

胱抑素 C 在评价 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化中的作用

臧丽, 付平[△], 刘芳, 吴敏, 黄佑群, 李玲, 臧静

四川大学华西医院 肾脏内科 (成都 610041)

【摘要】目的 研究胱抑素 C(Cys C)在评价 2 型糖尿病(DM)患者颈动脉粥样硬化中的作用。**方法** 633 例符合纳入/排除标准的 2 型 DM 患者,收集血标本,检测 Cys C、血常规、生化等指标,超声探测颈动脉内中膜厚度(IMT)及颈动脉粥样硬化(AS)斑块部位及大小。简化肾脏病膳食改良试验(MDRD)公式估算肾小球滤过率(eGFR),结合肾脏病生存质量指导(K/DOQI)指南将 $eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患者定义为糖尿病合并慢性肾脏病(CKD)组(DM-CKD, 237 例), $eGFR \geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 为糖尿病非 CKD 组(DM-NCKD, 396 例)。进一步分成两个亚组:IMT 正常组和 IMT 增厚组,以及 AS 斑块组和无 AS 斑块组。通过相关分析、多元线性回归分析探索 Cys C 与颈 AS 的关系。**结果** 396 例 DM-NCKD 中,IMT 增厚组 Cys C 浓度高于 IMT 正常组 $[(1.00 \pm 0.20) \text{ mg/L vs. } (0.90 \pm 0.30) \text{ mg/L}, P < 0.05]$,但调整混杂因素后,差异无统计学意义。而 AS 斑块组 Cys C 浓度高于无 AS 斑块组 $[(1.05 \pm 0.27) \text{ mg/L vs. } (0.89 \pm 0.22) \text{ mg/L}, P < 0.05]$,调整混杂因素(年龄、糖尿病病程)后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关分析显示 Cys C 与动脉粥样硬化呈正相关($r = 0.338, P < 0.001$);调整糖尿病病程、肌酐、年龄后,相关减弱($r = 0.14, P = 0.005$)。多元线性回归分析示 Cys C 与动脉粥样硬化严重程度正相关($B = 0.071, P = 0.001$)。而在 DM-CKD 组(236 例)中,并未显示 Cys C 与颈动脉粥样硬化严重程度相关。方差分析示随着 Cys C 浓度增加,颈动脉粥样硬化斑块病变加重。**结论** DM-NCKD 中,Cys C 与 AS 斑块严重程度呈正相关,可作为 AS 严重程度的候选生物学标志。

【关键词】 糖尿病 胱抑素 C 动脉粥样硬化 颈动脉内中膜厚度 生物标志物

The Correlation of Serum Cystatin C Level with the Severity of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus ZANG Li, FU Ping[△], LIU Fang, WU Min, HUANG You-qun, LI Ling, ZANG Jing. *Department of Nephrology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*

[△] Corresponding author, E-mail: fupinghx@163.com

【Abstract】 Objective To investigate whether serum cystatin C (Cys C) concentration correlates with the severity of carotid atherosclerosis (CAS) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). **Methods** This study enrolled 633 type 2 DM patients met the inclusion/exclusion criteria. All the patients were subjected to the measurement of serum Cys C, concentration, complete blood count, and blood biochemical test. The severity of CAS was evaluated by Doppler ultrasound to define intimal medial thickness (IMT) of carotid artery, the location and size of atherosclerotic plaque. Based on the estimated glomerular filtration rate (eGFR), the patients were divided into DM with chronic kidney disease (CKD) group (DM-CKD) and DM without CKD group (DM-NCKD), then were further divided into two subgroups by IMT and AS plaque. The relationship of serum Cys C with the severity of CAS was evaluated by the comparison between the two groups, correlation analysis and multiple linear regression analysis. **Results** In 396 DM-NCKD patients with the $eGFR \geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, Cys C concentration of IMT thickening group was higher than that of normal IMT group $[(1.00 \pm 0.20) \text{ mg/L vs. } (0.90 \pm 0.30) \text{ mg/L}, P < 0.05]$, but the difference was not statistically significant after the adjustment for confounding factors. The patients with obvious CAS plaques formation had higher Cys C concentration than those without AS plaques formation $[(1.05 \pm 0.27) \text{ mg/L vs. } (0.89 \pm 0.22) \text{ mg/L}, P < 0.05]$. Moreover, the concentration of Cys C was correlated with the severity of CAS ($r = 0.338, P < 0.001$), even after the adjustment for confounding factors ($r = 0.14, P = 0.005$). Multiple linear regression analysis also showed a close correlation of Cys C with the severity of CAS ($B = 0.071, P = 0.001$). Analysis of variance showed that the severity of CAS was increased accordingly with the increasing level of Cys C. However, the concentration of Cys C was not correlated with the severity of CAS in 237 DM-CKD patients. **Conclusion** The concentration of Cys C was positively correlated with the severity of CAS, it may be a candidate marker of CAS severity in type 2 DM patients without CKD.

