768$, 均 $P<0.05$); 绘制血清 Ang-2, Cys C 和 hs-CRP/PAB 预测预后的 ROC 曲线, 其 AUC 分别为 0.713, 0.737 和 0.670, 联合检测的 AUC 为 0.860。结论 老年心律失常型心衰患者血清 Ang-2, CysC 和 hs-CRP/PAB 表达与其病情严重程度有关, 且对临床预后具有一定的预测价值。

关键词: 血管生成素 2; 胱抑素; 超敏 C 反应蛋白; 前清蛋白; 慢性心力衰竭

中图分类号: R541.6; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 06-128-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.027

Value of Serum Ang-2, Cys C and Hs-CRP/PAB Ratio in the Evaluation of Clinical Prognosis in Elderly Patients with Heart Failure Complicated by Arrhythmia

ZHANG Wei-dong, QIAO Ming-gang

(Department of Clinical Laboratory, Penglai People's Hospital, Shandong Penglai 265600, China)

Abstract: Objective To investigate the value of angiopoietin 2 (Ang-2), cystatin C (Cys C), hypersensitive C-reactive protein/prealbumin (hs-CRP/PAB) ratio in the evaluation of elderly patients with chronic heart failure (CHF) combined with arrhythmia. **Methods** A total of 117 elderly CHF patients with arrhythmia admitted to Penglai People's Hospital from January 2017 to January 2020 were selected and divided into NYHA II group ($n=34$), NYHA III group ($n=52$) and NYHA IV group ($n=31$) according to NYHA classification, and 37 healthy people during the same period were selected as healthy controls. Serum Ang-2 levels were determined by ELISA, BNP was detected by chemiluminescence microparticle immunoassay, and Cys C, hs-CRP and PAB levels were detected by immunoturbidimetric method. The clinical data of patients were collected, to recorded whether heart failure recurrence or cardiac death (SCD) occurred 6 months after discharge. The differences of serum Ang-2, Cys C and hs-CRP/PAB in patients with different NYHA grades were compared by one-way ANOVA Pearson and Spearman tests were used to analyze the correlation between serum Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB and BNP, LVEF, NYHA grades. ROC curve was established to analyze the clinical value of serum Ang-2, Cys C and hs-CRP/PAB in predicting the prognosis of CHF. **Results** Serum Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB and BNP in each case group were higher than those in the control group, and LVEF was lower than the control group. Those values were significantly different in patients with various NYHA grade ($F=7.98, 8.27, 8.36, 8.55, 9.74$, all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB and BNP were positively correlated

($r=0.635, 0.448, 0.649$, all $P<0.05$), and negatively correlated with LVEF ($r=-0.571, -0.645, -0.627$, $P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum Ang-2, Cys C and hs-CRP/PAB were positively correlated with NYHA grade ($r=0.713, 0.633, 0.584$, all $P<0.05$), and serum Ang-2, CysC and hs-CRP/PAB in patients with poor prognosis were higher than those with good prognosis ($t=2.953, 9.768, 3.738$, all $P<0.05$). The ROC curves of serum Ang-2, Cys C and hs-CRP/PAB to predict prognosis were plotted. The AUCs were 0.713, 0.737 and 0.670, respectively, and the combined AUC was 0.860. **Conclusion** Expressions of serum Ang-2, Cys C and hs-CRP/PAB in elderly patients with chronic heart failure are related to its disease conditions, and have a certain predictive value for their clinical prognosis.

Keywords: angiopoietin 2; cystatin; hypersensitive C-reactive protein; prealbumin; chronic heart failure

