

· 缺血性脑血管病研究 ·

缺血性脑卒中患者胱抑素 C 与颈动脉粥样硬化的关系

杨松, 蒋颖, 吴坚

摘要:目的 探讨急性缺血性脑卒中患者血清胱抑素 C 与颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)的关系。方法 选择急性缺血性脑卒中患者 92 例,根据颈动脉彩色超声结果分为 CAS 组 67 例和非 CAS 组 25 例。CAS 组根据 CAS 的严重程度分为:轻度 CAS 46 例、中度 CAS 15 例和重度 CAS 6 例;根据超声检查分为:硬斑块 26 例、软斑块 16 例和混合斑块 25 例;根据颈动脉受累范围分为:单侧斑块 33 例和双侧斑块 34 例。分析组间胱抑素 C 水平与颈动脉斑块严重程度、斑块性质及受累范围间的相关性。结果 CAS 组胱抑素 C 水平明显高于非 CAS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。logistic 回归分析,胱抑素 C 水平升高是 CAS 形成的独立预测因素($P < 0.01$)。中度和重度 CAS 患者胱抑素 C 水平明显高于轻度 CAS 患者($P < 0.01$)。Spearman 等级相关分析,CAS 严重程度与胱抑素 C 水平呈正相关($r = 0.246, P < 0.05$)。结论 胱抑素 C 水平的升高能预测 CAS 的发生,并能评估 CAS 的严重程度,但尚不能作为评估颈动脉粥样硬化斑块稳定性及受累范围的可靠指标。

关键词:卒中;半胱氨酸蛋白酶抑制剂;颈动脉疾病;高血压;糖尿病;高脂血症;预测

Relation between cystatin C and carotid atherosclerosis in ischemic stroke patients

YANG Song, JIANG Ying, WU Jian

(Department of Neurology, Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China)

Abstract: Objective To study the relation between serum cystatin C level and carotid atherosclerosis (CAS) in acute ischemic stroke (AIS) patients. **Methods** Ninety-two AIS patients were divided into CAS group ($n = 67$) and non-CAS group ($n = 25$) according to their carotid color ultrasonographic findings. Patients in CAS group were further divided into mild CAS group ($n = 46$), moderate CAS group ($n = 15$), severe CAS group ($n = 6$) according to the severity of CAS, into hard plaque group ($n = 26$), soft plaque group ($n = 16$), mixed plaque group ($n = 25$) according to the findings of ultrasonography, and into unilateral plaque group ($n = 33$) and bilateral plaque group ($n = 34$) according to the involved carotid artery. Relation of serum cystatin C level with severity of CAS, nature of plaque and involved carotid artery was analyzed. **Results** The serum cystatin C level was significantly higher in CAS group than in non-CAS group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that elevated serum cystatin C level was an independent predictor for CAS. The serum cystatin C level was significantly higher in moderate CAS group and severe CAS group than in mild CAS group ($P < 0.01$). Spearman rank correlation analysis revealed that the severity of CAS was positively related with the serum cystatin C level ($r = 0.246, P < 0.05$). **Conclusion** Elevated serum cystatin C level can predict the occurrence of CAS and assess its severity, but is not a reliable indicator for the stability and involvement of carotid artery plaques.

key words: stroke; cysteine proteinase inhibitors; carotid artery diseases; hypertension; diabetes mellitus; hyperlipidemias; forecasting

DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2013.10.005

作者单位:213003 苏州大学附属第三医院 常州市第一人民医院神经内科

胱抑素 C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,能稳定的反应肾小球滤过率,是早期反映肾功能状态的

理想内源性标记物。近年来研究发现,胱抑素 C 可能参与了颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)形成的病理生理过程^[1]。研究证实,血清中胱抑素 C 的升高会增加心血管事件的发生风险,是心血管病发生的独立预测因素^[2-3]。目前,关于胱抑素 C 与脑血管病之间的研究相对较少。CAS 是脑血管病发生最重要的危险因素。本研究通过分析缺血性卒中患者血清胱抑素 C 水平与 CAS 之间的关系,为探讨胱抑素 C 与脑血管病之间的联系提供一定的临床参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 5~7 月在苏州大学附属第三医院神经内科住院的急性缺血性卒中患者 92 例,其中男 48 例,女 44 例,平均年龄(68.9±11.8)岁。符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议通过的诊断标准,并经头颅 MRI 证实。根据颈动脉彩色超声结果分为 CAS 组 67 例,其中男 37 例,女 30 例,平均年龄(71.2±11.0)岁;非 CAS 组 25 例,其中男 11 例,女 14 例,平均年龄(62.6±11.3)岁。CAS 组根据 CAS 的严重程度分为:轻度 CAS 46 例、中度 CAS 15 例和重度 CAS 6 例;根据超声检查分为:硬斑块 26 例、软斑块 16 例和混合斑块 25 例;根据颈动脉受累范围分为:单侧斑块 33 例和双侧斑块 34 例。入选病例均排除其他可能影响血清胱抑素 C 水平的因素,包括脑出血、大面积脑梗死(梗死面积大于同侧大脑半球的 2/3 或伴有意识障碍)、自身免疫性疾病、肿瘤、急慢性感染、冠心病以及伴有严重心、肝、肺功能不全和肾功能不全者。同时根据 TOAST 分型标准,排除心源性栓塞、其他原因(如感染性、低灌注性等)引发的脑梗死以及不明原因的脑梗死。记录高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史,结合入院检查确定其是否具有上述常规脑血管病危险因素。

