

急性脑梗死患者血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白水平的临床观察

刘洋, 代瑞宁, 史秀丽, 傅佳

(安徽医科大学第一附属医院神经内科, 安徽省合肥市 230000)

[关键词] 脑梗死; TOAST 分型; 胱抑素 C; $\beta 2$ -微球蛋白

[摘要] 目的 观察急性脑梗死患者血清胱抑素 C(cystatin C 和 Cyst-C)和 $\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2$ -MG)变化与脑梗死 TOAST 分型之间的关系。方法 选取急性脑梗死患者 115 例为病例组,按照 TOAST 分型标准分为大动脉粥样硬化性脑梗死型(LAA)、心源性栓塞型(CE)、小动脉闭塞性脑梗死型(SAO)、其他原因所致脑梗死型(OC)、不明原因性脑梗死型(UND),健康体检者 50 例为对照组,测定两组血清 Cyst-C 和 $\beta 2$ -MG 浓度,并分析其在两组之间、病例组各亚型之间差异。结果 病例组血清 Cyst-C、 $\beta 2$ -MG 明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),经 Logistic 线性回归分析发现,血清 Cyst-C 与脑梗死相关($P < 0.05$)。LAA 型、CE 型、SAO 型血清 Cyst-C 较对照组明显升高,其中 CE 型升高最明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),OC 及 UND 型因病例数较少未作分析。LAA 型、CE 型、SAO 型之间 $\beta 2$ -MG 差异无显著性($P > 0.05$)。Logistic 线性回归分析发现血清 Cyst-C 水平与 LAA 型、CE 型、SAO 型均相关,且与 CE 型相关性最强(OR = 8.98; 95% CI 2.072-38.921)。结论 血清 Cyst-C、 $\beta 2$ -MG 的变化可能是脑梗死的危险因素。血清 Cyst-C 在不同亚型脑梗死中浓度不同,在 CE 型升高最明显,对脑梗死的病因具有一定的提示作用。

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

Clinical Observation of Serum Cyst-C and $\beta 2$ -MG in Patients with Acute Cerebral Infarction

LIU Yang, DAI Rui-Ning, SHI Xiu Li, and FU Jia

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Hefei, Anhui 230000, China)

[KEY WORDS] Cerebral Infarction; TOAST Subtypes; Cyst-C; $\beta 2$ -MG

[ABSTRACT] **Aim** To observe the level of the serum cystatin C and $\beta 2$ -microglobulin of acute cerebral infarction patients and its relationship with different subtypes by the Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST).

Methods The investment contains 115 acute cerebral infarction patients and 50 controls, and the patients were classified into five subtypes according to TOAST criteria. Recorded the serum Cyst-C and $\beta 2$ -MG level and analyzed the difference between the two groups and their TOAST subtypes.

Results The serum Cyst-C and $\beta 2$ -MG of the patients was significantly higher than the controls($P < 0.05$). Logistic linear regression analysis showed that serum level of Cyst-C had significant correlation($P < 0.05$). The serum Cyst-C of the subtypes was significantly higher compared to the controls, and the level of Cyst-C in the CE was the highest ($P < 0.05$). There was no difference among each subtypes of the serum $\beta 2$ -MG. Logistic linear regression analysis showed that serum level of Cyst-C had significant correlation with CE (OR = 8.98; 95% CI 1.051-8.677).

Conclusion The changes in the levels of serum Cyst-C, beta 2-MG may be risk factor of cerebral infarction. The serum Cyst-C varied with different subtypes of cerebral infarction, specially elevating in the subtype of CE, which indicates that the serum Cyst-C is possibly connected with etiology of cerebral infarction.

