

血清胱抑素 C 与急性脑梗死患者颈动脉内膜中膜厚度的相关性

许廷斌, 于敦波

(青岛市第八人民医院神经内科, 山东省青岛市 266100)

[关键词] 胱抑素 C; 急性脑梗死; 颈动脉内膜中膜厚度

[摘要] **目的** 探讨血清胱抑素 C (CysC) 与急性脑梗死患者颈动脉硬化度的相关性。**方法** 顺序入选 2010 年 7 月至 2012 年 3 月期间急性脑梗死患者 98 例。所有患者行动脉超声检测分为颈动脉内膜中膜厚度 (IMT) ≥ 0.9 mm 组 50 例及 IMT < 0.9 mm 组 48 例, 并做血清 CysC 及相关临床资料检查。**结果** IMT ≥ 0.9 mm 组患者血清 CysC 水平较 IMT < 0.9 mm 组明显增高 (0.95 ± 0.24 mg/L 比 0.76 ± 0.15 mg/L, $P < 0.01$); CysC 与高密度脂蛋白胆固醇显著负相关 ($P < 0.01$), 与年龄、体质指数、收缩压、低密度脂蛋白胆固醇、颈动脉内膜中膜厚度显著正相关 ($P < 0.01$)。多元逐步回归分析显示, CysC、收缩压、低密度脂蛋白胆固醇是颈动脉 IMT 增厚的独立相关因素。**结论** 血清 CysC 与急性脑梗死患者颈动脉硬化有相关性, CysC 是颈动脉 IMT 增厚的独立相关因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Levels of Serum Cystatin C and Carotid Intima-Media Thickness in Acute Cerebral Infarction Patients

XU Ting-Bin, and YU Dun-Bo

(Department of Neurology, the Eighth People Hospital of Qingdao City, Qingdao, Shandong 266100, China)

[KEY WORDS] Cystatin C; Acute Cerebral Infarction; Carotid Intima-Media Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between levels of serum cystatin C (CysC) and carotid atherosclerosis in patients with acute cerebral infarction. **Methods** Ninety-eight acute cerebral infarction patients treated in our hospital from July 2010 to March 2012 were investigated. All of them were divided into carotid intima-media thickness (IMT) ≥ 0.9 mm group with 50 patients, and IMT < 0.9 mm group with 48 patients, by carotid ultrasonography. Levels of serum CysC and related clinical data were measured. **Results** The levels of serum CysC in the IMT ≥ 0.9 mm group was significantly higher than those in the IMT < 0.9 mm group (0.95 ± 0.24 mg/L vs 0.76 ± 0.15 mg/L, $P < 0.01$). CysC had obvious negative correlation with serum HDLC ($P < 0.01$), while positive correlation with age, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), low density lipoprotein cholesterol (LDLC) and IMT ($P < 0.01$). Multinomial regression analysis confirmed that CysC, SBP and LDLC were independent factors correlated with carotid IMT. **Conclusions** CysC has associations with carotid atherosclerosis in patients with acute cerebral infarction. CysC could probably be an independent factor correlated with the carotid IMT.

脑梗死 70% 是由颈动脉病变引起的, 而颈动脉病变的主要病因是动脉粥样硬化导致血管壁增厚、管腔狭窄。研究表明, 颈动脉粥样硬化是脑梗死的重要危险因素。近年来, 随着对动脉粥样硬化分子病理学机制的研究发现, 组织蛋白酶和其内源性胱抑素 C (cystatin C, CysC) 表达的失衡是造成动脉粥样硬化的重要因素^[1], 提示 CysC 在血管损害中起重要作用。本研究通过比较颈动脉内膜中膜厚度

(intima-media thickness, IMT) ≥ 0.9 mm 组与 IMT < 0.9 mm 组血清 CysC 水平, 探讨脑梗死患者颈动脉粥样硬化与 CysC 的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 7 月至 2012 年 3 月我院住院的急

[收稿日期] 2012-08-01

[作者简介] 许廷斌, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为缺血性脑血管病的基础与临床研究, E-mail 为 iamxxtbb@sina.com。于敦波, 主治医师, 主要研究方向为脑血管病的临床与介入治疗, E-mail 为 iamxxtbb@163.com。

性脑梗死患者 98 例,诊断符合全国第四届脑血管病学术会议修订的标准^[2],并经脑 MRI 或脑 CT 检查,排除脑出血,起病均在 72 h 内。其中,男性 45 例,女性 53 例,年龄 42 ~ 78 岁,平均 62.4 ± 15.56 岁。排除标准:明显的肝肾功能不全、急性心肌梗死及其他血管栓塞性疾病;恶性肿瘤、血液病、甲亢及其他慢性消耗性疾病;近期感染、自身免疫性疾病、服用雌激素及 2 周内行有外科手术或外伤病史。

