

## 脑梗死患者血清胱抑素 C 水平与颅内外动脉硬化性狭窄的相关性

汪冰<sup>1,2</sup>, 傅佳<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨脑梗死患者血清胱抑素 C 水平与颅内外动脉粥样硬化性狭窄的相关性。方法 对 119 例脑梗死住院患者均行头颅高分辨 CT 血管造影(CTA)、胱抑素 C 和高危因素检查。依病变程度分无狭窄组、轻度狭窄组、中度狭窄组和重度狭窄组。将各组中高危因素和胱抑素 C 水平进行比较。根据胱抑素 C 水平分血清胱抑素 C 正常组和高胱抑素 C 组,将两组间动脉狭窄例数进行比较。结果 颅内外动脉狭窄组胱抑素 C 水平显著高于无颅内外动脉狭窄组( $P < 0.05$ )。与胱抑素 C 正常组相比,高胱抑素 C 组中颅内外动脉狭窄率显著升高( $P < 0.01$ )。Logistic 多元回归分析显示,胱抑素 C、高血压和糖尿病是颅内外动脉粥样硬化性病变的独立危险因素。结论 血清胱抑素 C 水平升高与颅内外动脉粥样硬化性狭窄密切相关,是颅内外动脉粥样硬化性病变的独立危险因素。

**关键词** 胱抑素 C; 颅内外动脉硬化; 脑梗死

**中图分类号** R 743.1; R 743.33

**文献标志码** A 文章编号 1000-1492(2014)04-0512-04

脑血管疾病是造成我国城乡居民死亡和致残的

重要原因之一,颅内外动脉粥样硬化是脑血管病的主要病因。研究<sup>[1]</sup>显示,高分辨 CT 血管造影(computed tomographic angiography, CTA)检测颅内外血管狭窄、闭塞具有较高的准确率、敏感性、特异性,同数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)基本一致。国外研究<sup>[2]</sup>显示胱抑素 C 与冠状动脉粥样硬化密切相关。由于胱抑素 C 与颅内外动脉粥样硬化的关系尚无研究报道,该研究应用 CTA 检测颅内外血管动脉狭窄的方法,探讨血清胱抑素 C 水平与颅内外动脉粥样硬化性狭窄的相关性。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取 2012 年 1 月~2013 年 6 月在安徽医科大学第一附属医院神经内科住院的脑梗死患者 119 例,全部符合第四届全国脑血管病学术会议修订的诊断标准,并经头颅 CT(或)MRI 证实。其中男 71 例,女 48 例,入院时年龄 47~88(68.5 ± 9.59)岁。入院时详细记录其病史,其中合并高血压 66 例(55.5%)、糖尿病 53 例(44.5%)、吸烟 72 例(60.5%)、饮酒 74 例(62.2%),住院期间均进行血清胱抑素 C 和 CTA 检查。在进行检查前均取得患者知情同意。排除可能影响血清胱抑素 C 水平的因素,包括心肌梗死、自身免疫性疾病、恶性肿瘤

2014-02-17 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:090413145)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院神经内科,合肥 230022

<sup>2</sup>安徽省第二人民医院神经内科,合肥 230022

作者简介:汪冰,女,硕士研究生,医师;

傅佳,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: ayfyfujia@yahoo.com.cn

control group) were operated on with the conventional clamp-and-tie technique, whereas 17 patients (the LigaSure™ group) underwent the resection of huge neurofibromas on body surface with the LigaSure™ vessel sealing system. Both groups were compared for the age, gender, body mass index, operation duration, amount of intraoperative bleeding, postoperative hospitalization time, and intraoperative complications. **Results** In the evaluation of the patients, the two groups had similar distributions of age and gender. There were no hospital deaths. The amount of intraoperative bleeding, the amount of transfusion, the amount of the transfusion rate and the duration of operation were significantly lower in LVSS group than in the conventional method group ( $P < 0.05$ ). There were no differences for hospitalization time and intraoperative complications between the groups. **Conclusion** LVSS significantly shortens operation duration and decreases the amount of intraoperative bleeding and the transfusion requirement compared with the conventional methods, but does not provide advantages for hospitalization time and/or intraoperative complications. We believe LVSS is an effective and reliable method for the resection of huge neurofibromas on body surface.

