

· 论 著 ·

急性脑梗死患者血清胱抑素 C 和 C 反应蛋白水平变化的研究

诸兴明, 陈 阳, 杜宇平, 马 莉

[摘要] **目的** 探讨急性脑梗死患者血清胱抑素 C(cystatin C, Cys-C)和 C 反应蛋白(CRP)水平对病情变化及预后判断的意义。**方法** 选择颈动脉系统进展性脑梗死 70 例为进展组,非进展性脑梗死 168 例为非进展组,分别于入院次日(第 1 天)、第 3、7 和 14 天检测血清 Cys-C 和 CRP 浓度,行颈部血管超声和经颅多普勒超声(transcranial Doppler sonography, TCD)检查,以及卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)和 Barthel 指数(Barthel index, BI)评分。**结果** 进展组患者入院时颅/颈动脉狭窄率高于非进展组(44.3% vs 29.8%, $P < 0.05$),非进展组患者血清 Cys-C 浓度在第 7、14 天下降,血清 CRP 浓度在第 3、7、14 天下降,进展组患者 Cys-C 和 CRP 浓度在第 3 天明显增加,Cys-C 浓度在第 14 天下降,CRP 浓度在第 7、14 天下降,明显高于非进展组($P < 0.01$)。进展组 NIHSS 和 BI 评分在入院后进行性增高,非进展组 NIHSS 和 BI 评分呈下降趋势($P < 0.01$)。**结论** 观察血清 Cys-C 及 CRP 浓度的变化有助于早期发现和及时处理进展性脑梗死。

[关键词] 脑梗死;胱抑素 C;C 反应蛋白;进展性

[中图分类号] R743.33 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.03.016

Alteration of the level of serum Cys-C and CRP in patients with acute cerebral infarction

ZHU Xing-ming, CHEN Yang, DU Yu-ping, MA Li. Department of Neurology, 101 Hospital of PLA, Wuxi, Jiangsu 214044, China

[Abstract] **Objective** To explore the signification of variation of serum Cys-C and CRP in patients with acute cerebral infarction in the evolution of illness and the prognosis. **Methods** 70 patients with progressive carotid system cerebral infarction were selected as progressive group, and 168 patients with non-progressive carotid system cerebral infarction were selected as non-progressive group. We respectively tested the content of serum Cys-C and serum CRP, used the carotid ultrasonography and TCD to do the examination and to evaluate the level of NIHSS and BI on the 2nd day of admission (1st day), the 3rd day, the 7th day, and the 14th day. **Results** The vascular stenosis rate in the progressive group was higher than that in the non-progressive group (44.3% vs 29.8%, $P < 0.05$). In the non-progressive group, the content of serum Cys-C descended on the 7th day and the 14th day, and the content of serum CRP descended on the 3rd day, the 7th day and the 14th day. In the progressive group, the content of serum Cys-C and serum CRP increased prominently on the 3rd day, the content of serum Cys-C decreased on the 14th day and serum CRP on the 7th day and the 14th day, which was much higher than that in non-progressive group ($P < 0.01$). The scores of NIHSS and BI were increased gradually in progressive group, while it showed a down trend in non-progressive group ($P < 0.01$). **Conclusion** It is conducive to early detect and immediate treatment to the progressive cerebral infarction with the observation of the change of serum Cys-C and serum CRP.

[Key words] cerebral infarction; cystatin C; C reactive protein; progressive

急性脑梗死发病因素复杂,目前认为最主要的因素是动脉粥样硬化。脑梗死患者死亡率和致残率很高,及时准确判断其病情的严重性对预后有重要的意义。研究发现,胱抑素 C(cystatin C, Cys-C)的表达失衡是动脉粥样硬化发生与发展的一个重要因素,可能参与了心脑血管疾病的病理过程,与神经细胞功能失调和神经元损伤有关^[1]。C 反应蛋白(CRP)是敏感的炎症标志物。本文通过研究进展性与非进展性急性脑梗死患者血清 Cys-C 和 CRP 水平变化探讨其对评估病情及预后的意义。

1 对象与方法

作者单位: 214044 江苏无锡,解放军 101 医院神经内科

1.1 对象 随机选取我科 2012 年 1 月 - 2012 年 12 月住院的颈动脉系统急性脑梗死 238 例,男 136 例,女 102 例,年龄 38 ~ 89 (63.76 ± 11.23) 岁。入选标准:符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议修订诊断标准^[2],并经头颅 CT 或 MR 扫描证实,发病 48 h 内入院。排除标准:出血性脑血管病、严重心肝肾功能异常者。

1.2 分组 根据患者住院后病情进展情况,分为进展性脑梗死组和非进展性脑梗死组。进展性脑梗死诊断标准^[3]:发病 6 h ~ 3 d 内,病情进行性加重,并符合下列条件之一:①瘫痪肢体肌力较入院时下降 2 级或以上;②卒中量表(NIHSS)增加 2 分或以上;③头颅 CT 排除梗死后出血及其他他管病变所致新发脑梗死灶。进展性脑梗死组 70 例,其中男 37 例,

