

# 血浆胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平与 脑小血管病关系的研究

李强 孙翠梅 刘建强 薛浩

**【摘要】 目的** 探讨血浆胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(胱抑素 C)水平与脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)的关系。**方法** 选取经 MRI 确诊的脑小血管病患者(观察组)61 例及同期 MRI 检查正常者(对照组)53 例,采用颗粒增强免疫比浊法测定观察组和对照组胱抑素 C 水平,并且对胱抑素 C 水平与脑小血管病的相关性进行分析。**结果** 脑小血管病患者胱抑素 C 水平显著高于对照组( $P < 0.01$ );进行多因素 logistic 回归分析显示, Cys C 水平升高与 CSVD 的发生显著相关(OR 5.978, 95% CI 4.847 - 11.471,  $P < 0.01$ )。**结论** Cys C 水平升高是 CSVD 发生的独立危险因素,可以预测 CSVD 发生的危险性。

**【关键词】** 脑小血管病 小动脉硬化 胱氨酸蛋白酶抑制剂 C

**【中图分类号】** R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)01-0012-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.01.004

**The clinical research on level of plasma cystatin C in small vessel disease** Li Qiang, Sun Cuimei, Liu Jian-qiang, et al. Central Hospital of Zibo City, Zibo 255036

**【Abstract】 Objective** To observe the correlation between plasma Cystatin C(Cys C) and the cerebral small vessel disease(CSVD). **Methods** 61 patients with cerebral small vessel disease diagnosed by MRI and 53 healthy subjects were recruited in this study. Level of Cys C was tested by particle enhanced immune nephelo-

作者单位: 255036 山东省淄博市中心医院神经内科[李强 孙翠梅(通信作者) 刘建强 薛浩]

- [2] Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, et al. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial [J]. Pediatrics, 2010, 125(5): e1135-e1142.
- [3] Bendix I, Schulze C, Haefen Cv, et al. Erythropoietin modulates autophagy signaling in the developing rat brain in an in vivo model of oxygen-toxicity [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(10): 12939-12951.
- [4] Turner JD, Mammis A, Prestigiacomo CJ. Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: a review [J]. World Neurosurg, 2010, 73(5): 500-507.
- [5] Fan X, Van Bel F, Van Der Kooij MA, et al. Hypothermia and erythropoietin for neuroprotection after neonatal brain damage [J]. Pediatr Res, 2013, 73(1): 18-23.
- [6] Springborg JB, Møller C, Gideon P, et al. Erythropoietin in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a double blind randomised clinical trial [J]. Acta Neurochir (Wien), 2007, 149(11): 1089-1101; discussion 1101.
- [7] Tseng MY, Hutchinson PJ, Richards HK, et al. Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clinical article [J]. J Neurosurg, 2009, 111(1): 171-180.
- [8] Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics [J]. Pediatrics, 2012, 130(4): 683-691.
- [9] Kumral A, Tüzün F, Oner MG, et al. Erythropoietin in neonatal brain protection: the past, the present and the future [J]. Brain Dev, 2011, 33(8): 632-643.
- [10] Müller B, Evangelopoulos DS, Bias K, et al. Can S-100B serum protein help to save cranial CT resources in a peripheral trauma centre? A study and consensus paper [J]. Emerg Med J, 2011, 28(11): 938-940.
- [11] Hempel C, Hyttel P, Staalsø T, et al. Erythropoietin treatment alleviates ultrastructural myelin changes induced by murine cerebral malaria [J]. Malar J, 2012, 11: 216.
- [12] Wojtczak-Soska K, Lelonek M. S-100B protein: An early prognostic marker after cardiac arrest [J]. Cardiol J, 2010, 17(5): 532-536.
- [13] Xiong T, Qu Y, Mu D, et al. Erythropoietin for neonatal brain injury: opportunity and challenge [J]. Int J Dev Neurosci, 2011, 29(6): 583-591.
- [14] 王迎红, 朱长连. 促红细胞生成素通过早产儿脑脊液屏障的观察 [J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(10): 1005-1006.
- [15] Fang AY, Gonzalez FF, Sheldon RA, et al. Effects of combination therapy using hypothermia and erythropoietin in a rat model of neonatal hypoxia-ischemia [J]. Pediatr Res, 2013, 73(1): 12-17.
- [16] Zhu C, Kang W, Xu F, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Pediatrics, 2009, 124(2): e218-e226.
- [17] 刘后存, 闫平. 促红细胞生成素对改善早产儿脑损伤的效果研究 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(12): 60-63.

(2015-03-27 收稿 2015-10-15 修回)

metric assay. All patients were divided into four groups based on Cys C level. The relationship between plasma Cys C and small vessel disease was analyzed by logistic regression. **Results** Compared with healthy subjects, level of plasma Cys C was significantly higher in the patients group, and logistic regression revealed that the risk ratios for the SVD with gradually higher level of Cys C were 1; 1.27(1.08~1.52); 1.73(1.22~2.61); 2.13(1.49~3.05). **Conclusion** It is suggested that high level of plasma Cys C may be a risk factor of SVD.

