

· 临床研究 ·

血清胱抑素检测在老龄男性血管性痴呆患者中的临床意义

边 瓯*, 何 瑞, 李春辉, 崔立伟

(沈阳军区总医院干部诊疗一科, 沈阳 110016)

【摘要】目的 探讨血清胱抑素水平在老龄男性血管性痴呆 (VaD) 患者中的变化及临床意义。**方法** 选取2011年1月至2012年12月在沈阳军区总医院干部诊疗科住院的 >75岁 VaD男性患者45例 (观察组), 及同期在该科参加体检的 >75岁的正常老年人37例 (对照组), 收集所有研究对象的血清胱抑素标本, 及头颅CT或磁共振影像。在两组间比较检测结果。**结果** 高龄男性伴有VaD患者中血清胱抑素水平明显高于对照组 [(1.98 ± 0.64) vs (0.86 ± 0.17) mg/L, $P < 0.01$], MMSE的评分与血清胱抑素水平呈负相关 ($r = -0.592$, $P < 0.01$)。**结论** 在老龄男性VaD患者中血清胱抑素水平升高, 可能代表血管损害的严重程度, 是VaD危险因素之一。

【关键词】 胱抑素C; 老年人; 痴呆, 血管性

【中图分类号】 R749.1⁺6

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00212

Clinical significance of serum cystatin C level in very old male patients with vascular dementia

BIAN Ou*, HE Rui, LI Chun-Hui, CUI Li-Wei

(Department No.1 of Cadre's Ward, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, China)

【Abstract】 Objective To detect the change in serum cystatin C (CysC) levels in very old male patients with vascular dementia (VaD) and to investigate its clinical significance. **Methods** A total of 45 male VaD patients with age over 75 years admitted in our department from January 2011 to December 2012 were enrolled in this study and assigned as observation group. Another 37 normal male persons at same age receiving physical examination during same period served as controls. Serum level of CysC in each patient was detected. Their skull CT scans or MR images were collected. The results were compared between the 2 groups. **Results** The serum level of CysC was markedly higher in the male VaD patients than in the normal controls [(1.98 ± 0.64) vs (0.86 ± 0.17)mg/L, $P < 0.01$]. There was negative correlation between Mini-Mental State Examination (MMSE) score and the serum level of CysC ($r = -0.592$, $P < 0.01$). **Conclusion** The very old male VaD patients have significantly higher serum level of CysC, which might be a marker of vessel impairment, and be one of risk factors for VaD.

【Key words】 cystatin C; elderly; dementia, vascular

Corresponding author: BIAN Ou, E-mail: bol36114@163.com

随着人口老龄化的加剧, 与衰老相关的疾病患病人数日益增多成为全球面临的严重问题。众多研究表明, 血管性疾病与认知功能障碍的发生发展密切相关。血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 作为老年认知功能障碍的一种表现, 其发生率列于第2位。流行病学资料显示, VaD的发生与年龄密切相关, 脑卒中是引起血管性痴呆的主要因素。随着年龄的增长, 肾脏功能的逐年降低, 心血管相关疾病的发生发展逐渐加剧, 一旦发生痴呆, 将严重影响生活质量。因此, 及早识别诱发VaD发生的危险因素, 及时予以纠正正是其防范的主要措施。胱抑素 (cystatin C, CysC) 作为肾功能

损害的早期标志物之一, 同时也是血管性疾病的危险标志物。研究表明, CysC表达失衡是动脉硬化发生、发展的重要原因之一, 它可能参与了脑血管疾病的病理过程, 还可能与神经细胞失调和神经元损伤有关, 是脑血管疾病的一种新的危险因素^[1]。本研究通过对高龄男性VaD患者血清CysC水平的测定, 探讨CysC在该类人群血清中的变化及其可能的机制。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2011年1月至2012年12月在沈阳军区总医

院干部诊疗科住院的VaD男性患者45例作为观察组,年龄(84.16±7.48)岁。入组标准:年龄>75岁,采用DSM-IV和NINDS-AIREN诊断标准选择患者,头颅CT或磁共振检查结果有局灶性脑梗死或脑出血病灶(脑卒中>6个月者),无其他脑器质性病变;其中脑梗死42例,脑出血2例,蛛网膜下腔出血1例。参照简易智能状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)进行认知功能评估,MMSE积分在相应教育程度界值以下(文盲≤17分,小学文化≤20分,初中以上文化≤24分)为痴呆,同时Hachinski缺血指数评分表评分≥7分。结合病史及临床体格检查选择患者。对照组37例系同期在该科参加体检的正常老年人,年龄(83.35±6.97)岁。入组标准:年龄在>75岁,头颅CT或磁共振检查结果正常,未发现有脑器质性病变。MMSE评分≥28分,临床体格检查无异常发现。排除标准:肝肾功能不全、恶性肿瘤、严重贫血、患有风湿、内分泌疾病和急性感染。

