

分类号：  
学 号：20162114061

密 级：公 开  
单位代码：10759

# 石河子大学

## 硕 士 学 位 论 文



### 老年慢性心力衰竭患者血清 Cys C 水平 与心室重构的相关性研究

学 位 申 请 人	王 一
指 导 教 师	马 雅 静
申 请 学 位 类 别	临 床 医 学 硕 士
专 业 名 称	临 床 检 验 诊 断 学
研 究 领 域	临 床 分 子 生 物 学 诊 断
所 在 学 院	医 学 院

中 国 · 新 疆 · 石 河 子

2019 年 06 月

分类号：  
学 号：20162114061

密 级：公 开  
单位代码：10759

# 石河子大学

## 硕 士 学 位 论 文



### 老年慢性心力衰竭患者血清 Cys C 水平 与心室重构的相关性研究

学 位 申 请 人	王一
指 导 教 师	马雅静
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	临床检验诊断学
研 究 领 域	临床分子生物学诊断
所 在 学 院	医学院

中国 · 新疆 · 石河子

2019 年 06 月

**Study on the relationship between serum cystatin C and ventricular remodeling in elderly patients with chronic heart failure**

A Dissertation Submitted to

**Shihezi University**

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

**Master of Medicine**

By

**Wang Yi**

**(Clinical laboratory diagnostics)**

Dissertation Supervisor: Ma Yajing

June,2019

## 石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

### 学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名： 王一

时间： 2019年5月30日

### 使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名： 王一

时间： 2019年5月30日

导师签名： 马信静

时间： 2019年5月30日

## 摘要

**目的:** 分析老年慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 患者血清胱抑素 C 水平在不同心功能分级的变化情况, 探讨血清胱抑素 C 水平与慢性心力衰竭心室重构的相关性。

**方法:** 收集 2017 年 1 月至 2019 年 1 月石河子大学医学院第一附属医院心内科明确诊断慢性心力衰竭且年龄超过 60 岁的患者 291 例作为试验组, 按照美国纽约心脏病学会 (New York Heart Association, NYHA) 和 6 分钟步行心功能分级方法进行分级, 分为心功能 II 级、心功能 III 级、心功能 IV 级; 按照 Dereux 和 Ganau 标准将 CHF 患者分为心室重构组 (VR) 和非心室重构组 (Non-VR), 同时选取体检科非心力衰竭且年龄超过 60 岁的入选者作为对照组; 采集所有入选对象一般临床资料信息, 记录其年龄、性别、身高、体重、吸烟与否、血压、高血压、冠心病、糖尿病、贫血等; 收集入院时患者白蛋白、血糖、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血清肌酐、尿素等检查结果, 入院次日晨起空腹抽血, 采用全自动生化分析仪检测血清胱抑素 C (Cystatin C, Cys C) 的浓度; 采用多普勒彩色超声诊断仪测定左室舒张末内经 (Left ventricular End-diastolic dimension, LVEDd)、左室后壁厚度 (Posterior Wall Thickness, PWT)、室间隔厚度 (Interventricular septal thickness, IVST)、心室舒张容量 (End-Diastolic Volume, EDV)、心室收缩容量 (End-Systolic Volume, ESV)、左室射血分数 (Left ventricular ejection fraction, LVEF) 等检查, 通过计算得出左心室质量指数 (Left ventricular mass index, LVMI) 及相对室壁厚度 (Relative wall thickness, RWT)。所测的数据采用 SPSS 21 统计软件进行分析, 确定  $P$  值, 统计结果均以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