1.2 颈动脉血管超声及胱抑素 C 检查方法 应用美国产 HD15 000 型彩色超声仪,受检者取仰卧位,颈部伸展,头偏向检查对侧,从颈动脉起始处沿血管走行检查,依次观察颈总动脉、颈内动脉及颈动脉膨大处。斑块性质分类:软斑呈中或弱回声,内膜向腔内凸出,内部结构均匀或不均匀;硬斑呈强回声,可伴有明显的声影;混合斑呈强回声、等回声、弱或无回声混合存在,形态不规则,表面粗糙,可有壁龛样影像。斑块严重程度评估标准:轻度为单侧斑块≤2.0 mm,中度为单侧斑块或双侧均有斑块,并且其中至少一侧斑块>2.0 mm;重度为双侧斑块均>

2.0 mm。使用美国强生公司生产的 950 自动生化分析仪,所有患者入院次日晨抽取空腹血 15 ml,检测胱抑素 C、血糖、血脂、肝肾功能等指标。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,单因素分析采用 *t* 检验或 χ^2 检验。将可能与 CAS 形成有关的因素引入方程进行 logistic 回归分析胱抑素 C 水平升高是否构成 CAS 形成的独立预测因素。采用方差分析及 Spearman 等级相关分析胱抑素 C 水平与 CAS 严重程度的相关性。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAS 组与非 CAS 组一般临床资料比较 CAS 组年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史以及胱抑素 C 水平明显高于非 CAS 组,差异有统计学意义(*P*<0.05, *P*<0.01),而在性别上 2 组之间无统计学差异(*P*>0.05,表 1)。将年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史、胱抑素 C 引入 logistic 回归,结果显示,胱抑素 C 水平升高是 CAS 形成的独立预测因素(*P*<0.01)。

表 1 CAS 组与非 CAS 组一般临床资料比较

项目	CAS 组 (67 例)	非 CAS 组 (25 例)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	71.2±11.0	62.6±11.3	0.010
男/女(例)	37/30	11/14	0.338
高血压[例数(%)]	50(74.6)	7(28.0)	0.010
糖尿病[例数(%)]	52(77.6)	11(44.0)	0.002
高脂血症[例数(%)]	46(68.7)	8(32.0)	0.001
吸烟史[例数(%)]	26(38.8)	2(8.0)	0.005
胱抑素 C(mmol/L)	1.89±0.33	1.06±0.35	0.044

2.2 CAS 组不同严重程度患者胱抑素 C 水平比较 与轻度 CAS 患者比较,中、重度 CAS 患者胱抑素 C 水平明显升高[(1.00±0.32)mmol/L vs (1.03±0.33)mmol/L vs (1.45±0.35)mmol/L, *P*<0.01]。Spearman 等级相关分析表明,CAS 严重程度与胱抑素 C 水平呈正相关(*r*=0.246, *P*<0.05)。

2.3 CAS 组不同斑块性质及受累范围患者胱抑素 C 水平比较 CAS 组软斑、硬斑与混合斑块患者胱抑素 C 水平无统计学差异(*P*>0.05);CAS 组双侧斑块患者胱抑素 C 水平高于单侧斑块患者,但差异无统计学意义(*P*>0.05)。

3 讨论

胱抑素 C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,由 122 个氨基酸组成。人体内有核细胞均可分泌胱抑素 C,其分泌及排泄不受外来因素影响,是反映肾小

球滤过率的理想而可靠的内源性标记物。研究证明,胱抑素 C 较传统的肾功能指标能更为敏感的反应肾脏的轻微损伤。近年来研究发现,胱抑素 C 与脑血管病事件(包括出血性脑卒中和缺血性脑卒中)之间存在独立相关性^[4]。胱抑素 C 水平还能独立预测缺血性脑卒中的梗死面积和出血性脑卒中的出血量^[5]。不仅如此,胱抑素 C 和脑小血管病似乎也有联系,因为胱抑素 C 升高者颅内往往伴有更多的亚临床腔隙性脑梗死灶和更为严重的脑白质疏松,而后两者是脑小血管病最常见的影像学标志^[6-7]。目前,国内外对于胱抑素 C 与缺血性脑卒中的研究相对较少。众所周知,CAS 是缺血性脑卒中发生的最重要的危险因素。所以,研究胱抑素 C 与 CAS 之间的关系有助于揭示胱抑素 C 与缺血性脑卒中之间的联系。