胱抑素 C(cystatin C, Cyst-C) 又称半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C, 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成

员之一, 主要功能是抑制内源性半胱氨酸蛋白酶活性^[1]。近年来研究提示^[2-3] Cyst-C 与心脑血管疾病

[收稿日期] 2015-06-29

[修回日期] 2015-09-12

[作者简介] 刘洋, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 244993038@ qq.com。代瑞宁, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 809658020@ qq.com。史秀丽, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 570167292@ qq.com。通讯作者傅佳, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 ayfyfujia@ aliyun.com。

发病密切相关,可能为脑梗死独立的危险因素。同时有研究表明^[4],β2-微球蛋白(β2-microglobulin, β2-MG)与脑梗死发病相关。但既往研究多集中于两者与动脉粥样硬化性脑梗死之间联系的探讨,本文通过研究急性脑梗死患者血清 Cyst-C 和 β2-MG 与脑梗死 TOAST(Trial of Orgl0172 in Acute Stroke Treatment)分型之间的关系[TOAST 分型方法是在美国国家卒中与沟通障碍及神经疾病委员会(NINCDS)进行临床卒中数据库研究时采取的分型体系上发展起来的]。在一个以观察低分子肝素(Orgl0172)治疗急性缺血性卒中的安全性及其有效性为目的的试验中,TOAST 分型法正式形成,从而探究 Cyst-C 和 β2-MG 与脑梗死病因之间的内在关联。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集 2014 年 6 月~2015 年 6 月安徽医科大学第一附属医院神经内科住院的急性脑梗死患者共 115 例,发病 72 h 内,男 65 例,女 50 例,平均年龄 67.4±10.6 岁。对照组为同期来自我院的健康体检者共 50 例,男 30 例,女 20 例,平均年龄 67.0±11.2 岁。纳入标准:所有脑梗死患者均符合全国第四届脑血管病会议制定的脑梗死诊断标准^[5],并经头颅 CT 或 MRI 证实,均征得知情同意。排除标准:①严重肝肾功能异常、严重心功能异常、甲状腺功能减低、痛风、自身免疫性疾病、肿瘤、严重的全身感染或发病 4 周内行有外科手术和创伤史;②近期使用免疫抑制剂如氨甲喋呤、雌激素、避孕药、抗凝剂、炎症抑制剂、抗癫痫药如苯妥因钠、卡马西平等。所有入选患者均记录是否存在高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟、酗酒等脑血管病危险因素。

1.2 生化指标测定

两组血液标本均采自次日清晨空腹血(脑梗死组为发病 72 h 内采集),采血样 3~5 mL,用双抗体夹心酶联免疫吸附法及放射免疫法检测血清 Cyst-C 和 β2-MG 浓度。其余临床指标由本院检验中心提供。所有检测均符合实验室质控标准。

1.3 实验分组

实验分为病例组及对照组,病例组按 TOAST 病因分型分为:(1)大动脉粥样硬化性脑梗死型(LAA);(2)心源性栓塞型(CE);(3)小动脉闭塞性脑梗死型(SAO);(4)其他原因所致脑梗死型(OC);(5)不明原因性脑梗死型(UND)。

1.4 统计学处理

所有数据均使用统计软件 SPSS 16.0 进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以率表示,采用 Pearson χ^2 检验,对单因素分析有统计学意义的,进一步行 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TOAST 分型

在收集的 115 例脑梗死患者中,LAA 型有 48 例(42%),CE 型有 30(26%)例,SAO 型有 30 例(26%),OC 型有 3 例(2%),UND 型 4 例(3%)。

2.2 病例组与对照组血清 Cyst-C 和 β2-MG 比较

急性脑梗死患者血清 Cyst-C 和 β2-MG 明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$;表 1)。以脑梗死为应变变量(无=0,有=1);通过筛选,选取自变量:吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症、hs-CRP、Cyst-C、β2-MG;其中高血压史、糖尿病史、冠心病史、高脂血症为二分变量(无=0,有=1);血清 Cyst-C、β2-MG、hs-CRP 为连续变量。经 Logistic 回归分析后显示:吸烟、糖尿病、高血压、高脂血症、hs-CRP 及 Cyst-C 与梗死相关($P < 0.05$)。

