

# 血清胱抑素 C 与颈动脉狭窄程度的相关性研究

贾建普, 王丽轩, 张乐国, 姬春雪, 张俊玲

(沧州市中心医院神经内科, 河北省沧州市 061001)

[关键词] 胱抑素 C; 颈动脉狭窄; 免疫比浊法

[摘要] **目的** 探讨短暂性脑缺血发作或小卒中患者血清胱抑素 C(Cys C)与颈动脉狭窄程度的关系。**方法** 选择完成头颈部 CT 血管造影(CTA)检查的短暂性脑缺血发作或小卒中患者共计 229 例,分为颈动脉狭窄组 127 例(包括轻度狭窄组 57 例、中度狭窄组 34 例、重度狭窄组 24 例、闭塞组 12 例 4 个亚组)和非狭窄组 102 例。应用免疫比浊法测定血清 Cys C 水平,分析血清 Cys C 水平与颈动脉狭窄程度之间的相互关系。**结果** 颈动脉狭窄组血清 Cys C、同型半胱氨酸高于非狭窄组( $P < 0.01$ )。Spearman 相关分析发现颈动脉狭窄与年龄、Cys C、同型半胱氨酸、尿酸、高血压、糖尿病呈正相关( $P < 0.05$ ),Logistic 回归分析显示血清 Cys C 并非颈动脉狭窄的独立危险因素,而年龄、高血压、糖尿病为颈动脉狭窄的独立危险因素。各亚组间分析发现,重度狭窄组 Cys C 水平较非狭窄组显著升高( $P < 0.05$ );重度狭窄组 Cys C 水平较轻度狭窄组、中度狭窄组升高,差异有统计学意义( $P < 0.01, P < 0.05$ )。Logistic 回归分析发现 Cys C、甘油三酯、高血压为颈动脉重度狭窄的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 血清 Cys C 水平与颈动脉重度狭窄相关,为颈动脉重度狭窄的独立危险因素。

[中图分类号] R543.4

[文献标识码] A

## Correlation Between Serum Cystatin C and the Degree of Carotid Stenosis

JIA Jian-Pu, WANG Li-Xuan, ZHANG Le-Guo, JI Chun-Xue, and ZHANG Jun-Ling

(Department of Neurology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China)

[KEY WORDS] Cystatin C; Carotid Stenosis; Immunoturbidimetric Assay

[ABSTRACT] **Aim** The study was to investigate the correlation between serum cystatin C (Cys C) and the degree of carotid stenosis in patients with transient ischemia attack or minor stroke. **Methods** A total of 229 patients with transient ischemic attack (TIA) or minor stroke were collected, and each of them received head and neck computed tomography angiography (CTA) inspection. All of the patients were divided into two groups: group with carotid stenosis and group without carotid stenosis. The group with carotid stenosis included 127 subjects of patients, which is divided into 4 subgroups: 44 subjects of mild carotid stenosis subgroup, 34 subjects of moderate carotid stenosis subgroup, 24 subjects of severe carotid stenosis subgroup, 12 subjects of occlusion subgroup; Another 102 patients without carotid stenosis were selected as the control group. The levels of serum Cys C were detected by immunoturbidimetric assay, and the correlation between serum Cys C and the degree of carotid stenosis was analyzed. **Results** Serum Cys C level and homocysteine level were higher in carotid stenosis group than in without carotid stenosis group ( $P < 0.01$ ). On spearman correlation analysis, carotid stenosis was correlated positively to age, serum Cys C, homocysteine (Hcy), uric acid (UA), hypertension and diabetes mellitus ( $P < 0.05$ ); The Logistic regression analysis showed that Cys C was not the independent risk factor for carotid stenosis. After the subjects of carotid stenosis group were divided into 4 subgroups according to the severity of carotid stenosis, serum Cys C levels were higher in severe carotid stenosis group than in without carotid stenosis group ( $P < 0.05$ ); The Cys C level of severe stenosis group was statistically and significantly different from mild stenosis group and moderate stenosis group ( $P < 0.01, P < 0.05$ ). The Logistic regression analysis showed that Cys C, triglyceride (TG), hypertension were the independent risk factors for carotid with severe stenosis. **Conclusion** Serum Cys C level was positively correlated with carotid artery with severe stenosis in patients with transient ischemic attack or minor

[收稿日期] 2013-11-02

[作者简介] 贾建普, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 jiajianpu@sina.com。王丽轩, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管病的相关研究, E-mail 为 xuanxuan@sohu.com。通讯作者张俊玲, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为脑血管病基础及临床, E-mail 为 cznbzx@126.com。

stroke, and was an independent risk factor for carotid artery with severe stenosis.