**结果:** (1) 不同心功能 CHF 试验组和对照组在年龄、体质量指数 (Body mass index, BMI)、收缩压、舒张压、心率、吸烟与否、性别、高血压、冠心病、糖尿病、贫血等基本信息上统计分析, 结果显示差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); VR 与 Non-VR 在基本资料对比, 在收缩压、舒张压、心率、BMI、吸烟与否、糖尿病、贫血差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 在年龄、性别、高血压、冠心病上差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 (2) 在不同心功能 CHF 试验组和对照组对入院时白蛋白、葡萄糖、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血清肌酐、尿素等指标作统计分析, 结果显示差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); Cys C 在组间多重比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); VR 与 Non-VR 在生化项目对比。两组 ALB、GLU、TC、TG、HDL、LDL、Scr、Urea 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 两组 Cys C 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 (3) 对慢性心力衰竭合并心室重构行二元 Logistic 回归, 结果在校正年龄、性别、高血压、冠心病等对老年 CHF 心室重构的影响外, 当 Cys C 水平升高一个单位, 老年慢性心力衰竭患者发生心室重构的危险性增加 0.952 倍。 (4) Cys C 与心室重构等指标作相关分析。结果显示 Cys C 与 LVEDd、PWT、IVST、LVMI、EDV、ESV、RWT、LVEF 不同程度的相关 ( $r$  分别是 0.535、0.425、0.342、0.565、0.485、0.528、-0.399、-0.618, 均  $P < 0.001$ )。

**结论:** Cys C 与老年慢性心力衰竭患者心室重构具有相关性, 当 Cys C 水平升高时, 老年慢性心力衰竭患者发生心室重构的危险性增加。

**关键词:** 慢性心力衰竭; 胱抑素 C; 心室重构; 心功能

## Abstract

**Objective:** To analyze the changes of serum cystatin C levels in patients with chronic heart failure (CHF) in different cardiac function grading, and to explore the correlation between serum cystatin C level and ventricular remodeling in chronic heart failure.

**Methods:** 291 patients with chronic heart failure diagnosed with chronic heart failure and aged over 60 years were enrolled in the Department of Cardiology Between January 2017 and January 2019, according to the New York Heart Association(NYHA) and 6-minute walking cardiac function grading method were graded into heart function level II, heart function level III, heart function level IV; according to Dereux and Ganau criteria into ventricular remodeling group (VR) and non-ventricular remodeling Group(Non-VR), subjects with non-heart failure in the physical examination department and aged over 60 years old were selected as the control group; Collect general clinical information of patients, including age, gender, height, weight, smoking or not, blood pressure, hypertension, coronary heart disease, diabetes, anemia, etc. Collection of examination results of patients with albumin, blood glucose, triglyceride, cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, serum creatinine, urea, etc. Blood was taken on an empty stomach the next morning, and the concentration of serum cystatin C (Cysstat C) was measured by an automatic biochemical analyzer. Measurement of ventricular remodeling by Doppler color ultrasound, including Left ventricular end-diastolic dimension (LVEDd), Posterior Wall Thickness (PWT), Interventricular septal thickness (Interventricular septal) Thickness, IVST), End-Diastolic Volume (EDV), End-Systolic Volume (ESV), Left Ventricular ejection fraction (LVEF), etc. Left ventricular mass index (LVMI) and relative wall thickness (RWT) were calculated from the above indicators. The measured data were analyzed by SPSS 21 statistical software, and the P value was determined. The statistical results were statistically significant at  $P < 0.05$ .

**Results:** (1) The CHF test group and the control group were statistically analyzed on the basic information such as age, body mass index (BMI), systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate, smoking or not, gender, hypertension, coronary heart disease, diabetes, and anemia. The results showed no significant difference ( $P > 0.05$ ); VR and Non-VR were compared in the basic data, there was no significant difference in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate, BMI, smoking or not, diabetes, anemia ( $P > 0.05$ ), The difference was statistically significant in age, gender, hypertension, coronary heart disease ( $P < 0.05$ ). (2) In the CHF test group and the control group, the indexes of albumin, glucose, triglyceride, cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, serum creatinine and urea were statistically analyzed. The results showed no significant difference ( $P > 0.05$ ). Cys C was statistically significant in multiple comparisons between groups ( $P < 0.05$ ); VR and Non-VR are compared in biochemical projects. There was no significant difference in ALB, GLU, TC, TG, HDL, LDL, Scr and Urea between the two groups ( $P > 0.05$ ). The difference of Cys C was statistically significant between