【Key words】 Diabetes mellitus Cystatin C Atherosclerosis plaque Intimal medial thickness Biomarker

胱抑素 C(Cystatin C, Cys C)是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族 2 的成员之一,它是早期反映肾小

球滤过率的灵敏指标^[1-3]。目前对 Cys C 生理功能的了解尚不够全面,但可以确定的是,作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂,Cys C 的一个重要生理功能是调节半胱氨酸蛋白酶活性,它是迄今为止发现的对组织蛋白酶 B 作用最强的抑制物。既往研究已证实在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)局部,组织蛋白酶的活性增加而 Cys C 减少,Cys C 在血管壁的缺乏促进了 AS 的发生与发展^[4]。

大血管病变是 2 型糖尿病(T2DM)患者最主要的致死和致残原因。研究证实:T2DM 大血管病变占有死亡患者的 59%,是微血管病变致死者的 70 倍^[5]。T2DM 大血管病变主要是指 AS。AS 不仅累及某一局部或阶段,它也是一种全身弥漫性的病理状态,与心脑血管疾病有着密切的相关性。糖尿病患者 AS 病变比非糖尿病患者提早 15~20 年,合并高血压者则 AS 出现更早且往往更严重。Cys C 参与 AS 的发生与发展,但 Cys C 与 AS 疾病的研究较少,且结论尚不确切^[6-8]。我们推测 Cys C 可能成为 AS 疾病的生物学标志,因此本文拟探索 Cys C 在 T2DM 患者中与颈动脉粥样硬化的关系,为 Cys C 成为 AS 疾病的生物学标志提供依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取我院 2010 年 1 月至 2011 年 3 月内分泌科、肾脏科住院的 633 例 T2DM 患者,其中男 378 例,女 255 例,年龄(62.06±12.74)岁,糖尿病诊断符合 2010 年美国糖尿病协会(ADA)的诊断标准。所有患者均排除糖尿病酮症酸中毒或非酮症高渗等糖尿病急症、急性感染、妊娠、肿瘤、结核、严重心功能不全,以及近期使用过大剂量糖皮质激素、甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退者。简化肾脏病膳食改良试验(MDRD)公式估算肾小球滤过率(eGFR),根据肾脏病生存质量指导(K/DOQI)指南,eGFR<60 mL/(min·1.73 m²)定义为慢性肾脏病(CKD)(DM-CKD,237 例),eGFR≥60 mL/(min·1.73 m²)为非 CKD。Cys C 对肾功能损伤敏感,为了排除肾功能损伤对 Cys C 浓度的影响,故将糖尿病患者分为合并慢性肾脏病(DM-CKD,237 例)组和非慢性肾脏病(DM-NCKD,396 例)组。DM-CKD 组和 DM-NCKD 组进一步分成两个亚组:①按照动脉内中膜厚度(intimal medial thickness, IMT)有无增厚,分为 IMT 正常组和 IMT 增厚组;②按照有无动脉粥样斑块,分为 AS 斑块组和无 AS 斑块组。

1.2 相关指标

收集患者血标本,详细询问病史,采集一般资料:年龄、身高、体质量、血压、吸烟与否、降压药、他汀类药物及抗血小板药物使用情况等。检测 Cys C、血常规、肝肾功、血甘油三酯(TG)、胆固醇(CHO)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})等指标。Cys C 采用透射比浊法测定,其他生化指标均于本院中心实验室按标准方法统一检测。体质量指数(BMI)=体质量/身高(kg/m²),简化 MDRD 公式:eGFR_{MDRD}[mL/(min·1.73 m²)] = 186×Scr(mg/dL)^{-1.154}×年龄^{-0.203}(×0.742 女性)。本实验中心 Cys C 浓度参考值范围(0.51~1.09 mg/L)。

