• 论 著 •

胱抑素 C 与急性脑梗死患者病情严重程度及肾功能变化的关系

石 群

(上海市奉贤区中医医院, 上海 201499)

摘要:目的 探讨胱抑素 C(CysC)与急性脑梗死患者病情严重程度及肾功能变化的关系。方法 选择急性脑梗死患者 84 例(研究组)和体检健康者 84 例(对照组),检测血清 CysC 水平,分析其与患者梗死灶面积及神经功能缺损程度的关系。采用 500 mL/d(A 组)和 375 mL/d(B 组)20%甘露醇进行治疗,观察治疗前、治疗后第 5、14 天血清 CysC 及肾功能的变化。结果 研究组大、中、小梗死灶患者血清 CysC 水平高于对照组($P < 0.05$);重、中、轻度神经功能缺损患者血清 CysC 水平高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,A 组和 B 组患者血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、CysC 水平均升高,其中血清 CysC 水平与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组和 B 组患者治疗后第 5、14 天血清 CysC、Cr、BUN 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 CysC 与急性脑梗死患者病情严重程度密切相关;在监测脑梗死患者甘露醇治疗对肾功能影响方面,CysC 优于 Cr、BUN,值得临床应用。

关键词:胱抑素 C; 急性脑梗死; 肾功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.14.055

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)14-2077-03

Relationship between cystatin C and severity of the disease and changes of renal function in patients with acute cerebral infarction

Shi Qun

(Traditional Chinese Medicine Hospital of Fengxian District, Shanghai 201499, China)

Abstract:Objective To investigate the relationship between cystatin C (CysC) and severity of the disease and changes of renal function in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 84 patients with acute cerebral infarction (study group) and 84 healthy individuals (control group) were enrolled and serum CysC levels were detected, and its relationship with the degree of neurological impairment was analysed. 500 mL/d (group A) and 375 mL/d (B group) 20% mannitol treatment were used, and changes of serum CysC levels and renal function before treatment and 5 days and 14 days after treatment were analyzed. **Results** Serum CysC levels in patients with large, medium and small infarcts were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Serum CysC levels in patients with heavy, medium and mild nerve function defect were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of CysC, creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) in group A and B were increased, in which serum CysC levels were significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$). 5 and 14 days after treatment, serum levels of CysC, Cr and BUN in group A and B were without significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion** CysC might be closely related with the severity of acute cerebral infarction, which could be more useful for monitoring renal function of patients with cerebral infarction than Cr and BUN.

Key words: cystatin C; acute cerebral infarction; renal function

脑梗死患者往往伴随一系列并发症,其中肾功能损伤是其严重并发症之一。甘露醇对脑梗死患者颅内压增高的治疗效果已获得肯定,但是对肾脏而言,大剂量的甘露醇进入肾小管后,因高渗作用可引起肾小管肿胀及空泡样变性,水和电解质代谢紊乱,从而导致肾功能损伤^[1]。因此,脑梗死患者治疗过程中早期预防肾功能损伤至关重要。血清胱抑素 C(CysC)是反映肾功能水平的灵敏指标,与脑梗死也具有一定联系,但是否能反映患者病情变化及治疗药物对患者肾功能的影响值得进一步研究^[2]。因此,本研究探讨了血清 CysC 与脑梗死患者梗死体积、神经功能缺损程度的关系,并研究了不同剂量甘露醇治疗对患者血清 CysC 水平和肾功能的影响,旨在为脑梗死患者的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 6 月至 2014 年 6 月本院神经内科收治的急性脑梗死患者 84 例(研究组),纳入标准:(1)年龄不小于 18 岁;(2)符合 1995 年第 4 届全国脑血管病会议修订的诊断标准;(3)经头颅影像学检查证实梗死病灶,并接受甘露醇治疗。同期体检健康者 84 例纳入对照组。

1.2 方法 将研究组患者分为 2 组,均采用 20%甘露醇治

疗,A 组(39 例)治疗剂量为 500 mL/d,每天 4 次,每次 125 mL,B 组(45 例)治疗剂量为 375 mL/d,每天 3 次,每次 125 mL。体检者于体检当日,患者于治疗前、治疗后第 5、14 天采集空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 20 min,收集血清标本,采用胶体金颗粒免疫比浊法进行 CysC 检测,患者标本同时进行肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)检测。采用影像学检查测量梗死灶最大直径,根据梗死灶最大直径分为小梗死灶(< 2 cm)、中梗死灶($2 \sim 4$ cm)和大梗死灶(> 4 cm)。根据美国国立卫生院卒中量表(NIHSS 评分)评价神经功能缺损程度,分为轻度神经功能缺损(0~6 分)、中度神经功能缺损(7~15 分)和重度神经功能缺损(> 16 分)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理和统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,3 组及以上均数比较采用单因素方差分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组与对照组一般资料比较 研究组与对照组年龄、性别、血糖、血脂水平及合并糖尿病、合并高血压病例数等比较