1.2 颈动脉超声检查

患者入院 3 天内行颈动脉超声检查。采用惠普数字之星彩色多普勒超声诊断仪,作双功能扫描,探头频率 7.5 MHz,采用二维超声测量颈动脉 IMT,参照文献^[3]。本研究测定双侧颈动脉以下 3 个部位的 IMT:颈总动脉远端 10 mm、颈动脉分叉处、颈内动脉近端 10 mm,测量远离皮肤侧的管壁。取双侧颈动脉共 6 个部位的平均值反映个体颈动脉增厚程度。颈动脉 IMT 定义:管腔内膜界面与中层外膜界面之间的距离。IMT ≥ 0.9 mm 者共 50 例; < 0.9 mm 者共 48 例。记录年龄、身高、血压、体重及吸烟情况等能影响颈动脉粥样硬化的因素。

1.3 血清 CysC、血糖及血脂水平检测

急性脑梗死患者入院后采集清晨空腹肘静脉血检测空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)。采用乳胶颗粒增强免疫比浊法检测血清 CysC 水平,由日本 Olympus 公司的 AU5400 全自动生化分析仪测定。

1.4 统计学方法

计量资料采用 *t* 检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有数据行正态分布检验,结果符合正态分布。各因数相关分析采用 Pearson 法,并行多项式回归分析,采用逐步回归分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

与 IMT < 0.9 mm 组相比,IMT ≥ 0.9 mm 组患者的年龄、吸烟史、舒张压和糖尿病史均无明显差异 ($P > 0.05$),而体质指数、收缩压有显著性差异 ($P < 0.01$)。IMT ≥ 0.9 mm 组 HDLC 水平低于 IMT < 0.9 mm 组,而 LDLC 和 CysC 水平显著高于 IMT < 0.9 mm 组 ($P < 0.01$;表 1)。

表 1. IMT ≥ 0.9 mm 组与 IMT < 0.9 mm 组临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data between the IMT ≥ 0.9 mm group and the IMT < 0.9 mm group

项 目	IMT ≥ 0.9 mm 组 (<i>n</i> = 50)	IMT < 0.9 mm 组 (<i>n</i> = 48)
年龄 (岁)	60.35 \pm 12.36	62.78 \pm 15.64
吸烟	12.6%	16.3%
体质指数 (kg/m ²)	24.81 \pm 2.17 ^a	23.86 \pm 2.21
收缩压 (mmHg)	138.55 \pm 13.64 ^a	131.85 \pm 12.47
舒张压 (mmHg)	85.25 \pm 7.46	83.23 \pm 7.55
血糖 (mmol/L)	5.48 \pm 0.44	5.45 \pm 0.49
TC (mmol/L)	4.25 \pm 0.96	4.38 \pm 0.95
TG (mmol/L)	1.57 \pm 1.02	1.69 \pm 1.05
HDLC (mmol/L)	1.14 \pm 0.27 ^a	1.25 \pm 0.29
LDLC (mmol/L)	2.66 \pm 0.95 ^a	2.25 \pm 0.52
CysC (mg/L)	1.15 \pm 0.24 ^a	0.86 \pm 0.15
IMT (mm)	1.15 \pm 0.12 ^a	0.85 \pm 0.07

a 为 $P < 0.01$,与 IMT < 0.9 mm 组比较。

2.2 血清 CysC 与脑梗死其他危险因素之间的关系

Pearson 相关分析显示,CysC 与年龄、体质指数、收缩压、LDLC 及 IMT 呈显著正相关,与 HDLC 呈显著负相关 ($P < 0.01$;表 2)。

表 2. Pearson 相关分析

Table 2. Pearson correlation analysis

项 目	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄 (岁)	0.250	< 0.01
体质指数 (kg/m ²)	0.418	< 0.01
收缩压 (mmHg)	0.315	< 0.01
舒张压 (mmHg)	0.138	> 0.05
血糖 (mmol/L)	0.208	> 0.05
HDLC (mmol/L)	-0.336	< 0.01
LDLC (mmol/L)	0.238	< 0.01
TG (mmol/L)	0.228	> 0.05
TC (mmol/L)	0.216	> 0.05
IMT (mm)	0.316	< 0.01

2.3 颈动脉 IMT 与其他指标间的多项式逐步回归分析

以 IMT 为因变量,以年龄、体质指数、收缩压、舒张压、CysC、HDLC、LDLC、TG 及 TC 为自变量,采用多项式逐步回归分析,结果显示 LDLC、CysC 及收缩压是颈动脉 IMT 增厚的独立相关因素 (表 3)。