表 1. 脑梗死组与对照组之间血清 Cyst-C 和 β2-MG 水平的比较

Table 1. The comparison of Cyst-C and β2-MG levels between cerebral infarction patients and controls

相关因素	对照组	脑梗死组	P 值
年龄	67.0±11.2	67.4±10.6	0.914
饮酒史	12(24%)	32(29.6%)	0.463
吸烟史	10(20.%)	40(37.0%) ^a	0.01
糖尿病史	3(6%)	32(29.6%) ^a	0.01
高血压病史	5(10%)	58(53.7%) ^a	<0.01
甘油三酯(mmol/L)	1.52±0.82	1.64±0.88	0.903
总胆固醇(mmol/L)	4.49±1.03	4.54±1.03	0.892
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.77±0.68	1.13±0.41 ^a	0.04
低密度脂蛋白(mmol/L)	1.84±0.42	2.62±0.90 ^a	0.04
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	6.32±2.95	25.42±13.30 ^a	<0.01
尿素氮(mmol/L)	5.29±1.00	5.13±1.40	0.716
肌酐(μmol/L)	76.93±1.23	70.92±1.83	0.317
β2-MG(mg/L)	1.63±0.47	2.39±0.70 ^a	<0.01
Cyst-C(mg/L)	0.84±0.23	1.16±0.32 ^a	<0.01

^a 为 $P < 0.05$,与对照组比较。

2.3 脑梗死各亚型之间血清 Cyst-C 和 β 2-MG 差异性比较

脑梗死各亚型血清 Cyst-C 和 β 2-MG 较对照组明显升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$);脑梗死各亚型之间血清 Cyst-C 差异有统计学意义 ($P<0.05$),其中 CE 型较 LAA、SAO 型升高更明显,差异有统计学意义 ($P<0.05$);各亚型之间血清 β 2-MG 无明显差异 ($P>0.05$;表 2)。

表 2. 脑梗死各组之间血清 Cyst-C 和 β 2-MG 差异性比较
Table 2. The difference of Cyst-C and β 2-MG levels between the subtypes of TAOST

分组	<i>n</i>	血清 Cyst-C (mg/L)	β 2-MG (mg/L)
LAA	48	1.17 \pm 0.27 ^{ab}	2.36 \pm 0.75 ^a
CE	30	1.25 \pm 0.32 ^{ab}	2.37 \pm 0.73 ^a
SAO	30	1.07 \pm 0.28 ^{ab}	2.35 \pm 0.64 ^a
对照组	50	0.84 \pm 0.23	1.63 \pm 0.47

a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,各亚型之间比较。

2.4 血清胱抑素水平与脑梗死各亚型的相关性分析

将脑梗死组作为整体进行多因素分析,以 Cyst-C、 β 2-MG、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等因素为自变量,以是否患 LAA、CE、SAO 为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,Cyst-C 与 LAA、CE、SAO 型均相关,且与 CE 型相关性最强 (OR = 8.98;95% CI 2.072-38.921;表 3-表 5)。

表 3. Logistic 回归分析 CE 危险因素
Table 3.Adjusted odds ratios CE based on multiple Logistic regression analysis

危险因素	B	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
高密度脂蛋白	-0.432	0.600	0.030	0.278	0.213-1.578
低密度脂蛋白	0.313	4.861	0.026	1.303	0.342-0.687
β 2-MG	-0.149	0.728	0.654	0.862	0.474-1.673
Cyst-C	2.195	8.606	0.003	8.98	2.072-38.921

表 4. Logistic 回归分析 LAA 危险因素
Table 4. Adjusted odds ratios LAA based on multiple Logistic regression analysis

