

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.31.008

缺血性脑卒中患者颈动脉斑块性质与 Cat S 及 Cys C 的相关性*

韩新生¹,孙瑞灿²,张 蕴¹,张洪阳¹,韩 苗¹,张 艳¹,刘 宁¹,杜伟伟¹,徐建可¹
(1. 河南省开封市中心医院神经内科 475000;2. 四川大学华西公共卫生学院,成都 610000)

[摘要] **目的** 探讨缺血性脑卒中患者血清组织蛋白酶 S(Cat S)与胱抑素 C(Cys C)表达水平与颈动脉斑块性质的关系。**方法** 336 例动脉粥样硬化性脑梗死患者,根据颈部血管超声分为稳定斑块组与不稳定斑块组;同期 114 例健康体检者为对照组。所有入组者空腹采血检测血清 Cat S 及 Cys C。**结果** 两组患者血清 Cat S、Cys C 及二者的比值(Cat S/Cys C)差异均有统计学意义($P<0.05$);且脑梗死患者不稳定斑块组血清 Cat S 较稳定斑块组增高,而血清 Cys C 水平较稳定斑块组降低,血清 Cat S 分别为(75.33±15.44)、(60.13±18.54)pg/mL,血清 Cys C 分别为(0.72±0.63)、(0.92±0.54)mg/L,Cat S/Cys C 分别为 103.67±2.53、64.63±9.23,两组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);经 Spearman 相关分析,血清 Cat S 水平及 Cat S/Cys C 与缺血性脑卒中患者颈动脉不稳定斑块的存在呈明显的正相关性($r=0.498,P<0.05$; $r=0.753,P<0.01$);而血清 Cys C 水平呈负相关性($r=-0.213,P<0.05$)。**结论** 血清 Cat S/Cys C 水平与缺血性脑卒中患者颈动脉斑块性质存在一定的相关性,有可能成为预测颈动脉斑块性质的血清学指标。

[关键词] 组织蛋白酶 S;胱抑素 C;斑块;卒中
[中图法分类号] R743.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)31-4345-03

Correlation between carotid arterial plaque property with Cat S and Cys C in patients with ischemic stroke*

Han Xinsheng¹,Sun Ruican²,Zhang Yun¹,Zhang Hongyang¹,Han Miao¹,Zhang Yan¹,Liu Ning¹,Du Weiwei¹,Xu Jianke¹
(1. Department of Neurology, Kaifeng Municipal Central Hospital, Kaifeng, Henan 475000, China;
2. West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between serum cathepsin S (Cat S) and cystatin C (Cys C) expression levels with carotid arterial plaque property in the patients with ischemic stroke (IS). **Methods** A total of 336 cases of atherosclerotic cerebral infarction were divided into the stable plaque and unstable plaque group according to the carotid arterial ultrasound. Contemporaneous 114 individuals undergoing healthy physical examination served as the control group. Fasting blood was collected from all subjects entering the groups for detecting serum Cat S and Cys C. **Results** The serum Cat S and Cys C levels and Cat S/Cys C ratio (Cat S/Cys C) had statistically significant difference between the two groups ($P<0.05$), moreover the Cat S level in the unstable plaque group of the patients with cerebral infarction was increased compared with that in the stable plaque group, while serum Cys C level was decreased compared with that in the stable plaque group ($P<0.05$). The Cat S levels were (75.34±15.45)pg/mL and (60.12±18.53)pg/mL and the Cys C levels were (0.73±0.62)mg/L and (0.93±0.53)mg/L, the Cat S/Cys C ratios were (103.68±2.52) and (64.64±9.24) respectively, the difference between the two groups had statistical significance ($P<0.05$). The Spearman correlation analysis showed that the serum Cat S level and Cat S/Cys C ratio had obviously positive correlation with carotid arterial unstable plaque ($r=0.498,P<0.05$; $r=0.753,P<0.01$); while the level of serum Cys C was negatively correlated with the unstable plaque ($r=-0.213,P<0.05$). **Conclusion** Serum Cat S/Cys C level has a certain correlation with carotid arterial plaque property in ischemic stroke patients, which may become the serological indicators for predicting carotid arterial plaque.

