论著·临床研究

同型半胱氨酸与胱抑素 C 检测在急性脑梗死患者中的临床价值分析*

施雄飞[1],尧　静[1],潘博希[2],杜　娜[1],林　云[1△],杜　艳[3]

(云南省中医医院:1.检验科;2.脑病科,云南昆明 650021;3.云南省医学检验重点实验室/云南省实验诊断研究所/昆明医科大学第一附属医院检验科,云南昆明 650032)

摘　要:目的　探讨同型半胱氨酸(Hcy)与胱抑素 C(Cys C)检测在急性脑梗死患者中的临床应用价值。**方法**　选取 2018 年 1—8 月云南省中医医院脑病科收治的 60 例急性脑梗死患者为观察组,另选取 40 例健康志愿者为对照组,比较 2 组研究对象血清 Hcy 及 Cys C 水平。参照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和牛津郡社区卒中计划(OCSP)分型对观察组进行分组,比较观察组内不同分组血清 Hcy、Cys C 水平。比较给予重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗后,不同时间段及不同预后患者的 Hcy、Cys C 水平。**结果**　观察组患者血清 Hcy、Cys C 检测结果均显著高于对照组(t=17.127、4.708,均 P<0.05),观察组血清 Hcy 与 Cys C 呈明显正相关(r=0.260,P<0.01)。不同神经功能缺损者 Hcy、Cys C 比较差异有统计学意义(P<0.05),但不同脑梗死分型患者 Hcy、Cys C 检测结果差异无统计学意义(P>0.05)。比较 rt-PA 治疗不同时间段及不同预后其 Hcy、Cys C 水平,急性脑梗死治疗前>治疗后 1 d>治疗后 3 d>治疗后 7 d (P<0.05),基本治愈<显著进步<有效<无变化(P<0.05)。**结论**　血清 Hcy、Cys C 与急性脑梗死的发病及病情严重度紧密相关,可作为诊断和评估患者病情及预后的可靠依据。

关键词:急性脑梗死;　同型半胱氨酸;　胱抑素 C;　预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.22.009　　**中图法分类号:**R743,R446.1

文章编号:1673-4130(2019)22-2725-04　　**文献标识码:**A

Values on test homocysteine and cystatin C for the patients with acute cerebral infarction*

SHI Xiongfei[1],*YAO Jing*[1],*PAN Boxi*[2],*DU Na*[1],*LIN Yun*[1△],*DU Yan*[3]

(1.*Department of Clinical Laboratory*;2.*Department of Neurology*,*the Traditional Chinese Medicine Hospital of Yunnan*,*Kunming*,*Yunnan* 650021,*China*;3.*Yunnan Key Laboratory of Medical Laboratory/Yunnan Institute of Experimental Diagnosis/Department of Clinical Laboratory*,*the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University*,*Kunming*,*Yunnan* 650032,*China*)

Abstract:Objective　To explore the clinical value of homocysteine (Hcy) and cystatin C(Cys C) detection in patients with acute cerebral infarction. **Methods**　From January 2018 to August 2018,60 patients with acute cerebral infarction admitted to the Traditional Chinese Medicine Hospital of Yunnan were enrolled in the observation group,and 40 healthy volunteers were selected as the control group. The serum Hcy and Cys C of the two groups were compared. The observation groups were grouped according to the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and the Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP),and the serum Hcy and Cys C of different groups in the observation group were compared. After intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA),Hcy and Cys C of patients with different time periods and different prognosis were compared. **Results**　The results of serum Hcy and C ys C in the observation group were significantly higher than those in the control group (t=17.127,4.708,P<0.05). There was a significant positive correlation between serum Hcy and Cys C in the observation group (r=0.260,P<0.01). The difference of Hcy and Cys C in different neurologic functional brain defects were statistically significant (P<0.05),but there was no significant difference in the results of Hcy and Cys C among patients with different types of cerebral infarction (P>0.05). The levels of Hcy and Cys C in different time periods and prognosis of rt-PA treatment were compared,before treatment>1 day after treatment>3 days after treatment>7 days af-

* **基金项目:**云南省应用基础研究联合专项资金面上项目[(2017FE467(-173)]。

作者简介:施雄飞,男,主管技师,主要从事医学实验室质量与技术管理研究。　△　**通信作者**,E-mail:sichuan120@sina.com。

本文引用格式:施雄飞,尧静,潘博希,等.同型半胱氨酸与胱抑素 C 检测在急性脑梗死患者中的临床价值分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(22):2725-2728.

ter treatment ($P<0.05$), almost cure < significant improvement < effective < no change ($P<0.05$). **Conclusion** Serum Hcy and Cys C are closely related to the incidence and severity of acute cerebral infarction, which can be used as a reliable basis for diagnosis and evaluation of patients' condition and prognosis.