危险因素	B	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
高密度脂蛋白	-0.416	0.513	0.020	0.605	0.107-1.050
低密度脂蛋白	0.348	5.35	0.009	1.406	0.673-1.869
β 2-MG	0.071	0.064	0.800	1.074	0.617-1.869
Cyst-C	1.105	0.539	0.040	3.020	1.051-8.677

表 5. Logistic 回归分析 SAO 危险因素
Table 5. Adjusted odds ratios SAO based on multiple Logistic regression analysis

危险因素	B	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
高密度脂蛋白	-0.384	0.463	0.025	0.561	0.135-1.257
低密度脂蛋白	0.326	5.13	0.008	1.318	0.563-1.968
β 2-MG	0.062	0.051	0.410	0.574	0.354-2.359
Cyst-C	0.875	0.236	0.048	1.031	1.025-5.543

3 讨论

Cyst-C 是由 122 个氨基酸组成的小分子非糖基化碱性蛋白质,人体几乎所有有核细胞均以恒定的速率产生,可以自由通过肾小球滤过,并且不被肾小球分泌,被认为反应肾功能的理想指标^[6]。研究发现^[7-8],Cyst-C 参与心脑血管疾病的病理生理过程,与心脑血管疾病的发生、发展及预后密切相关,可能是心脑血管疾病的独立危险因子。

本研究结果提示急性脑梗死患者血清 Cyst-C 和 β 2-MG 水平明显高于对照组,差异有统计学意义。Cyst-C 作为重要的内源性组织蛋白酶抑制剂,通过抑制组织蛋白酶而影响中性粒细胞的吞噬与趋化功能,参与细胞外基质的降解及炎症反应过程,影响动脉粥样硬化的形成及进展,并且与动脉粥样硬化斑块稳定性密切相关^[9]。此外,急性脑梗死患者体内可出现一系列应激反应,引起下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能变化,通过神经-内分泌机制使体内抗利尿激素、肾素、血管紧张分泌增加,肾脏血流量减少,肾小球滤过率下降,血清 Cyst-C 和 β 2-MG 排出量减少,从而使血清 Cyst-C 和 β 2-MG 水平升高^[10]。因此,急性脑梗死患者血清 β 2-MG 和 Cyst-C 水平升高,提示 Cyst-C 和 β 2-MG 可能参与了脑梗死的病理生理过程,在脑梗死的发病过程有一定作用。本研究同时将患者血清 Cyst-C、 β 2-MG、hs-CRP 水平、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症等危险因素进行相关性分析,结果显示 Cyst-C 与脑梗死相关,提示 Cyst-C 可能参与脑梗死发生、发展。

本研究结果表明,按 TOAST 分型后各亚型之间血清 Cyst-C 水平之间有差异性,血清 β 2-MG 无差异性,且 CE 型血清 Cyst-C 水平升高较 LAA、SAO 型升高明显。推测机制可能与急性期脑梗死患者体内炎症反应及 RASS 系统激活相关。本实验提示 CE 组血清 CRP 明显高于对照组,提示炎症反应可能参与 CE 的发病过程^[11]。同时,炎症与肾功能异常密

切相关^[12],而 Cyst-C 水平可较为敏感的反应早起肾功能变化,因此,血清 Cyst-C 参与的炎症反应可能为 CE 的重要发病机制。此外,CE 型脑梗死常伴有微栓子的脱落,可导致急性脑梗死出现更严重的应急反应,使肾脏血流量减少,肾小球滤过率下降,Cyst-C 排除减少^[13]。因此,可以认为,血清 Cyst-C 水平对于 CE 具有一定提示意义。

本实验结果发现 LAA 型血清 Cyst-C 水平明显高于对照组,差异有统计学意义。Bengtsson 等^[14]研究显示 Cyst-C 参与了动脉粥样硬化的形成,其病理过程包括细胞外基质堆积和血管壁重构。动脉粥样硬化的发病机制涉及各种组织蛋白酶的活跃表达和相应的组织蛋白酶抑制剂的表达很低,在不稳定性斑块破裂的发病机制中,这种蛋白酶和 Cyst-C(蛋白酶抑制剂)表达的失衡发挥了重要作用^[15]。本实验相关性分析表明,血清 Cyst-C 与 LAA 独立相关,提示 Cyst-C 可能是 LAA 独立的危险因素。

