

• 全科临床论著 •

胱抑素 C 与高血压颈动脉 IMT 的关系研究

杨静 张晓红 李从圣 聂开政

【摘要】 目的 探讨胱抑素 C (Cys C) 与原发高血压患者颈动脉内膜-中层厚度 (IMT) 的关系。方法 选择 138 例原发性高血压患者,检测患者血清 Cys C、生化及血压指标;应用彩色多普勒超声检查测定颈动脉 IMT,按照颈动脉 IMT 将原发性高血压患者分为 IMT 正常组和 IMT 增厚组,对两组血清 Cys C、生化、年龄及血压指标进行比较,并分析上述指标与颈动脉 IMT 的关系。结果 原发性高血压患者 IMT 增厚组血清 Cys C 明显高于 IMT 正常组 [(1.32 ± 0.42) vs (1.11 ± 0.28) mg/L] ($t=2.69$ $P<0.05$)。Spearman 相关分析发现颈动脉 IMT 与血清 Cys C、年龄显著相关 ($r=0.398$, $P<0.01$; $r=0.512$, $P<0.01$)。多元逐步回归分析显示 Cys C 并非颈动脉 IMT 的独立危险因素;在调整年龄进行偏相关分析显示 Cys C 与 IMT 的相关性差异无统计学意义 ($r=0.047$, $P>0.05$)。结论 血清 Cys C 与原发高血压颈动脉 IMT 无确切关联,不能作为其预测指标。

【关键词】 胱抑素 C; 高血压; 颈动脉内膜中层厚度

【中图分类号】 R541.11 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-4152(2012)02-0211-02

Correlation between Cystatin C and Carotid Intima-media Thickness in Patients with Hypertension YANG-Jing, ZHANG Xiao-hong, LI Cong-sheng et al. Emergency Department, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, the First People's Hospital of Hefei, Hefei 230061, Anhui, China

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum cystatin C and carotid intima-media thickness (IMT) in patients with essential hypertension. **Methods** One hundred and thirty eight patients with essential hypertension were divided into normal group and abnormal group according to Carotid IMT measured by Doppler ultrasonography; and the serum cystatin C, biochemical indicator and the blood pressure of both groups were detected and compared simultaneously. **Results** Serum cystatin C levels in abnormal group were higher than that in normal group [(1.32 ± 0.42) vs (1.11 ± 0.28) mg/L] ($t=2.69$ $P<0.05$). On Spearman correlation analysis showed that carotid IMT was positively correlated to serum cystatin C and age ($r=0.398$, $P<0.01$; $r=0.512$, $P<0.01$). The multiple linear regression analysis showed that cystatin C was not the independent risk factor for carotid IMT. After adjustment for age, partial correlation analysis showed that there was no independent association between serum cystatin C level and carotid IMT ($r=0.047$, $P>0.05$). **Conclusion** There is no definite correlation between serum cystatin C and carotid IMT in patients with essential hypertension and serum cystatin C cannot serve as the indicators for carotid IMT.

【Key words】 Cystatin C; Hypertension; Carotid intima-media thickness

胱抑素 C (cystatin C, Cys C) 是一种内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,属于 2 型半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员之一,表达于所有的有核细胞,参与细胞内外蛋白水解的调控,保护细胞免受不适当的内源或外源性蛋白酶的水解。血清 Cys C 为小分子蛋白,能自由通过肾小球滤过膜,在肾小管近端细胞降解,由于 Cys C 产生率恒定,与肾脏血浆清除率有良好的相关性,被视为肾小球滤过率的标志物^[1-3]。近年来研究发现血清 Cys C 与动脉粥样硬化密切相关^[4-6],但也有不同的结论^[7-8]。本研究旨在探讨 Cys C 与原发高血压患者颈动脉 IMT 的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究收集 2010 年 9 月-2010 年 12 月在合肥市第一人民医院内科住院的 138 例原发性高血压患者。入选标准:连续 3 次非同日偶测血压收缩压 (SBP) ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 和 (或) 舒张压 (DBP) ≥ 90 mm Hg。按 IMT < 0.9 mm 为 IMT 正常组, ≥ 0.9 mm 为 IMT 增厚组。正常组 88 例,男性 38 例,女性 50 例;年龄 38 ~ 85 (65.1 ± 12.5) 岁。增厚组 50 例,男性 20 例,女性 30 例;年龄 40 ~ 90 (70.7 ± 10.1) 岁。病例筛选排除标准:继发性高血压、冠心病、糖尿病、瓣膜性心脏病、外周血管疾病、充血性心力衰竭、血栓及出血性疾病、感染、血清肌酐 > 1.5 mg/L (133 μ mol/L),免疫系统疾