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)和小卒中因为其高复发性,近年来为脑血管病研究的热点。Ois等<sup>[1]</sup>发现TIA和小卒中患者90天复发率达16.1%,7天复发率达9%,同时发现颅内血管的严重动脉粥样硬化狭窄是90天和7天复发的独立危险因素;Palomäki等<sup>[2]</sup>发现TIA和小卒中患者颈部动脉粥样硬化比例达61.2%。胱抑素C(cystatin C, Cys C)是内源性半胱氨酸蛋白酶最重要的抑制剂,Cys C在体内广泛分布,与肌酐相比其水平与身高、性别、年龄及肌肉质量无关,被认为是优于血清肌酐的反映肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的标志物<sup>[3]</sup>。Cys C参与了动脉粥样硬化的病理过程。组织蛋白酶(cathepsin)与组织蛋白酶抑制剂在体内的失衡引起血管重构,是导致动脉粥样硬化发生发展的一个重要因素<sup>[4]</sup>。

本研究应用国际先进的320排螺旋CT对受试对象进行CT血管造影(computed tomography angiography, CTA)检查来判断颈动脉狭窄程度,以此评估颈动脉粥样硬化程度,并应用免疫比浊法检测血清Cys C水平。我们通过分析Cys C水平等指标与不同程度颈动脉狭窄的关系,以探讨颈动脉粥样硬化狭窄的相关危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

采用病例对照研究,选取2011年10月至2012年9月于沧州市中心医院住院治疗的TIA及小卒中患者,共229例,男性117例,女性112例。每例均完成头颈部CTA检查,依据颈内动脉有无狭窄分为颈动脉狭窄组和非狭窄组。其中狭窄组127例,平均年龄 $63.43 \pm 8.35$ 岁,男性71例(55.9%),女性56例(44.1%),并依据颈动脉狭窄的程度进一步分为轻度狭窄组(57例)、中度狭窄组(34例)、重度狭窄组(24例)、闭塞组(12例)4个亚组;非狭窄组102例作为对照组,平均年龄 $60.83 \pm 7.75$ 岁,男性46例(45.1%),女性56例(54.9%)。每例患者均完成血清Cys C检测,以及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、尿酸(uric acid, UA)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)等指标的检测。

入组标准:年龄 $\geq 45$ 岁;TIA患者符合诊断标准;局部脑、脊髓或视网膜缺血所引起的短暂的神经功能缺失发作,且没有急性梗死的证据<sup>[5]</sup>;小卒中患者:基线美国国立卫生研究院神经功能缺损评分(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) $\leq 3$ 分<sup>[6]</sup>。

排除标准:排除出血性脑血管病、恶性肿瘤、血液系统疾病(白血病、血小板减少症、贫血等)、各种颅内肿瘤、甲状腺功能降低或亢进、严重心脏疾病(心房颤动、心肌梗死、心功能不全等)、肝功能异常[(谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)  $> 40$  U/L或天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)  $> 40$  U/L]、肾功能不全(血清肌酐  $> 104$  mmol/L)、自身免疫性疾病(类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等)、各种原因导致的营养不良及慢性消耗性疾病,同时排除NIHSS评分 $\geq 4$ 分的缺血性脑血管病患者或遗留严重后遗症的脑血管病患者(Barthel指数  $< 60$ 分)。

