

# 急性冠状动脉事件注册评分与血浆超敏 C 反应蛋白的关系及对心血管事件的预测

万招飞 刘小军 王新宏 薛嘉虹 祝领 文雯 袁祖贻

**【摘要】** 目的 探讨中老年急性冠状动脉综合征患者血浆超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平与全球急性冠状动脉事件注册 (GRACE) 风险评分的关系, 并分析对中老年急性冠状动脉综合征患者远期 (5 年) 发生心血管事件的预测价值。方法 中老年急性冠状动脉综合征患者共 138 例, 根据 GRACE 积分进行危险分层, 将患者分为低危组、中危组及高危组。并根据 hs-CRP 水平将患者分为 Q1~Q4 组。患者出院后随访 5 年, 观察患者不良心血管事件的发生情况。结果 经对数转换的 hs-CRP (lghs-CRP) 水平 GRACE 积分高的高危组患者为  $0.43 \pm 0.23$ , 高于中危组  $0.21 \pm 0.04$ 、低危组  $0.09 \pm 0.22$  ( $P=0.000$ )。从 Q1 至 Q4 组, GRACE 积分随着 hs-CRP 水平升高而升高, Q1: ( $133.0 \pm 43.6$ ) 分, Q2: ( $161.9 \pm 60.2$ ) 分, Q3: ( $169.3 \pm 52.6$ ) 分, Q4: ( $188.4 \pm 47.5$ ) 分 ( $P<0.001$ )。相关分析结果显示, lghs-CRP 与 GRACE 评分呈正相关 ( $r=0.576, P<0.001$ )。5 年随访期间共发生心血管事件 96 例 (69.6%)。利用 ROC 曲线分析血浆 hs-CRP 水平及 GRACE 评分对中老年急性冠状动脉综合征患者远期心血管事件的预测作用, 两者的曲线下面积分别为  $0.821$  (95% CI:  $0.749 \sim 0.892, P<0.001$ ) 和  $0.869$  (95% CI:  $0.801 \sim 0.938, P<0.001$ )。两者预测中老年急性冠状动脉综合征患者远期心血管事件的差异无统计学意义 ( $P=0.237$ )。结论 hs-CRP 和 GRACE 风险评分呈正相关, 能较好地评估中老年急性冠状动脉综合征患者的临床风险。hs-CRP 和 GRACE 风险评分两者均可较准确地预测中老年急性冠状动脉综合征患者远期心血管事件发生风险。

**【关键词】** 急性冠状动脉综合征; C 反应蛋白质; 心血管疾病

**Positive association between global registry of acute coronary events score and plasma high-sensitivity C-reactive protein and its predictive value for long-term cardiovascular events** WAN Zhao-fei\*, LIU Xiao-jun, WANG Xin-hong, XUE Jia-hong, ZHU Ling, WEN Wen, YUAN Zu-yi. \*Department of Cardiology, the First Hospital of Xian Jiaotong University, Xian 710061, China  
Corresponding author: YUAN Zu-yi, Email: zuyiyuan@mail.xjtu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the correlation between plasma high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level and global registry of acute coronary events (GRACE) scores, and its predictive value for long-term (5 years) cardiovascular events in middle-aged and elderly patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 138 middle-aged and elderly patients with ACS were divided into three groups according to GRACE scores: low risk group, middle risk group, high risk group. And based on quartiles of hs-CRP levels, subjects were segregated into 4 groups (Q1 to Q4). All subjects were followed up for about 5 years and adverse cardiovascular disease events were recorded. **Results** The hs-CRP level was gradually increased along with increasing risk according to GRACE risk stratification (hs-CRP low risk group,  $0.09 \pm 0.22$ ; middle risk group,  $0.21 \pm 0.04$ ; high risk group,  $0.43 \pm 0.23, P<0.001$ ). Meantime, GRACE risk scores were gradually increased

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2013.12.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81025002)

作者单位:710061 西安交通大学医学院第一附属医院心内科(万招飞、刘小军、王新宏、祝领、文雯、袁祖贻);西安交通大学医学院第二附属医院心内科(薛嘉虹)

通信作者:袁祖贻, Email: zuyiyuan@mail.xjtu.edu.cn

along with increasing hs-CRP levels from Q1 to Q4 (Q1:  $133.0 \pm 43.6$ ; Q2:  $161.9 \pm 60.2$ ; Q3:  $169.3 \pm 52.6$ ; Q4:  $188.4 \pm 47.5$ ; all  $P < 0.001$ ). Regression analysis showed that hs-CRP level was positively correlated with GRACE risk scores ( $r = 0.576$ ,  $P < 0.001$ ). During a follow-up period of about 5 years, 96 cardiovascular events were recorded. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that area under the ROC curve (AUC) of hs-CRP was 0.821 (95% CI: 0.749-0.892,  $P < 0.001$ ) and AUC of GRACE risk score was 0.869 (95% CI: 0.801-0.938,  $P < 0.001$ ) in the evaluation of the long-term risk of incident cardiovascular events. The differences in prediction of long-term cardiovascular events in middle-aged and elderly patients with ACS were not significant ( $P = 0.237$ ) between GRACE risk score and hs-CRP level.

