

胱抑素 C 对脑卒中高危人群心血管事件的预测价值

郭建伟 宁 瑶 刘海龙 夏 骏 周永列

摘 要 **目的** 在脑卒中高危人群中,探讨血清胱抑素 C(cystatin C,Cys C)对心血管事件的早期预测价值。**方法** 2013 年 4 月从杭州市朝晖街道筛查出脑卒中高危人群 677 例,收集其血清 Cys C 及其他临床资料。根据血清 Cys C 水平,将入选者分为 4 组:Q1(Cys C < 0.830mg/L)、Q2(0.830mg/L ≤ Cys C < 0.940mg/L)、Q3(0.940mg/L ≤ Cys C ≤ 1.060mg/L)和 Q4(Cys C > 1.060mg/L)。并在随后两年观察其是否发生不良心血管事件,通过单因素分析和 Logistic 多因素回归分析对不良心血管事件危险因素进行统计学分析。**结果** 42 例(发生率 6.2%)发生不良心血管事件。与无不良心血管事件组比较,发生不良心血管事件组血清 Cys C、年龄和心脏病史比例明显升高($P < 0.05$),与 Q1 组比较,Q4 组发生不良心血管事件的比例明显升高($P < 0.05$)。Logistic 多因素回归分析,结果显示血清 Cys C、心脏病史、脑卒中家族史是发生不良心血管事件独立危险因素。与 Q1 组比较,Q4 组发生不良心血管事件是 Q1 组的 5.143 倍(OR = 5.143,95% CI:1.831 ~ 14.444, $P = 0.002$)。结论 血清 CysC 水平是早期判断脑卒中高危人群发生不良心血管事件的独立预测因子。

关键词 脑卒中 高危人群 胱抑素 C 心血管事件

中图分类号 R743.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.03.017

Predictive Value of Cystatin C on Cardiovascular Events in High Risk Population of Stroke. Guo Jianwei,Ning Yao,Liu Hailong,et al. Wenzhou Medical University,Zhejiang 325000,China

Abstract Objective To investigate the early predictive value of serum cystatin C (Cys C) on cardiovascular events in high-risk population of stroke. **Methods** Six hundred and seventy-seven cases of patients with high risk of stroke from Zhaohui Street of Hangzhou city were screened in April 2013. The serum Cys C and other clinical data were collected. According to the serum Cys C level, patients were divided into four groups: group Q1 (Cys C < 0.830mg/L), group Q2 (0.830mg/L ≤ Cys C < 0.940mg/L), group Q3 (0.940mg/L ≤ Cys C ≤ 1.060mg/L) and group Q4 (Cys C > 1.060mg/L). Followed up for two years, single factor analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the risk factors of adverse cardiovascular events. **Results** Forty-two cases (6.2%) patients occurred adverse cardiovascular events. The levels of serum Cys C, age and the rates of history of heart disease in adverse cardiovascular events group were significantly higher than those in no adverse cardiovascular events group ($P < 0.05$). The incidences of adverse cardiovascular events in Q4 were significantly higher than those in Q1 ($P < 0.05$). Logistic multivariate regression revealed that serum Cys C level, history of heart disease, family history of stroke remained the independent risk factors of adverse cardiovascular events. The relative risk of adverse cardiovascular events in Q4 was 5.143 times (OR = 5.143, 95% CI:1.831 - 14.444, $P = 0.002$) higher than Q1. **Conclusion** Serum Cys C level is an independent predictor of early occurrence of adverse cardiovascular events in patients with high risk of stroke.

