

# 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、尿酸、同型半胱氨酸 与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析

傅俊方<sup>1</sup>, 刘思<sup>2</sup>, 刘翠娴<sup>1</sup>, 张宇<sup>1</sup>, 陆健辉<sup>3\*</sup>

(1. 佛山市高明区人民医院检验科; 2. 佛山市高明区人民医院外科; 3. 佛山市高明区人民医院神经内科, 广东 佛山 528500)

**【摘要】目的** 探讨血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (CysC)、尿酸 (UA)、同型半胱氨酸 (Hcy) 与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的相关性, 为临床治疗急性脑梗死提供参考依据。**方法** 回顾性分析 2021 年 10 月至 2022 年 12 月佛山市高明区人民医院收治的 50 例急性脑梗死患者的临床资料, 将其作为病例组, 并根据颈动脉内膜中层厚度将病例组患者分为内膜正常组 (13 例)、内膜增厚组 (15 例)、斑块形成组 (22 例); 另回顾性分析同期于佛山市高明区人民医院进行健康体检的 50 例体检者的资料, 将其作为对照组, 对所有研究对象进行血清 CysC、UA、Hcy 水平检测。比较对照组与病例组, 内膜正常组、内膜增厚组、斑块形成组患者血清 CysC、UA、Hcy 水平; 分析急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度与上述血清学指标的相关性。**结果** 与对照组比, 病例组研究对象血清 CysC、UA、Hcy 水平均升高; 与内膜正常组比, 内膜增厚组、斑块形成组患者血清 CysC、UA、Hcy 水平均升高, 且斑块形成组高于内膜增厚组; 经 Pearson 相关系数法分析, 结果显示, 急性脑梗死患者内膜增厚与斑块形成与血清 CysC、UA、Hcy 水平呈正相关 ( $r=0.415、0.317、0.512、0.851、0.862、0.918$ , 均  $P<0.05$ )。**结论** 急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块程度与血清 CysC、UA、Hcy 水平呈正相关, 血清 CysC、UA、Hcy 水平越高, 则斑块形成风险就越大, 临床可将血清 CysC、UA、Hcy 作为早期颈动脉粥样硬化的判断标准, 以尽早预防急性脑梗死的发生。

**【关键词】** 急性脑梗死; 颈动脉粥样硬化; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C; 尿酸; 同型半胱氨酸

**【中图分类号】** R743

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2023.10.0106.03

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.10.035

急性脑梗死是脑血管病最严重的疾病之一, 主要由脑部血管阻塞、血液循环受阻引发缺血、缺氧性细胞坏死, 而颈动脉粥样硬化是急性脑梗死发生的重要病理。以往临床对于高危人群的颈动脉粥样硬化诊断仍是以影像学手段为主, 但随着临床研究的深入, 有研究发现, 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (CysC) 会对中性粒细胞的迁移产生影响, 其水平上升后会加重炎症反应; 尿酸 (UA) 则会促进血管壁肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C-反应蛋白 (CRP) 等炎症因子表达; 同型半胱氨酸 (Hcy) 可以通过细胞核转录因子- $\kappa$ B 活化, 3 项指标均可直接参与到颈动脉粥样硬化的血管炎症反应。因此, 血清 CysC、UA、Hcy 水平升高, 预示着颈动脉粥样硬化的斑块形成风险上升, 患者预后较差<sup>[1-2]</sup>。尽早对血清 CysC、UA、Hcy 水平进行检测可有效预测急性脑梗死患者的斑块形成风险, 同时可及时采取对症措施, 促进患者的预后改善。基于此, 本研究回顾性分析 50 例急性脑梗死患者的临床资料和 50 例体检者的体检资料进行研究, 旨在探讨血清 CysC、UA、Hcy 与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的相关性, 为今后临床治疗急性脑梗死提供参考依据, 现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2021 年 10 月至 2022 年 12 月佛山市高明区人民医院收治的 50 例急性脑梗死患者的临床资料, 将其作为病例组, 另回顾性分析同期于佛山市高明区人民医院进行健康体检的 50 例体检者的资料, 将其作为对照组。对照组研究对象中男性 27 例, 女性 23 例; 年龄 44~83 岁, 平均  $(62.13 \pm 2.14)$  岁; BMI  $19 \sim 28 \text{ kg/m}^2$ , 平均  $(24.39 \pm 1.38) \text{ kg/m}^2$ 。病例组患者中男性 29 例, 女性 21 例; 年龄 45~84 岁, 平均  $(62.16 \pm 2.18)$  岁; 病程 2~22 h, 平均  $(11.05 \pm 0.89) \text{ h}$ ; BMI  $19 \sim 27 \text{ kg/m}^2$ , 平均  $(24.42 \pm 1.41) \text{ kg/m}^2$ 。两组研究对象一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 组间可进行对比分析。纳入标准: 病例组患者符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 (2018)》<sup>[3]</sup> 中的相关诊断标准; 病程  $<24 \text{ h}$  者; 经 MRI、CT 影像学检查确认颈动脉存在粥样硬化斑块者; 首次发病者等。排除标准: 合并心、肝、肾等重要器官器质性疾病或功能不全者; 合并自身免疫缺陷或血液系统病症者; 存在脑出血现象者; 动脉炎、脑动脉夹层导致脑梗死者等。本研究经院内医学伦理委员会批准。