[Key words] cathepsin S; cystatin C; plaque; ischemic stroke

Job 等^[1]研究表明:血清组织蛋白酶 S(Cat S)的水平,可以预测动脉粥样硬化性心血管病的发生、发展与预后,胱抑素 C(Cys C)是其内源性抑制剂,在体内血清 Cat S/Cys C 表达水平的动态平衡调节,可能是导致血清组织蛋白酶生理功能的基础^[2]。动脉粥样硬化病变是心血管病和脑血管病共同的病理发生基础,而能反映冠脉粥样硬化进程的血清学指标 Cat S 是否可以作为大动脉粥样硬化性脑血管病变判断的标志物值得研究。本文分析血清 Cat S、Cys C 水平与缺血性脑卒中患者颈动脉斑块性质的相关性,从而为更好地预测、干预动脉粥样硬化不稳定斑块,制订个体化治疗方案提供重要的临床理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 10 月至 2013 年 12 月在本院神经内科住院的大动脉粥样硬化性脑梗死患者 336 例(脑梗死组),其中男 208 例(62%)、女 128 例(38%),平均年龄(55.60±12.35)岁,均通过头颅 CT 或 MRI 证实,并依据全国第四届脑血管病会议的诊断标准明确诊断为缺血性脑卒中,同时排除了心源性脑栓塞及严重心、肝、肾等脏器功能障碍患者。另选本院同期健康体检者 114 例(并经颈部血管彩超、经颅多普勒超声或头颅 MRA 检查证实无明显血管狭窄情况)作为对照组,其中男 58 例(51%)、女 56 例(49%),平均年龄(50.02±10.32)岁。两组在年龄、性别上差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201303204);河南省开封市科技发展计划项目(1503073)。作者简介:韩新生(1975—),主任医师,博士,主要从事神经病学、脑血管疾病方面研究。

1.2 检查方法 脑梗死组患者在入院后第 1 个清晨空腹采血,检测血清 Cat S、Cys C,并行颈部血管彩超;对照组在体检中心空腹采血检测。全自动生化分析仪检测血清 Cys C,酶联免疫吸附试验试剂盒进行 Cat S 酶联免疫分析。

1.3 超声评价斑块 采用美国 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。关于斑块性质的定义:根据斑块所处的位置、形态和回声强弱来判断斑块的类型。斑块类型分为:(1)软斑块——回声均匀的低回声脂质型斑块;(2)钙化型硬斑块——回声强或伴斑块后声影;(3)混合斑块——回声强弱不均匀的溃疡型斑块。强回声钙化型硬斑块定义为稳定斑块,低回声软斑块和混合回声斑块定义不稳定斑块。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验析,多个样本比较采用方差分析,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。利用 Spearman 相关分析对变量间相关关系进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脑梗死组与对照组血清 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 较对照组明显增高,而 Cys C 降低,均差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 脑梗死组与对照组血清 Cat S、Cys C 比较($\bar{x} \pm s$)

检测项目	对照组(<i>n</i> =114)	脑梗死(<i>n</i> =336)	<i>P</i>	<i>t</i>
Cat S(pg/mL)	50.50±10.55	63.06±20.82	0.030	-11.835
Cys C(mg/L)	1.06±0.84	0.81±0.10	0.007	8.801
Cat S/Cys C	47.17±3.33	78.84±6.87	0.002	-83.723

2.2 脑梗死各亚组与对照组及组间比较 根据颈部血管超声对动脉粥样硬化性脑梗死患者的颈动脉斑块性质进行评价,界定出稳定斑块组 146 例(43%)和不稳定斑块组 190 例(57%)。与对照组相比,稳定斑块组和不稳定斑块组 Cat S、Cys C 及 Cat S/Cys C 均差异有统计学意义($P<0.05$)。其中不稳定斑块组 Cat S 及 Cat S/Cys C 较稳定斑块组增高,而 Cys C 较稳定斑块组降低,差异有统计学意义性($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组 Cat S、Cys C 检测结果($\bar{x} \pm s$)

检测项目	对照组 (<i>n</i> =114)	稳定斑块组 (<i>n</i> =146)	不稳定斑块组 (<i>n</i> =190)	<i>P</i>
Cat S(pg/mL)	50.48±10.55	60.13±18.54*	75.33±15.44*▲	<0.05
Cys C(mg/L)	1.08±0.82	0.92±0.54#	0.72±0.63#	<0.05
Cat S/Cys C	47.17±3.33	64.63±9.23*	103.67±2.53*▲	<0.05

*: $P<0.05$,#: $P<0.01$,与对照组相比;▲: $P<0.05$,与稳定斑块组比较

2.3 缺血性脑卒中患者血清 Cat S 与 Cys C 水平与颈动脉斑块性质的关系 Spearman 相关分析显示,血清 Cat S 水平及 Cat S/Cys C 与缺血性脑卒中患者颈动脉不稳定斑块的存在呈明显的正相关性($r=0.498, P<0.05; r=0.753, P<0.01$);而血清 Cys C 水平呈负相关性($r=-0.213, P<0.05$)。