the two groups ( $P < 0.05$ ). (3) Binary logistic regression of chronic heart failure with ventricular remodeling, corrected the effects of age, gender, hypertension, and coronary heart disease on CHF ventricular remodeling in the elderly. When the Cys C level increased by one unit, elderly patients with chronic heart failure. The risk of ventricular remodeling increased by 0.952 times. (4) Cys C and ventricular remodeling and other indicators for correlation analysis. The results showed that Cys C was correlated with LVEDd, PWT, IVST, LVMI, EDV, ESV, RWT, EF ( $r$ , 0.535, 0.425, 0.342, 0.565, 0.485, 0.528, -0.399, -0.618, respectively,  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Serum Cys C is associated with ventricular remodeling in elderly patients with chronic heart failure. When Cys C levels are elevated, the risk of ventricular remodeling is increased in elderly patients with chronic heart failure.

**Key words:** Chronic heart failure; cystatin C; ventricular remodeling; Cardiac Function

# 目录

摘要.....	I
ABSTRACT.....	II
中英文缩略语表.....	V
前 言.....	1
1 材料与amp;方法 .....	3
1.1 研究对象 .....	3
1.2 排纳标准 .....	3
1.3 分组依据 .....	4
1.4 主要试剂与仪器设备 .....	5
1.5 研究方法 .....	5
1.6 统计学处理 .....	7
2 结 果 .....	8
2.1 基本情况比较 .....	8
2.2 二元 LOGISTIC 回归分析 .....	10
2.3 Cys C 与心室重构等指标相关分析 .....	11
3 讨 论 .....	13
3.1 CHF 基本信息分析 .....	13
3.2 Cys C 与 CHF 的相关性 .....	14
3.3 Cys C 与老年 CHF 心室重构的相关性 .....	14
3.4 小结 .....	15
4 结 论 .....	16
参考文献.....	17
综 述.....	21
致 谢.....	33
作 者 简 介.....	34
石河子大学硕士研究生学位论文.....	35
导师评阅表.....	35

## 中英文缩略语表

英文缩写	英文名称	中文名称
CHF	chronic heart failure	慢性心力衰竭
NYHA	New York Heart Association	美国纽约心脏病学会
SHF	Systolic heart failure	收缩性心力衰竭
DHF	Diastolic heart failure	舒张性心力衰竭
VR	ventricular remodeling	心室重构
Cys C	Cystatin C	胱抑素 C
LVEDd	Left ventricular End-diastolic dimension	左室舒张末内径
PWT	Posterior Wall Thickness	左室后壁厚度
IVST	Interventricular septal thickness	室间隔厚度
EDV	End-Diastolic Volume	心室舒张容量
ESV	End-Systolic Volume	心室收缩容量
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室射血分数
LVMI	Left ventricular mass index	左心室质量指数
RWT	Relative wall thickness	相对室壁厚度
ALB	Albumin	白蛋白
GLU	Glucose	葡萄糖
TC	Total cholesterol	总胆固醇
TG	Triglyceride	甘油三酯
HDL	High density lipoprotein	高密度脂蛋白
LDL	Low density lipoprotein	低密度脂蛋白
Scr	Serum creatinine	血清肌酐
Urea	Serum urea	血清尿素
NT-proBNP	N-terminal probrain natriuretic peptide	N-末端脑钠肽前体
BNP	B-type Natriuretic Peptide	B 型利钠肽
GFR	Glomerular filtration rate	肾小球滤过率
BMI	Body mass index,	体质量指数
CI	Confidence interval	置信区间