**作者简介:** 傅俊方, 大学本科, 主管技师, 研究方向: 临床检验。

**通信作者:** 陆健辉, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 神经内科疾病的诊疗。E-mail: ljh19870318@163.com

## 1.2 研究与分组方法

1.2.1 研究方法 于清晨空腹状态下,采集患者肘正中静脉血液 2 mL,以 3 500 r/min 的转速离心 10 min,提取血清,使用酶循环法检测血清 CysC、Hcy 水平,采用酶动力学法检测 UA 水平,所有血液样本均排除溶血、脂血情况,且于 2 h 之内完成所有指标检测,检测试剂、校准品均购自于北京利德曼生物科学技术公司,所有检测操作必须严格依据试剂说明书与仪器规范执行。

1.2.2 分组方法 采用血管超声仪(荷兰皇家飞利浦电子公司,型号:EPIQ5)检测病例组患者颈动脉内中膜厚度(IMT),线阵变频式探头的频率高设定为 7.5 MHz,颈部充分暴露,对其舒张末期的颈总动脉远端、分叉区及近端 IMT 进行测定,测定 3 次,取平均值为最终结果,以 IMT 测定结果为依据,对颈动脉粥样硬化程度划分,IMT≤1.0 mm 即内膜正常组,IMT>1.0 mm 但≤1.5 mm 为增厚即内膜增厚组,IMT>1.5 mm 即斑块形成组<sup>[4]</sup>。

1.3 观察指标 ①比较对照组与病例组研究对象血清 CysC、UA、Hcy 水平。②比较不同颈动脉粥样硬化程度患者血清 CysC、UA、Hcy 水平。③以 Pearson 相关系数法分析颈动脉粥样硬化程度与血清 CysC、UA、Hcy 水平的相关性。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计量资料经 S-W 法检验均符合正态分布,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较行 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验,两两比较采用 SNK-*q* 检验;以 Pearson 相关性分析法分析颈动脉粥样硬化程度与血清 CysC、UA、Hcy 水平的相关性。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 对照组与病例组研究对象血清 CysC、UA、Hcy 水平比较 与对照组比,病例组研究对象血清 CysC、UA、Hcy

水平均升高,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 1。

表 1 对照组与病例组研究对象血清 CysC、UA、Hcy 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CysC(mg/L)	UA(μmol/L)	Hcy(μmol/L)
对照组	50	0.73±0.12	311.47±56.94	9.08±1.31
病例组	50	1.15±0.19	405.66±55.87	14.28±1.53
<i>t</i> 值		13.215	8.349	18.255
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

注: CysC: 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C; UA: 尿酸; Hcy: 同型半胱氨酸。

2.2 不同颈动脉粥样硬化程度患者血清 CysC、UA、Hcy 水平比较 与内膜正常组比,内膜增厚组、斑块形成组患者血清 CysC、UA、Hcy 水平均升高,且斑块形成组高于内膜增厚组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 2。