本研究以急性缺血性脑卒中患者为研究对象,发现了胱抑素 C 与 CAS 之间存在以下关系:一是血清胱抑素 C 水平升高是 CAS 发生的危险因素。在排除了年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史这 5 项危险因素后,logistic 回归分析发现,胱抑素 C 水平升高仍是 CAS 形成的独立预测因素。二是随着 CAS 严重程度的增加,胱抑素 C 水平也呈现递增趋势,相关分析显示两者之间呈正相关。这说明,胱抑素 C 升高者易伴发 CAS;而且胱抑素 C 水平越高,CAS 程度可能越严重。三是不同的 CAS 斑块性质患者,胱抑素 C 水平差异无统计学意义。根据本研究结果,胱抑素 C 水平无助于评估 CAS 斑块的稳定性。但相关数据又显示,软斑块患者胱抑素 C 水平高于混合斑块患者,而混合斑块患者胱抑素 C 水平又高于硬斑块患者。这似乎意味着,高水平胱抑素 C 患者或许更容易伴发不稳定软斑块,增加罹患脑卒中的风险。因受样本数量所限,本研究未能证实这一猜测,若增加样本数量,或许能发现这种趋势。最后,从 CAS 斑块的累及范围来看,单侧斑块患者和双侧斑块患者胱抑素 C 水平差异无统计学意义。这说明,胱抑素 C 水平的高低对于判断 CAS 斑块的累及范围并无帮助。

国内大规模流行病学研究显示,我国中老年人颈动脉粥样硬化普遍存在,中老年高血压患者的颈动脉粥样硬化斑块发生率为 68.1%。CAS 的形成不是单纯的脂质沉积于动脉壁形成粥样硬化斑块的过程,也是一个慢性炎性反应过程,其发生机制主要涉及细胞外基质的降解和血管壁的重构等^[8]。胱抑素 C 恒定的表达于所有的有核细胞,调节半胱氨酸蛋白酶活性,其参与动脉粥样硬化的病理生理学

机制可能涉及抑制酶活性、参与炎症反应等。胱抑素 C 在动脉壁蛋白溶解和抗蛋白溶解活性平衡中发挥重要作用,参与血管壁细胞外基质的产生和降解的动态平衡,这种平衡的破坏会影响到血管壁重构,促使动脉粥样硬化斑块形成。胱抑素 C 还可能影响了粒细胞的吞噬与趋化功能,参与炎症反应,而炎症在动脉粥样硬化的发生、发展中起着非常重要的作用。另外,胱抑素 C 是反应肾脏功能下降的敏感指标,胱抑素 C 水平升高者常伴有高血压、糖尿病、高脂血症等损害肾血管的常见危险因素,这些因素的联合作用可能也加剧了动脉粥样硬化斑块的形成和发展。

缺血性脑卒中发病率高、危害性大,而动脉粥样硬化是脑卒中发生的首要因素。本研究着眼于脑卒中发生的新的预测因素,探讨胱抑素 C 与 CAS 之间的关系,为该领域的深入探索提供参考,有益于缺血性脑卒中的防控。本研究存在的主要不足之处在于样本数量有限,故其结论尚有待于大样本研究的证实和完善。

参考文献

- [1] Arpegard J, Ostergren J, de Faire U, et al. Cystatin C—a marker of peripheral atherosclerotic disease? *Atherosclerosis*, 2008, 199:397-401.
- [2] Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Ann Biol Clin(Paris)*, 2010, 68:517-529.
- [3] Lee M, Saver JL, Huang WH, et al. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3:675-683.
- [4] Ni L, Lu J, Hou LB, et al. Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular events and death in Chinese. *Stroke*, 2007, 38:3287-3288.
- [5] Xiao D, Liu H, Zhang H, et al. Impact of cystatin C levels on infarct size and hemorrhage volume in acute cerebral stroke. *J Neurol*, 2012, 259:2053-2059.
- [6] Mitaki S, Nagai A, Sheikh AM, et al. Contribution of cystatin C gene polymorphisms to cerebral white matter lesions. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32:489-496.
- [7] Wada M, Nagasawa H, Kawanami T, et al. Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *Eur J Neurol*, 2010, 17:383-390.
- [8] 宝辉, 刘杰, 李卫, 等. 基质金属蛋白酶 9 及其抑制剂与老年高血压患者颈动脉粥样硬化程度的相关性. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14:290-293.

(收稿日期:2013-02-18)

(本文编辑:马卫东)