**Conclusions** Plasma hs-CRP level is positively associated with GRACE score. Both of them can predict long-term adverse cardiovascular events in middle-aged and elderly patients with acute coronary syndrome.

**【Key words】** Acute coronary syndrome; High-sensitivity C-reactive protein; Cardiovascularevents

急性冠状动脉综合征是中老年患者的重要死因。血浆超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 可独立预测冠心病患者风险<sup>[1-2]</sup>。近年,推荐全球急性冠状动脉事件注册 (GRACE) 评分用于评估急性冠状动脉综合征患者的临床风险及预后<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨中老年急性冠状动脉综合征患者血浆 hs-CRP 水平与 GRACE 评分的关系及对远期心血管事件的预测价值。

## 对象和方法

### 一、对象

连续入选 2007 年 3 月至 2007 年 12 月在我院心内科诊断为急性冠状动脉综合征的中老年住院患者 151 例,其 13 例失访,纳入分析的为 138 例,年龄 50~84 岁,平均 ( $64.3 \pm 8.6$ ) 岁。入选标准为:(1)年龄在 50 岁以上;(2)临床症状、心电图、心肌标志物检测符合 2007 年美国心脏病学院/美国心脏协会 (ACC/AHA) 发布的相关诊断和治疗指南;(3)选择性冠状动脉造影明确有 1 支或 1 支以上主要冠状动脉血管狭窄  $\geq 50\%$ <sup>[4]</sup>。排除标准:既往心肌梗死病史、继发性高血压、先天性心脑血管畸形、心脏瓣膜病、心肌疾病、心包疾病、甲状腺功能亢进、贫血、感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、严重慢性疾病、脑卒中、脑血管畸形等。

### 二、方法

1. 临床资料收集:详细记录研究对象年龄、性别、身高、体质量,并计算体质指数。详细记录高血压史、糖尿病史、吸烟史等。所有入选病例均在入院后次日清晨空腹静脉取血,在医院临床检验科检测血浆总胆固醇,三酰甘油,高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白-A1、载脂蛋白-B、脂蛋白(a)、肌苷、空腹血糖、白细胞总数等。

2. GRACE 积分评估:根据急性冠状动脉综合征患者临床资料进行风险评估,利用 GRACE 急性冠状动脉综合征风险模型 (GRACE ACS Risk Model) 软件进行评分。评分指标包括患者年龄、心率、收缩压、血肌酐、Killip 分级、入院时的心脏骤停、心电图 ST 段变化、升高的心肌标志物。并根据 GRACE 积分将研究对象分为 3 组: $\leq 126$  分为低危,127~154 分为中危, $> 154$  分为高危<sup>[5]</sup>。

3. 冠状动脉造影和冠心病诊断:按照 ACC/AHA 冠状动脉造影指南,采用 Judkins 法取多部位造影。经两位冠状动脉介入医生评阅确定,主要冠状动脉管腔狭窄大于 50% 确定为冠心病<sup>[4]</sup>。

4. 亲和素-生物素复合酶联免疫吸附 (ABC-ELISA) 法检测 hs-CRP:所有入选对象于冠状动脉造影穿刺成功时,收集血液约 10 ml,离心 3000 g, 10 min,收集血浆。分装后  $-80^{\circ}\text{C}$  冷冻保存待检。检测 hs-CRP (试剂盒购自美国 R&D 公司)。

5. 随访:时间中位数为 48 个月 (6~65 个月)。详细记录患者在随访期间发生主要心血管事件的时间和疾病名称。主要心血管事件包括:不稳定型心绞痛,急性心肌梗死,冠状动脉再次血运重建,心功能不全,卒中和死亡。

### 三、统计学方法

采用 SPSS16.0 软件。连续变量均作正态性检验,符合正态分布者或经对数转换后符合正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示。计数资料采用率表示。多组间计量资料比较采用单因素方差分析,多组间计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。检验经对数转换的 hs-CRP (lghs-CRP) 与 GRACE 积分相关关系采用双变量相关分析。利用受试者工作曲线 (ROC) 分析基线血浆 hs-CRP 水平与 GRACE 积分对中老年急性冠状动脉综合征患者远期发生心血管事件的预测价值。

### 结 果

#### 一、不同 GRACE 危险分层中老年急性冠状动脉综合征患者的一般情况比较

以 GRACE 积分为基础,将研究对象分为低危、中危、高危 3 个亚组。3 个亚组间男性比例、年龄、吸烟、高血压、糖尿病、血脂、血糖等组间比较差异无统计学意义。lg hs-CRP 及白细胞计数与 GRACE 积分呈一致性升高,见表 1。