### 1.2 颈动脉狭窄及狭窄程度判断

采用320排螺旋CT,清晨空腹行CTA检查。应用日本东芝Aquilion ONE 320排/640层动态容积CT进行头颈部螺旋扫描,检查时患者仰卧位,采用泰科双筒高压注射器静脉注射碘海醇350(60~100 mL);选择扫描参数,射线量:120 kV/400 mA,层厚:0.5 mm。扫描结束后将原始图像传至GE公司AW 4.4工作站进行后处理,重建最佳头颈部动脉图像。颈动脉狭窄的评价标准采用北美症状性颈动脉内膜切除术试验协作组(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET)标准<sup>[7]</sup>,即管腔最窄处直径与远端正常管腔直径的比值。本研究依据颈动脉狭窄程度分为5级:(1)正常;(2)轻度狭窄:颈动脉狭窄程度 $< 30\%$ ;(3)中度狭窄:颈动脉狭窄程度 $30\% \sim 69\%$ ;(4)重度狭窄:颈动脉狭窄程度 $70\% \sim 99\%$ ;(5)闭塞。

### 1.3 胱抑素C及其他各种血液指标测定

试验对象均于入院后24 h内清晨空腹采静脉血3 mL,立即注入促凝剂加分离胶试管中,4000 r/min离心,分离出血清供检查。Cys C测定采用免疫比浊法,用日立7600-020ISE全自动生物化学分析仪测定,试剂由北京森美希克玛生物科技有限公司提供,试剂执行标准:YZB/京0435-2010。同时采取静脉血检测Hcy、LDL、TC、TG、UA、SCr、Fib等指标,均由沧州市中心医院检验科完成。

## 1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 颈动脉狭窄与各指标的相关性采用 Spearman 相关分析, Logistic 回归分析用于分析颈动脉狭窄的危险因素, 多个独立样本采用 Kruskal-Wallis 非参数检验, 两亚组间比较采用 Mann-Whitney 非参数检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

颈动脉狭窄组年龄较非狭窄组显著升高 ( $63.43 \pm 8.39$  岁比  $60.83 \pm 7.75$  岁,  $P < 0.05$ )。狭窄组高血

压、糖尿病患病率、卒中比例及既往卒中病史显著高于非狭窄组 ( $\chi^2 = 15.96, P < 0.01; \chi^2 = 13.66, P < 0.01; \chi^2 = 16.37, P < 0.01; \chi^2 = 7.10, P < 0.01$ )。狭窄组、非狭窄组血清 Cys C ( $1.03 \pm 0.23$  mg/L 比  $0.95 \pm 0.15$  mg/L,  $P < 0.01$ )、Hcy ( $17.23 \pm 12.47$   $\mu$ mol/L 比  $13.67 \pm 6.61$   $\mu$ mol/L,  $P < 0.01$ )、UA ( $295.07 \pm 71.38$   $\mu$ mol/L 比  $271.63 \pm 66.44$   $\mu$ mol/L,  $P < 0.05$ ) 水平有显著差异。两组 LDL、TC、TG、SCr、Fib 水平无显著差异 ( $P > 0.05$ ) (表 1)。

### 2.2 颈动脉狭窄相关因素分析

采用 Spearman 相关分析颈动脉狭窄与各指标之间的关系, 结果发现颈动脉狭窄与高血压、糖尿病相关, 并且与年龄、Cys C、Hcy、UA 呈正相关 ( $P < 0.05$ ; 表 2)。