颈动脉超声检测 IMT 及动脉粥样斑块。颈动脉 IMT 为内膜的内表面至中膜的外表面。患者取仰卧位,探头置于颈部,检查部位包括双侧锁骨下动脉、颈总动脉、颈动脉窦部、颈内动脉、颈外动脉及椎动脉,在颈总动脉远端近分叉处 1 cm,观察 IMT 厚度、管腔有无斑块,斑块的类型、部位和大小。颈动脉超声检测由一位有经验的彩超医生完成,每例患者行 1 次检查。IMT≥0.8 mm 定义为增厚,IMT<0.8 mm 为正常。斑块严重程度采用斑块分级(carotid plaque score, CPS)标准:以局部 IMT>1.3 mm 定义为斑块。无斑块为 0 级,两侧斑块均<2 mm 为 1 级,单侧斑块≥2 mm 而另一侧斑块<2 mm 为 2 级,双侧斑块均≥2 mm 为 3 级。

1.3 统计学方法

根据资料分布类型,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或中位数(上四分位数,下四分位数)表示,组间比较采用 *t* 检验或秩和检验,各组间 Cys C 进一步采用协方差分析。计数资料(如高血压药物、调脂药物)组间比较采用卡方检验。对组间差异有统计学意义的 Cys C 进行与临床指标间的 Pearson 或 Spearman 相关分析。以 Cys C 为因变量,以临床指标为自变量,进行多元线性回归分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

DM-NCKD 组 396 例,DM-CKD 组 237 例,平均 eGFR 为(71.17±10.32) mL/(min·1.73 m²),临床资料比较见表 1。DM-CKD 组患者年龄较 DM-NCKD 组年龄偏大,糖尿病病程更长,高血压比例更高,血红蛋白、白蛋白低,AS 斑块发生率高

(63.3% vs. 53.0%)。但两组 TG、CHO、LDL-c、HDL-c、IMT 差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 各组 Cys C 的比较

2.2.1 所有患者 Cys C 的比较

所有患者的 Cys C 浓度为 1.13(0.87,2.13) mg/L。DM-CKD 组与 DM-NCKD 组间 Cys C 浓度差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。所有患者中,IMT 增厚 360 例,IMT 正常 273 例,两组 Cys C 浓度分别为

表 1 DM-CKD 组与 DM-NCKD 组基本临床资料比较

Table 1 Baseline characteristics of the DM-CKD group and DM-NCKD group

Characteristics	Total (n=633)	DM-CKD group (n=237)	DM-NCKD group (n=396)
Sex (male/femal)	378/255	131/106	247/149
Age (yr.)	62.06±12.74	65.60±11.01	60.01±13.21*
Duration of diabetes (year)	10 (4,13,5)	10.5 (6.5,16.88)	7.5 (2.5,12)*
HBP (yes/no)	369/263	190/46	179/217*
BMI (kg/m ²)	24.35±3.96	24.65±4.26	24.16±3.76
SBP (mmHg)	138.64±20.60	145.53±21.38	134.53±19.02*
DBP (mmHg)	80.35±12.94	80.70±13.86	80.13±12.39
ALB (g/L)	37.12±6.91	33.71±6.78	39.13±6.16*
Hb (g/L)	118.47±27.56	97.15±22.60	131.10±21.86*
Cys C (mg/L)	1.13 (0.87,2.13)	2.68 (1.86,3.64)	0.93(0.79,1.09)*
Creatinine (μmol/L)	159.15±25.13	304.12±50.54	73.04±16.41*
eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	71.17±10.32	27.41±5.21	96.96±25.69*
HDL-c (mmol/L)	1.42±3.47	1.67±5.66	1.26±0.43
LDL-c (mmol/L)	2.68±1.41	2.78±1.27	2.62±1.06
TG (mmol/L)	1.87±1.98	1.81±1.23	1.91±2.31
CHO (mmol/L)	4.68±1.51	4.80±1.71	4.60±1.39
HbA ₁ C (%)	8.54±2.55	9.14±2.55	7.40±2.12*
IMT (mm)	0.82±0.24	0.81±0.23	0.83±0.24
Whether the thickening of IMT (yes/no)	360/273	129/108	231/165
AS plaque (yes/no)	360/273	150/87	210/186