## 前言

### (Introduction)

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是一类由于各类心血管疾病 (心肌梗死、冠心病、高血压、心肌病、心脏瓣膜病等) 或全身疾病 (糖尿病、贫血、肾衰竭、甲状腺功能异常等) 等原因单独或共同作用下使心脏结构和功能发生病理性变化, 从而引起左心室充盈和心脏排血量的降低, 最终导致周围脏器组织低灌注的常见临床综合征<sup>[1-2]</sup>, 慢性心力衰竭多发生在老年, 已成为全球老年人住院和病死的主要原因<sup>[3]</sup>。据美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 统计美国 CHF 患者高达 500 万, 占美国总人口的 1.5%~2.0%, 65 岁以上人口占 6%~10%, 病死率为 32.8%, 其 5 年生存率与恶性肿瘤接近, 到 2030 年, 将超过 800 万, CHF 的患病率增加 46%<sup>[4-5]</sup>。据我国 2003 年的抽样调查结果显示, 成人心衰患病率为 0.9%, 随着年龄的增长, 其患病率呈迅速增长趋势, 70 岁以上人群患病率可上升至 10% 以上, 同时心力衰竭患者 4 年死亡率可达 50%, 严重心力衰竭患者 1 年死亡率高达 50%<sup>[6]</sup>。临床上预测和诊断慢性心力衰竭多通过 N-末端脑钠肽前体 (N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 和 B 型利钠肽 (B-type Natriuretic Peptide, BNP) 等指标, 但其灵明度较高, 特异性相对不高, 因为 BNP 和 NT-proBNP 是容量依赖性激素, 但凡可产生水钠潴留、血容量增多的病症, 亦可导致 BNP 或 NT-proBNP 水平的增高, 且部分药物 (如强心苷、利尿剂) 亦可使 BNP 或 NT-proBNP 浓度发生变化<sup>[7]</sup>; 并且由于 CHF 的早期症状、体征不典型, 因此未引起充分重视而不能早期明确诊断及干预治疗, 往往有明显症状、体征时, 心功能不全已达到 II 级以上, 甚至有些患者因延误病情导致死亡<sup>[8]</sup>。老年 CHF 具有高患病率、高死亡率及发现晚等三大特征, 使其与心房颤动并称为 21 世纪心血管领域的两大挑战<sup>[9]</sup>。

研究发现慢性心力衰竭发生发展机制错综复杂, 目前未能完全解释清楚, 既往研究表明慢性心力衰竭是心血管疾病炎症系统、氧化应激、基质金属蛋白酶系统、交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、免疫因子、内皮源性激素、心室重构及遗传因素等一系列复杂机制单独或共同作用的结果, 其中心室重构 (ventricular remodeling, VR) 在 CHF 中发挥着核心机制<sup>[10-11]</sup>。心室重构是指心脏在面对各种损伤性刺激时, 为了承受这些负担, 心肌细胞发生增生、肥大、变性、坏死的过程, 成纤维细胞、平滑肌细胞、内皮细胞、胶原纤维也发生变化, 这些变化最初目的是通过心肌的变化从而改善心室壁的顺应性和增加心脏泵血功能, 保证人体全身各组织和器官的血液需求, 但随着病情的变化, 心脏逐渐从代偿期走向失代偿期, 在形态上表现为心脏结构、大小的变化<sup>[12]</sup>。随着对慢性心力衰竭心室重构的深入研究, 从 20 世纪 80、90 年代开始对慢性心力衰竭的治疗从简单的强心、利尿、扩血管等基础上加入了血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂此类可以改善甚至逆转心室重构<sup>[13-14]</sup>的药物延缓 CHF 的发展, 但临床医生发现加入此类药物之后, 患者生存率及生存质量仍很低。然后就有

研究者发现血管紧张素转换酶抑制剂等类似药物在心衰早期使用效果较好，晚期效果并不明显。

临床上诊断心室重构的检查如电子束 CT、MRI、心导管左室造影、放射性核素左室造影等对人体有一定的伤害，且其费用高昂，心脏彩超项目如左室舒张末内经（Left ventricular End-diastolic dimension,LVEDd）、左室后壁厚度（Posterior Wall Thickness, PWT）、室间隔厚度（Interventricular septal thichness,IVST）、心室舒张容量（End-Diastolic Volume,EDV）、心室收缩容量（End-Systolic Volume,ESV）、左室射血分数（Left ventricular ejection fraction, LVEF）作为评估心室重构常用检查方法，但其 CHF 的早期症状及体征并不明显，且心脏彩超并不是普查项目，往往只有出现严重心力衰竭症状或体征时才到医院就诊，对其早期 CHF 心室重构检出率不高。并且心室重构是一种进行性的病变，一旦心室进入不可逆阶段，即使没有新的心肌损害，临床亦处于稳定阶段，仍可自身不断发展。所以寻求早期发现心室重构的检测指标，及早明确诊断，通过药物治疗延缓和防止心室重构的发生发展，对降低老年 CHF 患者的住院率和死亡率至关重要。