表 1. 两组临床资料比较

Table 1. The comparison of clinical data between two groups

项目	狭窄组 ( $n = 127$ )	非狭窄组 ( $n = 102$ )	$t/\chi^2$	$P$ 值
男/女 (例)	71/56 (55.9%/44.1%)	46/56 (45.1%/54.9%)	2.64	$> 0.05$
年龄 (岁)	$63.43 \pm 8.39$	$60.83 \pm 7.75$	2.405	$< 0.05$
高血压 (例)	99 (78.0%)	54 (52.9%)	15.96	$< 0.01$
糖尿病 (例)	36 (28.3%)	9 (8.8%)	13.66	$< 0.01$
卒中史 (例)	51 (40.2%)	16 (15.7%)	16.37	$< 0.01$
小卒中 (例)	51 (40.2%)	24 (23.5%)	7.10	$< 0.01$
Cys C (mg/L)	$1.03 \pm 0.23$	$0.95 \pm 0.15$	3.030	$< 0.01$
Hcy ( $\mu$ mol/L)	$17.23 \pm 12.47$	$13.67 \pm 6.61$	2.601	$< 0.01$
LDL (mmol/L)	$2.91 \pm 0.73$	$2.81 \pm 0.74$	0.985	$> 0.05$
TC (mmol/L)	$4.75 \pm 1.00$	$4.70 \pm 0.99$	0.374	$> 0.05$
TG (mmol/L)	$1.84 \pm 1.37$	$1.59 \pm 0.93$	1.558	$> 0.05$
SCr ( $\mu$ mol/L)	$71.30 \pm 13.71$	$68.55 \pm 11.89$	1.595	$> 0.05$
UA ( $\mu$ mol/L)	$295.07 \pm 71.38$	$271.63 \pm 66.44$	2.535	$< 0.05$
Fib (g/L)	$2.78 \pm 0.73$	$2.69 \pm 0.64$	0.943	$> 0.05$

表 2. 各因素与颈动脉狭窄的相关性分析

Table 2. Spearman correlation analysis on factors associated with carotid stenosis

因素	$r$ 值	$P$ 值
年龄	0.157	0.017
高血压	0.264	0.000
糖尿病	0.244	0.000
Cys C	0.179	0.007
Hcy	0.212	0.001
UA	0.148	0.026

### 2.3 颈动脉狭窄相关因素的 Logistic 回归分析

以颈动脉狭窄为因变量, 与性别、年龄、血清 Cys C、Hcy、TC、TG、LDL、SCr、UA、Fib、高血压、糖尿病等因素做 Logistic 回归分析, 发现年龄、UA、高血压、糖尿病是颈动脉狭窄的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ; 表 3)。

### 2.4 不同程度颈动脉狭窄与血清 Cys C 的关系

依据颈动脉狭窄的程度分为轻度狭窄组 (57 例)、中度狭窄组 (34 例)、重度狭窄组 (24 例)、闭塞组 (12 例), 以非狭窄组 (102 例) 为对照组, 采用 Kruskal-Wallis 非参数检验发现各组间差异显著 ( $\chi^2$

= 16.142,  $P < 0.01$ )。进一步对各亚组间采用 Mann-Whitney 非参数检验进行比较, 结果发现: 重度狭窄组 Cys C 水平较非狭窄组显著升高 ( $1.21 \pm 0.36$  mg/L 比  $0.95 \pm 0.15$  mg/L,  $P < 0.01$ ); 重度狭窄组 Cys C 水

平较轻度狭窄组 ( $0.98 \pm 0.16$  mg/L)、中度狭窄组 ( $1.00 \pm 0.16$  mg/L) 显著升高 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ); 轻度狭窄组、中度狭窄组、闭塞组及非狭窄组各亚组间无显著差异 ( $P > 0.05$ ) (表 4)。

表 3. 颈动脉狭窄相关因素的 Logistic 回归分析

Table 3. Logistic regression analysis on factors associated with carotid stenosis

自变量	偏回归系数	偏回归系数最大似然估计值	Wals $\chi^2$	P 值	OR 值(95% CI)
年龄	0.054	0.019	8.386	0.004	1.056(1.018 ~ 1.096)
高血压	1.329	0.322	17.022	0.000	3.778(2.009 ~ 7.104)
糖尿病	1.243	0.421	8.725	0.003	3.466(1.519 ~ 7.908)
UA	0.006	0.002	8.009	0.005	1.006(1.002 ~ 1.011)

