

• 论 著 •

胱抑素 C 水平与下肢血管病变之间的关系

李翔翔, 史进方[△]

(苏州大学附属第一医院临床检测中心, 江苏苏州 215006)

摘要:目的 探讨胱抑素 C(CysC)在下肢血管病变中的临床意义。方法 收集 2015 年 2 月至 2015 年 8 月在苏大附属第一人民医院介入科住院并确诊为有下肢血管病变的 30 例患者作为试验组, 设置 60 例健康体检者作为对照组, 采集他们的空腹静脉血, 于促凝管中离心得到空腹血清, 在全自动生化仪上采用胶乳增强免疫透射比浊法测定血清 CysC 的浓度。结果 下肢血管病变患者血清 CysC 的浓度显著高于健康体检者($P < 0.05$), 而且下肢血管病变病情严重患者 CysC 的浓度也显著高于下肢血管病变病情一般的患者($P < 0.05$)。下肢病变合并高血压的患者 CysC 的值显著高于单纯下肢血管病变的患者($P < 0.05$)。结论 测定 CysC 在临床诊断下肢血管病变中具有临床意义, 应用前景广阔。

关键词:胱抑素 C; 下肢血管病变; 高血压

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.18.027 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)18-2628-03

Investigation on relationship between cystatin C level and lower extremity angiopathy

LI Xiangxiang, SHI Jinfang[△]

(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215006, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of cystatin C(CysC) in lower extremity angiopathy. **Methods** Thirty inpatients with lower extremity angiopathy in the intervention department of our hospital from February to August 2015 were collected as the experimental group and 60 individuals undergoing the healthy physical examination as the control group. The fasting venous blood was collected for obtaining the serum by centrifuging in pro-coagulation tube. Then the serum CysC concentration was detected by adopting the latex enhanced immune turbidimetric method in the fully automatic biochemical analyzer. **Results** The CysC concentration in the patients with lower extremity angiopathy was significantly higher than that in the individuals undergoing healthy physical examination ($P < 0.05$). Moreover the CysC concentration in the patients with severe lower extremity angiopathy was significantly higher than that in the patients with general condition of lower extremity angiopathy ($P < 0.05$). The further study indicated that the CysC concentration had a certain significance in diagnosing whether lower extremity angiopathy complicating hypertension, the serum CysC value in the patients with complicating hypertension was significantly higher than that in the pure lower extremity angiopathy($P < 0.05$). **Conclusion** Measuring the CysC concentration has a clinical significance in clinical diagnosis of lower extremity angiopathy and has vast application prospect.

Key words: cystatin C; lower extremity angiopathy; hypertension

下肢血管疾病是动脉粥样硬化的一种类型, 包括下肢静脉曲张、深静脉血栓形成以及动脉粥样硬化性闭塞症等疾病。患者患肢可有感觉异常、形态色泽的变化、结构的改变和组织丧失等相关病理变化, 严重的下肢血管病变甚至可以引起患者缺血性下肢溃疡, 最终导致截肢, 严重影响着患者的生活质量。因此, 早期诊断和治疗该类疾病已经越来越受到临床医生的重视。以往临床诊断中描述血管病变的相关指标有收缩压、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等, 近年来有相关研究表明, 胱抑素 C(CysC)可能参与动脉粥样硬化的形成^[1], 因此在血管病变中可能有重要的作用。CysC 传统上用于肌酐清除率的测定^[2], 可以敏感的反映肾脏损伤, 它能在所有有核细胞中恒定, 持续的转录和表达, 主要分布于细胞外液。随着研究的深入, 发现 CysC 除了在肾病中有重要的临床意义外, 在心血管疾病(高血压、冠心病、心功能不全)、糖尿病、肝脏疾病、肿瘤、类风湿关节炎、新生儿疾病和动脉粥样硬化等疾病中也具有一定的预测价值^[3-4]。有相关研究表明, 2 型糖尿病下肢血管病变与 CysC 的值相关^[5], 因此 CysC 可作为一项预测和诊断 2 型糖尿病下肢血管病变的指标。那么 CysC 是否可以作为一项独立的诊断下肢血管病变相关疾病的指标就值得研究和验证。本文通过检测下肢血管疾病中 CysC 的浓度来探讨二者之间的联系, 希