3 讨 论

大动脉粥样硬化是中国缺血性脑卒中亚型中最重要的病

因^[3],Jander 等^[4]研究报道,国外缺血性脑卒中有 30%是颈动脉病变引起,与动脉粥样硬化斑块造成的血管管腔狭窄及斑块性质不稳定有关,且与斑块的性质关系更为密切,笔者的前期研究也证实了这一观点^[5-6]。动脉粥样硬化形成的斑块不稳定性因素与其内部成分有关,特别是纤维帽的厚度、脂质核团的面积、新生血管的数目,以及局部炎症反应的严重程度等^[7]。

本研究中,血清 Cat S 在脑梗死组患者的表达水平明显高于对照组,揭示血清 Cat S 的高表达可能与动脉粥样硬化性脑梗死的发生息息相关。Sukhova 等^[8]早期研究发现血清 Cat S 水平在动脉粥样硬化的病变部位增高,王群等^[9]研究也发现,在存在动脉粥样硬化病变的患者中,血清 Cat S 表达水平明显升高,这都与本研究结果一致。该现象可能与动脉粥样硬化斑块的性质不稳定或原位血栓形成进展密切相关,说明血清组织蛋白酶的表达增高可能提示患者存在较严重的动脉粥样硬化病变,或预示患者近期有可能发生缺血性临床事件。

一些对于血清 Cat S 与动脉粥样硬化斑块类型相关性的研究证实,Cat S 能够降解机体内的胶原及弹性蛋白,其在动脉粥样硬化的不稳定斑块区内表达增高,且与血管壁重塑及斑块稳定性密切相关^[10];血清 Cat S 的病生理机制主要是参与细胞外基质重构和动脉粥样硬化的炎症反应过程,加速动脉粥样硬化斑块的去稳定化;另外,体外研究结果显示 Cat S 还参与胆固醇代谢和巨噬细胞凋亡,加速动脉粥样硬化斑块进展^[11]。本研究也提示,脑梗死患者中与稳定斑块组比较,不稳定斑块组血清 Cat S 水平明显增高,与其他学者的研究结果一致。且本研究亦指出,血清 Cat S 水平与缺血性脑卒中患者颈动脉不稳定斑块的存在呈明显的正相关性。

目前研究表明,机体 Cat S 内源性细胞外抑制剂中 Cys C 作用最为强大,主要通过调节机体内半胱氨酸组织蛋白酶的生物活性,从而稳定细胞外基质的释放和降解的动态平衡。既往研究发现,血清 Cys C 能够反映机体的肾功能损伤程度,但目前认为血清 Cys C 与心血管疾病的病理过程也有明显相关性^[12-13]。

Noto 等^[14]的研究提示,血清 Cys C 表达水平在脑梗死患者的急性期时较健康者减少。本研究亦发现,入院时脑梗死组患者血清 Cys C 表达较对照组降低,且在不稳定斑块组血清 Cys C 下降更为明显,笔者针对血清 Cys C 表达水平与缺血性脑卒中患者颈动脉斑块类型的关系进行相关性分析,发现二者呈负相关性。国内郭夏青等^[15]研究结果也证实了这一结论,与无斑块组比较,缺血性脑血管病患者不稳定斑块组血清 Cys C 表达水平降低,且与缺血性脑血管病呈负相关性,考虑血清 Cys C 为保护性因素。

动脉粥样硬化的病生理机制较为复杂,心脑血管病的发生及预后与脂质沉着、内膜增生、炎症浸润、基质重塑等均有关。通常情况下,Cat S 的生物活性受 Cys C 的调控,并与其他细胞外蛋白酶一起参与细胞外基质重塑的生理代谢过程。Cat S 激活表达增高,或/和 Cys C 表达水平降低,产生 Cat S/Cys C 平衡失调,可导致细胞外基质代谢紊乱,从而继发机体动脉粥样硬化进展及易损斑块破裂等多种病生理过程。本研究发现,血清 Cat S/Cys C 在脑梗死患者和健康者的差异明显,且在脑梗死患者不稳定斑块组升高得更加明显,血清 Cat S/Cys C 与缺血性脑卒中患者颈动脉不稳定斑块的存在呈明显的正相关性,由此推测,血清 Cat S/Cys C 可能是动脉粥样硬化性脑梗死发生的较强预测因子。

综上所述,血清 Cat S 的高表达、Cys C 的低表达与缺血性

脑卒中的临床事件发生存在相关性。本研究认为,血清 Cat S 及组织蛋白酶内源性抑制剂 Cys C 的表达失衡,可能是动脉粥样硬化性脑梗死患者斑块不稳定的重要机制之一,血清 Cat S 表达水平上升、血清 Cys C 表达水平明显降低,特别是 Cat S/Cys C 的增高,可能预示缺血性脑卒中的发生。本研究样本量小,关于血清 Cat S、Cys C 与缺血性脑卒中的相关性尚需开展进一步的研究。

参考文献

[1] 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.

