

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.12.014

❖ 临床研究 ❖

血清 Hcy 和 CysC 水平对老年缺血性脑卒中患者预后的评估价值

于志佳¹, 刘海璇²

(北京中医药大学附属护国寺中医医院, 1. 检验科; 2. 针灸科, 北京 100035)

【摘要】目的: 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)和胱抑素 C(CysC)水平对老年缺血性脑卒中(IS)患者预后的评估价值。**方法:** 选取 85 例老年 IS 患者, 根据神经功能缺损程度分为轻度组($n=28$)、中度组($n=32$)、重度组($n=25$); 根据颅脑 CT 评估的脑梗死面积大小分为小面积梗死组($n=26$)、中面积梗死组($n=35$)和大面积梗死组($n=24$); 根据 90 d 预后将患者分为预后良好组($n=52$)与预后不良组($n=33$)。另选取 50 名同期健康体检者作为对照组。比较各组血清 Hcy、CysC 水平差异, 并采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 Hcy、CysC 对预后的预测效能。**结果:** 相比对照组, IS 组血清 Hcy、CysC 水平均增高($P<0.05$)。随着神经功能缺损程度加重, 患者血清 Hcy、CysC 水平逐渐增高($P<0.05$)。随着梗死面积增大, 患者血清 Hcy、CysC 水平逐渐增高($P<0.05$)。相比预后良好组, 预后不良组血清 Hcy、CysC 水平增高($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, 对于老年 IS 患者预后的预测, Hcy 的曲线下面积 AUC 为 0.815, CysC 的 AUC 为 0.834, 二者联合的 AUC 为 0.902, 相比单一指标均提高($P<0.05$)。**结论:** 血清 Hcy、CysC 与老年 IS 患者神经功能缺损程度相关, 且可作为预后的预测指标。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 同型半胱氨酸; 胱抑素 C; 预后

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A

Prognostic value of serum Hcy and CysC in elderly patients with ischemic stroke

YU Zhi-jia¹, LIU Hai-xuan²

(1. Department of Laboratory; 2. Department of Acupuncture, Huguosi Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100035, China)

【Abstract】Objective: To investigate the prognostic value of serum homocysteine (Hcy) and cystatin C (CysC) in elderly patients with ischemic stroke (IS). **Methods:** 85 elderly patients with IS were selected and divided into mild group ($n=28$), moderate group ($n=32$) and severe group ($n=25$) according to the degree of neurological deficit. According to the size of cerebral infarction evaluated by brain CT, the patients were divided into small area infarction ($n=26$), medium area infarction ($n=35$) and large area infarction ($n=24$). According to the 90 d prognosis, the patients were divided into good prognosis group ($n=52$) and poor prognosis group ($n=33$). In addition, healthy people ($n=50$) in the same period were selected as the control group. The differences of serum Hcy and CysC levels in each group were compared, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive effect of serum Hcy and CysC on prognosis. **Results:** Compared with the control group, the serum Hcy and CysC levels in the IS group were significantly increased ($P<0.05$). With the aggravation of neurological deficits, the serum Hcy and CysC levels of patients gradually increased ($P<0.05$). With the increase of infarction area, serum Hcy and CysC levels gradually increased ($P<0.05$). Compared with the good prognosis group, the serum Hcy and CysC levels in the poor prognosis group were increased ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of Hcy was 0.815, the AUC of CysC was 0.834, and the AUC of the combination of Hcy and CysC was 0.902, which was higher than that of single index ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum Hcy and CysC are related to the degree of neurological deficit in elderly IS patients, and can be used as prognostic indicators.

【Key words】 Ischemic stroke; Homocysteine; Cystatin C; Prognosis

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是临床常见的脑血管疾病,也是全球致残和致死的主要原因之一,随着社会人口老龄化的发展,其发病率越来越