* $P<0.05$, vs. DM-CKD group. HBP: High blood pressure; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; ALB: Albumin; Hb: Hemoglobin; Cys C: Cystatin C; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; HDL-c: High-densitylipoprotein cholesterol; LDL-c: Low-densitylipoprotein cholesterol; TG: Triglyeride; CHO: Cholesterol; IMT: Intima-media thickness. 1 mmHg=0.1333 kPa

(1.72±1.32) mg/L、(1.73±1.42) mg/L,差异无统计学意义($P>0.05$);AS 斑块 360 例,无 AS 斑块 273 例,Cys C 浓度分别为(1.91±1.48) mg/L、(1.49±1.16) mg/L,AS 斑块组 Cys C 浓度较高($P<0.05$),协方差分析,调整肾功能、年龄、糖尿病病程后,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1、图 2。

2.2.2 DM-CKD 组 Cys C 的比较 DM-CKD 组,IMT 增厚 129 例,IMT 正常 108 例,两组 Cys C 浓度分别为(3.02±1.47) mg/L、(2.95±1.61) mg/L,差异无统计学意义($P>0.05$);有 AS 斑块 150 例,无 AS 斑块 87 例,Cys C 浓度分别为(3.11±1.64) mg/L、(2.77±1.30) mg/L,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1、图 2。

2.2.3 DM-NCKD 组 Cys C 的比较 DM-NCKD 组,IMT 增厚 231 例,IMT 正常 165 例,两组 Cys C 浓度分别为(1.00±0.20) mg/L、(0.90±0.30) mg/L,差异有统计学意义($P<0.05$),进一步协方

差分析,调整混杂因素(肾功能、年龄、糖尿病病程)后,差异无统计学意义($P>0.05$);有 AS 斑块 210 例,无 AS 斑块 186 例,Cys C 浓度分别为(1.05±0.27) mg/L、(0.89±0.22) mg/L,差异有统计学意义($P<0.05$),AS 斑块组,Cys C 浓度较高,协方差分析调整混杂因素(年龄、肌酐、糖尿病病程)后,差异仍然有统计学意义($P<0.05$),见图 1、图 2。DM-NCKD 组中,Cys C 浓度高于 1.09 mg/L(实验室参考值上限)98 例,其中 70 例(71.4%)有 AS 斑块,298 例 Cys C 浓度低于 1.09 mg/L,140 例(47%)有 AS 斑块,两组中有 AS 斑块的患者例数比较差异有统计学意义($P<0.05$),见图 3。

2.3 DM-NCKD 组 Cys C 与临床指标相关分析

DM-NCKD 组的亚组间 Cys C 浓度差异有统计学意义,故进一步行相关分析。见表 2。Cys C 与年龄、BMI、收缩压、糖尿病病程、肌酐、IMT 呈正相关,与 HbA₁C 呈负相关,与血脂无相关关系。其中 Cys C 与肌酐呈正相关($r=0.525,P<0.001$);Cys

C 与 IMT 呈正相关($r=0.179, P<0.001$),调整糖尿病病程,相关减弱($r=0.146, P<0.005$),调整年龄后,相关消失($r=0.058, P>0.05$)。Cys C 按照四分位数间距转化为等级指标,与 AS 斑块行

Spearman 相关分析示 $r=0.338, P<0.001$;调整糖尿病病程后,相关性减弱($r=0.283, P<0.001$);调整糖尿病病程和年龄后,相关性进一步减弱($r=0.140, P=0.005$)。

图 1 不同人群中 IMT 增厚/正常组 Cys C 浓度

图 2 不同人群中 AS 斑块组/无斑块组 Cys C 浓度

图 3 DM-NCKD 组中高浓度 Cys C 与正常浓度 Cys C 对应的 AS 斑块分布情况

Fig 1 The concentration of Cys C in the different people grouped by IMT

Fig 2 The concentration of Cys C in the different people grouped by AS plaque group

