

脑梗死患者血清 Cat S 及 Cys C 水平与颈动脉狭窄程度的相关性

韩新生, 张洪阳, 韩苗, 张蕴, 徐建可, 许予明

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(编号:201303204)

作者单位: 475000 河南,开封市中心医院神经内科(韩新生,张洪阳,韩苗,张蕴,徐建可); 450052 河南,郑州大学第一附属医院神经内科(许予明)

作者简介: 韩新生(1975-),男,医学博士,主任医师,研究方向:脑血管疾病的诊治。E-mail:hansong2008@126.com

通讯作者: 许予明(1962-),男,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:神经病学研究及脑血管疾病的诊治。E-mail:hansong2008@126.com

[摘要] **目的** 探讨脑梗死患者血清组织蛋白酶 S(Cat S)及胱抑素 C(Cys C)水平与颈动脉狭窄程度的相关性。**方法** 将 336 例动脉粥样硬化性脑梗死患者,依据颈部血管超声测定结果,分为轻度狭窄、中度狭窄和重度狭窄 3 组。同期 114 例健康体检者为对照组。所有入组者第 2 天和第 14 天均空腹采血检测血清 Cat S 及 Cys C。**结果** 轻度狭窄组、中度狭窄组及重度狭窄组与正常组比较,血清 Cat S、Cys C 水平及两者的比值 Cat S/Cys C 均有显著差异($P < 0.05$);血管狭窄程度越重,Cat S 及 Cat S/Cys C 增高越明显、Cys C 降低越明显,差异均有统计学意义($P < 0.01$),经 Spearman 相关分析,血管狭窄程度与血清 Cat S 水平呈正相关($r = 0.475, P < 0.05$);第 14 天时,各组血清 Cat S 及 Cat S/Cys C 均较入院时降低,而 Cys C 较入院时增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 脑梗死患者血清 Cat S 与颈动脉狭窄程度呈正相关,Cys C 与颈动脉狭窄程度呈负相关,Cat S/Cys C 比值变化更明显,是颈动脉狭窄程度及脑梗死发生的预测指标。

[关键词] 组织蛋白酶 S; 胱抑素 C; 血管狭窄; 脑梗死

[中图分类号] R 743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)09-0855-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.09.02

The relationship between cathepsin S/cystatin C and the stenosis degree of carotid artery in cerebral infarction patients HAN Xin-sheng, ZHANG Hong-yang, HAN Miao, et al. Department of Neurology, Kaifeng Central Hospital, Henan 475000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between cathepsin S(Cat S)/cystatin C(Cys C) and the stenosis degree of carotid artery in cerebral infarction patients. **Methods** 336 patients with atherosclerosis cerebral infarction were recruited and were divided into mild stenosis, moderate stenosis and severe stenosis groups according to different stenosis intensities. During the same period, 114 healthy examinees were recruited as the health controls. The bloods of all the patients and the control group were collected and the Elisa and latex-enhanced immunoturbidimetric assay methods were used to detect the serum levels of Cat S and Cys C respectively at day 1 and 14 after stroke occurrence. **Results** The levels of Cat S, Cys C and ratio of Cat S/Cys C had significant differences($P < 0.05$) between the mild stenosis group, the moderate stenosis group, the severe stenosis group and the control group. With the increase of vascular stenosis, the levels of Cat S and ratios of Cat S/Cys C were positively and Cys C was negatively correlated with the vascular stenosis severity. Spearman correlation analysis showed that the level of Cat S was positively correlated with the unstable plaque($r = 0.475, P < 0.05$). 14 days after stroke, the levels of Cat S and ratios of Cat S/Cys C in all the patients were relatively reduced and the levels of Cat C were higher compared with those 1 day after stroke($P < 0.05$). **Conclusion** In the patients with cerebral infarction, Cat S is positively correlated with the severity of vascular stenosis, and Cys C is negatively correlated with the severity of vascular stenosis. The changes of Cat S/Cys C are more significant in the patients which are the predictors for diagnosis of cerebral infarction and the severity of vascular stenosis.