Key words: acute cerebral infarction; homocysteine; cystatinc; prognosis

急性脑梗死是临床发病率较高的一种脑血管病，主要因脑动脉出现粥样硬化和(或)血栓形成导致局部血管管腔狭窄甚至闭塞，影响局部脑供血而导致发病[1]。急性脑梗死起病急骤，危害程度高，针对性检测该病发病主要诱因的相关物质，成为急性脑梗死患者准确诊断、评估病情及采用正确药物治疗的关键[2]。近几年，国内外研究报道显示同型半胱氨酸(Hcy)与胱抑素 C(Cys C)与急性脑梗死的发病和病情进展有紧密联系，其中 Hcy 参与急性脑梗死血管内皮细胞损伤、血管平滑肌细胞增殖、脂质过氧化及血液黏度增高的过程[3]，而 Cys C 参与动脉粥样硬化的发生[4]。Hcy 与 Cys C 水平异常升高是诱发急性心肌梗死和促进患者病情进展的高危因素[5]。本研究即对血清 Hcy 与 Cys C 在诊断急性脑梗死、评估病情及判断预后中的应用价值进行分析，以期为急性脑梗死的临床诊治客观指标研究提供可靠依据，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　将 2018 年 1－8 月云南省中医医院脑病科收治的 60 例急性脑梗死患者纳入观察组，其中男 39 例，女 21 例，年龄 45～78 岁，平均(62.12±6.53)岁。纳入标准：符合《脑血管病手册》[6]中急性脑梗死相关诊断标准；经常规颅脑 CT 或 MRI 检查确诊；发病至入院时间<3 h，脑功能损害体征持续时间>1 h；符合静脉溶栓治疗指征；签署知情同意书。排除标准：脑外伤、脑出血、短暂性脑缺血发作、无症状性脑梗死者；合并脑部肿瘤、神经变性疾病及各类心脏疾病者，合并房颤所致的脑梗死者；有重要脏器功能衰竭或严重影响代谢的疾病者；入选前已接受其他方案救治者。将同期云南省中医医院体检中心 40 例体检健康志愿者纳入对照组，其中男 23 例，女 17 例，年龄 45～78 岁，平均(61.95±6.42)岁。2 组患者的性别、年龄比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有均衡可比性。

1.2　患者分组　参照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)[7]对神经功能缺损进行评分，NIHSS 评分≤15 分为轻度缺损，NIHSS 评分 16～30 分为中度缺损，NIHSS 评分>30 分为重度缺损。脑梗死分型参照牛津郡社区卒中计划(OCSP)分型。

1.3　方法

1.3.1　治疗方法　患者入院后即给予重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗，0.9 mg/kg(最大剂量≤90 mg)，首剂量为静脉推注 10%，时间控制在 1 min，其余剂量给予连续静脉滴注，时间控制在 60 min。治疗期间视患者病情变化给予甘露醇脱水治疗以控制脑水肿和血压。溶栓 24 h 后给予拜阿司匹林口服，300 mg/次，1 次/d，连续 10 d。

预后结果判断标准如下[8]。基本治愈：临床症状完全或基本消失，NIHSS 评分降低≥90%；显著进步：临床症状基本消失，NIHSS 评分降低≥46%；有效：临床症状明显好转，NIHSS 评分降低≥18%；无变化：症状体征无明显改善，NIHSS 评分降低<18%；恶化：症状体征加重，NIHSS 评分升高。