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF), 简称心衰, 是因心脏功能异常引发的心脏循环障碍的一类症候群, 也是各种心脏疾病发展到终末期的主要表现^[1]。有文献报道, CHF 多发于老年人群, 目前我国 CHF 患者数量以每年 50 万的速度递增^[2-3]。CHF 患者容易出现各类心律失常现象, 而心律失常可引发不同程度的动脉血流量减少, 从而加重 CHF 病情进展。CHF 并发心律失常患者多预后较差, 寻找有效评估此类患者病情方式并及时干预对改善预后具有重要意义。目前已经发现血清血管生成素 2 (Angiopoietin 2, Ang-2)^[4], 胱抑素 C (Cystatin C, Cys C)^[5], 超敏 C 反应蛋白/前清蛋白 (hypersensitive C-reactive protein / prealbumin, hs-CRP/PAB) 比值^[6]可分别反映机体血管内皮功能、炎症反应和营养状况, 此均为影响 CHF 患者预后的相关因素。本次研究以我院收治的 117 例患者为研究对象, 探究血清 Ang-2, Cys C 和 hs-CRP/PAB 比值对患者预后的评估价值, 以期临床诊疗提供一定参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 1 月 ~ 2020 年 1 月我院收治的 117 例老年 CHF 并发心律失常患者, 纳入标准: ①确诊为 CHF, 并伴随心律失常, 如房颤, 室性符合美国心脏病学院 / 美国心脏病学会 (American College of Cardiology / American College of Cardiology, ACC/AHA) 制定的诊断标准^[7]; ②年龄 ≥ 65 岁; ③患者知情并签署知情同意书。排除标准: ①肺栓塞引发的心力衰竭; ②既往存在甲状腺疾病、胶原病等; ③并发恶性肿瘤、全身严重感染、肝肾功能障碍; ④临床资料不全。入选患者按照心功能分级 (NYHA)^[8] 分为 NYHA II 组 ($n=34$), NYHA III 组 ($n=52$), NYHA IV 组 ($n=31$), 其中 NYHA II 组, 男性 20 例, 女性 14 例, 年龄 72.36 ± 6.82 岁, BMI $23.56 \pm 2.14 \text{ kg/m}^2$; NYHA III 组, 男性 33 例, 女性 19 例, 年龄 72.45 ± 7.06 岁, BMI $23.22 \pm 2.21 \text{ kg/m}^2$; NYHA IV 组, 男性 18 例, 女性 13 例, 年龄 73.19 ± 7.24 岁, BMI $23.47 \pm 2.08 \text{ kg/m}^2$; 另选同期体检健康人员 37 例作为健康对照组, 其中, 男性 22 例, 女性 15 例, 年龄 72.08 ± 7.82 岁, BMI $23.15 \pm 2.38 \text{ kg/m}^2$ 。各组患者性别、年龄、BMI

等一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会审核通过。

1.2 仪器与试剂 仪器: 全自动生化仪 (贝克曼库尔特 AU5800 型)。试剂: Ang-2 的 ELISA 检测试剂盒 (上海纪宁实业有限公司), BNP 化学发光检测试剂盒 (南京基蛋生物科技有限公司), CysC, hs-CRP, PAB 免疫比浊试剂盒 (宁波美康生物科技股份有限公司)。

1.3 方法 收集受试者一般临床资料, 如性别、年龄、并发症等, 入院时抽取患者空腹静脉血, 采用全自动生化仪 (AU5800 型) 检测血清 Ang-2, CysC, hs-CRP, PAB 和脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 水平, 其中 Ang-2 水平采用 ELISA 法测定; BNP 采用化学发光微粒子免疫检测法检测; Cys C, hs-CRP 和 PAB 采用免疫比浊法检测, 并计算 $\ln(\text{hs-CRP/PAB})$ 值。患者出院后随访 6 个月, 以出现心衰复发或心源性猝死作为预后不良, 建立受试者工作曲线 (receiver operating curve, ROC) 分析 Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB 对患者出现预后不良的诊断价值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件包统计数据, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Spearman 或 Pearson 检验分析血清 Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB 与 BNP, 左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、NYHA 分级相关性, 绘制 ROC 曲线分析各血清指标对预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清指标及 LVEF 比较 见表 1。CHF 患者血清 Ang-2, CysC, hs-CRP/PAB, BNP 高于对照组, LVEF 低于对照组, 以上指标在不同 NYHA 分级患者之间差异均有统计学意义 (均 $P<0.001$)。与健康对照组比较, NYHA II 组、NYHA III 组和 NYHA IV 组 Ang-2, Cys C, BNP, $\ln(\text{hs-CRP/PAB})$, LVEF% 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。与 NYHA IV 组比较, NYHA II 组、NYHA III 组 Ang-

2, Cys C, BNP, ln(hs-CRP/PAB), LVEF% 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.2 血清 Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB 与 BNP, LVEF, NYHA 分级相关性 Pearson 相关性分析显示, 血清 Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB 与 BNP 呈

正相关 ($r=0.635, 0.448, 0.649$, 均 $P < 0.001$), 与 LVEF 呈负相关 ($r=-0.571, -0.645, -0.627$, 均 $P < 0.001$), Spearman 相关性分析显示, 血清 Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB 与 NYHA 分级呈正相关 ($r=0.713, 0.633, 0.584$, 均 $P < 0.001$)。

表1 各组血清指标及 LVEF 比较

项目	NYHA II组 (n=34)	NYHA III组 (n=52)	NYHA IV组 (n=31)	健康对照组 (n=37)	F	P
Ang-2(pg/ml)	174.26 ± 20.36	240.39 ± 30.56	282.14 ± 37.84	125.37 ± 16.05	7.98	<0.001
CysC(mg/L)	1.17 ± 0.32	1.84 ± 0.36	2.59 ± 0.43	0.79 ± 0.21	8.27	<0.001
ln(hs-CRP/PAB)	-3.52 ± 0.62	-3.14 ± 0.72	-2.62 ± 0.24	-3.76 ± 0.82	8.36	<0.001
BNP(pg/ml)	397.24 ± 60.4	630.84 ± 73.15	1120.87 ± 142.61	63.12 ± 8.24	8.55	<0.001
LVEF(%)	51.20 ± 2.14	47.53 ± 9.16	38.12 ± 10.36	61.52 ± 7.81	8.74	<0.001