女 33 例,年龄 40 ~ 89 (66.48 ± 13.53) 岁。非进展性脑梗死组 168 例,其中男 90 例,女 78 例,年龄 38 ~ 86 (65.21 ± 12.76) 岁。两组患者的年龄、性别、入院时 NIHSS 评分和 Barthel 指数 (BI) 无显著性差异 ($P > 0.05$)。

1.3 方法

1.3.1 Cys-C 和 CRP 检测 所有研究对象均于入院次日 (第 1 天)、第 3、7、14 天晨采血。采用免疫比浊法检测血清 Cys-C、CRP 浓度,试剂为宁波瑞源生物科技有限公司产品,Olympus AU2700 型全自动生化分析仪,按操作说明检测标本。

1.3.2 神经功能测定 分别于入院时和入院后第 3、7、14 天进行 NIHSS 和 BI 评分。

1.3.3 动脉狭窄测定 于入院 3 d 内进行颈部血管超声和经颅多普勒超声 (transcranial Doppler sonography, TCD) 检查。颈部血管超声采用北美症状性颈动脉内膜剥脱术实验法测量颈动脉,颈动脉狭窄率 ≥ 50% 为明显狭窄^[4]。TCD 检测大脑中动脉,平均血流速度 ≥ 120 cm/s 者为明显狭窄^[4]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 11.0 软件包进行统计分析。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,配对资料采用 t 检验。各指标不同时间点的比较采用多因素方差分析,样本率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Cys-C 和 CRP 两组患者血清 Cys-C 和 CRP 浓度在第 1 天无差异 ($P > 0.05$)。进展组患者第 3、7、14 天血清 Cys-C 和 CRP 含量显著高于非进展组 ($P < 0.01$)。进展组患者血清 Cys-C 含量第 3 天和第 7 天较第 1 天明显增加 ($P < 0.01$),第 14 天下

降,血清 CRP 含量第 3 天较第 1 天明显增加 ($P < 0.01$),第 7、14 天下降;非进展组患者血清 Cys-C 和 CRP 含量呈进行性下降。见表 1。

2.2 颅/颈动脉狭窄率 进展性脑梗死组颅/颈动脉狭窄率为 44.3% (31/70),非进展性脑梗死组为 29.8% (50/168),差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 NIHSS 和 BI 评分 两组患者 NIHSS 和 BI 评分在入院第 1 天时无显著差异 ($P > 0.05$)。进展组患者入院后第 3、7、14 天 NIHSS 和 BI 评分与非进展组同期比较有显著差异 ($P < 0.01$);进展组患者入院后第 3、7 天与第 1、14 天 NIHSS 和 BI 评分比较有显著差异 ($P < 0.01$);非进展组患者入院后第 3、7、14 天 NIHSS 评分呈下降趋势,BI 评分呈上升趋势。见表 2。

3 讨论

进展性脑梗死表现为发病后患者神经功能缺损症状在 48 h 或更长时间逐渐进展或呈阶梯式加重。其发病率国内为 30%^[5],国外为 9.8% ~ 43%^[6]。脑梗死的发生与动脉粥样硬化有关^[7]。研究表明 91% 的进展性脑梗死患者闭塞的动脉为大脑中动脉或颈内动脉^[8],其主要机制为动脉粥样硬化致血管狭窄进一步发展形成血管闭塞。本组资料显示,进展性脑梗死组患者的颅/颈动脉狭窄率明显高于非进展性脑梗死组患者,推测颅/颈动脉狭窄可能是脑梗死进展的因素之一。

Bengtsson 等^[9]研究发现 Cys-C 与动脉粥样硬化斑块的消退与稳定性有关,提示 Cys-C 也参与动脉粥样硬化的形成。Seliger 等^[10]认为血清 Cys-C 浓度与亚临床型脑梗死发病相关,Cys-C 浓度增高是亚临床型脑梗死的一个危险指标。Ni 等^[11]发现

表 1 两组患者血清 Cys-C 和 CRP 的动态变化 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cys-C				CRP			
		第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天
进展组	70	1.11 ± 0.26	1.44 ± 0.30 [△]	1.49 ± 0.29 ^{△*}	0.87 ± 0.12 [△]	9.15 ± 2.18	14.48 ± 2.91 [△]	11.72 ± 2.91 ^{△*}	9.11 ± 2.14 [△]
非进展组	168	1.05 ± 0.24	0.88 ± 0.19	0.89 ± 0.17	0.57 ± 0.11	9.23 ± 2.06	9.34 ± 2.15	7.89 ± 2.21	6.57 ± 1.90