病、肿瘤患者等。病例组和对照组入选时,收集其检查资料如:心电图、超声心动图、X 线胸片、血液常规及生化等,两组间性别差异无统计学意义。

1.2 研究方法 所有患者均于入院第 2 天清晨采集空腹静脉血 4 ml,采用日本日立 7600 型自动生化分析仪,对比法检测血清 Cys C、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、空腹血糖 (FPG) 及肌酐 (Cr) 水平。颈动脉彩色多普勒超声检查采用 GE Vivid. 7 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 10 MHz,探头扫描患者双侧颈动脉。患者取低枕仰卧位,颈部伸展后头偏向检查对侧,充分暴露颈部,探头置于胸锁乳突肌前缘或后缘,由双锁骨上窝颈动脉起始处沿血管走行,逐渐上移。因颈后壁动脉显示清晰,故以后壁 IMT 作为标准,表现为由相对低回声分割的两条平行线,内线为内膜与管腔的分界线,外线为中外膜分界线,其间距为 IMT。测定颈动脉壁 IMT 的最厚处、距此近心处 1 cm 和远心处 1 cm 三点,取其平均值。管壁平整光滑,IMT < 0.9 mm 为正常 IMT, ≥ 0.9 mm 为增厚 IMT。

1.3 统计学方法 所有资料采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间均数比较采用 t 检验,颈动脉 IMT 与各指标的相关性采用 Pearson 相关分析及偏相关分析,多元线性回归分析用于分析颈动脉 IMT 的危险因素。

2 结果

2.1 颈动脉 IMT 增厚组与 IMT 正常组各指标的基线水平比较 IMT 增厚组较 IMT 正常组年龄较大,高血压病程较长。

作者单位:230061 安徽医科大学第三附属医院(合肥市第一人民医院)

急诊部(杨静,李从圣,聂开政);心电图室(张晓红)

通讯作者:杨静,电子邮箱:yangjing168168@yeah.net

IMT 增厚组血清 Cys C、TC、LDL-C 及 SBP 水平明显高于 IMT 正常组 ($P < 0.05$) ,见表 1。

表 1 IMT 增厚组与 IMT 正常组各指标的基线水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	病程(年)	Cys C(mg/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	Cr(mmol/L)	FPG(mmol/L)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)
IMT 正常组	88	65.1±12.5	17.5±9.6	1.11±0.28	1.56±0.81	4.83±1.04	2.61±0.72	68.01±18.09	5.05±0.52	151.73±23.22	87.70±13.18
IMT 增厚组	50	70.7±10.1*	26.8±10.3*	1.32±0.42*	1.73±0.92	5.90±1.11*	3.90±0.61*	73.85±18.12	5.24±0.63	165.86±27.41*	91.28±215.70

注:与 IMT 正常组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 与颈动脉 IMT 的相关分析 颈动脉 IMT 与年龄、血清 Cys C、TC、TG、LDL-C、Cr 及 SBP 呈正相关 (P 均 < 0.05) ,见表 2。

表 2 年龄、生化及血压指标与颈动脉 IMT 的相关性

指标	r 值	P 值
年龄	0.398	0.000
Cys C	0.512	0.000
TC	0.155	0.003
LDL-C	0.311	0.000
Cr	0.215	0.000
SBP	0.308	0.016

2.3 以颈动脉 IMT 为应变量与各指标做多元逐步回归分析 以颈动脉 IMT 为应变量 ,与年龄、血清 Cys C、TC、TG、LDL-C、Cr、FPG、SBP 及 DBP 做多元逐步回归分析 ,发现年龄、LDL-C 是颈动脉的独立危险因素 (β 值分别为 0.386 ,0.298 , P 均 < 0.05) 。

2.4 血清 Cys C 与颈动脉 IMT 的偏相关分析 在调整年龄进行偏相关分析中 血清 Cys C 与 IMT 的相关性差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ,见表 3。