高,给社会及家庭造成巨大负担^[1]。及早评估 IS 患者病情和预后,对于指导早期干预和改善患者转归至关重要,故寻找用于 IS 诊断的血清生物标志物有

着重要临床意义。同型半胱氨酸(Hcy)是一种有着多种生物学功能的含硫氨基酸,其表达增高与颈动脉斑块形成以及 IS 的发生相关^[2-3]。胱抑素 C(CysC)是一种对半胱氨酸蛋白酶有调节作用的内源性抑制剂,对细胞内外蛋白水解具有调控作用。研究^[4-5]显示,CysC 参与了 IS 患者动脉粥样硬化,与神经功能缺损具有相关性。临床实践中,Hcy、CysC 从血常规中便可获得,简便经济,但它们是否可作为有效生物标志物用于 IS 预后的评估,目前相关报道相对较少。为此,本研究旨在探讨血清 Hcy、CysC 对老年 IS 预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月北京中医药大学附属护国寺中医院收治的 85 例老年 IS 患者。其中男性 55 例,女性 30 例;年龄(75.12 ± 7.25)岁。纳入标准:(1)符合缺血性脑卒中诊断标准^[6];(2)年龄 ≥ 65 岁;(3)初次发病;(4)均经颅脑 CT 检查确认缺血性病灶;(5)临床资料完整。排除标准:(1)脑出血患者;(2)既往有脑部手术史者;(3)严重心肝肾功能不全者;(4)严重感染患者;(5)合并恶性肿瘤者;(6)合并血液系统疾病者。85 例 IS 患者根据神经功能缺损程度分为轻度组($n = 28$)、中度组($n = 32$)、重度组($n = 25$);根据颅脑 CT 评估的脑梗死面积大小分为小面积梗死($n = 26$)、中面积梗死($n = 35$)和大面积梗死($n = 24$);根据 90 d 预后将患者分为预后良好组($n = 52$)与预后不良组($n = 33$)。另选取 50 名同期健康体检者作为对照组,男性 31 例,女性 19 例,年龄(74.29 ± 7.17)岁。两组性别、年龄对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究符合北京中医药大学附属护国寺中医院伦理委员会相关规定并通过审批。

1.2 临床分期标准

神经功能缺损采用美国国立卫生研究院卒中量表^[7](NIHSS)进行评估,NIHSS 评分为 < 5 分、5 ~ 20 分、> 20 分分别代表轻度、中度、重度功能损伤。脑梗死面积分级根据颅脑 CT 脑梗死面积进行,病灶最大径 < 1.5 cm、1.5 ~ 5.0 cm、> 5.0 cm 分别代表小面积、中面积、大面积梗死。预后分级根据 90 d 改良 Rankin 量表^[8](mRS)评分来评估,mRS ≤ 2 为预后良好,> 2 为预后不良。

1.3 血清 Hcy、CysC 的测定

采集受试者外周静脉血 5 mL,离心(400 rpm,离心半径 13.5 cm)10 min,留取上清液,利用酶循环法进行 Hcy 的测定,试剂盒为迈克生物股份有限公

司产品;利用胶乳增强免疫透射比浊法进行 CysC 的测定,试剂盒为北京利德曼生化股份有限公司产品。检测操作严格按试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理与分析。计量资料(Hcy、CysC、年龄均满足正态分布)用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用成组 t 检验,多组间比较用方差分析,进一步两两比较用 LSD- t 检验;计数资料的组间比较用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 Hcy、CysC 对预后的预测效能,曲线下面积 AUC 的差异分析用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者血清 Hcy、CysC 水平变化

相比对照组,IS 组血清 Hcy、CysC 水平均增高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 IS 患者与对照组血清 Hcy、CysC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Hcy($\mu\text{mol/mL}$)	CysC(mg/L)
IS 组($n = 85$)	17.41 ± 4.81	1.34 ± 0.29
对照组($n = 50$)	8.94 ± 2.62	0.96 ± 0.22
t 值	11.479	8.005
P 值	< 0.001	< 0.001

2.2 不同神经功能缺损程度 IS 患者血清 Hcy、CysC 水平比较

不同神经功能缺损程度组血清 Hcy、CysC 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);随着神经功能缺损程度加重,血清 Hcy、CysC 水平逐渐增高($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同神经功能缺损程度 IS 患者血清 Hcy、CysC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Hcy($\mu\text{mol/mL}$)	CysC(mg/L)
轻度组($n = 28$)	13.49 ± 3.19	1.10 ± 0.21
中度组($n = 32$)	17.23 ± 3.56*	1.32 ± 0.24*
重度组($n = 25$)	22.03 ± 4.02**	1.63 ± 0.26**
F 值	24.597	15.621
P 值	< 0.001	< 0.001

* $P < 0.05$,与轻度组相比;# $P < 0.05$,与中度组相比。

2.3 不同梗死面积 IS 患者血清 Hcy、CysC 水平比较

不同梗死面积组血清 Hcy、CysC 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);随着梗死面积增大,血清 Hcy、CysC 水平逐渐增高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同梗死面积 IS 患者血清 Hcy、CysC 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hcy ($\mu\text{mol/mL}$)	CysC (mg/L)
小面积梗死组 ($n=26$)	12.94 \pm 3.14	1.08 \pm 0.23
中面积梗死组 ($n=35$)	17.86 \pm 3.67*	1.36 \pm 0.25*
大面积梗死组 ($n=24$)	21.60 \pm 3.99*#	1.59 \pm 0.27*#
F 值	26.154	13.896
P 值	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与小面积梗死组相比; # $P < 0.05$, 与中面积梗死组相比。