Key words Stroke; High-risk population; Cystatin C; Cardiovascular events

心血管病包括脑血管、外周动脉和冠状动脉疾病,其发生率和病死率在我国呈逐年上升趋势。2014 年我国城市的心血管病病死率为 261.99/10 万,农村的心血管病病死率为 295.63/10 万,心血管病病死率位居疾病死亡构成的首位,高于肿瘤和其他疾病^[1]。

心血管病已经成为我国最为严峻的公共卫生问题之一。近年研究提示胱抑素 C(cystatin C,Cys C)的表达失衡与动脉粥样硬化及心血管病发生和发展密切相关^[2-5]。本研究通过观察脑卒中高危人群体内血清 Cys C 的水平,分析其表达与心血管事件的相关关系,为早期预测脑卒中高危人群发生不良心血管事件提供依据。

资料与方法

1. 研究对象:依托浙江省人民医院作为国家卫生和计划生育委员会脑卒中筛查与防控基地,2013

基金项目:浙江省医药卫生平台重点项目(2013ZDA005)

作者单位:325000 温州医科大学(郭建伟、周永列);314000 嘉兴市第二医院检验科(郭建伟、宁瑶、刘海龙);310014 杭州,浙江省人民医院检验中心(夏骏、周永列)

通讯作者:周永列,电子信箱:lab_zyl@126.com

年4月从杭州市朝晖街道15903例40岁以上居民信息中筛查脑卒中高危患者,该项筛查已得到医院伦理审查委员会批准,所有筛查人员均已签署知情同意书。根据《脑卒中筛查与防治技术规范》,符合以下高危因素 ≥ 3 个者,即为脑卒中高危人群^[6]:①血脂异常:总胆固醇(TC) $\geq 6.22\text{mmol/L}$,或甘油三酯(TG) $\geq 2.26\text{mmol/L}$,或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) $< 1.04\text{mmol/L}$,或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) $\geq 4.14\text{mmol/L}$;②高血压:正在服用降压药物或收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$)和(或)舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$;③糖尿病:正在服用降糖药物或空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ 和(或)餐后2h血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$;④心房颤动和(或)心瓣膜病等心脏病;⑤运动缺乏:锻炼次数 < 3 次/周且 < 30 分钟/次;⑥吸烟:吸烟 ≥ 1 支/日且 > 1 年者;⑦肥胖或明显超重:体重指数(BMI) $\geq 26\text{kg/m}^2$;⑧有脑卒中家族史。排除标准:严重肝肾疾病、肿瘤、精神疾病和全身性免疫疾病者;在两年的随访周期内,失访或资料不完整者。最后有677例脑卒中高危患者纳入本研究。

2. 研究方法:(1)临床资料采集:采用问卷调查方式收集入选者的一般临床资料,包括脑卒中危险因素、性别、年龄、家族遗传史。测量血压、身高、体重。所有的医生和研究调查员均经过统一的培训,对入选者进行问卷调查。(2)生化指标和胱抑素C测定:所有入选者空腹12h后于清晨静脉采血3ml,静置约15min待血浆析出后,3500r/min离心10min分离血清,使用日本Olympus光学株式会社生产的AU5400系列全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度胆固醇(HDL)、低密度胆固醇(LDL)、同型半胱氨酸(HCY)。血清胱抑素C采用免疫比浊法,试剂盒由北京利德曼生化股份有限公司提供,按试剂盒说明进行操作。按Westgard质控规则,每天用双水平质控血清进行严格的室内质控。根据血清Cys C的水平,将入选者分为4组:Q1(Cys C $< 0.830\text{mg/L}$)、Q2($0.830\text{mg/L} \leq \text{Cys C} < 0.940\text{mg/L}$)、Q3($0.940\text{mg/L} \leq \text{Cys C} \leq 1.060\text{mg/L}$)、Q4(Cys C $> 1.060\text{mg/L}$)。(3)颈动脉超声检查:对入选者颈部血管超声检查采用西门子S2000多普勒彩色超声诊断仪,探头9L4,频率(4.0~9.0)MHz。由经过规范化培训主治医师及以上职称专科超声医师操作,观察颈动脉血管壁有无斑块。颈动脉粥样硬化斑块诊断标准定义为:颈动脉内中膜厚度(intima-media

thickness, IMT) $\geq 1.5\text{mm}$ 或颈动脉管腔内中膜局部增厚隆起突向管腔称为斑块^[7]。分为无斑块组和斑块组。(4)随访:2013年4月后的两年,对所有入选者进行电话或门诊随访。随访内容为是否发生不良心血管事件。不良心血管事件定义为因心脏病或脑卒中死亡、非致死性心肌梗死、冠心病、脑卒中、短暂性脑缺血发作入院。分为无不良心血管事件组和发生不良心血管事件组。