**【Key words】** Small vessel disease Arteriolar sclerosis Cystatin C

脑小血管病(cerebral small vessel disease,CSVD)是指颅内小动脉或微动脉病变引起的脑缺血或出血性疾病,通常情况下指供应深部脑组织的小动脉和微动脉,早期可能无任何症状<sup>[1]</sup>。CSVD 的影像学表现包括腔隙性脑梗死、脑白质疏松及脑微出血现象。在西方国家脑小血管病占有缺血性脑卒中病因的 25%左右,在国内有调查显示北京地区的腔隙性脑梗死占缺血性脑卒中类型的 46%<sup>[2]</sup>。近年来的研究表明 CSVD 与肾脏关系密切,脑和肾的毛细血管床单输入阻抗低于全身其他组织,波动的高血流量冲击暴露的小动脉血管如椎动脉、颈动脉、肾动脉系统,容易导致微细血管的损伤,从而引起肾功能不全和 CSVD<sup>[3]</sup>。胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(胱抑素 C)作为代替肌酐评估肾小球滤过率的标记物表现出更高的灵敏性和准确性<sup>[4]</sup>。本研究通过检测 CSVD 患者与正常人群的血浆 Cys C 水平,以探讨 Cys C 与 CSVD 发病的关系及临床意义。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 随机选取本院 2013 年 2 月~2013 年 10 月因各种原因住院并行头颅 MRI 检查诊断为脑小血管病的患者 61 例,其中男 36 例,女 25 例,年龄 48~74 岁,平均年龄(66±8.75)岁。

1.2 纳入标准 患者临床表现和影像学检查符合《2013 中国脑小血管病诊治专家共识》的诊断标准,影像学表现为(1)腔隙性脑梗死;(2)脑白质疏松;(3)脑微出血;(4)血管周围间隙扩大。选取同期本院体检健康者 53 例,其年龄、性别等相匹配者作为对照组,经检查排除心脑血管疾病及其他主要脏器病变。2 组受试者一般资料无显著差异( $P>0.05$ )具有可比性。

1.3 CysC 水平检测 抽取 2 组受试者清晨空腹静脉血,经抗凝、离心分离血浆,-80℃保存。采用颗粒增强免疫比浊法测定血浆 Cys C 的水平,分析仪器为美国雅培 C8000 全自动生化分析仪,主要试剂为乳胶包被多克隆兔抗人 Cys C 抗体,测定范围 0.25~7.9 mg/L,正常参考值 0.53~0.95 mg/L。检测项目均由专业人员操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 15.0 软件。计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验。计数资料以率表示,采用卡方检验。危险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析,并计算 OR 值和 95%CI, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 2 组受试者血浆 Cys C 的比较 脑小血管病患者组血浆 Cys C 水平为(1.12±0.29) mg/L,高于对照组(0.93±0.24) mg/L,有显著性差异( $P<0.01$ )(表 1)。

表 1 2 组受试者血浆 Cys C 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,mg/L)		
组别	<i>n</i>	Cys C
对照组	53	0.93±0.24
CSVD 组	61	1.12±0.29*

注:与对照组比较,\* $P<0.01$

2.2 Cys C 水平与 CSVD 的危险因素的分析 将脑小血管病组作为整体进行多因素分析,以是否脑小血管病变为因变量,将 Cys C 及年龄、文化程度、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史、总胆固醇(TC)、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)作为自变量,进行 logistic 回归分析显示,与 CSVD 发病相关的危险因素为年龄、高血压病史、糖尿病史、Cys C;Cys C 水平升高与 CSVD 发生显著相关(OR 5.978,95%CI 4.847-11.471, $P<0.01$ )(表 2)。

### 3 讨论

胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 又称胱抑素 C,是人体含量最丰富的蛋白酶抑制剂,于 1961 年被 Clausen 在脑脊液中发现,可以抑制内源性半胱氨酸蛋白酶的活性,由机体有核细胞产生,是一种非糖基化的碱性蛋白质,由 120 个氨基酸组成,相对分子质量是 13.36×10<sup>3</sup>,等电点为 9.3,特点是位于羧基端附近有 2 个二硫键。人的 cystatin C 基因片段位于 20 号染色体上,其基因序列在大多数组织中能稳定表达,被视为“管家基因”<sup>[5]</sup>。

