

缺血性脑卒中患者血清胱抑素 C 与颈动脉粥样硬化间关系的研究进展

刘琰凤, 吐尔逊·沙比尔 综述, 努尔比亚·吾买尔 审校
(新疆医科大学第一附属医院神经内科, 新疆乌鲁木齐市 830054)

[关键词] 胱抑素 C; 颈动脉粥样硬化; 缺血性脑卒中

[摘要] 胱抑素 C 作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 是反映肾功能受损的指标。目前, 有研究认为胱抑素 C 可能是动脉粥样硬化形成的危险因素, 在血管损害中发挥着重要作用, 与缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化的发生、发展以及疾病的预后具有一定的相关性。本文就近年对缺血性脑卒中患者胱抑素 C 与颈动脉粥样硬化的相关性研究作一综述。

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

Research Progress of Relationship Between Serum Cystatin C and Carotid Atherosclerosis in Patients with Ischemic Stroke

LIU Yan-Feng, SHA-BI-ER Tu-Er-Xun, and WU-MAI-ER Nu-Er-Bi-Ya

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

[KEY WORDS] Cystatin C; Carotid Atherosclerosis; Ischemic Stroke

[ABSTRACT] Cystatin C, as a cysteine protease inhibitor, is an indicator of renal damage. At present, many studies suggest that the cystatin C may be a risk factor for atherosclerosis formation, and play an important role in vascular damage of ischemic stroke. There is a certain correlation between cystatin C and carotid atherosclerosis occurrence, development and disease prognosis in patients with ischemic stroke. This article reviews the research on the correlation between cystatin C and carotid atherosclerosis in patients with ischemic stroke in recent years.

脑梗死又称为缺血性脑卒中, 是临床上最常见的卒中类型, 是多种原因引起的脑部血液供应障碍, 使局部脑组织发生不可逆性损害, 导致脑组织缺血缺氧性坏死。近年来, 脑梗死的患病率逐年上升, 已成为全世界第二大最常见的死亡原因, 也是第四位引起劳动力丧失及残疾的原因^[1]。因脑梗死具有很高的发病率、致残率、病死率, 因此越来越引起人们广泛的关注。颈动脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis, CAS) 作为全身动脉粥样硬化的一部分, 是脑卒中的独立危险因素^[2]。因此, 干预脑血管病的危险因素, 是预防卒中发生的关键, 而 CAS 是预防的重要靶目标。

近年来研究发现在多种脑血管病患者外周血中检测出胱抑素 C (cystatin C, CysC) 表达异常, 提出了 CysC 可能是动脉粥样硬化形成的危险因素, 在血

管损害中发挥着重要作用; CysC 与 CAS 的发生、发展以及疾病的预后具有一定的相关性^[3]。有研究发现在肾功能正常的患者中, CysC 还与颈动脉斑块性质有关, 与稳定斑块的脑梗死患者相比, 不稳定斑块的脑梗死患者中血清 CysC 水平升高明显。本文就缺血性脑卒中患者 CysC 与 CAS 的相关性作一综述。

1 胱抑素 C 的生理意义

胱抑素 C 以前也被称为 γ 微量蛋白, 是一种低分子量、碱性非糖化蛋白质, 在 1961 年由 Clausen 在脑脊液中首次发现。CysC 的基因属于管家基因, 无组织学特异性, 位于 20 号染色体上, 基因序列在大多数组织中能稳定表达; CysC 作为一种分泌性蛋白

[收稿日期] 2015-04-07

[修回日期] 2015-05-17

[作者简介] 刘琰凤, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 943441509@qq.com。努尔比亚·吾买尔, 主治医师, 研究方向为脑血管病。通讯作者吐尔逊·沙比尔, 硕士, 主任医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 502638623@qq.com。

质,表达于所有有核细胞中,在体液中普遍存在。以前认为,肾脏是循环中 CysC 的唯一清除场所, CysC 能自由通过肾小球滤过膜而不被重吸收,产生速度恒定,特别是其血液浓度主要由肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 决定,不受炎症反应、肌肉量、发热或性别的影响,因此长期以来一直作为 GFR 的内源性指标,是评价肾功能损伤的一项敏感指标^[4]。CysC 属于半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族成员之一,是主要的内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂^[5], CysC 重要的生理功能是参与蛋白水解的调控,使细胞免受不适当的内源性及外源性蛋白酶水解而起到保护细胞的作用。