望为临床诊疗下肢血管疾病提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 2 月至 2015 年 8 月在苏州大学附属第一人民医院介入科住院并确诊为有下肢血管病变的 30 例患者作为试验组, 男 13 例、女 17 例, 平均年龄(65.34 ± 10.44)岁; 设置 60 例健康体检者作为对照组, 男 25 例、女 35 例, 平均年龄(64.84 ± 11.25)岁。空腹采血离心 2 h 内检测相关指标。所健康对照组均排除肾炎、肾脏肿瘤等肾脏疾病, 自身免疫病, 乙肝等传染病, 其他恶性肿瘤等疾病。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 主要试剂 CysC 测定试剂盒: 其中 R1 试剂为 pH7.4 的磷酸缓冲液(0.1 mol/L), PEG6000 R2 试剂为抗人 CysC 多克隆抗体胶乳颗粒悬浊液稳定剂和表面活性剂(质量体积百分比为 5%), 总胆红素(T-BIL)、直接胆红素(D-BIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、清蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)试剂盒由浙江蓝怡公司生产。尿素(UREA)、尿酸(UA)、肌酐(sCr)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)试剂盒由北京道奇公司生产。

1.2.2 主要仪器 全自动生化分析仪 Olympus 5400。

1.3 方法 胶乳增强免疫透射比浊法: 标本中的 CysC 与胶

乳颗粒增强的抗 CysC 抗体特异性反应,形成免疫复合物,在 546 nm 波长处检测其吸光度的变化,其变化程度与标本中的 CysC 的水平成正比。所有测量指标的批内变异<5%,批间变异<5%。

1.4 标本采集要求 空腹不抗凝血清或者肝素抗凝血浆。因其他抗凝剂如柠檬酸钠、EDTA 二钾盐、草酸盐等抗凝的原理是络合钙镁离子,故不选用其他抗凝剂抗凝的标本,而选用空腹不抗凝的血清及肝素抗凝的血浆。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,

经检验,所选数据服从正态分布,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 试验组与对照组 CysC 水平和相关生化指标的比较 两组间的相关生化指标比较,试验组各组的 CysC 水平明显高于对照组($P<0.05$);相关指标 ALB、白球蛋白比(A/G)、TG 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),而其他指标与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 试验组与对照组相关生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CysC(mg/L)	T-BIL(μ mol/L)	D-BIL(μ mol/L)	I-BIL(μ mol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)
试验组	30	2.08±0.74	13.39±4.29	5.56±1.51	7.65±2.85	21.86±14.41	21.21±15.71	39.55±3.09
对照组	60	1.08±0.12	11.96±5.00	4.40±2.55	7.56±2.88	17.72±9.78	17.72±2.75	47.38±2.61
<i>P</i>		0.00	0.27	0.06	0.91	0.21	0.22	0.00

续表 1 试验组与对照组相关生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	GLB(g/L)	A/G	UREA(mmol/L)	SCr(μ mol/L)	UA(μ mol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
试验组	30	24.10±3.22	1.68±0.29	6.25±2.92	95.31±124.4	330.72±89.85	4.56±1.07	1.84±0.46
对照组	60	22.89±2.50	2.10±0.26	5.24±1.42	69.16±15.32	326.84±63.94	4.75±0.97	1.31±1.08
<i>P</i>		0.14	0.00	0.10	0.26	0.86	0.51	0.03

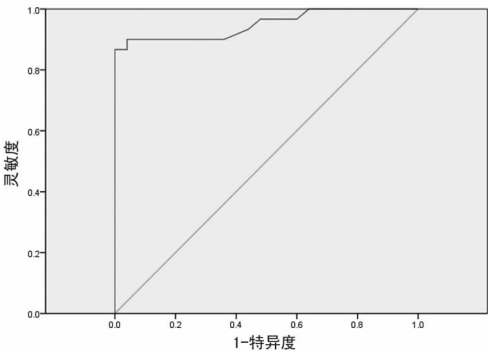


图 1 CysC 对下肢血管病变诊断的 ROC 曲线

表 2 CysC 在下肢血管病变各临床病理参数之间的比较($\bar{x} \pm s$)

临床病理参数	<i>n</i>	CysC(mg/L)	<i>P</i>
年龄			
≤65 岁	12	2.20±0.61	0.249
>65 岁	18	2.96±0.63	
性别			
男	13	3.07±1.09	0.413
女	17	2.33±0.66	
患病时间			
≤1 年	19	2.93±0.59	0.212
>1 年	11	2.16±0.28	
有无高血压			
无	15	3.38±2.81	0.044
有	15	1.81±0.59	
病情严重程度			
一般	18	2.01±0.70	0.050
严重	12	3.56±3.14	