**Key words** LigaSure™ vessel sealing system; neurofibromas; bleeding; operation duration

以及有严重心、肝、肾、功能不全、急慢性感染、外科手术、创伤等病史;排除颅内感染、大动脉炎、心源性栓塞、肌纤维发育不良、血管畸形等其他因素所致颅内外动脉狭窄。

**1.2 颅内外动脉狭窄的诊断方法** 根据入院后 CTA 检查结果判断。CTA 是由美国 GE 公司生产的 64 排 DISCOVERY 750HD 宝石 CT 扫描仪,造影剂是碘海醇(350 mg/100 ml)。由介入影像医师对血管造影结果进行独立分析,经三维重建技术处理,显示颅内外动脉情况。颅内外大动脉包括:颈总动脉、锁骨下动脉、颈内动脉颅内段和颅外段、大脑中动脉 M1 段、大脑前动脉 A1 段、大脑后动脉 P1 段、椎动脉颅内段和颅外段、基底动脉等。CTA 诊断标准:使用症状性颈动脉狭窄检测方法。狭窄程度分 4 级:无狭窄、轻度狭窄(狭窄率 < 50%)、中度狭窄(狭窄率 50% ~ 70%)、重度狭窄(狭窄率 > 70%)及闭塞<sup>[3]</sup>。

**1.3 血生化指标检测** 所有患者在入院后禁食 10 ~ 12 h,次日清晨患者均用干燥管采取清晨空腹静脉血 3 ~ 4 ml,采用罗化 RD 7600 全自动生化分析仪测定总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL)、脂蛋白  $\alpha$  和胱抑素 C 水平。胱抑素 C 由专业检验医师测定,应用免疫比浊法,测定血清胱抑素 C 水平(正常值为  $\leq 1.09$  mg/L)。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 15.0 统计软件进行分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,并进行单因素方差分析检

验。计数资料用频数和百分比表示,采用  $\chi^2$  检验。对于脑梗死合并颅内外动脉粥样硬化病变相关的危险因素的多因素分析采用 Logistic 回归分析。

## 2 结果

**2.1 颅内外动脉不同狭窄程度病变组和无病变组的病史和生化资料比较** 颅内外动脉硬化性狭窄的年龄、合并糖尿病和高血压的比例、胱抑素 C 水平高于无狭窄组( $P < 0.05$ )。而在性别、吸烟、饮酒比例和血生化指标检测结果与无狭窄组之间差异无统计学意义。颅内外动脉轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄及闭塞组胱抑素 C 水平较无狭窄组胱抑素 C 水平相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1、2。

**2.2 血胱抑素 C 正常组和高胱抑素 C 组颅内外动脉狭窄例数比较** 根据血清胱抑素 C 水平分为胱抑素 C 正常组和高胱抑素 C 组,计算各组的颅内外动脉狭窄的病例数,其中胱抑素 C 正常组包括颅内外动脉无狭窄 38 例,有狭窄 50 例,高胱抑素 C 组包括颅内外动脉无狭窄 3 例,有狭窄 28 例。经  $\chi^2$  检验结果显示与血胱抑素 C 正常值比较,高胱抑素 C 组患者中颅内外动脉狭窄率升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.3 颅内外动脉硬化性狭窄病变和各危险因素间的相关性** 选取年龄、性别、胱抑素 C、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒等危险因素变量以向后逐步法进入 Logistic 回归。入选的变量胱抑素 C、高血压、糖尿病, Wald 检验结果  $P$  值分别为  $< 0.001$ 、 $0.002$ 、 $0.045$ ,

表 1 颅内动脉不同狭窄程度病变组和无病变组的病史和血生化资料比较 [ $n$  (%)  $\bar{x} \pm s$ ]