2 胱抑素 C 与颈动脉粥样硬化的相关性

2.1 CAS 患者体内 CysC 水平变化

近年越来越多的研究显示, CysC 参与了 CAS 的病理生理过程,且与脑血管疾病密切相关。Ni 等^[6]报道, CAS 患者外周血中 CysC 表达下降,而组织蛋白酶呈过度表达。曹忠帅等^[7]的研究发现在肾脏受到轻中度损伤时 CysC 水平就已发生变化,早于血尿素氮、尿酸的改变。动脉硬化为全身性疾病, CAS 患者可伴有肾动脉硬化,引起血管壁增厚,管腔狭窄,进而激发肾实质性损害。肾动脉硬化患者,特别是伴有肾性高血压的患者,体内可能出现一系列应激反应,引起丘脑-垂体-肾上腺轴的功能变化,通过神经、内分泌紊乱机制使肾功能异常^[8],致抗利尿激素、肾素、血管紧张素合成分泌亢进,使肾血流量减少, GFR 下降, CysC 排出减少。

杨松等^[9]在对 92 例脑卒中患者的研究中,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,进行 Logistic 回归分析,最终提出了 CysC 水平升高是 CAS 形成的独立预测因素,同时发现,随着 CAS 严重程度的增加, CysC 水平也呈现递增趋势,两者之间呈正相关,这说明 CysC 升高者易伴发 CAS,且 CysC 水平越高, CAS 程度可能越严重。

2.2 CysC 与 CAS 形成有关

胱抑素 C 表达于所有的有核细胞,是维持血管壁正常生理功能的重要因子^[10],作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂,通过抑制半胱氨酸蛋白酶的作用,来调节动脉管壁蛋白酶和抗蛋白酶的动态平衡,参与血管壁细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 产生和降解的动态平衡。因此, CysC 血清水平升高或降低都可能使动脉壁蛋白酶和抗蛋白酶的动态平衡被

打破,从而在动脉粥样硬化的发生发展过程中发挥作用^[11]。

人的血管外膜主要成份为成纤维细胞, CysC 诱导了血管外膜成纤维细胞的一系列转化,使成纤维细胞增殖能力增强,合成和分泌 ECM 增加,从而影响了颈动脉弹性,成为引起 CAS 的重要原因^[12]。动脉粥样硬化性小鼠动物模型证实^[13], CysC 低水平表达的小鼠,其大动脉管壁中层弹力纤维的胶原破坏及平滑肌细胞的堆积均较 CysC 高水平表达的小鼠明显,直接证实了 CysC 在动脉硬化形成期间可减少血管壁 ECM 的降解,使得上述平衡被打破,从而导致血管壁重构,加快动脉硬化进程。

大量研究表明,动脉硬化是一种多因素导致的炎症反应性疾病,炎症贯穿于动脉硬化发生发展的全过程,并在此过程中发挥着重要作用^[14]。有研究表明,炎症参与了 CAS 的发生和发展, CysC 是中性粒细胞的生长因子,可影响中性粒细胞的吞噬与趋化功能,参与炎症反应,通过刺激血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 分泌组织蛋白酶 S 及 K 等,使这类具有促弹性组织溶解特性的半胱氨酸蛋白酶在动脉损伤处过度表达,造成血管壁的伤害,从而导致动脉粥样硬化的发生^[15]。Stevens 等^[16]也发现炎症反应标志物如血白细胞计数增多、高敏 C 反应蛋白增高、血清白蛋白降低,均可导致组织蛋白酶的过度表达, CysC 作为组织蛋白酶抑制剂,其表达也相应上调,这可能是动脉粥样硬化的发病机制之一。