1.2 方法

所有病例行血、尿、便常规,血糖血脂、肝肾功能检查,以及心电图、肺CT、腹部超声等检查,排除其他原因引起的痴呆。

1.2.1 标本采集 取清晨空腹静脉血3ml,静置30min后,离心,分离血清(3000r/min,离心10min),立即检测,2h内完成。

1.2.2 CysC的测定 采用微粒子增强比浊法进行CysC的测定。使用抗CysC包被的颗粒与抗原反应,反应体系发生的浊度变化,在570nm波长处的吸光度值与CysC浓度成比例,其结果可进行定量测定。使用强生5600全自动生化分析仪。试剂盒为北京九强公司生产。试剂盒判断标准:参考范围<1.03mg/L。严格进行质量控制。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS11.0统计软件包进行统计学分析。全部数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用*t*检验,相关性分析采用Bivariate分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组MMSE评分结果比较

高龄老年VaD患者(观察组)的MMSE评分显著低于对照组[(14.35±3.88) vs (29.14±1.14), $P < 0.01$]。

2.2 观察组与对照组血清CysC检测结果比较

表1结果表明,观察组CysC水平显著高于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

表1 观察组与对照组血清CysC检测结果比较

Table 1 Comparison of serum CysC levels between two groups

Group	<i>n</i>	With abnormal CysC(<i>n</i>)	CysC (mg/L, $\bar{x} \pm s$)
Observation	45	40	1.98 ± 0.64**
Control	37	3	0.86 ± 0.17

Observation group: elderly male patients with vascular dementia; Control group: normal male persons at same age receiving physical examination during the same period; CysC: cystatin C. Compared with control group, ** $P < 0.01$

2.3 血清CysC水平与认知功能的关系

MMSE得分越低,表明认知功能损害程度越重。通过血清CysC水平与MMSE得分的相关性分析发现,CysC水平同VaD患者MMSE得分呈负相关($r = -0.592, P < 0.01$),差异有统计学意义。

3 讨论

VaD是指由各种脑血管病变引起的脑功能障碍而产生的获得性智能损伤综合征,它的发生是一种多因素致病过程,其危险因素主要包括人口社会学、血管性因素、遗传史以及可能的其他因素,作为目前唯一可以预防的痴呆,早期发现并有效控制其危险因素是其治疗的重点。近年来有研究发现心血管事件危险性的增加以及认知功能的降低与肾功能减退密切相关^[2,3]。

CysC,与血清肌酐一样,是内源性标志物,为最主要的内源性组织蛋白酶抑制剂,其可由机体所有有核细胞产生,产生率恒定,循环中的CysC仅经肾小球滤过而被清除,在近曲小管全部重吸收并迅速分解代谢,不受感染、肿瘤及肝功能等因素影响,与性别、饮食、体表面积、肌肉量无关,年龄因素也影响甚微,是评估早期肾损害的一种特异性高、准确性好且较为敏感的指标,并随着病情的加重而逐渐增高。Koenig等^[4]前瞻性研究发现,CysC很明显与心血管事件的危险性相关,而肌酐与心血管事件的发生无关。在老年人群中血清CysC的升高是其死亡与心血管事件发生的独立危险因素^[5]。而心脑血管事件之间存在着密切的联系。动物模型实验证实了CysC在血中积蓄可以导致脑血管淀粉样变。吕家高等^[6]的研究指出,随着CysC水平增高,发生脑出血的可能性增大。一项基于社区的研究首次发现血清CysC与亚临床脑梗死相关。在血清CysC水平增高者中有25%~40%头颅磁共振结果显示存在普遍微梗死和白质损害^[7,8]。通过对“Health ABC Study”的分析,发现合并血清CysC高的老年人,其基线认知功能分值最低,以后发生认知障碍的可能性最大^[9]。在糖尿病人群中,糖化血红蛋白>7.5%有心血管疾病高风险的患者血清CysC水平升高与认知功能降低存在明显相关性^[10]。在对患有认知障碍和

痴呆的老年人群的评估发现,除原有传统的危险因素如高血压、高血糖、高血脂外,同型半胱氨酸、CysC、N端脑钠肽前体3项中任一项作为血管损伤标志物都可能成为新的预测指标^[11]。