Fig 3 The distribution of AS plaque between high concentrations of Cys C group and normal group in DM-NCKD

* $P<0.05$, compared with IMT thickening group in patients with DM-NCKD, after adjusting for confounding factors, no significant difference; # $P<0.05$, compared with AS plaque group in patients with DM-NCKD, after adjusting for confounding factors, the difference was statistically significant; $\triangle P<0.05$, compared with normal Cys C group

2.4 DM-NCRD 组多因素分析

以 Cys C 为因变量,AS 斑块、IMT、年龄、SBP、HbA₁C、糖尿病病程、ALB、Hb、eGFR、 β -R 阻断剂、CCB、他汀类、抗凝药、高血压为自变量,进行多元线性回归分析。Stepwise 法建立回归方程 $\text{Cys C} = 2.076 - 0.004\text{eGFR} - 0.013\text{ALB} - 0.023\text{HbA}_1\text{C} + 0.121 \text{利尿剂} + 0.071\text{AS 斑块}$ ($F = 18.342, P < 0.01$),见表 3。

2.5 DM-NCKD 组 Cys C 与颈动脉粥样斑块严重程度的分析

颈动脉 AS 斑块 0、1、2、3 级对应的 Cys C 浓度分别为 $(0.89 \pm 0.22)\text{mg/L}$ 、 $(1.01 \pm 0.29)\text{mg/L}$ 、 $(1.09 \pm 0.23)\text{mg/L}$ 、 $(1.08 \pm 0.26)\text{mg/L}$ 。0 级分别与 1 级、2 级、3 级比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),1 级与 2 级、3 级比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但 2 级与 3 级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 Cys C 与临床指标的单因素相关分析

Table 2 Univariate correlations between Cys C and clinical variables

Variable	Cys C		Variable	Cys C	
	<i>r</i>	<i>P</i>		<i>r</i>	<i>P</i>
Age	0.460	0.000	Hb	−0.331	0.000
BMI	0.170	0.002	Creatinine	0.525	0.000
SBP	0.189	0.000	eGFR	−0.501	0.000
HbA ₁ C	−0.32	0.000	HDL-c	−0.130	0.799
ALB	−0.293	0.000	LDL-c	−0.210	0.670
IMT	0.179	0.000	TG	0.022	0.660
Duration of diabetes	0.180	0.000	CHO	−0.028	0.577

表 3 Cys C 与临床指标的多元线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis of Cys C as dependent variable

Dependent variable	Independent variables	<i>B</i>	Standard error	Beta	<i>t</i>	<i>P</i>
Cys C <i>R</i> =0.734 <i>R</i> ² =0.539	Constant	2.076	0.095		21.785	
	eGFR	−0.004	0	−0.443	−10.744	0.000
	ALB	−0.013	0.002	0.000	−7.731	0.000
	HbA ₁ C	−0.023	0.004	−0.234	−5.616	0.000
	Diuretics	0.121	0.032	0.152	3.742	0.000
	AS plaque	0.071	0.020	0.140	3.478	0.001

*R*²: Coefficient of determination; *R*: Mutiple correlation coefficient; *B*: Unstandardized coefficients; Beta: Standardized coefficients

3 讨论

Cys C 是相对分子质量为 13359 的小分子蛋白,包含 120 个氨基酸残基和 2 个二硫键的非糖化多肽链,它是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族 2 的成员之一^[9]。Cys C 较血清肌酐等指标早期反映肾功能损伤的优越性已被认同,但是,其循环浓度是否存在非肾性因素的影响仍是目前研究的热点。近年研究发现,血清 Cys C 浓度也受年龄、性别、心血管疾病、恶性肿瘤、糖皮质激素、甲状腺素等影响,并作为一些肾脏外疾病的标志。支气管哮喘患者^[10]、严重 Graves 突眼征患者^[11]使用糖皮质激素治疗后,血清 Cys C 升高。甲状腺功能亢进症患者血清 Cys C 浓度增加^[12]。因此我们在纳入研究对象时,排除了糖尿病酮症酸中毒或非酮症高渗等糖尿病急症、急性感染、妊娠、肿瘤、结核、严重心功能不全,以及近期使用过大剂量糖皮质激素、甲亢或甲减者。而我们的研究发现,在 DN-NCKD 组中,AS 斑块组较无斑块组,Cys C 水平升高,调整糖尿病病程、肌酐、年龄等混杂因素后,仍然较高,提示 AS 疾病也是影响 Cys C 水平因素之一。