2.3 不同预后患者血清 Ang-2, CysC, hs-CRP/PAB 比较 见表2。预后不良患者血清 Ang-2, Cys C 和 hs-CRP/PAB 高于预后良好患者, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.4 血清 Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB 对患者预后的诊断价值 见表3。绘制血清 Ang-2, Cys C 和 hs-CRP/PAB 预测预后的 ROC 曲线, 其 AUC 分别为 0.713, 0.737 和 0.670, 联合检测的 AUC 为 0.860。

表2 不同预后患者血清 Ang-2, CysC, hs-CRP/PAB 比较

项目	预后不良 (n=38)	预后良好 (n=79)	t	P
Ang-2(pg/ml)	270.36 ± 29.34	252.15 ± 32.15	2.953	0.004
CysC(mg/L)	2.51 ± 0.47	1.87 ± 0.24	9.768	0.000
hs-CRP/PAB	-2.72 ± 0.33	-3.15 ± 0.67	3.738	0.000

表3 血清 Ang-2, CysC, hs-CRP/PAB 对患者预后的诊断价值

项目	截断值	AUC	P	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
Ang-2	247.58	0.713	0.000	86.8	44.3	65.55
CysC	2.05	0.737	0.00	73.7	77.2	75.45
hs-CRP/PAB	-3.07	0.670	0.003	68.4	59.5	63.95
联合检测	/	0.860	0.000	71.1	87.3	79.20

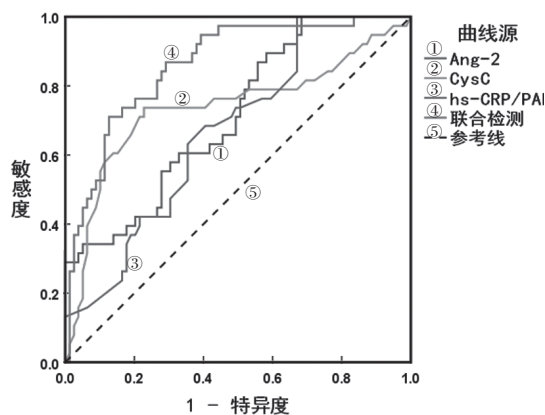


图1 血清 Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB 诊断预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

CHF 是一种进行性病变, 在疾病发展过程中可并发不同类型的心律失常, 如房颤、室性早搏、室性心动过速等, 可占心源性猝死患者的 40%~50%^[9-10]。CHF 在病情变化过程中涉及全身多个脏器和多个系统的复发病理生理变化过程, 如心肌过度重构、

炎症反应和神经体液紊乱等, 但其中病理过程及调节机制并未完全研究清楚^[11-12]。目前临床上也缺乏能有综合评估此类患者病情的检测指标^[13], 因此寻找方便有效评估病情及预测预后指标对辅助临床诊疗具有一定意义。各病例组血清 Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB 和 BNP 高于对照组, LVEF 低于对照组, 血管内皮功能损伤可造成心血管系统的自我代偿能力和损伤修复能力的下调, 是心血管疾病发展过程中的重要病理变化^[14]。本次研究发现, Ang-2, Cys C, hs-CRP/PAB 和 BNP 均在 CHF 并发心律失常患者中高表达, 且与病情严重程度相关。Ang-2 是一种重要的血管生成素, 可通过破坏内皮细胞完整从而影响血管的形成和重建。已有研究发现 CHF 患者血清 Ang-2 水平明显升高, 但在 CHF 并发心律失常患者中研究较少^[15]。Cys C 是一种反映肾小球滤过功能的常用指标, 还能通过介导炎症反应、损伤血管内皮细胞功能间接参与心血管疾病的发生^[16]。此外, 肾功能损伤患者多伴有肾素、血管紧张素和