1.3.2　检测 Hcy 与 Cys C　抽取患者清晨空腹肘静脉血 5 mL，离心后分离血清，2 h 内检测血清 Hcy、Cys C 水平。血清 Hcy 检测采用免疫透射比浊法，试剂盒购自烟台澳斯邦生物工程有限公司；血清 Cys C 检测采用颗粒免疫透射比浊法，试剂盒购自德国罗氏诊断公司，检测仪器为贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼公司生产)。操作步骤按照试剂盒说明书进行。血清 Hcy 与 Cys C 阳性判断依据：以健康人空腹血清 Hcy 与 Cys C 水平作为正常参考值(Hcy 0.00～15.00 μmol/L，Cys C 0.60～1.03 mg/L)，高于此参考值即可判断为阳性。记录观察组与对照组血清 Hcy、Cys C 检测值，比较 2 组的 Hcy、Cys C 水平差异。比较观察组不同神经功能缺损程度及脑梗死分型血清中的 Hcy、Cys C 水平差异。分析观察组血清 Hcy、Cys C 的相关性，进一步比较观察组治疗前后 Hcy、Cys C 水平变化情况及不同预后患者 Hcy、Cys C 水平差异。

1.4　统计学处理　采用 SPSS19.0 进行统计学处理，血清 Hcy、Cys C 检测结果为计量资料，以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，Hcy 与 Cys C 水平的相关性使用 Pearson 相关分析，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　观察组与对照组血清 Hcy、Cys C 比较　观察组患者血清 Hcy、Cys C 检测结果均显著高于对照组($t=17.127$、4.708，均 $P<0.05$)，见表 1。

表 1　观察组与对照组血清 Hcy、Cys C 检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Hcy(μmol/L)	Cys C(mg/L)
观察组	60	22.17±3.11	1.66±0.33
对照组	40	10.61±2.15	0.78±0.19
t		17.127	4.708
P		0.022	0.009

2.2　观察组血清 Hcy 与 Cys C 结果相关性分析　Pearson 相关分析显示，观察组血清 Hcy 与 Cys C 呈正相关（$r=0.260$，$P<0.01$），见表 2。

表 2　观察组血清 Hcy 与Cys C 相关性分析（n，$\overline{x}\pm s$）

Hcy	Cys C		合计
	+	−	
+	29	6	35
−	12	13	25
合计	41	19	60

2.3　观察组内不同分组的 Hcy、Cys C 比较

2.3.1　观察组不同神经功能缺损患者 Hcy、Cys C 比较　不同神经功能缺损患 Hcy、Cys C 水平比较差异有统计学意义（$F=243.087$、312.188，均 $P<0.05$）。神经功能轻度缺损者血清 Hcy、Cys C 水平检测结果均显著低于中度缺损和重度缺损者（$P<0.05$）；神经功能中度缺损者血清 Hcy、Cys C 水平检测结果均显著低于重度缺损者（$P<0.05$）。见表 3。

表 3　不同神经功能缺损者 Hcy、Cys C 水平比较（$\overline{x}\pm s$）

组别	n	Hcy（μmol/L）	Cys C（mg/L）
轻度缺损	19	18.12±2.02	1.23±0.19
中度缺损	30	22.98±2.51*	1.71±0.23*
重度缺损	11	26.96±2.79*#	2.00±0.31*#

注：与轻度缺损对比，*$P<0.05$，与中度缺损对比，#$P<0.05$

2.3.2　观察组不同脑梗死分型患者 Hcy、Cys C 水平比较　观察组不同脑梗死分型患者 Hcy、Cys C 水平检测结果差异无统计意义（$P>0.05$），见表 4。

表 4　观察组不同脑梗死分型患者 Hcy、Cys C 水平比较（$\overline{x}\pm s$）

组别	n	Hcy（μmol/L）	Cys C（mg/L）
完全前循环梗死	7	24.33±3.67	1.71±0.28
部分前循环梗死	29	21.91±3.78	1.59±0.22
后循环梗死	5	23.12±3.25	1.63±0.25
腔隙性梗死	19	21.52±3.23	1.60±0.21

2.4　rt-PA 治疗不同时间段及不同预后其 Hcy、Cys C 水平比较

2.4.1　观察组治疗后 1 d、3 d、7 d Hcy、Cys C 水平比较　治疗不同时间段 Hcy、Cys C 水平比较差异有统计学意义（$F=105.422$、775.65，均 $P<0.05$）。观察组治疗后 1 d、3 d、7 d 血清 Hcy 与 Cys C 检测结果均显著低于治疗前（$P<0.05$），且随治疗时间延长血清 Hcy 与 Cys C 水平检测结果呈明显下降趋势（$P<0.05$）。见表 5。