目前推测CysC参与VaD的机制。(1) γ 分泌酶是CysC高度亲和力的作用底物。CysC通过抑制组织蛋白酶B等 γ 分泌酶的水解作用,抑制淀粉样蛋白 $A\beta$ 的过度产生,后者聚集可形成老年斑。(2) CysC的过多沉积使平滑肌细胞进行性减少,从而出现微血管变性和脑出血等脑血管疾病。(3) CysC通过抑制组织蛋白酶的作用参与神经元的再生与神经变性。药理学研究发现,组织蛋白酶的药理性抑制剂可以明显减少脑缺血后神经元的损伤,提示CysC可能是内源性神经保护因子。(4) CysC通过抑制组织蛋白酶拮抗细胞凋亡及氧化应激。CysC通过调节组织蛋白酶活性能明显地抑制肿瘤坏死因子 α /放线菌素D诱导的血管内皮细胞凋亡。有研究表明,在氧化低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞凋亡中,活性氧生成量明显增加,CysC可以有效降低其生成量,推测可能是通过一定的抗氧化作用来完成抗凋亡作用的。(5) 脑和肾损伤享有共同的通路-微血管病变^[12]。内皮损伤会导致血脑屏障的缺陷从而增加淀粉样蛋白(amyloid)转运与形成^[13],易发生腔隙性梗死及白质改变^[14]。肾脏系膜内皮的损伤将导致蛋白尿的出现,激活肾间质炎症反应导致肾纤维化而发生慢性肾脏疾病^[15]。血清CysC作为血管性损伤的标志物,与血管内皮细胞的凋亡及血管的炎症反应息息相关。脑部发生病变时,脑脊液中CysC经发生病理改变的血脑屏障进入血液循环中,使血清CysC升高。

现有研究发现血清CysC及其基因多态性与阿尔茨海默病、伴有渐进性痴呆的脑白质病以及血脑屏障损伤等有关,而与VaD的相关研究少见报道。尤其是阿尔茨海默病与VaD作为老年痴呆的两种主要类型,在疾病早期鉴别上有一定困难,通过生物学标志物将二者加以区分将会为临床诊断及药物早期干预治疗开辟新的途径。近期有学者报道在VaD患者中CysC的水平要高于阿尔茨海默病患者^[16]。本研究初步表明高龄男性VaD患者中,其肾脏损伤的标志物血清CysC水平升高,并与认知功能减退相关,可能与其血管病变的严重程度有关,对认知功能障碍的发生发展可能起到预测作用。本研究因入选病例数量有限,其结果需更多临床试验进一步证实。

【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] Buchman AS, Tanne D, Boyle PA, *et al.* Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly[J]. *Neurology*, 2009, 73(12): 920-927.
- [3] Barzilay JI, Fitzpatrick AL, Luchsinger J, *et al.* Albuminuria and dementia in the elderly: a community study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(2): 216-226.
- [4] Koenig W, Twardella D, Brenner H, *et al.* Plasma concentration 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.
- [5] Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, *et al.* Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(20): 2049-2060.
- [6] 吕家高, 倪黎, 严江涛, 等. 血浆胱氨酸蛋白酶抑制剂C水平与脑出血关系的病例对照研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2006, 8(9): 610-612.
- [7] Wada M, Nagasawa H, Kawanami T, *et al.* Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(3): 383-390.
- [8] 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.
- [9] Yaffe K, Lindquist K, Shlipak MG, *et al.* Cystatin C as a marker of cognitive function in elders: findings from the health ABC study[J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(6): 798-802.
- [10] Murray AM, Barzilay JI, Lovato JF, *et al.* Biomarkers of renal function and cognitive impairment in patients with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(8): 1827-1832.
- [11] Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Homocysteine, cystatin C and N-terminal-pro brain natriuretic peptide. Vascular risk markers in elderly patients with mental illness[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 25(1): 88-96.
- [12] Kurella M, Chertow GM, Fried LF, *et al.* Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(7): 2127-2133.
- [13] Ueno M, Nakagawa T, Wu B, *et al.* Transporters in the brain endothelial barrier[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(12): 1125-1138.
- [14] Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, *et al.* Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia[J]? *Stroke*, 2003, 34(3): 806-812.
- [15] Rodríguez-Iturbe B, García García G. The role of tubulointerstitial inflammation in the progression of chronic renal failure[J]. *Nephron Clin Pract*, 2010, 116(2): c81-c88.
- [16] Simonsen AH, Hagnelius NO, Waldemar G, *et al.* Protein markers for the differential diagnosis of vascular dementia and Alzheimer's disease[J]. *Int J Proteomics*, 2012, 2012: doi: 10.1155/2012/824024.

(编辑: 周宇红)