胱抑素 C（Cystatin C,Cys C）是一种相对分子质量较低的蛋白质，是半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族中一员，机体所有有核细胞均可产生，且产生比例恒定，不易受年龄、性别、饮食、体重指数、炎症等因素所影响，肾脏是清除血清 Cys C 的唯一器官，在诊断肾脏疾病时，其灵敏度、特异性较好，临床上逐渐替代肌酐、尿素等指标用于评估肾功能，是反映肾小球滤过率更理想的标志物，并且肾功能作为入院常规检查项目应用广泛。近年来研究发现，Cys C 的作用不仅体现在肾脏疾病方面，在循环系统、内分泌系统、消化系统等部分领域，也具有一定的应用价值<sup>[15]</sup>。有学者通过 PCR 及原位杂交等分子生物学手段研究发现 Cys C 在心脏表达调控，参与心血管疾病发生发展的病理生理过程，甚至在校正肌酐、尿素对心血管疾病的影响后，Cys C 仍与心室重构存在一定相关性<sup>[16]</sup>，说明 Cys C 对于心功能的作用独立于肾功能而存在。并有学者研究发现高水平的 Cys C 浓度较低水平的 Cys C 浓度，心血管疾病发生的概率明显增高<sup>[17]</sup>。

慢性心力衰竭是各类心血管疾病的最后阶段，也是其致死原因，多发生在老年。心室重构是发生 CHF 的基础机制，在 CHF 治疗中血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂此类药物可逆转早期心室重构，但临床上 CHF 由于缺乏高特异性诊断指标，发现晚，发现时已经出现严重心室重构的情况，导致临床治疗效果差，使患者死亡率及生存质量大幅度降低。Cys C 与心血管疾病心室重构的发生存在明显相关性。基于以上原因，本研究探讨老年 CHF 患者胱抑素 C 水平与心室重构之间的相关性，为早期发现老年 CHF 心室重构提供临床依据，及早通过药物治疗逆转或延缓心室重构的发生。

# 1 材料与方法

## (Materials & Methods)

### 1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月于石河子大学医学院第一附属医院心内科明确诊断慢性心力衰竭且年龄超过 60 岁的患者 291 例作为试验组，其中男性 173 例，女性 118 例，平均年龄  $73.81 \pm 11.22$  岁。诊断标准根据美国心脏病协会（AHA）和美国心脏病学会（ACC）<sup>[18]</sup>、2016 年欧洲心脏病协会（ESC）<sup>[19]</sup>、2010 年英国临床指南优化研究所（NICE）<sup>[20]</sup>共同制定发表的 CHF 诊断标准，同时选取我院体检科无心衰症状及体征、LVEF  $>50$  的非心力衰竭且年龄超过 60 岁的受试者 100 例作为对照组，其中男性 52 例，女性 48 例，平均年龄  $73.61 \pm 11.81$  岁。

#### 新年龄分段

44 岁以下：青年人；45 岁至 59 岁：中年人；60 岁至 74 岁：年轻老年人；75 岁至 89 岁：老年人；90 岁以上：长寿老人。

### 1.2 排纳标准

#### 1.2.1 纳入标准

所有入选的慢性心力衰竭患者根据 2005 年美国心脏病协会（AHA）、美国心脏病学会（ACC）、2016 年欧洲心脏病协会（ESC）、2010 年英国临床指南优化研究所（NICE）共同制定发表的 CHF 诊断标准。慢性心力衰竭的诊断需要对患者的既往相关病史、症状、体征以及相关的检查结果做出综合的考虑。主要的诊断应该根据原有的基础心脏病的证据以及相关的循环淤血的表现做出。