3. 统计学方法:采用SPSS 20.0统计学软件对数据进行分析,计数资料采用百分率表示,组间比较用 χ^2 检验,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距)表示,正态分布计量资料组间比较用 t 检验,非正态分布的计量资料组间比较用秩和检验,并行Logistic多因素回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 随访结果:成功随访677例脑卒中高危患者,平均年龄为 68.03 ± 8.34 岁。共有42例(6.2%)脑卒中高危患者发生不良心血管事件,6例死亡,其中心源性死亡3例,脑卒中死亡3例,36例住院,其中心源性住院12例,脑卒中或短暂性脑缺血发作住院24例。

2. 不良心血管事件临床资料比较:与无不良心血管事件组比较,发生不良心血管事件组血清Cys C水平升高($1.10 \pm 0.27\text{mg/L}$ vs $0.97 \pm 0.25\text{mg/L}$, $P = 0.001$);年龄和心脏病史比例也明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。颈动脉斑块组与无斑块组相比不良心血管事件的发生率有升高(6.9% vs 5.0%),但差异无统计学意义($P = 0.315$)。其他指标差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

3. Cys C四分位与不良心血管事件发生率:随着Cys C水平的升高发生不良心血管事件的比例逐步升高,其中Q4组(11.3%)与Q1组(3.0%)比较,发生率显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);而Q2组和Q3组与Q1组比较,发生率逐步升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

4. 不良心血管事件危险因素Logistic多因素回归分析:将是否发生不良心血管事件作为因变量,将血清Cys C四分位(Q1、Q2、Q3、Q4)、性别、年龄、心脏病史、脑卒中家族史和HCY作为协变量,用向前LR法进行二元Logistic多因素回归分析,结果显示血清Cys C、心脏病史、脑卒中家族史是发生心血管事件独立危险因素。①与Q1组比较,血清Cys C最高的Q4

表 1 不良心血管事件临床资料比较

参数	无不良心血管事件组	发生不良心血管事件组	统计量	<i>P</i>
<i>n</i>	635	42		
年龄(岁)	67.86±8.27	70.64±8.99	4.408	0.036
男性[<i>n</i> (%)]	269(42.4)	14(33.3)	1.320	0.251
危险因素				
体重指数(kg/m ²)	25.00±3.63	24.72±3.36	0.228	0.633
收缩压(mmHg)	138.0(129~149)	139.5(131.5~148)	-0.905	0.366*
舒张压(mmHg)	81.74±10.65	82.74±12.21	0.342	0.559
心脏病史[<i>n</i> (%)]	124(19.5)	15(35.7)	6.326	0.012
糖尿病史[<i>n</i> (%)]	264(41.6)	15(35.7)	0.558	0.455
高血压史[<i>n</i> (%)]	583(91.8)	38(90.5)	0.093	0.761
血脂异常[<i>n</i> (%)]	410(64.6)	24(57.1)	0.944	0.331
脑卒中家族史[<i>n</i> (%)]	162(25.5)	16(38.1)	3.219	0.073
生化指标				
TC(mmol/L)	5.44±1.17	5.35±0.99	0.244	0.622
LDL(mmol/L)	3.12±0.9	3.11±0.89	0.004	0.949
HDL(mmol/L)	1.21(1.04~1.46)	1.22(1.05~1.45)	-0.127	0.899*
TG(mmol/L)	1.74(1.26~2.5)	1.85(1.23~2.3)	-0.382	0.702*
HCY(μmol/L)	12.3(10.4~14.8)	13.7(10.3~19.93)	-1.603	0.109*
CYSC(mg/L)	0.97±0.25	1.10±0.27	10.414	0.001
颈动脉斑块[<i>n</i> (%)]				
无斑块组	246(95.0)	13(5.0)	1.011	0.315
斑块组	389(93.1)	29(6.9)		

