

脑梗死患者血清尿酸及胱抑素 C 水平 与颅内动脉狭窄关系的临床分析

陶飞,方国真,施雪英,袁良津

(安徽医科大学附属安庆医院神经内科,安徽 安庆 246003)

摘要:目的 分析脑梗死患者血清尿酸及胱抑素 C(Cystatin C, CysC)水平与颅内动脉狭窄的关系。方法 收集 107 例住院脑梗死患者的临床资料,均完成头颅 CTA 及常规生化检查,根据颅内大血管近端狭窄程度分为无狭窄组、轻度狭窄组和中重度狭窄组,分别比较三组间性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白、尿酸、CysC 水平和高尿酸、高 CysC 的发生率。结果 三组分别在年龄、性别、吸烟、饮酒、三酰甘油、低密度脂蛋白、总胆固醇方面比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$),轻度狭窄及中重度狭窄组的血清尿酸、CysC 水平和高血压、糖尿病、高尿酸、高 CysC 发生率均显著高于无狭窄组($P < 0.05$),且中重度狭窄组血清尿酸、CysC 水平显著高于轻度狭窄组($P < 0.05$),Logistic 回归分析显示高尿酸、高 CysC 均是颅内动脉狭窄的独立危险因素($OR = 3.200, P = 0.035, 95\% CI: 1.088 \sim 9.414; OR = 3.446, P = 0.030, 95\% CI: 1.250 \sim 9.498$)。结论 高尿酸、高 CysC 是脑梗死患者颅内动脉狭窄的独立危险因素,其狭窄程度可能与血清尿酸、CysC 水平相关,两者之间可能存在协同作用。

关键词:尿酸;胱抑素 C;颅内动脉狭窄;脑梗死

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.022

Clinical analysis of the relationship between serum uric acid, cystatin C level and intracranial arterial stenosis in patients with cerebral infarction

TAO Fei, FANG Guozhen, SHI Xueying, YUAN Liangjin

(Department of Neurology, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anqing, Anhui 246003, China)

Abstract: **Objective** To study the relationship between serum uric acid, cystatin C (CysC) level and intracranial arterial stenosis in patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 107 cases of cerebral infarction patients were examined with brain CTA and routine biochemical. According to the degree of proximal stenosis of intracranial large vessels, patients were divided into no stenosis group, mild stenosis group and moderate or severe stenosis group. The three groups were compared between gender, age, smoking, drinking, hypertension, diabetes, triglyceride, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, uric acid, CysC level, incidence of high CysC and hyperuricemia. **Results** Three groups in age, sex, smoking, drinking, triglyceride, low-density lipoprotein and total cholesterol were no significant difference ($P > 0.05$). The serum uric acid, CysC level and incidence of hypertension, diabetes, hyperuricemia, high CysC in mild stenosis group and moderate or severe stenosis group were significantly higher than that in non stenosis group ($P < 0.05$), the levels of serum uric acid and CysC in the moderate or severe stenosis group were significantly higher than that in the mild stenosis group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that hyperuricemia and high CysC were the independent risk factors of cerebral artery stenosis ($OR = 3.200, P = 0.035, 95\% CI: 1.088 \sim 9.414; OR = 3.446, P = 0.030, 95\% CI: 1.250 \sim 9.498$). **Conclusion** Hyperuricemia and high CysC are independent risk factors of intracranial arterial stenosis in patients with cerebral infarction. The degree of stenosis may be related to the levels of serum uric acid and CysC.

Key words: Uric acid; Cystatin C; Intracranial arterial stenosis; Cerebral infarction

导致脑梗死的重要原因包括脑动脉粥样硬化斑块形成,特别是不稳定斑块或动脉粥样硬化性狭窄^[1]。除高血压、糖尿病等常见危险因素外,近年来有报道认为高尿酸、高 CysC 可能是颈动脉粥样硬化的危险因素^[2-4],但两者与颅内动脉狭窄关系的

研究相对较少。本研究通过回顾 107 例住院脑梗死患者的临床资料,分析血清尿酸及 CysC 水平与脑梗死患者颅内动脉狭窄的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 1~6 月在安徽医科大学附属安庆医院神经内科住院的经头颅 CT 或 MRI 证实的脑梗死患者 107 例,其中男性 67 例,女性 40 例,年龄(62.78 ± 11.04)岁,吸烟 48 例,饮酒

通信作者:袁良津,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为脑血管病,

E-mail:doctorylj@sina.com

42 例,高血压 45 例,2 型糖尿病 41 例。全部符合 2014 年中国缺血性脑卒中诊治指南^[5] 中的诊断标准。排除标准:(1)排除心肌梗死、肝肾功能不全、急慢性感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、痛风、近期服用利尿剂、别嘌醇药物、免疫抑制剂、雌孕激素等可能影响血清尿酸、CysC 水平的因素;(2)排除由于心源性脑栓塞、颅内感染、大动脉炎性病变、结缔组织病、夹层动脉瘤等原因所致的颅内动脉狭窄。本研究得到了医院伦理委员会批准,患者或其近亲属均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 颅内动脉狭窄的评定及分组方法 所有患者于入院后均行头颅 CTA 检查(准确性与 DSA 基本一致^[6]),美国 GE16 排螺旋 CT,显示颅内动脉情况,包括大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉等,根据颅内大血管近端狭窄程度分为 3 组:无狭窄组、轻度狭窄组(狭窄率 < 50%)和中重度狭窄组(狭窄率 > 50%)。