$\chi^2 = 44.607$ ,  $P = 0.000$ 。

表 4. 各亚组间血清 Cys C 水平的 Mann-Whitney 非参数检验

Table 4. Mann-Whitney test of serum Cys C in subgroups

分 组	狭窄组				非狭窄组 ( $0.95 \pm 0.15$ mg/L)
	轻度狭窄组 ( $0.98 \pm 0.16$ mg/L)	中度狭窄组 ( $1.00 \pm 0.16$ mg/L)	重度狭窄组 ( $1.21 \pm 0.36$ mg/L)	闭塞组 ( $0.99 \pm 0.20$ mg/L)	
轻度狭窄组	-	$>0.05^b$	$<0.01^b$	$>0.05^b$	$>0.05^b$
中度狭窄组	$894.5^a$	-	$<0.05^b$	$>0.05^b$	$>0.05^b$
重度狭窄组	$394.0^a$	$264.5^a$	-	$>0.05^b$	$<0.01^b$
闭塞组	$336.5^a$	$196.0^a$	$100.0^a$	-	$>0.05^b$
非狭窄组	$2587.0^a$	$1410.0^a$	$595.5^a$	$540.5^a$	-

a 为 U 值; b 为 P 值。

## 2.5 颈动脉重度狭窄的影响因素

以颈动脉重度狭窄为因变量, 与性别、年龄、高血压、糖尿病、Hey、Cys C、TG、TC、LDL、SCr、UA、Fib 等因素进行 Logistic 回归分析, 发现 Cys C、TG、高血

压为颈动脉重度狭窄的独立危险因素 (OR = 352.330,  $P < 0.01$ ; OR = 1.703,  $P < 0.05$ ; OR = 35.367,  $P < 0.01$ ; 表 5)。

表 5. 颈动脉重度狭窄的 Logistic 回归分析

Table 5. Logistic regression analysis on factors associated with severe carotid stenosis

自变量	偏回归系数	偏回归系数最大似然估计值	Wals $\chi^2$	P 值	OR 值(95% CI)
高血压	1.680	0.696	5.829	0.016	5.367(1.372 ~ 20.999)
Cys C	5.865	1.741	1.344	0.001	352.330(11.610 ~ 10691)
TG	0.532	0.223	5.701	0.017	1.703(1.100 ~ 2.636)

$\chi^2 = 35.177$ ,  $P = 0.000$ 。

## 3 讨 论

大量研究证实, 高血压、糖尿病、LDL 及 TC 升高等为颈动脉粥样硬化的独立危险因素。国内外

学者还发现高尿酸血症为动脉粥样硬化的独立危险因素。Lehto 等<sup>[8]</sup>对 1017 例中年非胰岛素依赖性糖尿病患者 7 年随访研究发现, 尿酸水平高于中位数患者卒中发生率明显升高, 在调整了其他心脑血管

管病危险因素后仍有显著意义,提示高尿酸血症为卒中事件的强烈预测因素。陶红苗等<sup>[9]</sup>应用 Pearson 相关分析研究发现颅内血管狭窄与高尿酸相关( $r = 0.132, P = 0.016$ ), Logistic 回归分析发现尿酸是颅内血管狭窄的独立危险因素,并认为血液中尿酸水平升高可促进 LDLC 的氧化和脂质的过氧化并伴有氧自由基生成增加,参与炎症反应,直接促进动脉粥样硬化的形成及发展。越来越多的证据表明,高 Hey 血症与卒中关系密切,是脑血管病的独立危险因素<sup>[10]</sup>。我们的研究亦发现,颈动脉狭窄组患者的年龄、Hey、UA 水平高于对照组,且高血压、糖尿病患病率明显高于对照组, Logistic 回归分析发现年龄、UA、高血压、糖尿病为颈动脉狭窄的独立危险因素。研究发现 Hey 并非颈动脉狭窄的独立危险因素,可能是因为所选的病例均为中老年患者,较多合并高血压、糖尿病等传统动脉粥样硬化的危险因素,仍以传统危险因素占据主导地位。同时我们发现,两组患者 TC、LDL 等传统动脉粥样硬化危险因素并无显著差异,考虑与目前他汀类降脂药物的广泛应用有关。