[Key words] Cathepsin S; Cystatin C; Vascular stenosis; Cerebral infarction

大动脉粥样硬化性脑梗死,是国人死亡和残疾的主要卒中亚型。研究表明,血清组织蛋白酶 S(Cat S)表达水平可以预测动脉粥样硬化性心血管病的发生、发展与预后^[1]。动脉粥样硬化性病变是冠心病与大动脉粥样硬化性脑梗死的共同病理学基础^[2]。我们于 2012-10 ~ 2014-12 对开封市中心医院神经内科住院的动脉粥样硬化性脑梗死患者中进行了血清 Cat S 和胱抑素 C(Cys C)表达水平与颈动脉狭窄程度的关系的观察,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012-10 ~ 2014-12 在本院住院的 1 周内新发动脉粥样硬化性脑梗死患者 336 例,其中男 208 例,女 128 例,年龄 50 ~ 75(55.60 ± 12.35)岁,均通过头颅 CT 或 MRI 证实,并按照全国第四届脑血管病会议的诊断标准确诊为缺血性脑卒中,同时排除了心源性脑栓塞及严重心肝肾功能障碍患者。同期健康体检者 114 名为对照组,经颈部血管彩超、经颅多普勒超声或头颅 MRA 检查证实无明显血管狭窄情况,其中男 58 名,女 56 名,年龄 52 ~ 69(50.02 ± 10.32)岁。两组在年龄、性别方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 检查方法 脑梗死组患者在入院后第一个清晨及住院治疗第 14 天时行空腹肘静脉采血,使用罗氏全自动生化分析仪检测血清 Cys C,ELISA 试剂盒进行人 Cat S 酶联免疫分析检测血清 Cat S,计算 Cat S/Cys C 比值,并行颈部血管彩超。对照组在我院体检中心空腹采血检测。

1.3 斑块超声评价 采用 GE 公司生产的 LOGIQ

VID7 型二维彩超,探头频率为 10 MHz。评价颈动脉斑块性质。颈动脉斑块的定义:颈动脉内膜-中膜厚度(IMT)为管腔内膜内侧面到中膜与外膜交界面之间的垂直距离,IMT < 0.1 cm 为正常,0.1 cm ≤ IMT ≤ 0.12 cm 为内膜增厚,血管局部隆起增厚向管腔内突起 IMT > 0.12 cm 为斑块形成。血管狭窄评定标准:应用北美症状性颈动脉内膜切除试验(NASCET)狭窄分级法^[3]进行测量,测得横断面上最狭窄部位的直径(N)和远端正常血管的直径(D),然后运用公式[狭窄率 = (1 - N/D) × 100%]将狭窄程度分为①轻度狭窄(<50%);②中度狭窄(50% ~ 69%);③重度狭窄(70% ~ 100%)。根据血管超声对动脉粥样硬化性脑梗死患者的颈部血管进行评价,界定出轻度狭窄组 146 例(43.4%),中度狭窄组 127 例(37.8%)和重度狭窄组 63 例(18.8%)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用成组 t 检验,多个样本比较采用方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,采用 Spearman 对变量间相关关系进行分析, $P < 0.05$ 有差异统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般危险因素比较 脑梗死组中高血压病史、糖尿病史、冠心病史、吸烟史、低密度脂蛋白(LDL-C)、胆固醇(CHO)、甘油三酯(TG)、C 反应蛋白(CRP)值均较对照组增高,而高密度脂蛋白(HDL-C)值较对照组明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组血尿酸(BUA)值及同型半胱氨酸(HCY)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般危险因素比较 [$n, (\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	高血压病史	糖尿病史	冠心病史	吸烟史	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	CHO (mmol/L)	TG (mmol/L)	BUA ($\mu\text{mol/L}$)	HCY ($\mu\text{mol/L}$)	CRP (mmol/L)
脑梗死组	336	230	170	276	133	2.94 ± 1.04	1.14 ± 0.42	5.67 ± 1.07	2.34 ± 0.76	236.17 ± 80.11	19.18 ± 7.61	10.67 ± 5.09
对照组	114	20	14	55	40	2.01 ± 0.85	1.34 ± 0.25	4.46 ± 1.08	1.60 ± 0.83	217.43 ± 60.13	15.59 ± 5.39	4.30 ± 2.46
χ^2/t	-	8.892	1.684	2.233	2.276	0.786	4.898	0.748	3.627	5.046	2.617	30.228
P	-	0.000	0.048	0.035	0.068	0.047	0.003	0.011	0.039	0.351	0.108	0.000