1.2.2 血生化指标检测 所有患者在入院后次日清晨均用干燥管采取空腹静脉血 5 mL 送往本院检验科,采用罗氏全自动 ISE-D-P-P 模块生化分析仪测定尿酸、CysC、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白。血清尿酸 > 420 mmol · L⁻¹ 为高尿酸,CysC > 1.05 mg · L⁻¹ 为高 CysC。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 19.0 软件进行统计

学处理。连续变量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;分类变量用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析颅内动脉狭窄的独立危险因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 三组分别在年龄、性别、吸烟、饮酒、三酰甘油、低密度脂蛋白、总胆固醇方面均差异无统计学意义($P > 0.05$),在高血压、糖尿病发生率方面,虽三组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但两两比较分析示轻度狭窄组及中重度狭窄组均显著高于无狭窄组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 三组血清尿酸、CysC 水平及高尿酸、高 CysC 发生率比较 三组分别在血清尿酸、CysC、高尿酸发生率、高 CysC 发生率方面比较,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间比较,轻度狭窄组及中重度狭窄组均显著高于无狭窄组($P < 0.05$);与轻度狭窄组相比,中重度狭窄组血清尿酸、CysC 水平均显著增高($P < 0.05$),两组间高尿酸、高 CysC 发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 影响颅内动脉狭窄的危险因素分析 以颅内动脉狭窄为因变量,选取高尿酸、高 CysC 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析显示高尿酸、高 CysC 均是颅内动脉狭窄的独立危险因素($OR = 3.200, P = 0.035, 95\% CI: 1.088 \sim 9.414; OR = 3.446, P = 0.030, 95\% CI: 1.250 \sim 9.498$)。见表 3。

表 1 一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟/ 例(%)	饮酒/ 例(%)	高血压/ 例(%)	糖尿病/ 例(%)	三酰甘油/ (mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	总胆固醇/ (mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	低密度脂蛋白/ (mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)
		男	女								
无狭窄组	26	17	9	63.58 ± 11.98	11(42.3)	9(34.6)	6(23.1)	5(19.2)	1.86 ± 0.54	3.86 ± 1.09	2.38 ± 0.78
轻度狭窄组	38	22	16	61.87 ± 10.33	17(44.7)	15(39.4)	18(47.3) ^a	17(44.7) ^a	1.91 ± 0.53	3.51 ± 0.63	2.46 ± 0.55
中重度狭窄组	43	28	15	63.05 ± 11.27	20(46.5)	18(41.9)	21(48.8) ^a	19(44.2) ^a	1.97 ± 0.93	3.91 ± 1.29	2.63 ± 0.72
$F(\chi^2)$ 值		(0.562)		0.206	(0.116)	(0.358)	(5.095)	(5.297)	0.220	1.607	1.309
P 值		0.755		0.814	0.944	0.836	0.078	0.071	0.803	0.205	0.274

注:与无狭窄组比,^a $P < 0.05$

表 2 血清尿酸、CysC 水平及高尿酸、高 CysC 发生率的比较

组别	例数	尿酸/(mmol · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	CysC/(mg · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	高尿酸/例(%)	高 CysC/例(%)
无狭窄组	26	385.96 ± 67.17	0.95 ± 0.17	8(30.8)	6(23.1)
轻度狭窄组	38	430.55 ± 72.50 ^a	1.07 ± 0.20 ^a	20(52.6) ^a	20(52.6) ^a
中重度狭窄组	43	472.05 ± 99.11 ^{ab}	1.20 ± 0.29 ^{ab}	27(62.8) ^a	24(55.8) ^a
$F(\chi^2)$ 值		8.819	9.437	(6.687)	(7.801)
P 值		0.000	0.001	0.035	0.020

注:与无狭窄组比,^a $P < 0.05$;与轻度狭窄组相比,^b $P < 0.05$

表3 颅内动脉狭窄的危险因素分析

影响因素	回归系数	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI 值
高尿酸	1.163	4.466	0.035	3.200	1.088 ~ 9.414
高 CysC	1.237	4.719	0.030	3.446	1.250 ~ 9.498

3 讨论

血尿酸是体内嘌呤代谢的产物,随着人们生活条件的改善,高尿酸血症发病率逐年增加。近年来研究发现,高尿酸血症与饮酒、肥胖、肾病和代谢综合征等相关^[7],过高的血尿酸水平与脑梗死发病率高有关^[8],高尿酸血症是脑梗死复发的危险因素^[9],也是颈动脉粥样硬化狭窄的危险因素^[10]。本研究结果显示,颅内动脉狭窄组的高尿酸血症发生率明显高于无狭窄组,且狭窄程度越重,血清尿酸水平越高,提示高尿酸与颅内动脉狭窄有关,且狭窄程度与尿酸水平的高低相关,结果与国内相关报道具有一致性^[11]。作用机制可能与尿酸盐沉积于血管壁导致炎症反应,刺激血管平滑肌细胞增生和诱导内皮细胞功能的异常,血管内膜损伤,促进血小板聚集有关^[12-13]。