#### 二、不同 hs-CRP 水平中老年急性冠状动脉综合征患者 GRACE 积分比较

根据血浆 hs-CRP 水平将研究对象进行四分位数分组(Q1~Q4 组)。从 Q1 至 Q4 组,随着 hs-CRP 水平增高,GRACE 积分升高,差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),见表 2。

#### 三、中老年急性冠状动脉综合征患者 lg hs-

#### CRP 水平与 GRACE 积分的相关性

将中老年急性冠状动脉综合征患者的 lg hs-CRP 与 GRACE 积分作双变量相关性分析发现,lg hs-CRP 与 GRACE 评分呈正相关( $r = 0.576$ ,  $P < 0.001$ )。

#### 四、GRACE 积分和血浆 hs-CRP 水平对急性冠状动脉综合征患者远期心血管事件的预测

在 5 年的随访期间共发生心血管事件者 96 例(69.6%)。利用 ROC 曲线分析血浆 hs-CRP 对中老年急性冠状动脉综合征患者远期心血管事件的预测作用。发生心血管事件的曲线下面积为 0.821(95% CI: 0.749 ~ 0.892,  $P < 0.001$ )。GRACE 评分预测中老年急性冠状动脉综合征患者远期心血管事件的曲线下面积为 0.869(95% CI: 0.801 ~ 0.938,  $P < 0.001$ )。两者在预测中老年急性冠状动脉综合征患者远期心血管事件

表 1 中老年急性冠状动脉综合征患者不同 GRACE 危险分层临床基线资料比较

分组	例数	男性 〔例(%)〕	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	lg 体质指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	吸烟 〔例(%)〕	高血压 〔例(%)〕	糖尿病 〔例(%)〕
低危组	46	28(60.9)	63.4±8.2	1.38±0.05	23(50.0)	23(50.0)	9(19.6)
中危组	33	20(60.5)	63.9±8.3	1.40±0.04	17(51.5)	16(48.5)	7(21.2)
高危组	59	35(59.3)	65.0±9.0	1.41±0.05	34(57.6)	28(47.5)	9(15.3)
F 或 $\chi^2$ 值		0.088	0.524	5.314	1.456	0.125	1.361
P 值		0.957	0.593	0.006	0.483	0.94	0.506

  

分组	例数	收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	舒张压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	空腹血糖 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	三酰甘油 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	总胆固醇 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)
低危组	46	125.7±18.0	70.6±10.4	5.1±1.4	1.7±1.0	4.0±1.1	0.9±0.2
中危组	33	121.3±17.1	70.2±9.0	6.1±3.1	1.7±1.0	4.0±1.1	0.9±0.2
高危组	59	116.0±17.3	65.9±10.3	5.9±2.3	1.7±0.5	4.0±0.9	0.8±0.2
F 或 $\chi^2$ 值		5.197	3.455	1.619	1.025	1.168	1.313
P 值		0.007	0.034	0.203	0.145	0.153	0.273

  

分组	例数	低密度脂蛋白胆固醇 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	载脂蛋白-A ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	载脂蛋白-B ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	脂蛋白(a) ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)	白细胞 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	lg hs-CRP ( $\bar{x} \pm s$ )
低危组	46	2.9±1.0	1.3±0.2	0.9±0.2	252.3±231.1	6.1±2.0	0.09±0.22
中危组	33	3.1±1.1	1.3±0.2	0.9±0.3	206.8±197.3	7.5±2.8	0.21±0.24
高危组	59	2.8±1.1	1.3±0.3	0.8±0.3	228.7±227.0	7.9±3.1	0.42±0.23
F 或 $\chi^2$ 值		1.21	1.048	2.046	0.262	6.139	31.312
P 值		0.302	0.431	0.133	0.77	0.003	<0.001

注:GRACE:全球急性冠状动脉事件注册;hs-CRP:超敏 C 反应蛋白;lg:对数,表 2 同

表 2 按 hs-CRP 水平四分位数分组的中老年急性冠状动脉综合征患者 GRACE 积分比较

分组	例数	男性 〔例(%)〕	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	lg 体质指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	吸烟 〔例(%)〕	高血压 〔例(%)〕	糖尿病 〔例(%)〕	血脂异常 〔例(%)〕	GRACE 积分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)
Q1	35	19(54.3)	61.5±8.0	1.38±0.05	17(48.6)	17(48.6)	5(14.3)	24(68.6)	133.0±43.6
Q2	34	24(70.6)	63.8±9.4	1.39±0.04	19(55.9)	15(44.1)	7(20.6)	21(61.8)	161.9±60.2
Q3	35	23(65.7)	62.9±6.7	1.42±0.04	20(57.1)	17(48.6)	6(18.2)	23(65.7)	169.3±52.6
Q4	34	22(64.7)	69.2±8.5	1.40±0.05	18(52.9)	18(52.9)	7(20.6)	20(58.8)	188.4±47.5
F 或 $\chi^2$ 值		6.684	5.74	5.192	1.559	1.631	2.189	2.517	6.945
P 值		0.083	0.001	0.002	0.669	0.652	0.534	0.472	<0.001