2.4 不同预后 IS 患者血清 Hcy、CysC 水平比较

相比预后良好组, 预后不良组血清 Hcy、CysC 水平增高 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同预后 IS 患者血清 Hcy、CysC 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hcy ($\mu\text{mol/mL}$)	CysC (mg/L)
预后良好组 ($n=52$)	15.68 \pm 3.75	1.18 \pm 0.25
预后不良组 ($n=33$)	20.14 \pm 4.13	1.59 \pm 0.23
t 值	5.137	7.597
P 值	<0.001	<0.001

2.5 血清 Hcy、CysC 水平对老年 IS 患者预后的预测效能

ROC 曲线分析显示, 对于老年 IS 患者预后的预测, Hcy 的 AUC 为 0.815, CysC 的 AUC 为 0.834, 二者联合的 AUC 为 0.902, 相比单一指标均提高 ($Z = 2.217, 2.160, P = 0.027, 0.031$)。见表 5 及图 1。

表 5 血清 Hcy、CysC 水平对老年 IS 患者预后的预测效能

指标	Cut-off 值	AUC 值	95% CI	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)
Hcy	>16.83	0.815	0.716 ~ 0.891	<0.001	93.9	65.4
CysC	>1.40	0.834	0.738 ~ 0.906	<0.001	66.7	82.7
二者联合		0.902	0.818 ~ 0.956	<0.001	84.8	90.4

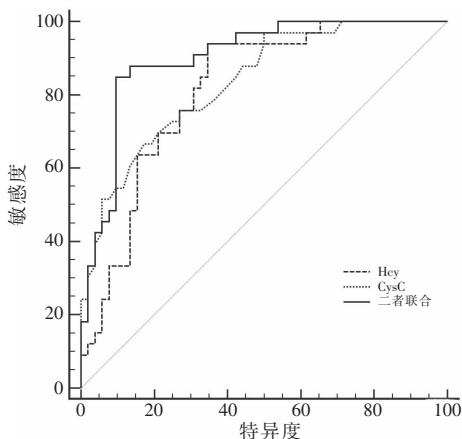


图 1 血清 Hcy、CysC 水平评估老年 IS 患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

IS 有着起病急、致残率、死亡率高的特点, 对患者生命构成严重威胁, 也给家庭及社会造成巨大压力。探寻有效、简便的分子标志物来评估病情与预后, 对于临床防治有着重要指导意义。

Hcy 是一种由蛋氨酸代谢过程所产生的含巯基氨基酸, 由细胞内蛋氨酸脱甲基而来。作为一种神经毒性代谢物, 其有着良好稳定性, 是理想的生物标志物。有研究^[9]表明, Hcy 可作为动脉粥样硬化斑块形成的监测指标。其可能通过介导氧化应激、炎症反应以及诱导血管内皮细胞功能障碍而发挥致动脉粥样硬化作用, 进而诱导 IS 发生^[10]。研究^[11]表明, Hcy 是 IS 的危险因素。本研究结果显示, IS 组血清 Hcy 水平高于对照组, 提示 Hcy 可能参与了 IS 的发病。IS 由动脉粥样硬化发展而来, 而 Hcy 水平增高能够促进动脉粥样硬化进程, 使得颈动脉内膜增厚^[12]。

CysC 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 是反映肾小球滤过率的敏感指标。研究^[13]显示, CysC 水平失衡与炎症疾病、心血管疾病密切相关。研究^[14]发现, 血清 Cys-C 水平增高与动脉粥样硬化有着紧密联系, Cys-C 能够通过炎症反应、血管重构等在动脉粥样硬化过程中发挥作用。另研究^[15]表明, Cys-C 能够通过介导炎症反应、血管内皮损伤而参与 IS 的发生发展, 并且能够反映脑卒中病情严重程度和病灶梗死面积。本研究结果显示, IS 组血清 CysC 水平高于对照组, 这也提示 CysC 水平可能与 IS 的发病具有一定相关性。

NHSS 评分是评估脑卒中后神经功能损伤程度重要工具, 此外, 通过颅脑 CT 可评估 IS 患者梗死面积, 病灶梗死面积越大说明患者脑动脉供血破坏越大^[16]。本研究根据 NHSS 评分、病灶梗死面积对 IS 患者进行亚组分析, 结果显示, 随着神经功能缺损程度加重、病灶梗死面积增大, 患者血清 Hcy、CysC 逐渐增高, 提示 Hcy、CysC 可作为评估 IS 患者病情程度的生物标志物。病灶梗死面积与神经功能损伤程度是 IS 发生发展中并存的两个病理生理特征。随着梗死面积的扩大, Hcy、CysC 产生增多, 能够推动炎症反应。此外, 随着 IS 病情发展, 脑组织神经元损伤, 会促进炎症信号释放, 使得 Hcy、CysC 表达增高。研究^[17-18]表明, Hcy、CysC 对动脉粥样硬化性心血管事件具有预测价值, 但关于其与 IS 预后的关系尚不清楚。mRS 评分是评估脑卒中中残疾程度的重要工具, 评分越高, 说明患者残疾程度越严重, 有着较差预后。本研究根据 90 d mRS 评分对患者