项目	无狭窄组 ( $n = 73$ )	轻度狭窄组 ( $n = 20$ )	中度狭窄组 ( $n = 14$ )	重度狭窄及闭塞组 ( $n = 12$ )	$\chi^2$ 值或 $F$ 值	$P$ 值
性别						
男	39	12	12	8	5.396	0.142
女	34	8	2	4		
年龄(岁)	66.79 $\pm$ 9.36	69.00 $\pm$ 9.75	71.07 $\pm$ 9.91	75.00 $\pm$ 7.64 <sup>**</sup>	3.119	0.029
吸烟	42(57.5)	12(60.0)	10(71.4)	8(66.7)	1.113	0.801
饮酒	44(60.3)	13(65.0)	9(64.3)	8(66.7)	0.335	0.968
高血压	33(45.2)	16(80.0)	9(64.3)	8(66.7)	9.035	0.029
糖尿病	27(37.0)	12(60.0)	10(71.4)	7(58.3)	8.267	0.041
三酰甘油(mmol/L)	1.64 $\pm$ 1.00	1.35 $\pm$ 0.68	1.41 $\pm$ 0.62	1.49 $\pm$ 0.70	0.703	0.552
总胆固醇(mmol/L)	4.75 $\pm$ 0.95	4.39 $\pm$ 1.14	4.58 $\pm$ 0.73	4.86 $\pm$ 0.95	0.917	0.435
HDL(mmol/L)	1.19 $\pm$ 0.42	1.06 $\pm$ 0.41	1.10 $\pm$ 0.24	1.01 $\pm$ 0.38	1.240	0.298
LDL(mmol/L)	3.07 $\pm$ 1.07	3.04 $\pm$ 1.06	3.09 $\pm$ 0.61	3.18 $\pm$ 1.12	0.048	0.986
脂蛋白 $\alpha$ (mg/L)	267.8 $\pm$ 145.6	241.7 $\pm$ 133.2	217.8 $\pm$ 103.2	319.2 $\pm$ 173.9	1.268	0.289
胱抑素 C(mg/L)	0.90 $\pm$ 0.30	1.12 $\pm$ 0.37 <sup>***</sup>	1.34 $\pm$ 0.33 <sup>**</sup>	1.65 $\pm$ 0.30 <sup>**</sup>	23.653	<0.001

与无狭窄组比较: <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$ ; 与重度狭窄及闭塞组比较: <sup>##</sup>  $P < 0.01$ , <sup>#</sup>  $P < 0.05$

表2 颅内动脉不同狭窄程度病变组和无病变组的历史和血生化资料比较 [ $n(\%)$   $\bar{x} \pm s$ ]

项目	无狭窄组 ( $n=41$ )	轻度狭窄组 ( $n=30$ )	中度狭窄组 ( $n=23$ )	重度狭窄及闭塞组 ( $n=25$ )	$\chi^2$ 值或 $F$ 值	$P$ 值
性别						
男	19	18	14	20	7.335	0.062
女	22	12	9	5		
年龄(岁)	64.20 $\pm$ 9.54	70.13 $\pm$ 8.32 <sup>**</sup>	69.30 $\pm$ 9.21 <sup>*</sup>	72.84 $\pm$ 9.17 <sup>**</sup>	5.331	0.002
吸烟	23(56.1)	17(56.7)	14(60.9)	18(72.0)	1.902	0.593
饮酒	22(53.7)	20(66.7)	15(65.2)	17(68.0)	1.973	0.578
高血压	12(29.3)	19(63.3)	19(82.6)	16(64.0)	19.740	<0.001
糖尿病	11(26.8)	14(46.7)	15(65.2)	16(64.0)	12.661	0.005
三酰甘油(mmol/L)	1.66 $\pm$ 0.93	1.49 $\pm$ 1.01	1.54 $\pm$ 0.90	1.45 $\pm$ 0.66	0.365	0.778
总胆固醇(mmol/L)	4.79 $\pm$ 0.94	4.70 $\pm$ 1.01	4.42 $\pm$ 1.07	4.69 $\pm$ 0.85	0.744	0.528
HDL(mmol/L)	1.20 $\pm$ 0.49	1.20 $\pm$ 0.33	1.04 $\pm$ 0.38	1.06 $\pm$ 0.32	1.389	0.250
LDL(mmol/L)	3.15 $\pm$ 1.01	3.05 $\pm$ 1.13	2.98 $\pm$ 1.10	3.10 $\pm$ 0.87	0.158	0.924
脂蛋白 $\alpha$ (mg/L)	284.4 $\pm$ 153.5	251.3 $\pm$ 134.9	230.0 $\pm$ 131.3	270.8 $\pm$ 146.1	0.801	0.496
胱抑素 C(mg/L)	0.81 $\pm$ 0.26	1.01 $\pm$ 0.32 <sup>**##</sup>	1.13 $\pm$ 0.35 <sup>**#</sup>	1.49 $\pm$ 0.35 <sup>**</sup>	25.531	<0.001