2.3 不同颈动脉粥样硬化程度与血清 CysC、UA、Hcy 水平的相关性 经 Pearson 相关系数法分析,结果显示,急性脑梗死患者内膜增厚、斑块形成均与血清 CysC、UA、Hcy 水平呈正相关(*r*=0.415、0.317、0.512、0.851、0.862、0.918),差异均有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 3。

## 3 讨论

急性脑梗死是多种因素造成局部脑组织区域血液供应障碍,进而引发的脑组织缺氧、缺血,以脑血栓最为常见,而血栓的形成以颈动脉粥样硬化为主,所以对颈动脉粥样硬化发生机制的研究是预防急性脑梗死疾病的关键<sup>[5]</sup>。本研究结果发现,病例组研究对象血清 CysC、UA、Hcy 水平均高于对照组,且与内膜正常组相比,内膜增厚组、斑块形成组患者血清 CysC、UA、Hcy 水平均升高,斑块形成组高于内膜增厚组;同时急性脑梗死患者内膜增厚、斑块形成与血清 CysC、UA、Hcy 水平呈正相关,表明 CysC、

表 2 不同颈动脉粥样硬化程度患者血清 CysC、UA、Hcy 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CysC(mg/L)	UA(μmol/L)	Hcy(μmol/L)
内膜正常组	13	0.91±0.28	358.47±78.22	11.69±1.42
内膜增厚组	15	1.26±0.39*	402.55±121.37	13.78±1.64*
斑块形成组	22	1.69±0.43*#	532.16±140.88*#	16.77±1.21*#
<i>F</i> 值		17.501	9.820	56.760
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

注: 与内膜正常组比,\**P*<0.05;与内膜增厚组比,#*P*<0.05。

表 3 血清 CysC、UA、Hcy 与颈动脉粥样硬化程度的相关性分析

指标	内膜正常组		内膜增厚组		斑块形成组	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
CysC	0.013	>0.05	0.415	<0.05	0.851	<0.05
UA	0.022	>0.05	0.317	<0.05	0.862	<0.05
Hcy	0.214	>0.05	0.512	<0.05	0.918	<0.05

Hcy、UA 水平确实被急性脑梗死患者机体的颈动脉粥样硬化程度所影响,且 3 项指标水平越高,也就意味着患者颈动脉粥样硬化程度越高,斑块形成风险就越高。

Hcy 可以加速泡沫细胞形成,使得血管收缩力增强,同时激活血小板,使血小板发生黏附与聚集,从而增加血栓类疾病发生风险<sup>[6]</sup>。此外,Hcy 还是一种于肝脏、肌肉及其他组织当中由蛋氨酸脱甲基产生的含硫蛋氨酸,其可以通过细胞核转录因子- $\kappa$ B 活化,借助于氧化应激、内皮细胞功能障碍及平滑肌细胞增生等多种途径直接参与颈动脉粥样硬化的血管炎症反应中,是颈动脉粥样硬化形成与进展的重要参与者,同时也是临床公认的缺血性脑梗死高风险因素<sup>[7]</sup>。Hcy 还可通过氧化应激、血管炎症、内皮功能性障碍等多个方面增加 ITM,加速形成颈动脉粥样硬化斑块,并使得斑块面积不断增大。因此,Hcy 水平的升高与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度呈正相关。

CysC 是一种溶酶体蛋白酶的酶抑制剂,广泛存在于有核细胞与体液中,可直接参与血管损害过程,而当机发生颈动脉粥样硬化后,其血管壁细胞的外基动态平衡被改变,组织内部的蛋白酶与对应的抑制物进入不平衡状态,会导致 CysC 水平异常升高<sup>[8-9]</sup>。而相关研究显示,炎症反应是脑梗死至关重要的一个病理过程,脑组织发生缺血会释放大量的炎症介质,导致 TNF- $\alpha$ 、CRP 等炎症因子水平异常上升,加剧脑组织与神经损伤,且炎症会加速急性脑梗死患者动脉粥样硬化斑块形成<sup>[10]</sup>。此外,CysC 会对中性粒细胞的迁移产生影响,抑制基质金属蛋白酶在溶酶体系统中发挥作用,参与基质的降解,与神经系统密切相关,该指标水平上升后会进一步加剧机体神经损伤,也会加重炎症反应,通过炎症反应来促进动脉粥样硬化形成,其水平与急性脑梗死病情的严重程度呈正相关性。