半胱氨酸蛋白酶包括木瓜蛋白酶家族中的组织蛋白酶和 Ca^{2+} 激活蛋白酶家族中的 Ca^{2+} 激活蛋白,它们在细胞内肽类和蛋白质代谢,特别是胶原代谢中起着重要作用,其作用取决于酶活化位点上的氨基酸残端半胱氨酸的巯基。CysC 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂,能有效影响细胞活性氧的生成^[17];胶原蛋白是血管基底膜的主要成分之一,当血管内膜损伤后, CysC 的巯基氧化过程可产生超氧化物阴离子、羟自由基等一系列自由基,影响胶原代谢,并能加速低密度脂蛋白氧化过程,增加泡沫细胞的形成,导致动脉粥样硬化^[18]。另外,同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是一种反应性血管损伤氨基酸,也是公认启动炎症反应的因子,高同型半胱氨酸血症是缺血性脑梗死的独立危险因素^[19];而 CysC 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可参与 Hcy 的代谢过程,间接地反映血浆 Hcy 水平,这可能是 CysC 促进动脉硬化程度的另一原因。

2.3 CysC 水平影响颈动脉斑块的稳定性及消退

最新的研究显示, CysC 水平可能影响患者颈动脉斑块的稳定性及消退^[20], 王金行等^[21]的研究证实 CysC 在不稳定斑块组明显高于稳定斑块组, 说明 CysC 是颈部斑块不稳定的独立危险因素。Niccoli 等^[22]研究证实动脉硬化斑块较低的 CysC 水平提示斑块不稳定性增加; 其可能的机制是受损血管的内皮细胞激活巨噬细胞和平滑肌细胞, 使其释放可以降解 ECM 的具有活性的组织蛋白酶, CysC 为抑制上述组织蛋白酶的过度表达而被消耗, 所以斑块处其水平是下降的, 机体为了达到血管局部平衡合成更多的 CysC, 进而导致血清 CysC 水平升高, 所以血清 CysC 水平能够间接反映斑块的不稳定性^[22-23]。

陈涛等^[24]对不同性质斑块患者中 CysC 水平的分析表明, 软斑块及混合性斑块患者的 CysC 水平高于硬化性斑块患者, CysC 表达水平的上升与非钙化斑块之间有较强的正相关性。Saxena 等^[25]研究显示, 在严重的动脉粥样硬化斑块中, 以血管平滑肌细胞为主的多种细胞, 其 Bax 等促凋亡基因表达明显上调, 而抑凋亡基因 Bcl-2 等的表达量减少或缺如; 同时, 有研究发现 CysC 具有上调 Bcl-2 基因及 Bcl-2 蛋白表达的作用^[26], 延缓 VSMC 的凋亡。另外, 在氧化低密度脂蛋白诱导的 VSMC 凋亡过程中, 活性氧的生成量明显增加, CysC 能够作用于动脉粥样硬化后期, 通过降低活性氧的生成, 提高人 VSMC 中 Bcl-2 的表达, 降低 VSMC 凋亡率, 在一定程度上保持斑块的稳定性。

动脉粥样硬化斑块消退的主要病理变化包括泡沫细胞减少, 纤维帽平滑肌细胞增多和斑块稳定性增强等。Bengtsson 等^[27]研究发现 CysC 与颈动脉粥样斑块的消退及其稳定性有关, 而闫俊杰等^[28]人也证实了这一观点。

3 胱抑素 C 与传统脑卒中危险因素的关系

目前的研究发现, CysC 不仅通过上述机制影响缺血性脑卒中 CAS 的发生、发展及消退, 还可能影响脑卒中其他危险因素, 如: 高血压、糖尿病、代谢综合征等, 与其共同作用, 加重 CAS 的程度。Peraha 等^[29]研究发现诊室血压的收缩压、脉压和 CysC 具有相关性; 曹禹等^[30]的研究也显示高血压 2 级的患者组血清 CysC 水平较正常血压组明显升高。Donahue 等^[31]研究的多变量回归分析提示, CysC 为预测血糖升高的最强烈的独立危险因素, 可能在发生临床糖尿病之前就已经有 CysC 的升高; CysC 与