与无狭窄组比较: <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ , <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与重度狭窄及闭塞组比较: <sup>##</sup> $P < 0.01$ , <sup>#</sup> $P < 0.05$

差异有统计学意义,说明这些变量和颅内动脉硬化性狭窄呈正相关,优势比(OR)值分别为69.579、5.256、3.122,即胱抑素C升高的患者发生颅内动脉硬化性狭窄病变的风险是无升高者的69.579倍;合并有高血压、糖尿病患者发生颅内动脉硬化性狭窄的风险分别是无合并高血压、糖尿病患者的5.256和3.122倍。多因素回归分析显示胱抑素C、糖尿病、高血压是颅内动脉硬化性病变的独立危险因素。见表3。

表3 颅内动脉硬化性狭窄相关因素的多因素 Logistic 回归分析

选入变量	回归系数	标准误	Wald	$P$ 值	OR 值	95% CI
胱抑素 C	4.242	0.953	19.797	<0.001	69.579	10.736 ~ 450.921
高血压	1.659	0.538	9.526	0.002	5.256	1.832 ~ 15.079
糖尿病	1.038	0.541	4.084	0.045	3.122	0.978 ~ 8.143

### 3 讨论

缺血性脑卒中是神经内科常见疾病之一,具有高发病率、高复发率、高致残率及高致死率。控制各种危险因素、预防卒中发生是关键,而动脉粥样硬化是预防的重要靶目标。

研究<sup>[4-6]</sup>表明,胱抑素C参与了动脉硬化性血管疾病的病理过程。既往的研究<sup>[7]</sup>多关注于血清胱抑素C与冠状动脉硬化的关系,同时指出胱抑素C是心血管动脉硬化危险因素之一。本研究主要探讨了血清胱抑素C水平与颅内动脉硬化性狭窄的相关性,研究结果显示颅内动脉硬化性狭窄组血清胱抑素C水平显著高于无狭窄组,同时重度狭

窄及闭塞组胱抑素C水平显著高于轻度及中度狭窄组,Logistic回归分析结果也显示胱抑素C是颅内动脉硬化性狭窄病变的独立危险因素,这与Eriksson et al<sup>[8]</sup>和Bengtsson et al<sup>[9]</sup>研究一致。由此可以判断胱抑素C在颅内动脉硬化性狭窄发展以及继发脑梗死病变过程中起重要作用。

胱抑素C是内源性组织蛋白酶抑制剂,在血管损伤过程中扮演重要的角色,当血管壁损伤时,组织蛋白酶活性增强,反馈性导致组织蛋白酶抑制剂增加,血清胱抑素C水平上调。同时胱抑素C及其降解产物能通过干预粒细胞的吞噬和趋化功能,参与炎症过程,最终诱发动脉粥样硬化<sup>[10]</sup>。由此推测颅内动脉硬化性狭窄患者中胱抑素C的表达失衡可能引发炎症反应,最终促使动脉粥样硬化发生与发展。但胱抑素C是否与动脉粥样硬化斑块的消退及稳定性相关,还有待于进一步跟踪随访研究来证实。