2.2 脑梗死组与对照组 Cat S、Cys C 及 Cat S/Cys C 比较 脑梗死组患者血清 Cat S 及 Cat S/Cys C 均较对照组明显增高,而 Cys C 降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 脑梗死组与对照组 Cat S、Cys C 及 Cat S/Cys C 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Cat S (pg/ml)	Cys C (mg/L)	Cat S/Cys C
脑梗死组	336	63.07 ± 20.81	0.80 ± 0.11	78.83 ± 6.88
对照组	114	50.49 ± 10.54	1.07 ± 0.83	47.18 ± 3.32
t	-	-11.834	8.802	-83.722
P	-	0.031	0.008	0.002

2.3 各组 Cat S、Cys C 及 Cat S/Cys C 检测结果比较

与对照组相比,血管狭窄各亚组 Cat S、Cys C 及两者的比值差异均有统计学意义($P < 0.05$),而血管狭窄程度越重,Cat S 及 Cat S/Cys C 增高越大,而 Cys C 降低越明显,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 各组 Cat S、Cys C 及 Cat S/Cys C 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Cat S (pg/ml)	Cys C (mg/L)	Cat S/Cys C
轻度狭窄组	146	55.12 ± 10.35*	0.88 ± 0.23*	62.63 ± 2.43*
中度狭窄组	127	68.38 ± 11.35#	0.78 ± 0.26#	87.67 ± 2.71#
重度狭窄组	63	80.55 ± 8.94#▲	0.69 ± 0.15#▲	116.70 ± 1.45#▲
对照组	114	50.49 ± 10.54	1.07 ± 0.83	47.18 ± 3.32
F	-	7.242	1.184	9.885
P	-	0.010	0.035	0.001

注:与对照组相比,* $P < 0.05$,# $P < 0.01$;与轻度狭窄组比较,▲ $P < 0.01$

2.4 脑梗死患者血清 Cat S 与 Cys C 表达水平与颈动脉狭窄程度的关系 Spearman 相关分析显示,脑梗死患者颈动脉狭窄程度与血清 Cat S 表达水平呈正相关($r=0.498, P<0.05$),与血清 Cys C 表达水平呈负相关($r=-0.213, P<0.05$)。

表4 脑梗死患者血清 Cat S、Cys C 及 Cat S/Cys C 表达水平变化的关系($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Cat S (pg/ml)		Cys C (mg/L)		Cat S/Cys C	
		入院时	第14天	入院时	第14天	入院时	第14天
轻度狭窄组	146	55.12 ± 10.35	48.82 ± 5.48*	0.88 ± 0.23	1.10 ± 0.04*	62.63 ± 2.43	44.38 ± 1.05*
中度狭窄组	127	68.38 ± 11.35	52.45 ± 10.59*	0.78 ± 0.26	1.08 ± 0.18*	87.67 ± 2.71	48.93 ± 2.92#
重度狭窄组	63	80.55 ± 8.94	60.31 ± 6.83*	0.69 ± 0.15	1.02 ± 0.11*	116.70 ± 1.45	59.11 ± 2.67#
对照组	114	50.49 ± 10.54		1.07 ± 0.83		47.18 ± 3.32	
<i>F</i>	-	7.242	5.325	1.184	1.221	9.885	8.562
<i>P</i>	-	0.027	0.012	0.031	0.043	0.011	0.012