[2] Tejera-Segura B,De Vera-González AM,López-Mejías R, et al. Serum cathepsin S and cystatin C: relationship to subclinical carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol,2016,34(2):230-235.

[3] Qin X,Huo Y. H-Type hypertension,stroke and diabetes in China:opportunities for primary prevention[J]. J Diabetes,2016,8(1):38-40.

[4] Jander S,Sitzer M,Wendt A,et al. Expression of tissue factor in high-grade carotid artery stenosis: association with plaque destabilization[J]. Stroke,2001,32(4):850-854.

[5] 韩新生,钱伟军,徐建可,等. 64 层螺旋 CT 检测颈动脉斑块和狭窄与前循环缺血性脑卒中的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(4):398-400.

[6] 徐建可,钱伟军,邱刚,等. 64 排螺旋 CT 血管成像诊断前循环颅内段血管狭窄的应用价值[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,17(2):21-22.

[7] 崔豹,马露,曾源,等. 颈动脉血管重构与斑块稳定性关系的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2015,17(4):375-

378.

[8] Sukhova GK,Shi GP,Simon DI,et al. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells[J]. J Clin Invest,1998,102(3):576-583.

[9] 王群,鹿庆华,蒋卫东,等. 葛根素对球囊损伤后再狭窄过程中组织蛋白酶 S 及胱蛋白 C 表达的影响[J]. 山东大学学报(医学版),2007,45(11):1122-1126.

[10] Figueiredo JL,Aikawa M,Zheng C,et al. Selective cathepsin S inhibition attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice with chronic renal disease[J]. Am J Pathol,2015,185(4):1156-1166.

[11] De Nooijer R,Bot I,Von Der Thüsen JH,et al. Leukocyte cathepsin S is a potent regulator of both cell and matrix turnover in advanced atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2009,29(2):188-194.

[12] Huerta A,López B,Ravassa S,et al. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients:potential role of altered collagen metabolism[J]. J Hypertens,2016,34(1):130-138.

[13] 张筠婷,郑金刚,柯元南. 胱抑素 C 在心血管疾病中的应用[J]. 中日友好医院学报,2015,29(3):184-186.

[14] Noto D,Cefalu AB,Barbagallo CM,et al. Cystatin C levels are decreased in acute myocardial infarction:effect of cystatin C G73A gene polymorphism on plasma levels [J]. Int J Cardiol,2005,101(2):213-217.

[15] 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.

(收稿日期:2017-04-06 修回日期:2017-06-24)

(上接第 4344 页)

A review of homocysteine and heart failure[J]. Eur J Heart fail,2006,8(6):571-576.

[5] Tehrani DM,Seto AH. Third universal definition of myocardial infarction: update, caveats, differential diagnoses [J]. Cleve Clin J Med,2013,80(12):777-786.

[6] Kwon SW,Kim JY,Suh YJ,et al. Prognostic value of elevated homocysteine levels in Korean patients with coronary artery disease:a propensity score matched analysis [J]. Korean Circ J,2016,46(2):154-160.

[7] Hassan A,Dohi T,Miyauchi K,et al. Prognostic impact of homocysteine levels and homocysteine thiolactonase activity on long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. J Cardiol,2017,69(6):830-835.

[8] Clarke R,Bennett DA,Parish S,et al. Homocysteine and coronary heart disease:meta-analysis of, MTHFR, Case-Control Studies,avoiding publication bias[J]. Plos Med,2012,9(2):e1001177.

[9] Toole JF,Malinow MR,Chambless LE,et al. Lowering

homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke,myocardial infarction,and death;the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial[J]. Jama,2004,291(5):565-575.

[10] Lonn E,Yusuf S,Arnold MJ,et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease[J]. N Engl J Med,2006,354(15):1567-1577.

[11] Bonaa KH,Njolstad I,Ueland PM,et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med,2007,35(2):95-96.

[12] Schnyder G,Roffi M,Flammer Y,et al. Association of plasma homocysteine with restenosis after percutaneous coronary angioplasty[J]. Eur Heart J,2002,23(9):726-733.

[13] Morita H,Kurihara H,Kuwaki T,et al. Homocysteine as a risk factor for restenosis after coronary angioplasty[J]. Thromb Haemost,2000,84(1):27-31.

(收稿日期:2017-04-20 修回日期:2017-07-08)