随着年龄的增长,全身动脉硬化性病变随之发展。本研究中颅内动脉硬化性狭窄病变患者年龄显著高于无病变组,但进行Logistic回归分析显示年龄并不是颅内动脉硬化性狭窄病变的独立危险因素,可能是由于随着年龄的增长,血管壁接触致动脉硬化的危险因素相对增多有关,而年龄并不是独立的促动脉硬化因素。糖尿病、高血压目前被认为与颅内动脉狭窄密切相关<sup>[11-13]</sup>,本研究中颅内动脉硬化性狭窄患者合并糖尿病和高血压的比例明显高于无病变组,Logistic回归分析提示合并糖尿病、高血压均是颅内动脉硬化性狭窄病变的独立危险因素。本研究中未发现吸烟、性别、三酰甘油、总胆固

醇、LDL、脂蛋白  $\alpha$  与颅内血管狭窄的关系,可能与部分患者服用降脂药物治疗及样本量小,抽样误差有关。

### 参考文献

- [1] Duffis E J, Jethwa P, Gupta G, et al. Accuracy of computed tomographic angiography compared to digital subtraction angiography in the diagnosis of intracranial stenosis and its impact on clinical decision-making[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7): 1013-7.
- [2] Doganer Y C, Aydogan U, Aydogdu A, et al. Relationship of cystatin C with coronary artery disease and its severity[J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24(2): 119-26.
- [3] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress[J]. *Stroke*, 1991, 22(6): 711-20.
- [4] Ferraro S, Marano G, Biganzoli E M, et al. Prognostic value of cystatin C in acute coronary syndromes: enhancer of atherosclerosis and promising therapeutic target[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(9): 1397-404.
- [5] Urbonaviciene G, Shi G P, Urbonavicius S, et al. Higher cystatin C level predicts long-term mortality in patients with peripheral arterial disease[J]. *Atherosclerosis* 2011, 216(2): 440-5.
- [6] Angelidis C, Deftereos S, Giannopoulos G, et al. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(2): 164-79.
- [7] Schulte S, Sun J, Libby P, et al. Cystatin C deficiency promotes inflammation in angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms in atherosclerotic mice[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(1): 456-63.
- [8] 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]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(3): 551-7.
- [9] 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.
- [10] Choe J Y, Park S H, Kim S K. Serum cystatin C is a potential endogenous marker for the estimation of renal function in male gout patients with renal impairment[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(1): 42-8.
- [11] 张永姣, 湛 韬, 楼百层, 等. 2型糖尿病无症状性颅内动脉狭窄及其相关因素[J]. *浙江医学*, 2012, 34(12): 1002-5.
- [12] 赖朝晖, 李广生. 缺血性脑卒中患者血清尿酸水平与颅内动脉狭窄的关系[J]. *临床神经病学杂志*, 2013, 26(4): 301-3.

## Study on the relativity of serum cystatin C level and intracranial and extracranial atherosclerosis of cerebral infarction patients

Wang Bing<sup>1,2</sup>, Fu Jia<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Dept of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

<sup>2</sup>Dept of Neurology, The Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei 230022)

**Abstract Objective** To evaluate the relativity of serum cystatin C level and intracranial and extracranial atherosclerosis of cerebral infarction patients. **Methods** A total of 119 cerebral infarction inpatients were examined with cranial CTA, serum cystatin C and high risk factor examination. Based on the lesions level, patients were divided into no stenosis group, the mild stenosis group, the moderate stenosis group and severe stenosis group. The high risk factor and serum cystatin C levels were compared among groups. According to serum cystatin C level, they were divided into hypercystatin C and normal cystatin C groups. The number of cranial artery stenosis was compared. **Results** Intracranial or extracranial artery stenosis group were significantly higher serum cystatin C levels than those without intracranial and extracranial artery stenosis group ( $P < 0.05$ ). Compared with normal serum cystatin C group, hypercystatin C group showed intracranial or extracranial artery stenosis rate significantly increased ( $P < 0.01$ ). Logistic multivariate regression analysis showed that: cystatin C, hypertension and diabetes were independent factors significantly associated with cervicocerebral atherosclerosis. **Conclusion** The serum level of cystatin C and cervicocerebral atherosclerotic stenosis are closely related, which is independent risk factors for cervicocerebral atherosclerosis.

**Key words** cystatin C; intracranial and extracranial arteriosclerosis; cerebral infarction