差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组血清 CysC 水平高于对照组差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 研究组与对照组一般资料比较

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男/女,n/n)	糖尿病(n)	高血压病(n)	空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
研究组	84	63.42±12.31	61/23	18	43	5.75±1.33
对照组	84	63.92±13.54	56/28	10	32	5.43±1.12
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

—:无数据。

续表 1 研究组与对照组一般资料比较

组别	n	低密度脂蛋白 胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	高密度脂蛋白 胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	总胆固醇 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	三酰甘油 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	CysC ($\bar{x}\pm s$,mg/L)
研究组	84	2.75±0.41	1.09±0.12	4.76±0.87	1.54±0.23	1.45±0.21
对照组	84	2.49±0.43	1.14±0.20	4.55±0.74	1.45±0.33	1.05±0.12
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

—:无数据。

2.2 血清 CysC 与患者病情的关系 大、中、小梗死灶组血清 CysC 水平分别为(1.63±0.24)、(1.45±0.42)、(1.24±0.17) mg/L,均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。重、中、轻度神经功能缺损组血清 CysC 水平分别为(1.69±0.35)、(1.42±0.21)、(1.27±0.15) mg/L,均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。大梗死灶组血清 CysC 水平高于小梗死灶组,差异有统计学意义($P<0.05$),重度神经功能缺损组血清 CysC 水平高于轻度神经功能缺损组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 治疗后患者血清 CysC 水平与肾功能变化 A 组和 B 组血清 Cr、BUN 水平均升高,但不同时间点比较差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组和 B 组血清 CysC 水平也升高,且不同时间点比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后第 5、14 天血清 Cys 水平高于治疗前($P<0.05$)。A 组和 B 组治疗后第 5、14 天血清 Cys、Cr、BUN 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同时间点患者血清 CysC 水平与肾功能变化

组别	n	检测项目	治疗前	治疗后 5 d	治疗后 14 d
A 组	39	CysC(mg/L)	1.43±0.22	1.67±0.24	1.72±0.31
		Cr(μ mol/L)	70.31±12.32	77.54±11.32	81.32±13.62
		BUN(mmol/L)	4.82±0.75	5.32±0.82*	5.44±0.91*
B 组	45	CysC(mg/L)	1.47±0.20	1.69±0.31	1.79±0.33
		Cr(μ mol/L)	71.34±12.64	75.42±12.43	82.32±13.98
		BUN(mmol/L)	4.89±0.81	5.28±0.79*	5.55±0.92*

*: $P<0.05$,与治疗前比较。

3 讨 论

CysC 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员之一,由肾小球滤过,经肾小管分解代谢,因此其外周血浓度与肾小球滤过率密切相关。并且,CysC 水平不受性别、体质量、饮食、昼夜节律等因素影响^[3]。当肾小球滤过率降至 88 mL/min 时,血清 CysC 水平已明显上升,当降至 75 mL/min 时,血清 Cr 水平才开始上升,因此 CysC 能更灵敏地反映肾小球滤过率的变化^[4]。几乎所有有核细胞均能产生 CysC,其广泛分布于外周血、脑、肝脏、肾脏、胎盘等组织、器官中,调节细胞内与细胞外的蛋白水解。并且,CysC 也参与血管的重建及病变^[5]。因此,CysC 不仅能早期反映肾功能变化,还可能与脑梗死患者的病情存在一定联系。

本研究发现,与健康者相比,脑梗死患者 CysC 水平明显升高,推测 CysC 对脑梗死的发生、发展起到一定的作用,并且 CysC 水平随着病情加重而增加。分析原因可能为:(1)急性脑梗死发病后,机体产生应激反应,出现神经、内分泌紊乱,导致肾素、血管紧张素、抗利尿激素分泌亢进,肾血管收缩,肾小球滤过率下降,CysC 排出减少。(2)脑梗死导致血脑屏障受损,脑脊液 CysC 通过血脑屏障进入血液,导致外周血 CysC 水平上升。(3)CysC 参与了脑血管损伤及炎症反应,造成外周血 CysC 水平升高^[6]。