UA 则是一种嘌呤代谢形成之后的最终产物,其水平升高后,会加速尿酸微结晶的沉积,导致血管内膜细胞被破坏,引发尿酸代谢性障碍,从多种机体增加颈动脉粥样硬化斑块的形成风险<sup>[11]</sup>。此外,UA 有着明显的抗氧化作用,可对自由基进行清除,UA 水平上升可进一步加剧促氧化作用,加速脂质氧化,使得一氧化氮于内皮细胞中的生成量下降,导致活性氧种类增加,促进各类炎症因子的释放,加重机体炎症反应,同时引发内皮细胞功能紊乱,增加颈动脉粥样硬化斑块形成风险。而血清 UA 水平的升高还会引发尿酸代谢障碍的发生,形成氧自由基,导致炎症反应,激活血小板活性,使血液黏度增加,提高了脑梗死的发生风险,也可促进颈动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[12-13]</sup>。

综上,急性脑梗死患者血清 CysC、UA、Hcy 水平均

异常升高,进一步证实上述指标与颈动脉粥样硬化有着密切的相关性,且 CysC、UA、Hcy 水平越高,患者颈动脉粥样硬化斑块形成的风险越高,其呈正相关,因此临床可将血清 CysC、UA、Hcy 水平的检测作为早期颈动脉粥样硬化的判断,尽早预防急性脑梗死的发生。

## 参考文献

- [1] 林从娟,郑建清,蔡川奇,等. 血压变异性与血浆同型半胱氨酸对高血压患者颈动脉粥样硬化的影响[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(12): 1238-1244.
- [2] 贾建普,张乐国,王丽轩,等. CTA 评估缺血性脑血管病患者颈动脉粥样硬化程度与 Cys-C、Hcy 指标相关性分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(3): 11-13.
- [3] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [4] 程蓉歧,沈睿,陈川,等. 颈动脉粥样硬化患者臂踝脉搏波传导速度 baPWV 与颈动脉内中膜厚度 IMT 相关性研究[J]. 河南中医, 2015, 35(1): 102-103.
- [5] 姚利和. 颈动脉粥样硬化与脑梗死相关性研究及危险因素分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [6] 孙爱童,红华,冯德喜,等. 急性脑梗塞病人同型半胱氨酸对颈动脉粥样硬化斑块稳定性影响的研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2018, 40(6): 627-629.
- [7] 张敬艳,陈绍森. 血浆同型半胱氨酸与缺血性脑血管病患者颈动脉粥样硬化斑块的关系研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(4): 439-440.
- [8] 黄翠芳,操龙斌,曾庆洋,等. 血清胱抑素 C、尿酸、同型半胱氨酸与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析[J]. 中国医药科学, 2022, 12(13): 12155-158.
- [9] 张晓东. 血清脂蛋白 CysC、Hcy 及 hs-CRP 水平变化与动脉粥样硬化性疾病的相关性分析[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(24): 2853-2855.
- [10] 陈国栋,刘兵荣,肖瑾,等. 胱抑素 C、同型半胱氨酸与颈动脉斑块稳定性的相关性[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21(1): 32-35.
- [11] 王雅琼,张斌. 脑梗死患者血清 Hcy、UA、FBG 和 BP 与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. 江苏医药, 2016, 42(8): 931-933.
- [12] 黄俊士,陈向林,毛振敏,等. 颈动脉稳定与不稳定斑块急性脑卒中患者血浆 UA、Lp-PLA2、D-D、Hcy 及 Fbg 的变化观察[J]. 中国医学创新, 2019, 6(1): 5-8.
- [13] 马龙,凡奇,杨森,等. 急性脑梗死患者血清 Hcy、UA 和 CRP 水平变化及与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 河北医药, 2018, 40(8): 1180-1183.