* 为非参数检验结果;1 mmHg=0.133 kPa

表 2 Cys C 四分位与不良心血管事件发生率[*n*(%)]

组别	无不良心血管事件组	发生不良心血管事件组	χ^2	<i>P</i>
Q1	159(97.0)	5(3.0)	10.983	0.012
Q2	157(95.2)	8(4.8)		
Q3	170(94.4)	10(5.6)		
Q4	149(88.7)	19(11.3)*		

与 Q1 组比较,**P*<0.05

组发生不良心血管事件是 Q1 组的 5.143 倍(OR=5.143,95%CI:1.831~14.444,*P*=0.002);②有心脏病史组和脑卒中家族史组发生不良心血管事件是对应无相关疾病组的 2.560 倍(OR=2.560,95%CI:1.296~5.056,*P*=0.007)和 2.049 倍(OR=2.049,95%CI:1.044~4.023,*P*=0.037,表 3)。

表 3 预测不良心血管事件危险因素 Logistic 多因素回归分析

组别	B	SE	Walds	<i>P</i>	OR	95% CI
心脏病史	0.940	0.347	7.325	0.007	2.560	1.296~5.056
脑卒中家族史	0.717	0.344	4.342	0.037	2.049	1.044~4.023
Q1	-	-	12.946	0.005	-	-
Q2	0.616	0.587	1.101	0.294	1.852	0.586~5.857
Q3	0.670	0.566	1.403	0.236	1.955	0.645~5.928
Q4	1.638	0.527	9.659	0.002	5.143	1.831~14.444

讨 论

胱抑素 C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,主要的生理功能是参与蛋白水解的调控,调节基质金属蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶的活性,与其他炎性因子共同参与细胞外基质降解和血管壁重构等^[8,9]。近年来研究发现,血清 Cys C 与心血管事件密切相关。经多因素调整后,Shlipak 等^[10]发现,心血管病死亡、心肌

梗死和脑卒中的风险增高与高水平的血清 Cys C 显著相关。王俊等^[11]对 316 例肾功能正常的冠心病患者研究提示,血清 Cys C 水平在冠心病患者中升高,且与冠状动脉病变程度呈正相关。Yang 等^[12]对 601 例首次脑卒中患者研究表明,血清 Cys C 与急性缺血性脑卒中相关,是一个独立的预测指标。而在脑卒中高危人群中,血清 Cys C 水平与心血管事件的相关性

研究较少,相关性并不明确。

本研究中发生不良心血管事件组的血清 Cys C 水平较对照组显著升高 ($P = 0.001$),且随着 Cys C 水平的升高不良心血管事件的发生率逐步升高,与 Q1 组相比 Q4 组发生不良心血管事件的比例增高 (11.3% vs 3.0%, $P < 0.05$)。表明在脑卒中高危人群中,血清 Cys C 水平的升高与未来两年内发生不良心血管事件密切相关。经过 Logistic 多因素回归分析,血清 Cys C 四分位 Q4 组与 Q1 组相比,发生不良心血管事件的风险上升 5.143 倍 ($OR = 5.143, 95\% CI: 1.831 \sim 14.444, P = 0.002$),因此血清 Cys C 的水平越高提示发生不良心血管事件的风险也越高。在调整了性别、年龄、心脏病史、脑卒中家族史和 HCY 后,血清 Cys C 依然是不良心血管事件发生的独立预测因素。血清 Cys C 水平升高的机制可能为心血管病的病理基础主要为动脉粥样硬化,在动脉粥样硬化进程中,相关的炎症因子刺激机体产生组织蛋白酶,引起血管壁损伤,为了抑制组织蛋白酶的活性, Cys C 的表达上调,导致血清 Cys C 的水平升高^[13]。