2.2 CysC 在下肢血管病变各临床病理参数之间的比较 患病组按照病情的严重程度一般和严重分为两组,病情严重组 CysC 水平高于病情一般组($P<0.05$)。下肢血管病变合并高

血压患者 CysC 水平也高于单纯下肢血管病变的患者($P<0.05$),见表 2。

2.3 CysC 对下肢血管病变诊断的诊断价值 对下肢血管病变患者与对照组两组的 CysC 值做 ROC 曲线,CysC 的曲线下面积为 0.949,当 CysC 的值为 1.39 mg/L 时,灵敏度为 0.867,特异度为 0.960。见图 1。

3 讨 论

CysC 是一种小分子非糖基化的蛋白质,含有 122 个氨基酸,是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族的成员之一。编码 CysC 的基因是一种管家基因,无组织学特异性,包含 3 个外显子和 2 个内含子,约 4.3×10^3 [5]。CysC 能在所有有核细胞中恒定,持续的转录和表达 [6],是内源性半胱氨酸蛋白酶如组织蛋白酶 B、木瓜蛋白酶、胰蛋白酶的主要抑制剂,其在蛋白分解,细胞外基质降解和抗原呈递等生理过程中发挥了重要的调控作用 [7]。另有研究发现,CysC 在细胞内肽类及蛋白质的代谢、骨吸收、炎症的调控及肿瘤侵袭与转移(如抑制多型核细胞趋化和吞噬)中发挥了关键作用 [8]。CysC 由机体以恒定速度合成和代谢,24 h 内波动很小,且不受炎症因子、溶血、胆红素和 TG 的影响,并且与年龄、性别、体质量和肌肉量无关,具有较强且稳定的独立因素特性 [9]。

近些年来,随着对 CysC 研究的深入,发现它不仅可以作为肾脏损伤的敏感标志物,而且在高血压、冠心病、心功能不全等心血管疾病、糖尿病、肿瘤、肝脏疾病、新生儿疾病中的应用越来越受到重视 [7],是一个应用前景广阔的血清标志物。

有研究报道,CysC 与组织蛋白酶等相互作用,与动脉粥样硬化的发生发展有关,与冠状动脉、外周动脉病变有良好的相关性 [10]。相关机制也正在研究,Sukhova 等 [11] 进行了为期 12 周的致动脉粥样硬化模型饲养研究,研究对象为载脂蛋白 E 基因缺失的小鼠;研究证实了 CysC 能够使血管壁细胞外基质的降解减少,导致血管壁重构。CysC 及其片段还可能使粒细胞的趋化、吞噬受到影响,从而参与炎症过程。从而证实 AS 发病过程中组织蛋白酶及其内源性抑制剂的平衡是形成动脉硬化的重要因素之一。此外,多数学者认为,高 CysC 可引起

炎症反应、升高 C 反应蛋白导致动脉粥样硬化的形成^[12]。还有研究表明, CysC 作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 可抑制同型半胱氨酸分解过程中的酶, 升高血浆 Hcy 水平, 而 Hcy 可以诱导过氧化氢产生, 导致自由基活性增强, 产生直接的细胞毒作用, 可以直接损伤血管内皮细胞, 加速血管病变的发生发展。

实验结果表明 CysC 在试验组 and 对照组中有显著的统计学差异, 表明 CysC 可以作为一项诊断下肢血管病变的统计学指标。两组之间的 TG 也有差异, 原因可能是下肢血管病变患者由于存在动脉粥样硬化, 往往可能伴有一定程度的血脂异常^[13]。试验组的血清 ALB 也较对照组的低, 可能是因为 ALB 具有协调血管内皮细胞完整性^[14], 抗氧化, 损伤修复等作用, 也可能是因为患者病理状态下肝脏生成的 ALB 减少, GLB 比例相对增高, 下肢血管病变患者 ALB, 白球比水平因此相对较低。但是机体在炎症、免疫力低下、自身免疫病以及恶性肿瘤等情况下, 这两项指标也会相应的较低。相比之下, CysC 与年龄、性别、体质量和肌肉量等因素无关, 因此相比其他指标更具优势。

在对病情严重程度的指标中, CysC 在病情一般和严重的患者中相比有显著差异, 因此可以将 CysC 作为一项动态监测下肢血管病变患者病情的指标, 至于是否可以对患者的预后进行监测, 需要加大标本量和长期的随访。

下肢血管病变合并高血压相比单纯下肢血管病变的 CysC 的值显著增加。高血压常常合并肾损害, 因此推测相关机制可能是高血压可以导致良性肾小动脉硬化, 慢性肾损害, 导致 GFR 降低, 血液中 CysC 增加。因此, CysC 可以作为预测下肢血管病变并发高血压的检测指标。

参考文献

[1] 周月涛, 张爱华. 血清胱抑素 C 水平与冠状动脉粥样硬化病变严重程度的相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(12): 929-930.