血清同型半胱氨酸、尿微量清蛋白及尿微量清蛋白/肌酐比值联合检测在糖尿病早起的诊断及治疗中意义重大^[32]。另外, CysC 与脂肪组织关系密切, 高体质指数是肥胖相关的 CysC 增加的决定因素^[33]; 有研究证实, 在体外分化的前脂肪细胞能表达和释放 CysC, 在人体内脂肪组织, CysC 在皮下脂肪组织和网膜组织高表达^[34]。上述证据充分说明, CysC 联合脑血管病的相关危险因素, 在 CAS 的发病过程中起着不可忽视的作用。

4 展望

血清 CysC 水平与缺血性脑卒中密切相关, 是反映缺血性脑卒中患者 CAS 程度的一个较好的指标, 监测 CysC 水平的动态变化可以有助于预测缺血性脑卒中的发病、发展及预后。探寻 CAS 的发病机制, 从而寻找有效的防治办法, 是脑卒中领域的研究热点。阿托伐他汀钙(又称立普妥), 作为肝脏合成胆固醇的限速酶, 能够抑制胆固醇在肝脏的生物合成, 降低血总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平。曹明英等^[35]的研究发现, 他汀类药物强化治疗降低了急性冠状动脉综合征患者体内 CysC 的水平, 从而减少冠状动脉的炎症反应, 延缓了冠状动脉硬化的发生和发展的进程; 另有研究发现, 缬沙坦除了抑制肾素血管紧张素系统外, 还具有减少炎症因子的表达、炎症细胞的浸润等作用, 可以降低体内 CysC 水平^[36]。这也为我们将来的研究提出了新方向: 他汀类药物及血管紧张素转换酶抑制剂药物的应用或许可用于调节缺血性脑血管病患者体内的胱抑素水平, 进而延缓 CAS, 改善颈动脉内皮功能, 从而降低缺血性脑卒中的发病率、致残率。

[参考文献]

- [1] Li M, Hou WS, Zhang XW, al. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(2): 265-270.
- [2] Shbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2010, 19(1): 6-11.
- [3] 赵秀芳, 司一民. 老年高血压病血小板聚集率和胱抑素 C 关系的研究 [J]. *心血管康复杂志*, 2010, 19(13): 136-137.
- [4] 周恩武, 李明, 刘跃平, 等. 血清胱抑素 C 测定的临床意义及方法学研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(13): 1367-1368.
- [5] 李婧, 焦力. 健康成年人胱抑素 C 水平分布及相关因素分析 [J]. *中华健康管理杂志*, 2013, 7(5): 321-324.
- [6] Ni LI, Lu J, Hou LB. Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular e-