CysC 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,反映肾小球滤过率变化的内源性标志物,也参与炎症发生发展、动脉硬化性血管病变的病理过程^[14]。国内报道血清 CysC 水平升高是颅内外动脉粥样硬化的危险因素^[4,15],另有研究发现 CysC 与动脉粥样斑块的稳定性相关,影响动脉粥样硬化的进程^[16]。本研究显示,颅内动脉狭窄组的血清 CysC 水平、高 CysC 发生率显著高于无狭窄组,与轻度狭窄组相比,中重度狭窄组的血清 CysC 水平更高,提示高 CysC 与颅内动脉狭窄相关,CysC 水平越高,狭窄程度越重,本结果与国内外相关报道一致。其机制可能与 CysC 可直接诱导血管平滑肌细胞的增殖和迁移,其巯基氧化过程产生氧自由基,氧化低密度脂蛋白,泡沫细胞的形成增多,血管内膜增厚,致使管腔硬化狭窄^[17],CysC 及其降解产物能通过干预粒细胞的吞噬和趋化功能诱发动脉粥样硬化^[18]等有关。

颅内动脉狭窄是多种混杂因素的结果,本研究结果示三组在年龄、性别、吸烟、饮酒、三酰甘油、低密度脂蛋白、总胆固醇方面均无统计学差异,可能与本研究对象样本量不大,脑梗死患者多数非首次发病,既往服用他汀类药物等因素有关。颅内动脉狭窄组的高血压、糖尿病发生率均显著高于无狭窄组,进一步以颅内动脉狭窄为因变量,选取高尿酸、高 CysC 为自变量进行 Logistic 回归分析显示高尿酸、高 CysC 是也颅内动脉狭窄的独立危险因素,与国内

外报道具有一致性。另本研究结果发现,高尿酸、高 CysC 发生率相近,且血清尿酸和 CysC 对颅内动脉狭窄的影响具有一致性的特点,提示两者之间可能存在关联。CysC 是一种反映肾小球滤过率变化的内源性标志物,CysC 升高提示肾小球滤过率下降,可能影响尿酸的代谢,血尿酸升高,两者通过不同的作用机制共同参与动脉硬化狭窄的进程,血清 CysC、尿酸水平越高,狭窄程度越重,两者之间可能存在协同作用,但本研究样本量小,存在局限性,尚有待大样本深入研究。

综上所述,在脑梗死患者颅内动脉硬化狭窄发生发展进程中,血清尿酸、CysC 水平也是不容忽视的危险因素,两者均可能与颅内动脉狭窄密切相关,早期发现和纠正高尿酸、高 CysC 或许能延缓颅内动脉狭窄的进程,降低脑梗死发病率或复发率。

参考文献

- [1] SUN Z. Atherosclerosis and atheroma plaque rupture: normal anatomy of vasa vasorum and their role associated with atherosclerosis [J]. The Scientific World Journal, 2014, 2014(16): 2850-2858.
- [2] KUMRAL E, KARAMAN B, ORMAN M, et al. Association of uric acid and carotid artery disease in patients with ischemic stroke. [J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2014, 130(1): 11-17.
- [3] QIN Y, CAO X, YANG Y, et al. Cysteine protease cathepsins and matrix metalloproteinases in the development of abdominal aortic aneurysms [J]. Future Cardiol, 2013, 9(1): 89-103.
- [4] 朱敏真, 何锦照, 江震钦. 血清 CysC 对缺血性卒中患者颅内外动脉粥样硬化性病变的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(2): 50-52.
- [5] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [6] DUFFIS E J, JETHWA P, GUPTA G, et al. Accuracy of computed tomographic angiography compared to digital subtraction angiography in the diagnosis of intracranial stenosis and its impact on clinical decision-making [J]. Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(7): 1013-1017.
- [7] CHARAN REDDY KV, GHANEKAR J, CHARAN REDDY KV, et al. Prognostic significance of serum uric acid and mortality outcomes in patients with acute cerebrovascular ischemic stroke [J]. International Journal of Stroke Research, 2014, 2(1): 6-14.
- [8] ZHANG X, HUANG ZC, LU TS, et al. Prognostic significance of uric acid levels in ischemic stroke patients [J]. Neurotoxicity Research, 2016, 29(1): 10-20.
- [9] 侯婷婷, 张金涛, 张永红, 等. 血清尿酸与脑梗死复发的相关性分析 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(7): 512-515.
- [10] 许寅宏, 徐恩, 林清原, 等. 脑梗死患者血清尿酸水平与颈动脉粥样硬化斑块危险因素的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(11): 1124-1126.
- [11] 赖朝晖, 李广生. 缺血性脑卒中患者血清尿酸水平与颅内动脉狭窄的关系 [J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(4): 301-303.