本研究显示,血清 CysC 水平与患者梗死灶面积大小密切相关,分析可能与以下因素有关:(1)大面积脑梗死的患者,氧化应激反应更严重,CysC 表达增多,诱导神经元缺失与神经细胞凋亡,引起迟发性神经元损伤;(2)脑梗死后发生再灌注损伤时,CysC 可促使巨噬细胞合成更多的一氧化氮合酶,诱导神经元凋亡;(3)CysC 对脑血管壁存在直接损伤作用^[7]。另外,本研究发现,脑梗死患者神经功能缺损程度与血清 Cys 水平同样密切相关。

肾功能损伤是急性脑梗死严重并发症之一,其原因可能与以下因素有关:(1)颅内压增高影响下丘脑-垂体系统,导致神经功能、体液代谢、电解质代谢紊乱,严重时引起肾功能衰竭。(2)急性梗死患者常合并动脉粥样硬化,其中肾细动脉硬化使肾小球发生玻璃样变性、纤维化,出现肾功能损伤。(3)甘露醇治疗可能影响患者肾功能。甘露醇可影响血脑屏障的功能,增加脑组织水肿,加重病情。大剂量甘露醇进入肾小管后,可能导致渗透性肾病^[8]。因此,在治疗时应积极监测患者肾功能的变化。本研究结果显示,CysC 在监测患者甘露醇治疗期间患者肾功能变化的敏感性方面优于 Cr、BUN。500 mL/d 与 375 mL/d 20%甘露醇治疗对患者肾功能的影响无明显差异,且随着治疗的延续,对患者肾功能的影响明显增大。本研究不足之处在于仅通过血清 CysC 水平间接判断急性脑梗死患者肾功能的变化,缺少直观证据以证实肾功能或肾血管的微小变化,这有待进一步研究。

综上所述,CysC 不仅可用于肾功能监测,还可用于评价脑梗死患者病情严重程度;在反映甘露醇治疗对脑梗死患者肾功能影响方面优于 Cr、BUN,值得临床应用。

参考文献

[1] Charidimou A, Kakar P, Fox Z, et al. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and (下转第 2080 页)

胎、血红蛋白 H 病、重型 β-地贫胎儿的高风险夫妇检出率及上述 3 种严重地贫导致的出生缺陷发生率,见表 2。

表 1 佛山市育龄人群中生育严重地贫儿的高风险夫妇检出率[n(%)]

夫妇双方基因结果	双方表型阳性夫妇 (348 对)	总体情况 (17 522 对)
双方不携带有同型地贫基因	216(62.07)	17350(99.01)
双方同是-SEA*	56(16.09)	56(0.32)
一方是-α ^{3.7} 一方是-SEA**	39(11.21)	53(0.30)
一方是-α ^{4.2} 一方是-SEA**	5(1.44)	22(0.13)
一方是-α ^{3.7} /--SEA 一方是-SEA*	5(1.44)	7(0.04)
双方同是 β 地贫***	21(6.03)	26(0.15)
一方是 β 一方是 αβ 地贫***	6(1.72)	8(0.05)
合计	348(100)	17 522(100)

*:生育 Hb Bart's 水肿胎的概率为 1/4 的高风险夫妇;** :生育血红蛋白 H 病儿的概率为 1/4 的高风险夫妇;*** :生育重型 β 地贫儿的概率为 1/4 的高风险夫妇。

表 2 佛山市各临床类型严重地贫所致的出生缺陷发生率(17 522 对)

出生缺陷类型	高风险夫妇检出率(%)	发生率(1/万)*
Hb Bart's 水肿胎	0.36	9.0
血红蛋白 H 病	0.47	11.8
重型 β 地贫	0.20	5.0
合计	1.03	25.8

*:发生率由每对高风险夫妇生育严重地贫儿的概率为 1/4 而推算出的出生率。

3 讨 论

本研究首次阐明了本地区育龄人群中生育严重地贫的高风险夫妇检出率为 1.03%,生育 Hb Bart's 水肿胎、血红蛋白 H 病、重型 β-地贫 3 类严重地贫导致的出生缺陷发生率分别为 9.0/万、11.8/万、5.0/万,合计为 25.8/万,比四会市(23.1/万)^[5]和韶关市(17.0/万)^[6]报道的高。南海区户籍人口 115.4 万人,人口出生率为 10.24‰,年出生人数约为 11 800 例,如不采取有效的群体干预措施,每年预期出生的 Bart's 水肿胎、血红蛋白 H 病、重型 β 地贫患儿分别为 11、14 和 6 例,合计 31