在 AS 发生发展过程中,动脉内膜是最早累及的部位,故一般认为 IMT 是评价早期 AS 的重要指标,是全身 AS 负荷的反映。IMT 反映早期 AS 的早期形态学变化,与心绞痛、心肌梗死的发生呈正相关^[13]。颈动脉 IMT 每增加 0.1 mm,发生急性心肌梗死的危险增高 3 倍,心肌梗死风险增加 11%。Cys C 作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂,参与 AS 的发生与发展。我们探索了 DM 患者 Cys C 与 IMT 间的关系,DM-NCKD 组中,与 IMT 正常组相比,IMT 增厚组 Cys C 浓度较高,但在调整糖尿病病程、年龄等混杂因素后,差异无统计学意义。DM-CKD 中,未显示 IMT 增厚与正常两组间 Cys C 浓度的差异。单因素相关分析与多因素分析提示 Cys C 与 IMT 无相关关系,这与 Bui 等^[13]的研究结果相一致,他们分析了 6557 名 45~84 岁的不同种族的无临床心血管疾病的受试者,分别测量各受试者的血清 Cys C 浓度、Cockcroft-Gault 公式估计的 GFR、颈总动脉和颈内动脉的 IMT。结果发现 Cys C 浓度与颈总动脉和颈内动脉的 IMT 呈正相关,但在经年龄、性别、种族等因素校正后这种相关性消失。

我们进一步研究了 DM 患者 Cys C 与 AS 斑块严重程度的关系,相关分析显示:在 DM-NCKD 组,

Cys C 与颈动脉 AS 相关($r=0.338, P<0.001$);调整糖尿病病程后,相关减弱($r=0.283, P<0.001$);进一步调整年龄,仍然存在相关关系($r=0.140, P=0.005$)。多因素分析也提示 Cys C 与 AS 严重程度正相关。而在 DM-CKD 组,并未发现这种相关关系,这可能是因为 eGFR 在终末期肾衰或 CKD 患者中是心血管疾病的独立危险因素,其在预测心血管疾病上占主导地位,从而掩盖了 Cys C 与 AS 的这种相关关系。AS 的发生发展包括脂质浸润、血小板活化、血栓形成、内膜损伤、炎症反应、氧化应激、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)激活、选择性基质代谢及血管壁重构等,而特异性的组织蛋白酶降解细胞外基质是血管壁重构的必要条件。正常情况下,具有促弹性组织溶解特性的组织蛋白 S 和 K 在细胞的溶酶体内被包膜所包裹,与胞质其它成分隔开,而动脉中膜平滑肌细胞和内皮细胞表达丰富的 Cys C^[15],组织蛋白和其抑制剂 Cys C 的平衡对维持动脉壁的正常结构起着重要作用。血管壁损伤时,炎症细胞因子增加,刺激多种组织蛋白酶的过度表达,相应的组织蛋白酶抑制剂随之增加,Cys C 为最主要的内源性组织蛋白酶抑制剂,在血管壁蛋白酶与抗蛋白酶活动的平衡中起着重要作用。动脉粥样硬化都有组织蛋白酶的活跃表达,相应的 Cys C 上调,来达到蛋白酶和其抑制剂的平衡。因此血清中 Cys C 会升高,进一步从基础论证了 Cys C 浓度可以反映动脉粥样硬化严重程度。

我们的研究提示:2 型糖尿病伴轻度肾损害的患者中,Cys C 可作为颈动脉粥样硬化斑块严重程度的备选生物标志。但是本研究为横断面的调查,存在一定的缺陷,不能排除偶然因素的影响,因此需要前瞻性的队列研究或是随机对照试验进一步证明我们的结论。

参 考 文 献

- 1 Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011;20(6):631-639.
- 2 Qutb A, Syed G, Tamim HM, *et al*. Cystatin C-based formula is superior to MDRD, Cockcroft-Gault and Nankivell formulae in estimating the glomerular filtration rate in renal allografts. *Exp Clin Transplant*, 2009;7(4):197-202.
- 3 Hojs R, Bevc S, Ekart R, *et al*. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol*, 2008;70(1):10-17.