#### CHF 诊断标准

##### (1) 症状：

左心衰竭：不同程度的呼吸困难，其中端坐呼吸为首选，其次为劳力性呼吸困难、夜间阵发性呼吸困难、急性肺水肿；咳嗽、咳痰，最终出现咯血；乏力、疲倦、运动耐力下降、心慌、头晕等缺血、缺氧所致的表现；尿量减少或出现肾功能不全等症状。

右心衰竭：主要为消化道症状包括腹胀、恶心、呕吐；继发于左心衰出现劳力性呼吸困难等症状。

##### (2) 体征：

左心衰竭：肺部湿性啰音，随着病情的加重，肺部啰音可从局限于肺底部直至全肺；心脏体征即除基础心脏病的固有体征外，心脏增大及相对性二尖瓣关闭不全的反流性杂音、肺动脉瓣区第二心音亢进及舒张期奔马律。

右心衰竭：可出现水肿，水肿始于身体低垂部位的对称性凹陷性水肿；颈静脉搏动增强、充盈、怒张，肝颈回流征阳性；肝脏肿大；右心室扩大，三尖瓣区杂音。

##### (3) 实验室检查：

N-末端脑钠肽前体（N-terminal probrain natriuretic peptide, NT-proBNP）和 B 型利钠肽（B-type Natriuretic Peptide, BNP）是诊断心力衰竭单个较佳的监测指标。心力衰竭 BNP 检测临界值为 100pg/ml，通常情况下，BNP 水平在 100~300 pg/ml 提示患者发生心力衰竭，BNP 水平大于 300 pg/ml 提示轻度心力衰竭，BNP 水平大于 600 pg/ml 提示中度心力衰竭，BNP 水平大于 900 pg/ml 提示重度心力衰竭；NT-proBNP 检测临界值，75 岁以下为 125 pg/ml，75 岁以上为 450 pg/ml。

#### (4) X 线检查：

X 线检查可反映肺淤血。早期主要表现为肺门血管影增强，上肺门血管影增多与下肺纹理密度相仿，慢性非淤血出现 Kerley B 线，急性肺泡性肺水肿，肺门呈蝴蝶装，肺野大片融合阴影。

#### (5) 超声心动图：

收缩功能：以左心室收缩末及舒张末的容量差计算 LVEF，LVEF>50 为正常，否则为异常。

舒张功能：心动周期中舒张早期心室充盈速度最大值为 E 峰，舒张晚期心室充盈最大值为 A 峰，E / A 比值在正常人群中不应小于 1.2，舒张功能不全时，E 峰下降，A 峰增高，E/A 比值降低。

以上所有诊断条件中符合以下三条即可诊断为慢性心力衰竭

- (1) 病程大于 3 个月
- (2) 有基础心脏（高血压、冠心病、心肌梗死等）疾病；
- (3) 有慢性心力衰竭的症状和体征；
- (4) 至少具有 1 项或 1 项以上心血管异常的指标，包括病因学、心脏形态及心脏功能性指标。

### 1.2.2 排出标准

- (1) 不符合上述入选标准；
- (2) 肝肾功能不全者；
- (3) 已发生心室重构的疾病（如心肌病、瓣膜病）；
- (4) 恶性肿瘤、严重脑血管疾病、严重感染患者等；
- (5) 肢体不全及肌肉萎缩、使用避孕药、维生素 B<sub>12</sub>、抗癫痫药、叶酸等影响同型半胱氨酸测定者；
- (6) 病例资料不完整或患者本人不愿意参加本研究。

### 1.3 分组依据

按照美国纽约心脏病学会（New York Heart Association, NYHA）和 6 分钟步行心功能分级方法进行分级，分为心功能 II 级 94 例，男性 58 例，女性 36 例，平均年龄 73.46±10.63 岁、心功能 III 级 107 例，男性 61 例，女性 46 例，平均年龄 74.48±11.40 岁、心功能 IV 级 90 例，男性 54 例，女性 36 例，平均年龄 73.48±11.63 岁。按照 Dereux 和 Ganau<sup>[21-22]</sup>标准分为心室重构组（VR）106 例，男性 88 例，女性 18 例，平均年龄 71.61±9.58