进行预后分组,结果显示,相比预后不良组,预后良好组血清 Hcy、CysC 水平增高,血清 Hcy、CysC 预测老年 IS 患者预后的 AUC 分别为 0.815、0.834,且二者联合的 AUC 为 0.902,相比单一指标提高,这表明 Hcy、CysC 可作为老年 IS 患者预后预测的潜在标志物,且二者联合应用可提高预测效能。

综上,血清 Hcy、CysC 表达上调与老年 IS 患者神经功能缺损程度及预后相关,且二者联合可提高对预后预测价值,有望成为潜在的预后预测指标,为老年 IS 的临床防治提供参考。本研究作为单中心研究,样本量小且来源单一,未来仍需开展多中心、大样本量研究来验证 Hcy、CysC 对 IS 的预后预测价值。

参考文献

- [1] Ideta TR, Lim E, Nakagawa K, *et al.* Racial and ethnic disparities in hospital mortality among ischemic stroke patients in hawaii[J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2018, 27(6):1458-1465.
- [2] Wu W, Guan Y, Xu K, *et al.* Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions[J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 53(4):2510-2517.
- [3] 刘恒,孙凡,徐倩倩,等.老年急性脑卒中患者脑小血管病负荷的影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(15):3155-3158.
- [4] 樊蓉,任卫东.超声评估冠状动脉粥样硬化性心脏病患者二尖瓣环移位参数及其与血清 Hcy、vWF 及 CysC 水平的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(13):23-26.
- [5] Xu Z, Leng C, Bo Y, *et al.* Serum cystatin C is associated with large cerebral artery stenosis in acute ischemic stroke[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40):67181-67188.
- [6] 中国老年医学会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会卒中中学组,中国卒中学会急救医学分会,等.急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(6):351-359.
- [7] Olivato S, Nizzoli S, Cavazzuti M, *et al.* e-NIHSS: an expanded national institutes of health stroke scale weighted for anterior and posterior circulation strokes[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2016, 25(12):2953-2957.
- [8] Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified rankin levels and carotid atherosclerosis in acute ischemic stroke patients[J]. *Stroke*, 2017, 48(7):2007-2012.
- [9] 刘国荣,徐永平,陈伟彬.血浆同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化的相关分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(3):285-287.
- [10] 李天翔,祝志波,郝祥宇,等.AT1受体在同型半胱氨酸致动脉粥样硬化斑块不稳定性中的作用机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(5):1-7.
- [11] 于晓,邓伟,高宇,等.老年脑梗死患者血清 Hcy、UA 水平与颈动脉粥样硬化的关系[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(3):381-383.
- [12] 金霞霞,袁远,卢国光,等.血清 FAR 和 Hcy 评估脑梗死患者颈动脉内膜中层厚度的价值[J]. *江苏医药*, 2020, 46(1):77-80.
- [13] 刘彬彬,张月兰.血清胱抑素 C、尿微量清蛋白/尿肌酐比值与冠状动脉病变严重程度相关性分析[J]. *重庆医学*, 2021, 50(22):3887-3891.
- [14] Kaneko R, Sawada S, Tokita A, *et al.* Serum cystatin C level is associated with carotid arterial wall elasticity in subjects with type 2 diabetes mellitus: a potential marker of early-stage atherosclerosis[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018, 139:43-51.
- [15] 王一超,高娟.脑卒中诊断与预后判断中同型半胱氨酸、胱抑素 C 检测的应用准确性分析[J]. *贵州医药*, 2021, 45(4):643-644.
- [16] 董志辉,尹峰,莫哲恒,等.DSA 与颅脑 CT 在脑梗塞患者诊治中的应用[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2018, 16(5):4-7.
- [17] 杨蓉,刘裴,张小琳,等.血清 Omentin-1、HCY 水平对急性心肌梗死患者心室重构及预后的预测价值[J]. *山东医药*, 2020, 60(31):32-36.
- [18] 李艳艳,安书杰.血清 PAPP-A、CysC 水平对老年 AMI 患者 PCI 后不良心血管事件的预测分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(12):1449-1452.

(收稿日期:2022-05-12)

修回日期:2022-06-24)