- vents and death in Chinese[J]. *Stroke*, 2007, 38(12): 3 287-288.
- [7] 曹忠帅, 闫峰, 马淑红, 等. 血清胱抑素 C(CysC)对轻中度肾损伤的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(8): 1 443-445.
- [8] 方军, 洪灵敏. 急性脑梗死患者血清胆红素和胱抑素 C 水平变化及意义[J]. *中国实验诊断学*, 2007, 11(6): 835-836.
- [9] 杨松, 蒋颖, 吴坚. 缺血性脑卒中患者胱抑素 C 与颈动脉粥样硬化的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(10): 1 021-023.
- [10] 贾建普, 王丽轩, 张乐国, 等. 血清胱抑素 C 与颈动脉狭窄程度的相关性研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(6): 607-612.
- [11] 王飞, 廖庆红, 赵守才, 等. 急性脑梗死患者血清 Cyst-C 水平变化及其与 TOAST 分型关系的研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2012, 19(3): 149-152.
- [12] 吴向军, 刘海涛, 王庆元, 等. 胱抑素 C 在兔血管成形术后再狭窄中对血管外膜的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(2): 192-195.
- [13] Sukhova GK, Wang B, Libby P, et al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-nullmice[J]. *Circ Res*, 2005, 96(3): 368-375.
- [14] 庞潇丽. 急性脑梗死患者颈动脉斑块与血清 C-反应蛋白及尿酸水平的关系[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(12): 2 029-031.
- [15] 邱万敏, 陈建明, 严萍. 血清胱抑素 C 与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[J]. *浙江医学*, 2014, 36(6): 509-511.
- [16] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(6): 652-660.
- [17] Tsai HT, Wang PH, Tee YT, et al. Imbalanced serum concentration between cathepsin B and cystatin C in patients with pelvic inflammatory disease[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(2): 549-555.
- [18] Qi LH, Wang Y, Gao F, et al. Enhanced stabilization of atherosclerotic plaques apolipoprotein E knockout mice by combinatorial Toll like receptor 1 and 2 gene silencing[J]. *Hum Gene Ther*, 2009, 20(7): 739-750.
- [19] 邓远琼, 刘伯胜, 邓远琪, 等. 急性脑梗死患者血管内皮功能和同型半胱氨酸水平变化及其治疗[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(9): 3 057-061.
- [20] 陈国栋, 刘兵荣, 肖瑾, 等. 胱抑素 C、同型半胱氨酸与颈动脉斑块稳定性的相关性[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2014, 21(1): 32-35.
- [21] 王金行, 刘青鹏, 刘柏新, 等. 急性心肌梗塞患者血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸的水平改变[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(7): 1 626-627.
- [22] Niccoli G, Conte M, Della Bona R, et al. Cystatin C is associated with an increased coronary atherosclerotic burden and a stable plaque phenotype in patients with ischemic heart disease and normal glomerular filtration rate[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 198(2): 373-380.
- [23] Gu FF, Lin SZ, Chen YD, et al. Relationship between plasma cathepsin S and cystatin C levels and coronary plaque morphology of mild to moderate lesions: an in vivo study using intravascular ultrasound[J]. *Chinese Med J*, 2009, 122(23): 2 820-826.
- [24] 陈涛, 王应良, 王一萍, 等. 胱抑素 C、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白和 D-二聚体联合检测动脉粥样硬化性脑梗死的临床意义[J]. *中国临床神经科学*, 2013, 21(5): 562-565.
- [25] Saxena A, McMeekin JD, Thomson DJ. Expression of Bel-x, Bel-2, Box, and Bak in endarterectomy and atherectomy specimens[J]. *J Pathol*, 2002, 196(3): 335-342.
- [26] 王群, 鹿庆华, 蒋卫东, 等. 胱抑素 C 对氧化型低密度脂蛋白诱导的人血管平滑肌细胞凋亡的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(12): 2 319-323.
- [27] 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.
- [28] 闫俊杰, 陈旭, 应虹, 等. 老年脑梗死与颈动脉斑块及超敏 C 反应蛋白的相关性分析[J]. *黑龙江医学*, 2012, 36(8): 572-573.
- [29] Peraha CA, Whooley MA, Hix JO, et al. Kidney function and systolic blood pressure new insights from cystatin C: data from the Heart and Soul Study[J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19(9): 939-946.
- [30] 曹禹, 牟建军, 方媛, 等. 原发性高血压患者血清胱抑素水平及其相关性分析[J]. *西安交通大学学报*, 2012, 35(2): 281-283.
- [31] Donahue RP, Stranges S, Rejman K, et al. Elevated cystatin C concentration and progression to prediabetes[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(7): 1 724-729.
- [32] 魏崇莉, 何东元. 胱抑素 C 的临床意义及其应用进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(2): 182-183.
- [33] 刘平, 隋树建, 徐冬, 等. 胱抑素 C 与代谢综合征的相关性分析[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(40): 3 207-210.
- [34] Naour N, Fellahi S, Renucci JF, et al. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity[J]. *Obesity*, 2009, 17(12): 2 121-126.
- [35] 曹明英, 姚朱华, 郑权秀, 等. 强化他汀治疗对 ACS 患者 PCI 围手术期胱抑素 C 和炎症反应的影响[J]. *中华医学杂志*, 2014, 23(7): 761-764.
- [36] Jiao B, Zhang YH, Cheng YN, et al. A low-dose combination of valsartan and low molecular weight heparin better improved glomerular permeability than did high-dose monotherapy in rats with diabetic nephropathy[J]. *Drug Discov Ther*, 2011, 5(3): 119-124.

(此文编辑 曾学清)