2.4.2　观察组不同预后其 Hcy、Cys C 水平比较　观察组疗程结束时随治疗结果下降血清 Hcy 与 Cys C 水平检测结果呈明显下降趋势，不同预后 Hcy、Cys C 水平比较差异有统计学意义（$F=311.248$、577.525，P 均<0.05），见表 6。

表 5　观察组治疗不同时间段 Hcy、Cys C 比较（$\overline{x}\pm s$，$n=60$）

治疗时间	Hcy（μmol/L）	Cys C（mg/L）
治疗前	22.17±3.11	1.66±0.33
治疗后 1 d	20.65±3.63*	1.31±0.28*
治疗后 3 d	17.21±2.22*#	1.12±0.25*#
治疗后 7 d	14.02±1.13*#△	0.98±0.17*#△

注：与治疗前比较，*$P<0.05$，与治疗后 1 d 比较，#$P<0.05$，与治疗后 3 d 比较，△$P<0.05$

表 6　观察组不同预后其 Hcy、Cys C 比较（$\overline{x}\pm s$）

治疗结果	n	Hcy（μmol/L）	Cys C（mg/L）
基本治愈	14	10.77±1.14	0.86±0.17
显著进步	34	13.71±1.52*	0.98±0.22
有效	10	18.02±2.85#	1.28±0.25
无变化	2	22.05±3.88△	1.60±0.21

注：与基本治愈比较，*$P<0.05$，与显著进步比较，#$P<0.05$，与有效比较，△$P<0.05$

3　讨　论

急性脑梗死作为常见的脑血管病一直是临床关注的重点，其传统的危险因素包括年龄、肥胖、高血压、糖尿病等[1]，近几年越来越多的研究显示，血清 Hcy、Cys C 与该病的发生、进展及预后紧密相关，是脑血管疾病的重要危险因素，但二者与急性脑梗死的具体作用机制尚需进一步研究[9]。

Hcy 属反应性血管损伤氨基酸的一种，为蛋氨酸代谢的中间产物。临床研究表明，其在缺血性脑血管病中的作用机制主要有以下几点：(1)加速超氧化物与过氧化物生成，诱发血管内皮细胞损伤，增加血栓形成风险。(2)阻断内皮细胞分泌 NO，诱发血管平滑肌持续收缩，导致或加剧缺氧[10]。(3)抑制血管内皮细胞增殖与移行，抑制血管生成。(4)刺激低密度脂蛋白氧化，产生大量泡沫细胞，导致血管壁增厚，同时激活黏附因子与凝血因子活性，诱发粥样硬化斑块形成[11]。有研究者也认为，高同型半胱氨酸血症是诱发急性脑梗死的独立高危因素[12]。Cys C 则属非糖基化蛋白的一种，一般在缺血状态下被大量释放进入血液[13]。其在缺血性脑血管病中的作用机制主要有 2 点：(1)调节半胱氨酸蛋白酶活性，影响细胞外基质的产生与降解，导致细胞外基质重塑，诱发动脉硬化。(2)直接参与炎性反应，参与动脉粥样硬化斑块形成过程[14]。ZHANG 等[12]的研究也指出，动脉粥样硬化斑块的形成、稳定性与血清 Cys C 水平有紧密联系。虽然急性脑梗死患者血清 Hcy、Cys C 水平异常升高的具体机制尚未完全明确，但可以确定二者异常高水平与急性脑梗死的发生密切相关。

本研究中观察组患者血清 Hcy、Cys C 检测结果均显著高于对照组，也表明血清 Hcy、Cys C 水平异常升高可作为诊断急性脑梗死的可靠指标。另外，本研究中血清 Hcy、Cys C 检测结果：神经功能轻度缺损＜中度缺损＜重度缺损（$P<0.05$），表明随着急性脑梗死患者病情严重度的增加，血清 Hcy、Cys C 水平也随之升高，进一步证实 Hcy、Cys C 与急性脑梗死的发病及进展有紧密联系。分析急性脑梗死患者血清 Hcy 与 Cys C 水平的相关性发现，血清 Hcy 与 Cys C 呈明显正相关。分析原因主要为 Hcy 与 Cys C 均参与急性脑梗死患者动脉粥样硬化斑块的形成过程，其中 Cys C 作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂可参与 Hcy 的代谢过程，并抑制 Hcy 分解过程中的酶活性，从而使得 Hcy 积聚在血液中，同时 Cys C 还与 Hcy 共同作用引起血管损伤，二者有一定相互协同的作用[15]。