[2] 徐玲玲, 姚刚. 胱抑素 C 评估慢性肾脏病的应用研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(18): 2912.

[3] 丁健, 傅颖. 血清胱抑素 C 的临床应用[C]//中华医学会检验分会. 中华医学会第七次全国中青年检验医学学术会议论文汇编. 北京: 中华医学会, 2012.

[4] 姜镇, 栗印军. 胱抑素 C 与冠状动脉粥样硬化类疾病的相关性研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(z1): 177-179.

[5] 朱余蓉, 常向云, 孙侃, 等. 血清胱抑素 C 与 2 型糖尿病下肢血管病变的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(22): 4326-4328.

[6] Page MK, Bükki J, Luppá P, et al. Clinical value of cystatin C determination[J]. Clin Chim Acta, 2000, 297(1/2): 67-72.

[7] 王要鑫, 刘洁云, 秦雷. 胱抑素 C 与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国全科医学, 2013, 16(9): 961-962.

[8] Wang B, Sun J, Kitamoto S, et al. Cathepsin S controls angiogenesis and tumor growth via matrix-derived angiogenic factors[J]. J Biol Chem, 2006, 281(9): 6020-6029.

[9] Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research[J]. Clin Biochem, 2005, 38(1): 1-8.

[10] 陆新虹. 胱抑素 C 在糖尿病中的应用研究进展[J]. 医学综述, 2009, 15(19): 2997-2999.

[11] Sukhova GK, Wang B, Libby P, et al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice[J]. Circ Res, 2005, 96(3): 368-375.

[12] Grados F, Depriester C, Cayrolle G, et al. Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty[J]. Rheumatology(Oxford), 2000, 39(12): 1410-1414.

[13] 杜桂芹, 程欣弘, 常曼丽, 等. 下肢静脉曲张患者的血流变及血脂分析[J]. 中国血液流变学杂志, 2004, 14(2): 263-264.

[14] Dubniks M, Persson J, Grände PO. Plasma volume expansion of 5% albumin, 4% gelatin, 6% HES 130/0.4, and normal saline under increased microvascular permeability in the rat[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(2): 293-299.

(收稿日期: 2016-02-25 修回日期: 2016-05-16)

(上接第 2627 页)

procalcitonin for differentiating bacterial infection from disease flares in patients with autoimmune diseases[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(9): 1147-1151.

[5] 邓敏峰, 龙曼, 柯以铨. 脑脊液肿瘤坏死因子 α 检测对细菌性脑膜炎与病毒性脑膜炎鉴别诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(23): 2718-2723.

[6] 宋亚娟, 石磊, 张志昱. 全程 C-反应蛋白用于儿童急性细菌性脑膜炎诊断价值研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(8): 620-621.

[7] 程大也, 梁彬. 脑脊液血管内皮生长因子(VEGF)检测在鉴别诊断细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎中的意义[J]. 现代预防医学, 2013, 40(6): 1107-1108.

[8] 卜跃华, 解芳. 脑脊液 IL-17 和 IL-23 检测在诊断细菌性脑膜炎中的意义[J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(5): 474-475.

[9] 涂丹娜, 许慧, 夏治, 等. 脑脊液与血浆蛋白、糖及氯化物含量比值在儿童中枢神经系统感染诊断中的意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2013, 34(1): 105-108.

[10] Zhang B, Lv K, Bao J, et al. Clinical and laboratory factors in the differential diagnosis of tuberculous and cryptococcal meningitis in adult HIV-negative patients[J]. Intern Med, 2013, 52(14): 1573-1578.

[11] 夏明万, 李青. 细菌性脑膜炎患儿脑脊液和血清中 TNF- α 和 IL-1 β 的表达及其临床意义[J]. 海南医学, 2013, 24(9): 1318-1319.

[12] 贾志彬, 杨双喜, 董丽丽, 等. 血清降钙素原联合白细胞介素检测评估急诊脓毒症患者预后的价值[J]. 海南医学, 2015, 26(20): 3069-3071.

(收稿日期: 2016-02-02 修回日期: 2016-04-02)