岁、非心室重构组 (Non-VR) 185 例, 男性 128 例, 女性 57 例, 平均年龄  $75.53 \pm 7.35$  岁。

### NYHA 心功能分级标准

I 级: 患者的体力活动不受限制, 一般的日常活动不会引起心悸、气喘或心绞痛症状。

II 级: 患者的体力活动轻度受限, 休息时无症状, 一般的日常活动下可出现上述心衰症状。

III 级: 患者的体力活动明显受到限制, 休息时无症状, 低于平时的活动量即可引起心悸、气喘或心绞痛等症状。

IV 级: 患者不能从事任何体力活动, 休息时也有心悸、气喘或心绞痛症状, 进行任何体力活动均使上述不适症状加重。

### 6 分钟步行心功能分级

I 级 ( $<300\text{m}$ ); II 级 ( $300 \sim 374.9\text{m}$ ); III 级 ( $375 \sim 449.9\text{m}$ ); IV 级 ( $\geq 450\text{m}$ )。

### 心室重构分组

通过 LVMI 和 RWT 将心室重构分为非心室重构型 ( $\text{LVMI} < 134 \text{ g/m}^2(\text{男}) / < 110 \text{ g/m}^2(\text{女})$  且  $\text{RWT} < 0.45$ ) 和心室重构型 ( $\text{LVMI} < 134 \text{ g/m}^2(\text{男}) / < 110 \text{ g/m}^3(\text{女})$  或  $\text{RWT} < 0.45$ )。

## 1.4 主要试剂与仪器设备

### 1.4.1 主要试剂

主要试剂	来源
胱抑素 C 测定试剂盒	迈克公司

### 1.4.2 主要仪器设备

主要仪器设备	生产厂家
全自动生化分析仪 AU5821	美国贝克曼库尔特有限公司
多普勒超色超声诊断仪 VIVID E9	美国 GE 公司
台式离心机	美国 ICE 公司
4℃ 医用低温冰箱	青岛海尔公司
-80℃ 医用低温冰箱	日本 SANYO 公司

## 1.5 研究方法

### 1.5.1 收集一般资料

- (1) 基本信息: 包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史;
- (2) 询问既往史、患者病程、患者原因、家族史;
- (3) 进行体格检查, 记录体重、升高、心率、血压, 并计算体质量指数 (Body mass index, BMI);
- (4) 入院时实验室指标: 包括 ALB、GLU、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Scr、Urea。

### 1.5.2 Cys C 指标测定

#### 1.5.2.1 标本采集

所有研究对象在禁食、禁水至少 8 小时后于入院后次日晨起空腹抽取静脉血 3ml 置于内含惰性分离胶的金黄色生化管中，4000r/min 离心 5 分钟，采用贝克曼库尔特 AU5821，SDYFY-JYK-SH-0.01 全自动生化分析仪测定血清 Cys C。

#### 1.5.2.2 检测原理、检测方法与参考范围

##### (1) 检测原理：胶乳免疫比浊法

样本中 Cys C 与乳胶颗粒标记的胱抑素 C 抗体特异性反应，形成免疫复合物，在 546nm 波长处检测其吸光度的变化，其变化程度与样本中的 Cys C 含量呈正比。

检测原理简示：抗 Cys C 乳胶+Cys C→抗 Cys C 胶乳复合物

(2) 检测方法：试剂应在低温条件下保存，在使用前应在冷藏环境中取出应在室温平衡 15~30 分钟后方可使用，试剂 1 直接装载，试剂 2 需上下颠倒混匀，样本检测前应进行定标、质控品和空白管的检测，保证仪器处于正常状态后行样本检测，所有检测操作流程均严格按照仪器操作规程和试剂说明书。

试剂准备如下图：

	空白 (B)	校准 (Ci)	测定 (U)
纯化水 (ul)	2	-	-
校准品 (ul) (i=1~5)	-	2	-
样本 (ul)	-	-	2
试剂 1(ul)	155	155	155
混匀，37℃恒温 5 分钟			
试剂 2 (ul)	25	25	25