本研究资料发现 SAO 型血清 Cyst-C 水平高于对照组,差异有统计学意义。因 SAO 主要发病机制是由于高血压病等危险因素长期作用于脑小血管,导致小动脉硬化、闭塞,据此推测血清 Cyst-C 水平可能与脑小血管病变发生、发展相关。

血清 Cyst-C 和 $\beta 2$ -MG 均可反应早期肾功能损害,且血清 Cyst-C 较血肌酐等指标具有更高的灵敏性及特异性^[16]。本研究结果显示,急性期脑梗死患者血清 Cyst-C 水平与 $\beta 2$ -MG 之间无相关性($r = 0.106, P = 0.275$)。

综上所述,急性脑梗死组患者血清 Cyst-C 和 $\beta 2$ -MG 与脑梗死发病密切相关,可能是脑梗死发病独立的危险因素。TOAST 分型中,CE 型血清 Cyst-C 升高最明显,推测血清 Cyst-C 对不同亚型脑梗死有一定提示作用。

[参考文献]

- [1] Angelidis I C, Devereux S, Giannopoulos G, et al. Cystatin C: An Emerging Biomarker in Cardiovascular Disease[J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, 13(2): 164-179.
- [2] 张 填, 王 琰, 等. 血清 Cyst-C 水平与急性期脑梗死发病及近期预后的相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(10): 935-936.
- [3] Boysen G, Brander T, Christensen H, et al. Homocysteine and risk of recurrent stroke [J]. Stroke, 2003, 34(5): 1258-261.
- [4] 郭碧波, 张黎明, 唐 琦, 等. 慢性肾脏病患者血清 $\beta 2$ 微

球蛋白与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中国血液净化杂志, 2014, 13(9): 620-621.

- [5] 中华医学会神经科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [6] Fujisawa N, Yashiro M, Segawa H, et al. Discrepancy between cystatin C and creatinine points leading to a diagnosis of postrenal acute kidney injury and its reversibility: three case reports[J]. Clin Exp Nephrol, 2010, 14(6): 608-613.
- [7] Arpegard J, Ostergren J, de Faire U, et al. Cystatin C-a marker of peripheral atherosclerotic disease [J]. Atherosclerosis, 2008, 199(2): 397-401.
- [8] Lee M, Saver JL, Huang WH, et al. Impact of elevated cystatin c level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk population: a meta-analysis [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010, 3(6): 675-683.
- [9] Mora S, Szklo M, Otvos, et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. Atherosclerosis, 2007, 19(2): 211-217.
- [10] Hasagawa A, Naruse M, Hitoshi S, et al. Regulation of glial development by cystatin C [J]. Neurochem, 2007, 100(1): 12-22.
- [11] Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(2): 173-181.
- [12] Shipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevation of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency [J]. Circulation, 2003, 107(1): 87-92.
- [13] Marcheselli S, Micieli G. Renin-angiotensin system and stroke [J]. Neurol Sci, 2008, 29(S2): S277-S288.
- [14] Bengtsson E, To F, Hakansson K, et al. Lack of the cysteine protease inhibitor cystatin C promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(10): 152-156.
- [15] Keller C, Katz R, Cushman M, et al. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the multi-Ethnic study of Atherosclerosis (MESA) [J]. BMC Nephrol, 2008, 9: 9.
- [16] Fujisawa N, Yashiro M, Segawa H, et al. Discrepancy between cystatin C and creatinine points leading to a diagnosis of postrenal acute kidney injury and its reversibility: three case reports [J]. Clin Exp Nephrol, 2010, 14(6): 608-613.

(此文编辑 李小玲)