注:与非进展组同期比较, [△] $P < 0.01$;与同组第 1 天比较, ^{*} $P < 0.01$

表 2 两组患者 NIHSS 和 BI 的动态变化 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	HINSS				BI			
		第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天
进展组	70	11.33 ± 2.85	14.87 ± 3.01 ^{△*}	13.89 ± 2.90 ^{△*}	9.57 ± 2.12 [△]	55.27 ± 8.70	42.02 ± 7.32 ^{△*}	43.16 ± 6.93 ^{△*}	64.57 ± 7.15 [△]
非进展组	168	10.87 ± 2.56	10.32 ± 2.34	9.89 ± 2.12	5.23 ± 1.86	56.52 ± 8.82	56.66 ± 8.91	61.24 ± 9.37	68.43 ± 9.64

注:与非进展组同期比较, [△] $P < 0.01$;与同组第 1、14 天比较, ^{*} $P < 0.01$

高水平的 Cys-C 与脑卒中尤其是脑梗死风险直接相关。5 年随访发现 Cys-C 与卒中、心血管事件、全因死亡率呈正相关。林红霞等^[12] 研究认为, Cys-C 可能是急性脑梗死发生发展的独立危险因素。CRP 是肝脏合成的蛋白, 是敏感的炎症标志物, 也是心血管事件最重要的危险预测因子之一^[13]。据文献报道, 血清 CRP 水平与急性脑梗死的严重程度及预后有关, 脑梗死患者血清 CRP 浓度与神经功能缺失程度呈正相关^[14-15]。

本研究发现, 进展性脑梗死组患者入院第 3 天和第 7 天血清 Cys-C 和 CRP 浓度均明显高于第 1 天和第 14 天。第 3 天和第 7 天的 NIHSS 评分也显著高于第 1 天和第 14 天, BI 评分显著低于第 1 天和第 14 天, 表明发病后第 3 天和第 7 天是患者病情最严重的阶段。而非进展性脑梗死组患者血清 Cys-C 和 CRP 浓度从第 1、3、7 天至第 14 天呈逐渐下降趋势, NIHSS 评分也逐渐下降, BI 评分上升。本研究结果提示血清 Cys-C 和 CRP 浓度升高与进展性脑梗死的发生、发展密切相关, 此类患者的动脉硬化的程度严重, 硬化斑块不稳定, 炎症反应明显。通过监测血清 Cys-C 和 CRP 水平变化, 可在缺血性脑血管病早期即进行稳定动脉硬化斑块及抗感染治疗, 有助于预防进展性脑梗死的进一步发生发展。

【参考文献】

- [1] Eriksson P, Deguchi H, Samnegard A, et al Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(3): 551-557.
- [2] 中华医学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-381.
- [3] Thanvi B, Treadwell S, Robinson T. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, menchanisms and management

- [J]. Postgrad Med J, 2008, 84(994): 412-417.
- [4] 华 扬. 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学[M]. 北京: 科学出版社, 2002: 58-67.
- [5] 杨期东. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 118-152.
- [6] Audebert HJ, Pellkofer TS, Wimmer ML, et al. Progression in lacunar stroke is related to elevate acute phase parameters[J]. Eur Neurol, 2004, 51(3): 125-131.
- [7] Anogeianaki A, Angelucci D, Cianchetti E, et al. Atherosclerosis: a classic inflammatory disease[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011, 24(4): 817-825.
- [8] 陈兴洲, 李宏建, 陆兵勋. 恶性性卒中[J]. 国外医学脑血管病分册, 2000, 8(2): 109-111.
- [9] Bengtsson E, To F, Grubb A, et al. Absence of the protease inhibitor cystatin C in inflammatory cells results in larger plaque area plaque regression of apoE-deficient mice [J]. Atherosclerosis, 2005, 180(1): 45-53.
- [10] 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.
- [11] Ni L, Lu J, Hou LB, et al. Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular events and death in chinese [J]. Stroke, 2007, 38(12): 3287-3288.
- [12] 林红霞, 樊锦绣, 陈 琪. 不同年龄段脑梗死患者半胱氨酸酶抑制剂 C 变化及临床意义[J]. 现代实用医学, 2008, 20(9): 682-685.
- [13] 温昌明, 张保朝. 超敏 C 反应蛋白与脑梗死关系的研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(19): 11-13.
- [14] 诸兴明, 杜宇平, 万 琦, 等. 早期应用依达拉奉对大面积脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶和 C 反应蛋白水平及病死率的影响[J]. 中国微循环杂志, 2008, 12(4): 234-237.
- [15] den Hertog HM, van Rossum JA, van der Worp HB. C-reactive protein in the very early phase of acute ischemic stroke: association with poor outcome and death[J]. J Neurol, 2009, 256(12): 2003-2008.

(收稿日期: 2014-03-18; 修回日期: 2014-04-10)

(本文编辑: 齐 名; 英文编辑: 王建东)