- 4 Cheng XW, Huang Z, Kuzuya M, *et al.* Cysteine protease cathepsins in atherosclerosis-based vascular disease and its complications. *Hypertension*,2011;58(6):978-986.
- 5 Turner R, Cull C, Holman R. 4K prospective diabetes study 17: A nine-year update of a randomized controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 1996;124(1 Pt 2):134.
- 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. *Clin Chem*,2005; 51(2):321-327.
- 7 Eriksson P, Deguchi H, Samnegard A, *et al.* Human evidence that the cystatin c gene is implicated in focal progression of coronary artery disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*,2004; 24(3):551-557.
- 8 Urbonaviciene G, Shi GP, Urbonavicius S, *et al.* Higher cystatin C level predicts long-term mortality in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*,2011;216(2):440-445.
- 9 Turk V, Stoka V, Turk D. Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance. *Front Biosci*, 2008;1(13):5406-5420.
- 10 Cimerman N, Brugu PM, Krasovec M, *et al.* Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta*,2000;300(1-2):83-95.
- 11 Manetti L, Genovesi M, Pardini E, *et al.* Early effects of methylprednisolone infusion on serum cystatin C in patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Clin Chim Acta*,2005; 356(1-2):227-228.
- 12 Manetti L, Pardini E, Genovesi M, *et al.* Thyroid function if ferently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *Endocrinol Invest*,2005;28(4):346-349.
- 13 Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness; knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med*,2010;122(1):10-18.
- 14 Bui AL, Katz R, Kestenbaum B, *et al.* Cystatin C and carotid intima-media thickness in asymptomatic adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*, 2009;53(3):389-398.
- 15 Abisi S, Burnand KG, Waltham M, *et al.* Cysteine protease activity in the wall of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 2007;46(6):1260-1266.

(2012-05-18 收稿, 2012-09-24 修回)

编辑 吕 熙

(上接第 842 页)

- 8 Carlson CB, Lawler J, Mosher DF, *et al.* Thrombospondins: from structure to therapeutics; structures of thrombospondins. *Cell Mol Life Sci*,2008;65(5): 672-686.
- 9 Ide M, Ishii H, Mukae H, *et al.* High serum levels of thrombospondin-1 in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med*,2008;102(11):1625-1630.
- 10 Giehl K, Graness A, Goppelt-Strube M, *et al.* The small GTPase Rac-1 is a regulator of mesangial cell morphology and thrombospondin-1 expression. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008;294(2):R407-R413.
- 11 Bige N, Shweke N, Benhassine S, *et al.* Thrombospondin-1 plays a profibrotic and pro-inflammatory role during ureteric obstruction. *Kidney Int*,2012;81(12):1226-1238.
- 12 Garg P, Yang S, Liu A, *et al.* Thrombospondin-1 opens the paracellular pathway in pulmonary microvascular endothelia through EGFR/ErbB2 activation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*,2011;301(1):L79-L90.
- 13 Ezzie ME, Piper MG, Montaque C, *et al.* Thrombospondin-1-deficient mice are not protected from bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2011;44(4): 556-561.
- 14 Sage E, Mercier O, Van den Eyden F, *et al.* Endothelial cell apoptosis in the chronically obstructed and reperfused pulmonary artery. *Respir Res*,2008;12(1): 9-19.
- 15 Sezaki S, Hirohata S, Iwabu A, *et al.* Thrombospondin-1 is induced in rat myocardial infarction and its induction is accelerated by ischemia reperfusion. *Exp Biol Med* (Maywood),2005;230(9):621-630.
- 16 Isenberg JS, Ridnour LA, Perruccio EM, *et al.* Thrombospondin-1 inhibits endothelial cell responses to nitric oxide in a cGMP-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005;102(37):13141-13146.
- 17 Ochoa CD, Yu L, Al-Ansari E, *et al.* Thrombospondin-1 null mice are resistant to hypoxia-induced pulmonary hypertension. *J Cardiothorac Surg*,2010;5:32.

(2012-04-23 收稿, 2012-07-26 修回)

编辑 余 琳