注:与本组入院时相比,* $P<0.05$,# $P<0.01$

3 讨论

3.1 基础研究证实,在血管发生动脉粥样硬化斑块的部位会高表达一些组织蛋白酶及其内源性抑制物,血清 Cys C 是 Cat S 的抑制因子,二者的动态平衡在一定程度上参与了动脉粥样硬化形成的病理学过程^[4],如基质重塑。目前,血清 Cat S/Cys C 平衡调节系统是学者们关注的热点^[5],脂质沉着、内膜增生、血栓形成、基质重塑等都与心血管疾病的发生和转归有关,而这些病理改变过程都离不开 Cat S/Cys C 动态平衡调节系统的作用^[6,7]。但是,关于脑梗死患者血清 Cat S、Cys C 水平及二者的比值与血管狭窄程度的关系,国内鲜有报道。

3.2 本研究发现,动脉粥样硬化性脑梗死患者的血清 Cat S 水平及其与 Cys C 的比值均较对照组明显增高,而 Cat S/Cys C 比值增高更加明显,差异有统计学意义,说明血清 Cat S 参与了动脉粥样硬化性脑梗死的发生,而其与内源性抑制物 Cys C 的调节失衡意义更大。进一步分析血清 Cat S 与不同亚组颈动脉狭窄的关系,发现脑梗死患者的血清 Cat S 水平及 Cat S/Cys C 比值随着血管狭窄程度的增加而增加,两者的变化趋势一致,呈正相关,提示血清 Cat S 水平可能是血管狭窄的危险因素,可以反映颈动脉狭窄程度的变化。

3.3 国内谭庆玲^[8]的研究也发现血清 Cat S 水平与脑梗死患者颈动脉的内中膜厚度呈明显相关,并推测血清 Cat S 是脑梗死患者预后的重要指标,但该研究未涉及血清 Cat S 的内源性抑制剂 Cys C 及两者动态调节的关系。本研究发现,脑梗死组患者

2.5 脑梗死患者血清 Cat S、Cys C 及 Cat S/Cys C 表达水平变化比较 住院治疗第14天时,随着病情的好转,脑梗死患者血清 Cat S 及 Cat S/Cys C 均较入院时降低,而 Cys C 较入院时增高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

入院时血清 Cys C 水平较对照组降低,入院14d时血清 Cys C 水平逐渐升高,二者 Cat S/Cys C 比值变化更加显著,且在不同狭窄亚组中均呈这种变化趋势。说明血清 Cys C 可能是动脉粥样硬化性脑梗死的保护因素,血清 Cys C 表达上调,增强对 Cat S 的抑制作用,稳定斑块、减轻对脑血管的损伤,促进患者恢复。郭夏青等^[9]研究也证实血清 Cys C 可能为缺血性脑血管病的保护性因素。但目前国内外研究学者对于血清 Cys C 在脑血管病发病过程中的具体作用机制尚存在分歧^[10~13]。

综上所述,脑梗死患者血清 Cat S、Cys C 水平及两者的比值(Cat S/Cys C)与颈动脉狭窄及其程度存在相关性。将血清 Cat S、Cys C 及二者比值作为脑梗死发生和血管狭窄程度变化的预警指标,对其进行动态监测,可能成为一种简单、方便、快捷的方法,值得进一步扩大样本,深入研究。

参考文献

- Jobs E, Ingelsson E, Risérus U, et al. Association between serum cathepsin S and mortality in older adults [J]. JAMA, 2011, 306 (10): 1113-1121.
- 杨文慧, 杨莉, 何燕, 等. 外周动脉粥样硬化与冠状动脉病变 Gensini 评分的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35 (9): 2391-2393.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis [J]. N Engl J Med, 1991, 325 (7): 445-453.
- Ghys LF, Paeppe D, Duchateau L, et al. Biological validation of feline

serum cystatin C; the effect of breed, age and sex and establishment of a reference interval[J]. *Vet J*, 2015, 204(2):168-173.