表2 脑小血管病各相关危险因素的 Logistic 回归分析

变量	OR	95% CI	P
年龄	3.756	1.543 - 3.647	<0.05
文化程度	1.05	0.456 - 1.384	>0.05
吸烟史	1.296	0.734 - 1.389	>0.05
饮酒史	0.865	0.472 - 1.149	>0.05
高血压病史	4.674	2.356 - 9.538	<0.05
糖尿病史	3.874	2.764 - 8.954	<0.05
总胆固醇	0.545	0.548 - 1.463	>0.05
甘油三酯	0.472	0.345 - 0.846	>0.05
HDL-C	0.509	0.236 - 0.967	>0.05
LDL-C	0.895	0.102 - 1.874	>0.05
Cys C	5.978	4.847 - 11.471	<0.01

Cys C 具有能自由通过肾小球滤过以及不被肾小管吸收和分泌、肾脏为清除循环 Cys C 的惟一器官的特点,并且与肌酐相比,Cys C 可在所有组织中持续恒定地转录与表达,且受肿瘤、炎症,或者胆红素、甘油三酯水平及年龄、性别、种族、体重等影响较小,因此 Cys C 是反映肾小球滤过功能变化的更为理想的内源性标志物,尤其是在肾小球滤过膜通透性变化的早期<sup>[4, 6]</sup>。在脑血管病的研究中随着 MRI 应用,即使很小的梗死灶也已经能够被发现,但是要获得脑组织,从组织学探究脑血管病几乎不可能;但是在肾脏病的研究中肾组织容易获得,其血管的主要病理变化与脑血管相似,都包括小动脉内膜中层增厚及透明样变性,而肾血管的损害可以通过肾小球滤过率来显示,肾小球滤过率又可以通过血肌酐、尿蛋白及 Cys C 等生物指标来检测<sup>[7]</sup>。已有实验证实,即使不需要透析的轻度肾病患者 CSVD 的发病率也明显高于正常人<sup>[8-9]</sup>,由此可知,肾和脑的小血管病之间存在密切的联系。本研究观察到 CSVD 患者的 Cys C 的血浆水平显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ),并且对 CSVD 各危险因素进行 logistic 回归分析显示,Cys C 水平升高与 CSVD 发生显著相关,Cys C 水平升高是 CSVD 发生的独立危险因素,可以预测 CSVD 的发生危险。因此肾和脑的小血管损伤存在一致性是本研究结果可能的机制之一。

此外,Cys C 还直接参与心脑血管疾病的病理、生理过程。研究发现 Cys C 及其片段能影响粒细胞的吞噬和趋化能力,调节炎症反应,参与动脉粥样硬化的形成,同时亦与动脉粥样硬化斑块的稳定性相关<sup>[10]</sup>; Shlipak<sup>[11]</sup>等通过多中心大样本临床实验证实血浆 Cys C 水平升高是老年人死亡和心血管事件发生的独立危险因素,同时还是亚临床型梗死(仅影像学可观察到梗死灶但无临床症状)的一个危险指标<sup>[12]</sup>。

综上所述,由于 Cys C 产生的恒定性以及其与心脑血管系统关系的密切性,有可能成为某些心脑血管疾病诊断的检测指标。查阅国内外相关文献发现,单独研究 Cys C 与 CSVD 的相关报道较少,而本研究为回顾性研究,各组样本量较小,存在一定的局限性,还有待于今后的临床工作中收集更多的病例,进一步证实 Cys C 对 CSVD 病情评估的优越性,同时为早期发现脑小血管损害的发生提供一条可能的新思路。

参 考 文 献

[1] OBRIEN JT, ERKINJUNTTI T, REISBERG B, et al. Vascular cognitive impairment[J]. Lancet Neurolog, 2003, 2(2): 89-98.

[2] 张微微. 脑小血管病[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 11(12): 939-940.

[3] OROURKE MF, SAFAR ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy[J]. Hypertension, 2005, 46(1): 200-204.

[4] GRUBB AO. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker[J]. Advances in Clinical Chemistry, 2000, 35: 63-99.

[5] MUSSAP M, PLEBANI M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C[J]. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2004, 41(5/6): 467-550.

[6] NI L, Lü 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[J]. Stroke; a Journal of Cerebral Circulation, 2007, 38(12): 3287-3288.

[7] FOGO A, BREYER JA, SMITH MC, et al. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. AASK Pilot Study Investigators[J]. Kidney International, 1997, 51(1): 244-252.

[8] KHATRI M, WRIGHT CB, NICKOLAS TL, et al. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS) [J]. Stroke, a Journal of Cerebral Circulation, 2007, 38(12): 3121-3126.

[9] NAGANUMA T, UCHIDA J, TSUCHIDA K, et al. Silent cerebral infarction predicts vascular events in hemodialysis patients[J]. Kidney International, 2005, 67(6): 2434-2439.

[10] 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.

[11] SHLIPAK MG, SARNAK MJ, KATZ R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons[J]. New England Journal of Medicine, 2005, 352(20): 2049-2060.

[12] SELIGER SL, LONGSTRETH WT, KATZ R, et al. Cystatin C and subclinical brain infarction[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2005, 16(12): 3721-3727.

(2015-06-10 收稿 2015-07-28 修回)