醛固醇升高,可进一步促进心脏结构重塑,引发新房心室纤维化、增生肥大等病理变化^[17-18]。hs-CRP是机体中常见的急性炎症反应指标,同时也是预测心力衰竭、心肌梗死、动脉粥样硬化等多种心血管疾病预后的重要参考指标;PAB具有胸腺活性,可反映机体免疫水平和营养状态,而hs-CRP/PAB比值与心力衰竭发生密切相关^[19-20]。CHRISTIE等^[21]研究发现,hs-CRP/PAB对诊断CHF的发生和病情评估具有较好的临床应用价值,且与患者血压、常见心肌损伤标志物(cTnT, BNP)等呈正相关。本次研究中CHF并发心律失常患者血清hs-CRP/PAB水平较高,且hs-CRP/PAB与患者病情严重程度相关,原因可能为CHF病情变化过程中,射血功能降低和收缩前后负荷增大会引发神经体液系统发生较大变化,BNP作为心室肌细胞分泌的活性多肽,能够调节水钠重吸收,增加循环血量,从而对CHF病情起到自身代偿作用。还有研究认为,高水平Ang-2, Cys C和hs-CRP/PAB可能通过影响BNP水平加重神经体液紊乱程度,造成心肌间质中胶原沉积和降解异常,进而促进心肌重构和加重心功能恶化^[22]。此外,预后不良患者血清Ang-2, Cys C和hs-CRP/PAB明显偏高,且其预测预后的AUC分别为0.713, 0.737和0.670,均具有一定临床应用价值,而联合检测的AUC为0.860,对老年CHF并发心律失常患者发生心衰复发或心源性猝死具有较好的临床应用价值,可对临床诊疗起到一定辅助参考作用。

综上所述,血清Ang-2, Cys C和hs-CRP/PAB可反映老年心律失常型心衰患者病情严重程度,且对患者预后具有一定的预测价值。

参考文献:

- [1] 王宙,周琳,刘洋,等.慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(8):1022-1024.
WANG Zhou, ZHOU Lin, LIU Yang, et al. Current situation of epidemiology and prevention of chronic heart failure [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2019, 11 (8): 1022-1024.
- [2] GÖÇER H, KAYACIK GÜNDAĞ Ö, ÜNAL M. The risk of arrhythmia by calculating with new electrocardiographic parameters in pregnant women with heart failure[J]. Turkish Journal of Clinics and Laboratory, 2018, 9(4): 331-335.
- [3] 刘冰,张卫海,傅强,等.Cys C, NT-proBNP, cTnT在急性心力衰竭患者中的水平及其联合检测的诊断价值[J].心血管康复医学杂志,2018,27(3):282-286.
LIU Bin, ZHANG Weihai, FU Qiang, et al. Levels of Cys C, NT-proBNP and cTnT in AHF patients and diagnostic value of their combined detection[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2018, 27 (3): 282-286.
- [4] 赵廷利,孙启梅,王辉.心力衰竭患者血清sST2及ANG-2与Cys C联合检测诊断效能研究[J].社区医学研究,2019,17(20):1299-1302.
ZHAO Tingli, SUN Qimei, WANG Hui. Study on the diagnostic efficacy of serum sST2, Ang-2 and Cys C in patients with heart failure[J]. J Community Med, 2019, 17(20): 1299-1302.
- [5] 吴献豪,刘宝宏.BNP和Cys-C检测在致心律失常右室发育不良患者心衰预测及预后评估中的价值[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(5):597-600.
WU Xianhao, LIU Baohong. Value of brain natriuretic peptide and serum cystatin C in predicting heart failure and prognosis review in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2018, 10 (5): 597-600.
- [6] 尚少红,张红,李湘.血清Cystatin C, MMP-2及hs-CRP/PAB对急性心肌梗死患者PCI术后并发心衰的预测价值[J].河北医药,2019,41(3):343-346, 351.
SHANG Shaohong, ZHANG Hong, LI Xiang. Predictive value of serum Cystatin C, MMP2 combined with hs-CRP/PAB ratio in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure after PCI[J]. Hebei Medical Journal, 2019, 41(3): 343-346, 351.
- [7] HUNT S. 2009 update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2009, 53(2): 164-170.
- [8] 郭飞波.Cyp A, BNP, ET-1浓度在老年慢性心衰患者中的表达及临床意义[J].现代检验医学杂志,2016,31(6):88-91.
GUO Feibo. Expression characteristics and clinical significance of CypA, BNP and ET-1 in elderly patients with chronic heart failure[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31 (6): 88-91.
- [9] 马炜.胺碘酮联合厄贝沙坦治疗心力衰竭合并心律失常的疗效及对心功能的影响[J].实用临床医药杂志,2018,22(13):42-44, 48.
MA Wei. Effect of amiodarone combined with irbesartan on treatment of patients with heart failure and arrhythmia and its influence on cardiac function [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2018, 22 (13): 42-44, 48.
- [10] 陈菲菲,赵谊昶,尹晓盟,等.慢性心力衰竭患者心脏再同步化治疗后心律失常导管消融现状[J].中华心血管病杂志,2019,47(11):927-930.
CHEN Feifei, ZHAO Yichang, YIN Xiaomeng, et al. Current status of catheter ablation for arrhythmia after cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2019, 47 (11): 927-930.
- [11] BAZOUKIS G, LETSAS K P, TSE G, et al. Predictors of arrhythmia recurrence in patients with heart failure undergoing left atrial ablation for atrial fibrillation[J]. Clinical Cardiology, 2018, 41(1): 63-67.