长期以来,血清 Cys C 被视为 GFR 的标志物,被认为是理想的反映肾脏功能状态的标志性指标,近年来越来越多的研究者开始探索血清 Cys C 与动脉粥样硬化性疾病之间的关系。Urbonaviciene 等<sup>[11]</sup>对伴有 Cys C 升高的周围动脉粥样硬化患者随访研究 5 年后发现,试验组心血管事件死亡率明显高于对照组,并且其心血管事件的死亡率与血清肌酐及肌酐清除率无关,而与高敏 C 反应蛋白(high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平密切相关,提示可能与动脉粥样硬化相关的慢性炎症反应有关。Arpegård 等<sup>[12]</sup>研究发现周围动脉硬化组血清 Cys C 较对照组明显升高( $1.09 \pm 0.40$  mg/L 比  $0.95 \pm 0.17$  mg/L,  $P < 0.01$ ),即使在校正估计肾小球滤过率(estimated GFR, eGFR)、白细胞介素 6 和 CRP 等相关因素以后, Cys C 仍较对照组显著升高。Shlipak 等<sup>[13]</sup>对 4637 例参试者平均随访 7.4 年后检测血 Cys C、肌酐等指标,依据血 Cys C 及肌酐水平 5 等分,分析后发现随着 Cys C 水平的升高患者死亡率及心脑血管病(心肌梗死或脑梗死)发生率逐渐升高,同时肌酐水平升高,而 eGFR 降低,但 Cys C 水平的升高更为显著,由此认为 Cys C 对心脑血管病发生具有更强的预测价值。国外 Seliger 等<sup>[14]</sup>在研究 Cys C 与老年人亚临床型脑梗死的关系时发现  $1/\text{Cys C}$  与老年人亚临床型脑梗死呈线性相关,因而认为 Cys C 水平增高为老年人亚临床型

脑梗死的一个危险因素。国内陈晨等<sup>[15]</sup>研究发现冠心病(coronary artery disease, CAD)组 Cys C 水平明显高于非 CAD 组, ROC 曲线分析提示 Cys C 值为  $0.95$  mg/L 时对 CAD 诊断的敏感度和特异性最高,分别为  $70.1\%$  和  $69.1\%$ , 并且发现合并糖尿病、男性、eGFR 降低、年龄增大和收缩期高血压都是 Cys C 升高的独立危险因素。刘英晓等<sup>[16]</sup>报道 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者 Cys C 较 2 型糖尿病患者、急性脑梗死患者显著升高,提示 Cys C 在 2 型糖尿病合并急性脑梗死中起一定的作用, Cys C 可能成为 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者的预测指标。Cys C 参与动脉粥样硬化的病理发展过程与抑制组织蛋白酶的作用有关, Cys C 与组织蛋白酶在体内作用的失衡是动脉粥样硬化发生的重要原因。

本研究分析了短暂性脑缺血发作及小卒中患者颈动脉狭窄与血清 Cys C 的关系。首先将颈动脉狭窄组与非狭窄组进行比较,发现颈动脉狭窄组血清 Cys C 升高, Spearman 相关分析提示 Cys C 水平与颈动脉狭窄相关( $r = 0.179, P < 0.01$ ), 二元 Logistic 回归分析发现年龄、尿酸、高血压、糖尿病是颈动脉狭窄的独立危险因素,而血清 Cys C 并非颈动脉狭窄的独立危险因素。进一步将颈动脉狭窄组分为轻度、中度、重度、闭塞 4 个亚组,分析后发现,重度狭窄组 Cys C 水平较非狭窄组、轻度狭窄组、中度狭窄组显著升高( $P < 0.05$ );其他各组间 Cys C 水平无显著差异( $P > 0.05$ )。 Logistic 回归分析发现 Cys C、TG、高血压为颈动脉重度狭窄的独立危险因素( $P < 0.05$ )。提示 Cys C 水平升高与颈动脉重度狭窄密切相关,对于预测颈动脉重度狭窄具有重要价值。我们分析颈动脉重度狭窄患者 Cys C 显著升高可能与以下因素有关:(1) 颈动脉重度狭窄患者伴有不稳定斑块的几率可能更高,不稳定斑块中组织蛋白酶活性升高,机体为保持组织蛋白酶及其抑制物 Cys C 的平衡,而使 Cys C 水平上调;(2) 颈动脉重度狭窄较多合并慢性脑灌注不足,研究发现低灌注大鼠脑组织组织蛋白酶分泌增加、活性升高,引起脑细胞凋亡<sup>[17]</sup>, Cys C 水平升高可能起到神经保护作用;(3) 重度颈动脉狭窄患者卒中发生的危险性明显大于轻中度颈动脉狭窄及正常患者,卒中的发生率显著升高,急性卒中可能导致血脑屏障破坏而使脑组织 Cys C 漏出,从而使血清 Cys C 升高;(4) 颈动脉狭窄程度反映全身动脉粥样硬化水平,患者动脉硬化影响肾小球滤过率而使 Cys C 清除率降低,血清 Cys C 升高,但我们发现这种关系与血清肌酐水平无关,可能与血清 Cys C 是评价肾