例,涉及的高风险家庭约为 124 个。由此可见,地贫在该地区的危害较为严重。

在 3 类临床类型严重地贫导致的出生缺陷中,血红蛋白 H 病的发生率最高,该病是非致死性疾病,但大多数会严重影响患者的生存质量和/或有较严重的临床后果(如需输血治疗)^[7]。由于静止型 α-地贫一般无临床症状,血液学表型不明显,在初筛时难免漏检,因此在 HbH 病预防策略的制订要引起高度重视,可推行在夫妻一方被确诊为标准型 α-地贫时,另一方做 3 种 α-地贫缺失型基因检测的预防方案。

由于技术条件的限制,本研究没有对其他少见或罕见基因型的 α 和 β-地贫进行检测,以及由于血液学筛查方法的局限性,在初筛阴性的人群中也存在一定比例的地贫携带者,虽然这部分地贫携带者的发生率很低,对本研究的完整性造成一定的影响,但本研究获得的分子流行病学资料,足可阐明该地区育龄人群中严重地贫导致出生缺陷的危害程度,对指导该地区开展优生工作极具意义。在此基础上,深入开展以公共教育、人群筛查和产前干预为主要内容的预防计划的实施为本研究工作的延续。

参考文献

- [1] 全国血红蛋白病研究协作组. 20 省、市、自治区 60 万人血红蛋白病调查[J]. 中华医学杂志, 1983, 63(6): 382-355.
- [2] 陆国辉. 产前遗传病诊断[M]. 广州: 广东科技出版社, 2002: 368-376.
- [3] Cao A, Galancllo R, Rosatelli MC. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies [J]. Baillieres Clin Haematol, 1998, 11(2): 215-218.
- [4] Yong KN, Wadsworth D, Langlois S, et al. Thalassemia carrier screening and prenatal diagnosis among the British Columbia (Canada) population of Chinese descent[J]. 1999, 55(1): 20-25.
- [5] 谭金荣, 李文军, 马建英, 等. 四会市 α 和 β 地中海贫血的分子流行病学调查[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(7): 716-719.
- [6] 陈亚军, 贾世奇, 陈培院, 等. 广东韶关市城镇人群 α 和 β 地中海贫血的分子流行病学调查[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2005, 2(1): 40-45.
- [7] Liu TC, Chiou SS, Lin SF, et al. Molecular basis and hematological characterization of HbH disease in southeast Asia[J]. Am J Hematol, 1994, 45(4): 293-297.

(收稿日期: 2015-03-08)

(上接第 2078 页)

meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts[J]. Stroke, 2013, 44(4): 995-1001.

- [2] Song TJ, Kim J, Lee HS, et al. Distribution of cerebral microbleeds determines their association with impaired kidney function[J]. J Clin Neurol, 2014, 10(3): 222-228.
- [3] Zhang JB, Liu LF, Li ZG, et al. Associations between biomarkers of renal function with cerebral microbleeds in hypertensive patients[J]. Am J Hypertens, 2014, 12(5): 229-232.
- [4] Hojs Fabjan T, Penko M, Hojs R. Cystatin C, creatinine, estimated glomerular filtration, and long-term mortality in stroke patients [J]. Ren Fail, 2014, 36(1): 81-86.
- [5] Oh MY, Lee H, Kim JS, et al. Cystatin C, a novel indicator of renal function, reflects severity of cerebral microbleeds [J]. BMC

Neurol, 2014, 14(3): 127-140.

- [6] Holliday EG, Traylor M, Malik R, et al. Polygenic overlap between kidney function and large artery atherosclerotic stroke[J]. Stroke, 2014, 45(12): 3508-3513.
- [7] Nosaka K, Nakamura K, Kusano K, et al. Serum cystatin C as a biomarker of cardiac diastolic dysfunction in patients with cardiac disease and preserved ejection fraction[J]. Congest Heart Fail, 2013, 19(4): 35-39.
- [8] Angelidis C, Deftereos S, Giannopoulos G, et al. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease[J]. Curr Top Med Chem, 2013, 13(2): 164-179.

(收稿日期: 2015-04-08)