颈动脉粥样硬化是动脉血管壁慢性炎症性疾病,可作为反应全身动脉粥样硬化的窗口,是冠心病及缺血性脑血管病的危险因素^[14,15]。斑块的形成是动脉粥样硬化显著特征。Rosvall 等^[16]对瑞典 5163 例中年人进行随访,中位随访时间为 7 年,发现颈动脉 IMT 和颈动脉斑块与冠状动脉事件密切相关。郭咏娣等^[17]研究表明脑卒中风险随着颈动脉斑块数目增多而增高。而本研究中,颈动脉斑块组与无斑块组相比不良心血管事件的发生率有升高,但差异无统计学意义。可能由于动脉粥样硬化是一个慢性病变过程,而本研究随访时间短的缘故。颈动脉斑块不能早期预测未来两年的不良心血管事件的发生。

综上所述,在脑卒中高危人群中,经多因素调整后,血清 Cys C 依然是早期预测不良心血管事件的独立危险因素。对于高水平血清 Cys C 的脑卒中高危人群应加强随访,尽早进行干预,以降低或避免不良心血管事件发生;同时,为血清 Cys C 可作为脑卒中高危人群一个新的初筛标志物提供了依据。

参考文献

- 1 隋辉,陈伟伟,王文.《中国心血管病报告 2015》要点解读[J]. 中国心血管杂志,2016,21(4):259-261
- 2 Gijssberts CM, Gohar A, Ellenbroek GH, *et al.* Severity of stable coro-

nary artery disease and its biomarkers differ between men and women undergoing angiography[J]. Atherosclerosis, 2015, 241(1):234-240

- 3 Kobayashi T, Yokokawa H, Fujibayashi K, *et al.* Association between high cystatin C levels and carotid atherosclerosis[J]. World J Cardiol, 2017, 9(2):174-181
- 4 Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk[J]. Clin Chem, 2009, 55(11):1932-1943
- 5 刘玉,刘俊,陶春明,等. 胱抑素 C 与急性冠脉综合征的相关性分析[J]. 中华全科医学, 2012, 10(2):208
- 6 国家卫生和计划生育委员会脑卒中筛查与防治工程委员会. 卒中筛查与防治技术规范[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(3):199-203
- 7 成珍珍,王建华,丁桂春. 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的超声评估和临床相关危险因素分析[J]. 中华医学超声杂志:电子版, 2013, 10(6):465-469
- 8 Kral A, Kovarnik T, Vanickova Z, *et al.* Cystatin C is associated with the extent and characteristics of coronary atherosclerosis in patients with preserved renal function[J]. Folia Biol (Praha), 2016, 62(6):225-234
- 9 Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2004, 41(5-6):467-550
- 10 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
- 11 王俊,王邦宁,王安才,等. 冠心病患者血清胱抑素 C 水平与冠状动脉病变程度相关性分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(4):475-477, 481
- 12 Yang B, Zhu J, Miao Z, *et al.* Cystatin C is an independent risk factor and therapeutic target for acute ischemic stroke[J]. Neurotox Res, 2015, 28(1):1-7
- 13 谢蒂立,程标,盛勇,等. 急性冠脉综合征患者血清胱抑素 C 与高敏 C 反应蛋白水平变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 55(47):17-19
- 14 Gregersen I, Holm S, Dahl TB, *et al.* A focus on inflammation as a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016, 14(3):391-403
- 15 Nagai Y, Matsumoto M, Metter EJ. The carotid artery as a noninvasive window for cardiovascular risk in apparently healthy individuals[J]. Ultrasound Med Biol, 2002, 28(10):1231-1238
- 16 Rosvall M, Janzon L, Berglund G, *et al.* Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness[J]. J Intern Med, 2005, 257(5):430-437
- 17 郭咏娣,武剑. 508 例脑卒中风险人群的颈动脉粥样硬化与 Framingham 卒中风险评分的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(8):863-865

(收稿日期:2017-07-03)

(修回日期:2017-07-13)