功能更为准确的标志物相关<sup>[18]</sup>; (5) 血清 Cys C 反映体内炎症反应水平, 可能是动脉粥样硬化的重要炎症标志物<sup>[19]</sup>, 对于体内动脉粥样硬化程度可能具有预测作用。

通过研究发现, 短暂性脑缺血发作或小卒中患者 Cys C 水平与颈动脉重度狭窄相关, 为颈动脉重度狭窄的独立危险因素, 但与颈动脉轻、中度狭窄及闭塞无关, 可能为颈动脉重度狭窄的预测因素。本研究为单中心研究, 具有一定的局限性, 而且重度狭窄组仅 24 例, 样本量较小。今后进一步开展工作, 对颈动脉重度狭窄与 Cys C 的关系及机制进行更深入的研究和探讨。

#### [参考文献]

- [1] Ois A, Gomis M, Rodríguez-Campello A, et al. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke [J]. *Stroke*, 2008, 39(6): 1 717-721.
- [2] Palomäki H, Kaste M, Raininko R, et al. Risk factors for cervical atherosclerosis in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke [J]. *Stroke*, 1993, 24(7): 970-975.
- [3] Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate [J]. *Clin Chem*, 1994, 40(10): 1 921-926.
- [4] Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, et al. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms [J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(9): 1 191-197.
- [5] Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 2009, 40(6): 2 276-293.
- [6] Fisher U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is the minor stroke? [J]. *Stroke*, 2010, 41(4): 661-666.
- [7] Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(20): 1 415-425.
- [8] Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, et al. Serum uric acid

is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Stroke*, 1998, 29(3): 635-639.

- [9] 陶红苗, 邵蓓. 脑梗死患者颅内血管狭窄的危险因素分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(3): 215-217.
- [10] Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, et al. Homocysteine and short term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study [J]. *Arch Intern Med*, 1999, 159(1): 38-44.
- [11] Urbonaviciene G, Shi GP, Urbonavicius S, et al. Higher cystatin C level predicts long-term mortality in patients with peripheral arterial disease [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(2): 440-445.
- [12] Arpegård J, Ostergren J, de Faire U, et al. Cystatin C: a marker of peripheral atherosclerotic disease? [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199(2): 397-401.
- [13] Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(20): 2 049-060.
- [14] Seliger SL, Longstreth WT Jr, Katz R, et al. Cystatin C and subclinical brain infarction [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(12): 3 721-727.
- [15] 陈晨, 吴海云, 陈杰, 等. 胱抑素 C 对冠心病的诊断价值及其影响因素 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(2): 145-147.
- [16] 刘英晓, 董春玉, 高淑芳, 等. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血浆胱抑素 C 检测的临床意义 [J]. *中国医师杂志*, 2013, 15(11): 1 533-534.
- [17] Ginat V, Puyal J, Clarke PG, et al. Enhancement of autophagic flux after neonatal cerebral hypoxia-ischemia and its region-specific relationship to apoptotic mechanisms [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(5): 962-974.
- [18] Ito H, Pacold IV, Durazo-Arvizu R, et al. The effect of including cystatin C or creatinine in a cardiovascular risk model for asymptomatic individuals: the multiethnic study of atherosclerosis [J]. *Am J Epidemiol*, 2011, 174(8): 949-957.
- [19] Lertnawapan R, Bian A, Rho YH, et al. Cystatin C, renal function, and atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(11): 2 297-300.

(此文编辑 曾学清)