差异无统计学意义( $P=0.237$ )。

## 讨 论

CRP 是主要的机体炎症反应标志物,与急性冠状动脉综合征近期和远期预后相关,高水平 CRP 是预测急性冠状动脉综合征血管不良事件的良好指标<sup>[6-8]</sup>。本研究结果显示,hs-CRP 水平在以 GRACE 积分为基础划分的低危组、中危组及高危组急性冠状动脉综合征患者中呈阶梯形升高。GRACE 积分高的高危组患者 hs-CRP 水平高于 GRACE 积分低的中、低危组患者。由此可见,hs-CRP 水平与以 GRACE 积分估测的中老年急性冠状动脉综合征患者临床风险密切相关,随着 hs-CRP 水平升高,患者临床风险增高。与国内有关研究结果相似<sup>[9]</sup>。再根据血浆 hs-CRP 基线水平由低到高将患者分为 Q1~Q4 组,GRACE 积分亦呈阶梯式升高,高水平 hs-CRP 组患者的 GRACE 积分高于低水平组。而且,相关性分析结果显示中老年急性冠状动脉综合征患者的 lghs-CRP 与 GRACE 评分呈正相关。作为炎症指标的 hs-CRP 可以较全面地反映急性冠状动脉综合征患者的临床风险,有助于临床医生迅速判断患者病情。

本研究同时利用 ROC 曲线分析了中老年急性冠状动脉综合征患者基线 hs-CRP、GRACE 积分预测患者远期发生心血管事件的价值。ROC 分析发现,两者均可较准确地预测患者短期和中远期心血管事件的发生,而且两者对患者发生远期心血管事件的预测能力无差异。GRACE 评分预测急性冠状动脉综合征患者远期心血管事件风险的价值国外已有报道<sup>[10-11]</sup>,与本研究结果一致。对于 hs-CRP 水平对急性冠状动脉综合征患者心血管事件风险的预测价值已有多项报道。血浆 CRP 水平高的 ST 段抬高急性心梗患者一年内容易发生再梗<sup>[7]</sup>。Christiane 等<sup>[8]</sup>前瞻性研究随访 7 年,结果显示基线 hs-CRP 水平与临床不良事件密切相关。

## 参 考 文 献

- [1] Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, et al. C reactive protein and angiographic coronary artery disease; independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 632-637.
- [2] Xie Q, Zhang AH, Fan MH, et al. Relationship Of B-type Natriuretic peptide, C-reactive protein and left ventricular diastolic function with cardio-and cerebrovascular disease in the elderly patients with hemodialysis. *Chin J Geriatr*, 2012, 31: 113-116. (in Chinese)解倩,张爱华,范敏华,等. 脑利钠肽和 C 反应蛋白及左心室舒张功能与老年血液透析患者心脑血管事件的相关性研究. *中华老年医学杂志*, 2012, 31:113-116.
- [3] Bassand JP, Hamm CW. Task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European society of cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2007, 28: 1598-1660.
- [4] Amit VK, Marina C, Margarita de la LM, et al. Cholesterol efflux capacity, High-density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011, 364:127-135.
- [5] Timóteo AT, Hamad H, Miranda F, et al. Can the presence of anemia on admission improve the predictive value of the GRACE risk score for short- and medium-term mortality after acute coronary syndrome? *Rev Port Cardiol*, 2012, 31:279-285.
- [6] Paolo O, Antonio M, Cinzia M, et al. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2007, 28:2047-2054.
- [7] Smit J, Paul O, Robbert J, et al. Comparison of usefulness of C-reactive protein versus white blood cell count to predict outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008, 101:446-451.
- [8] Christiane A, Geluk WJ, Hans LH, et al. C-reactive protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: Data from the prospective PREVEND cohort. *Atherosclerosis*, 2008, 196:372-382.
- [9] Liu WX, Zhao H. Relationship between plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and GRACE risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Chin J Cardiol*, 2012, 40: 373-377. (in Chinese)刘文娴,赵晗. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者血浆 N 末端 B 型利钠肽原与 GRACE 评分的相关研究. *中华心血管病杂志*, 2012, 40:373-377.
- [10] Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. *JAMA*, 2004, 291: 2727-2733.
- [11] Tang EW, Wong CK, Herbison P, et al. Global registry of acute coronary events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J*, 2007, 153: 29-35.

(收稿日期:2013-03-28)

(本文编辑:段春波)