5 李璐, 王志荣. 冠心病患者血清组织蛋白酶 S 浓度变化及临床意义[J]. *中国农村卫生*, 2015, 12(22):50.

6 孔德燕, 任丁. 组织蛋白酶 S 和胱抑素 C 在脑血管支架术后再狭窄形成过程中的作用[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(3):392-394.

7 黄新根, 曾芳兰, 吴梅香. 冠心病患者血清同型半胱氨酸胱抑素 C N-末端脑利钠肽前体水平变化及临床意义[J]. *中国临床新医学*, 2014, 7(9):838-841.

8 谭庆玲. 组织蛋白酶 S 与脑梗死患者颈动脉内膜中膜厚度的关系及临床意义[J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2011, 28(4):14-16.

9 郭夏青, 卢宏. 血清组织蛋白酶 K、胱抑素 C 水平与缺血性脑血管病患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. *郑州大学学报*

(医学版), 2013, 48(2):269-271.

10 吕璘琳, 韩青, 孙芹敏. 脑卒中患者血清同型半胱氨酸和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平变化及临床意义探讨[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(21):4000-4003.

11 Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(20):2049-2060.

12 Seliger SL, Longstreth WT Jr, Katz R, et al. Cystatin C and subclinical brain infarction[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(12):3721-3727.

13 李京华, 李江, 曹宁, 等. 急性脑梗死患者血同型半胱氨酸及胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平变化及意义[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2008, 15(4):282-284.

[收稿日期 2018-03-20][本文编辑 刘京虹]

课题研究 · 论著

原发性三叉神经痛患者并发焦虑抑郁的调查研究

房建忠*, 廖声潮, 邵长江, 莫凯, 龙飞, 邝泓, 秦坤明

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2016283)

作者单位: 530007 南宁, 广西医科大学第二附属医院神经外科

作者简介: 房建忠(1988-), 男, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 功能神经外科疾病的诊治。E-mail: 850392734@qq.com

通讯作者: 廖声潮(1968-), 男, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 颅底显微及功能神经外科疾病的诊治。E-mail: liaoshengchao127@163.com

[摘要] **目的** 调查原发性三叉神经痛患者伴发焦虑抑郁情况, 并分析相关的影响因素。**方法** 收集 168 例诊断为原发性三叉神经痛患者的人口学资料, 应用视觉模拟量表(VAS)进行疼痛评分, 采用 Zung 抑郁自评量表(SDS)及 Zung 焦虑自评量表(SAS)分别进行抑郁、焦虑评分, 并对评分结果及相关影响因素进行分析。**结果** 168 例原发性三叉神经痛患者中存在抑郁症状 47 例(28.0%), 焦虑症状 40 例(23.8%), 同时有抑郁焦虑症状 22 例(13.1%)。疼痛评分 7 分以上患者伴发焦虑症状的发病率明显高于疼痛评分 7 分以下患者; 接受一种治疗方式患者伴发焦虑症状的发病率明显低于接受两种及两种以上治疗方式患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。疼痛评分 7 分以上患者伴发抑郁症状的发病率明显高于疼痛评分 7 分以下患者; 疼痛位于右侧者抑郁明显高于左侧者; 病程在 5 年以上患者伴发抑郁症状的发病率明显高于病程在 5 年以下患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 原发性三叉神经痛患者伴发较高比例的焦虑和抑郁。焦虑与疼痛程度及接受治疗方式的种类等因素有关, 抑郁与疼痛程度、疼痛左右侧及疼痛病程等因素有关。

[关键词] 原发性三叉神经痛; 焦虑; 抑郁; 视觉模拟量表

[中图分类号] R 745 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)09-0858-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.09.03

Clinical study on anxiety and depression in patients with primary trigeminal neuralgia FANG Jian-zhong, LI-AO Sheng-chao, SHAO Chang-jiang, et al. Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China

* 现在山西省晋中市第一人民医院神经外科工作