表 3 血清 Cys C 与颈动脉 IMT 的相关分析

项目	IMT	
Pearson 相关分析	相关系数	0.512
	P 值	< 0.05
偏相关分析	相关系数	0.047
	P 值	> 0.05

3 讨论

近年来越来越多的研究结果显示血清 Cys C 与动脉粥样硬化密切相关并可以预测未来心血管事件。Sanae W 等^[4]对 60 例原发性高血压进行 Cys C 水平与颈动脉 IMT 相关性研究 结果显示 Cys C 水平与 IMT 显著相关 ($r = 0.539$, $P < 0.001$)。Arpegard J 等^[5]研究了 45 岁以上、有间歇性跛行史、休息时多普勒超声显像踝/肱指数 (ABI) < 0.9 的 103 例男性外周动脉粥样硬化 (AS) 患者 并以性别、年龄相匹配的健康人 96 例为对照 ,发现外周 AS 患者血清 Cys C 较对照组高 并提出了血清 Cys C 升高除与肾功能相关外 ,还能作为 AS 疾病的标志。晚近 Joachim HI 等^[9]对 990 例门诊冠心病患者进行研究 按血清 Cys C 浓度分为 4 组 观察全因死亡率、心血管事件和心力衰竭发生率。结果随访 37 个月 纳入研究者 13% 发生死亡 ,10% 发生心血管事件 ,7% 发生心衰。在校正传统心血管危险因素后 ,与 Cys C 最低水平组比较 ,最高水平组全因死亡和心血管事件以及伴随心衰发生的概率明显高于前者。研究者认为高血清 Cys C 水平可预测门诊冠心病患者发生全因死亡率、心血管事件、心力衰竭的危险性增加。随着研究的深入 ,最近一些研究产生了不同的结论 ,Rodondi N 等^[7]对 523 例年龄 35~64 岁中年成人进行 Cys C 水平与 IMT 相关性研究 结果显示血清 Cys C 水平与 IMT 无相关性。MESA 研究^[7]采用交叉设计法检验 Cys C 与颈动脉 IMT 的关系 ,共入选 6557 例年龄 45~80 岁无心血管临床症状者 研究结果显示 Cys C 水平与 IMT 不存在独立的相关性 ,认为 Cys C 并不是致动脉粥样硬化的主要机制。

本研究分析了原发性高血压患者颈动脉 IMT 与血清 Cys C 的关系。首先将原发性高血压患者颈动脉 IMT 增厚组与 IMT

正常组进行比较 ,发现 IMT 增厚组血清 Cys C 明显升高 ,Pearson 相关分析也显示血清 Cys C 与 IMT 显著相关 ,这与 Sanae W 等研究结果一致 ,但在 Sanae W 等的以血清 Cys C 为因变量多元线性回归分析中尚未纳入 IMT 为自变量。本研究以颈动脉 IMT 为应变量 ,与年龄、血清 Cys C、TC、TG、LDL-C、Cr、FPG、SBP 及 DBP 做多元逐步回归分析 ,发现年龄、LDL-C 是颈动脉的独立危险因素 ,而血 Cys C 被排除在外。由于血清 Cys C 随年龄增加而升高^[10-11] ,为了避免年龄因素对 Cys C 的影响 ,在调整年龄因素进行偏相关分析显示 Cys C 与 IMT 的相关性差异无统计学意义 提示血清 Cys C 与原发高血压颈动脉 IMT 无确切关联 ,认为年龄是 IMT 增厚组血清 Cys C 升高的混杂因素。

综上所述 ,虽然原发性高血压患者 IMT 增厚组血清 Cys C 升高 ,Pearson 相关分析显示血清 Cys C 与 IMT 显著相关 ,但经进一步分析显示 IMT 增厚组血清 Cys C 升高并非 IMT 增厚引起 ,提示血清 Cys C 与原发高血压 IMT 无确切关联 ,不能作为其预测指标。

参考文献

- [1] Dharmidharka VR ,Kwon G ,Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis 2002 ,40(2) : 221-226.
- [2] Roos JF ,Doust J ,Tett SE ,et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis [J]. Clin Biochem 2007 ,40(5-6) : 383-391.
- [3] 李莉 ,刘凌云 ,赵元明 ,等. 测定血清胱抑素 C 在肾脏疾病中的诊断价值 [J]. 中华全科医学 2011 ,9(3) : 457-458.
- [4] Sanae W ,Takafumi O ,Jun L ,et al. Serum cystatin C level is a mark of end-organ damage in patients with essential hypertension [J]. Hypertens Res 2003 ,26(11) : 895-899.
- [5] Arpegård J ,Ostergren J ,de Faire U ,et al. Cystatin C—a marker of peripheral atherosclerotic disease? [J]. Atherosclerosis ,2008 ,199(2) : 397-401.
- [6] Koenig W ,Twardella D ,Brenner H ,et al. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate [J]. Clin Chem 2005 ,51(2) : 321-327.
- [7] Rodondi N ,Yerly P ,Gabriel A ,et al. Microalbuminuria ,but not cystatin C ,is associated with carotid atherosclerosis in middle-aged adults [J]. Nephrol Dial Transplant 2007 ,22(4) : 1107-1114.
- [8] Anh LB ,Ronit K ,Bryan K ,et al. Cystatin C and carotid intima-media thickness in asymptomatic adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. AJKD 2009 ,53(3) : 389-398.
- [9] Joachim HI ,Michael CS ,Glenn MC ,et al. Association of cystatin C with mortality ,cardiovascular events ,and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study [J]. Circulation 2007 ,115(2) : 173-179.
- [10] Groesbeck D ,Kottgen A ,Parekh R ,et al. Age ,gender ,and race effects on levels in US adolescents [J]. Clin J Am soc Nephrol , 2008 ,3(6) : 1777-1785.
- [11] Ichihara K ,Saito K ,Itoh Y. Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population [J]. Clin Chem Lab Med 2007 ,45(9) : 1232-1236.

(收稿日期:2011-07-21)