临床研究表明，不同脑梗死分型具体致病机制存在一定差异，但均与机体异常代谢存在一定联系，血清 Hcy、Cys C 均为反映体内代谢的生化指标，但目前临床上对于血清 Hcy、Cys C 与不同脑梗死分型的关系报道较少[16]。本研究中使用临床上公认的简单、可靠的 OCSP 分型标准进行急性脑梗死分型，通过比较 4 种分型患者血清 Hcy、Cys C 水平发现，不同分型患者 Hcy、Cys C 检测结果差异无统计学意义，可见通过检测血清 Hcy、Cys C 水平并不能够为急性脑梗死的分型提供很好的指示，无法作为急性脑梗死分型相关标志物。

而在评估预后方面，血清 Hcy、Cys C 检测结果为：治疗前＞治疗后 1 d＞治疗后 3 d＞治疗后 7 d（$P<0.05$）；基本治愈＜显著进步＜有效＜无变化，可见随着治疗方案的顺利开展患者 Hcy、Cys C 水平异常升高情况得到抑制，血清 Hcy、Cys C 水平逐渐下降，且预后效果越好者血清 Hcy、Cys C 下降越明显。提示血清 Hcy、Cys C 可作为评估患者预后的重要参考指标。

4　结　　论

综上所述，血清 Hcy、Cys C 与急性脑梗死的发病及病情严重度紧密相关，可作为诊断和评估患者病情及预后的可靠依据。

参考文献

[1] 笪正，翟正平，闫福岭. 急性脑梗死进展发生的相关危险因素分析[J]. 中国脑血管病杂志，2014，11(11)：569-575.

[2] 陈聪，徐运. 急性脑梗死溶栓治疗新进展[J]. 内科急危重症杂志，2013，19(2)：65-68.

[3] HU H，WANG C，JIN Y，et al. Alpha-lipoic acid defends homoeysteine-induced endoplasmic reticulum and oxidative stress in HAECs[J]. Biomed Pharmacoth，2016，(80)：63-72.

[4] 肖雅娟，冯利东，宁海波，等. 血尿酸、胱抑素 C 与急性脑梗死病人病情严重程度和近期预后的相关性分析[J]. 内蒙古医科大学学报，2017，39(3)：257-260.

[5] 陈涛，王一萍，王应良，等. 血浆胱抑素 C、同型半胱氨酸、D-二聚体及超敏 C 反应蛋白检测在急性脑梗死诊治中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志，2013，34(23)：3168-3169.

[6] HAROLD P，ADAMS J R. 脑血管病手册[M]. 樊东升，译. 北京：科学出版社，2009：169-201.

[7] LEE C F，VENKETASUBRAMANIAN N，WONG K S，et al. Comparison between the original and shortened versions of the National institutes of health stroke scale in ischemic stroke patients of intermediate severity[J]. Stroke，2016，47(1)：236-239.

[8] AISINA R，MUKHAMETOVA L，VARFOLOMEYEV S. Synergistic fibrinolysis：The combined effects of tissue plasminogen activator and recombinant staphylokinase in vitro[J]. Biochim Biophys Acta，2016，1860(4)：629-635.

[9] 张蓉. 急性脑梗死患者血浆胱抑素 C、同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2014，22(10)：28-30.

[10] 张丰明，柯先金，蔡志荣，等. 急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平与常见危险因素相关性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2016，36(5)：597-600.

[11] 胡玉婷，朱本亮，魏秀娥，等. 同型半胱氨酸、血尿酸水平与不同分型急性脑梗死的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病，2012，19(4)：207-210.

[12] ZHANG J B，JYU X H，WANG J，et al. Serum cystatin C and cerebral microbleeds in patients with acute cerebral stroke[J]. J Clin Neurosci，2014，21(2)：268-273.

[13] 张填，王埮. 血清胱抑素 C 与急性脑梗死发病及近期预后的相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志，2013，30(10)：935-936.

[14] 冯敏，焦贤春，沈龙山. 急性脑梗死患者血清胱抑素 C 与同型半胱氨酸及颈动脉内膜中层厚度的相关性探讨[J]. 疑难病杂志，2014，13(8)：793-795.

[15] 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(26)：3057-3061.

[16] 周明锴，程倚萌. 急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸与胱抑素 C 水平相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志，2013，16(5)：24-25.

（收稿日期：2019-03-06　修回日期：2019-05-18）