表 3. 多项式逐步回归分析

Table 3. Multinomial regression analysis

相关变量	β	s_x	χ^2	P	OR	IMT(mm)
LDLC(mmol/L)	0.062	0.016	14.165	<0.001	1.063	0.930~1.198
收缩压(mmHg)	2.035	0.486	17.629	<0.001	7.648	1.146~2.975
CysC(mg/L)	0.517	0.194	7.216	<0.01	1.675	1.151~2.442

3 讨论

脑梗死的主要病理基础是动脉粥样硬化及血栓形成,目前许多研究证实动脉粥样硬化的发病机制涉及多种组织蛋白酶的过度表达和相应抑制剂的表达低下,这种蛋白酶和蛋白酶抑制剂表达的失衡可能在不稳定性斑块破裂的发病机制中发挥了重要的作用。CysC 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可调节半胱氨酸蛋白酶活性,维持细胞外基质产生与降解的动态平衡,并可影响中性粒细胞的迁移、吞噬性和趋化性,参与并调节炎症反应的过程。而动脉粥样硬化的炎症机制已为大多数学者认同,导致炎症反应的潜在原因,炎症反应在动脉粥样硬化病变启动、进展和转归过程中所诱发的不少病理过程及其机制已被初步认识^[4]。近年研究发现,CysC 参与了心脑血管系统诸多病理、生理过程^[5]。以往研究提示,在病理状态下 CysC 被大量释放,并对从坏死和(或)炎症细胞释放出来的组织蛋白酶活性起到一定调节作用^[6]。另外,CysC 与动脉粥样斑块的消退及其稳定性有关,并参与动脉粥样硬化形成^[7]。Seliger 等^[8]在研究肾功能对脑梗死的影响时,在 CysC 与亚临床型脑梗死的关系研究中认为,血清 CysC 水平与亚临床型脑梗死的发病相关,CysC 水平高是亚临床型脑梗死的一个危险指标。国内李京华等^[9]的研究也表明,脑梗死组血清 CysC 水平与对照组相比显著升高,提示 CysC 可能是急性脑梗死等脑血管疾病发生、发展的独立危险因素。

本研究中颈动脉 IMT \geq 0.9 mm 组血清 CysC 水平显著高于 IMT<0.9 mm 组,提示 CysC 水平的升高可能与脑梗死患者颈动脉粥样硬化相关。在各种危险因素与颈动脉 IMT 的多项式逐步回归分析中发现,血清 CysC 水平、LDLC、收缩压均为颈动脉增厚的独立相关因素,说明血清 CysC 与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化具有相关性。

综上所述,通过对血清中 CysC 水平和急性脑梗死患者颈动脉 IMT 的研究,初步阐明了其相互之间

存在一定的相关性,血清 CysC 在颈动脉粥样硬化的诊断及病情判断上具有重要价值。由于本研究为横断面研究,故无法证实对于同一个脑梗死患者而言其血清 CysC 水平是否会随着颈动脉粥样硬化的发生和发展而有所变化以及两者间的直接因果关系,这还有待于做进一步的前瞻性研究来证实。

[参考文献]

- [1] 姜卫剑,王拥军,戴建平. 缺血性脑血管病血管内治疗手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2004; 2-20.
- [2] 中华神经病学分会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6): 379-380.
- [3] 周永昌,郭万学,徐南图,等. 超声医学[M]. 北京:科学技术文献出版社,第3版. 1999; 717.
- [4] 范乐明. 动脉粥样硬化炎症机制的再认识[J]. 中国动脉硬化杂志,2005,13(3): 249-253.
- [5] Eriksson P, Deguchi H, Samnegard A, et al. Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease [J]. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 24(3): 551-557.
- [6] Barka F, Noen H. Expression of the cysteine proteinase inhibitor cystatin C gene in rat heart: Use of digoxigenin labeled probes generated by polymerase chain reaction directly for in situ and northern blot hybridization [J]. *J Histochem Cytochem*, 1993, 41(12): 1863-867.
- [7] Bengtsson E, To F, Grubb A, et al. Absence of the protease inhibitor cystatin C in inflammatory cells results in larger plaque area in plaque regression of apoE-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 180(1): 45-53.
- [8] Seliger SL, Longstreth WT, Katz R, et al. Cystatin C and subclinical brain infarction [J]. *Am Soc Nephrol*, 2005, 16(12): 3721-727.
- [9] 李京华,李江,曹宁,等. 急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸及胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平变化及意义[J]. 中国神经免疫学及神经病学杂志,2008,7(4): 282-284.

(此文编辑 文玉珊)