混匀，37℃恒温孵育 1 分钟，空白管调零，546nm 测定吸光度 A1。4 分钟后，同样条件下，测定吸光度 A2。计算 $\Delta A=A2-A1$ ，根据校准品和 $\Delta A$  确定校准曲线。

注：试剂 1 (R1)：Tris 缓冲液；试剂 2 (R2)：羊抗人胱抑素 C 多克隆抗体胶乳颗粒悬浊液。

##### (3) 参考范围：0.59-1.03mg/L

#### 1.5.3 心脏彩色多普勒超声检查

患者取仰卧位于检查床上，充分暴露心前区，将超声探头置于心前区部位进行检查，所有超声心动图均采用美国 GE 公司生产的 VIVID E9 多普勒超声诊断仪测定左室舒张末内经 (Left ventricular End-diastolic dimension, LVEDd)、左室后壁厚度 (Posterior Wall Thickness, PWT)、室间隔厚度 (Interventricular septal thickness, IVST)、心室舒张容量 (End-Diastolic Volume, EDV,)、心室收缩容量 (End-Systolic Volume, ESV)、左室射血分数 (Left ventricular ejection fraction, LVEF) 等检查，通过计算得出左心室质量指数 (Left ventricular mass index, LVMI) 及相对室壁厚度 (Relative wall thickness, RWT)，根据美国超声心动图学会 (American Society of Echocardiography, ASE) 的建议，所有测量均重复三次，由经验丰富的主任或副主任医师操作。

##### LVMI 和 RWT 计算公式

根据 Dereux 和 Ganau 等建议公式计算：

左心室质量 (LVM,g) =  $1.04 \times [(LVEDd + PWT + IVST)^3 - LVEDD^3] - 14$ ;

体表面积 (BSA,  $m^2$ ) =  $[0.006 \times \text{身高 (cm)} + 0.0128 \times \text{体质量 (kg)}] - 0.1529$ ;

左心室质量指数 (LVMI,  $g/m^2$ ) =  $LVM/BSA$ ;

相对室壁厚度 (RWT) =  $2 \times PWT/LVEDd$ 。

LVMI < 134  $g/m^2$  (男) 或 < 110  $g/m^2$  (女) 且 RWT < 0.45 为心室正常者。

## 1.6 统计学处理

所有资料均采用 SPSS 21.0 统计软件处理, 计数资料用例数或百分比表示, 组间比较采用卡方检验; 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 连续性计量资料先进行正态分布与方差齐性检验, 正态分布图采用 Kolmogorov-smirnov (*K-S*) 检验 ( $P > 0.05$  符合正态分布图); 方差齐性检验采用 Levene 检验 ( $P > 0.05$  为方差齐)。符合正态分布且方差齐的计数资料, 两组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 多组间多重比较采用 *LSD-t* 和 *SNK-q* 检验; 符合正态分布且方差不齐, 两组之间采用 *t* 检验, 组间多重比较采用 *Tamhane's T2 (M)* 检验, 均以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。变量之间相关性分析, 符合正态分布采用 *Pearson* 相关分析, 不符合正态分布采用 *Spearman* 秩相关分析, 均以  $P < 0.05$  (双侧) 为差异有统计学意义, 使用二元 Logistic 回归分析慢性心力衰竭合并心室重构的危险因素,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。两变量之间的相关性图采用散点图表示。

## 2 结果

### (Results)

#### 2.1 基本情况比较

##### 2.1.1 基本资料的比较

(1) 采用 *LSD-t* 和 *SNK-q* 检验对患者年龄、BMI、收缩压、舒张压、心率作统计分析, 结果显示不同心功能分级的 CHF 组与非心衰对照组, 在年龄、BMI、血压等指标上差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 采用卡方检验对患者性别、吸烟与否、病因等情况作统计分析, 结果显示在性别、吸烟与否、病因等资料上四组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 说明四组具有可比性 (详见表 1)。

表 1 CHF 与对照组基本信息数据统计分析

Tab 1 Comparison of the basic information data of CHF and control group

指标	对照组 (n=100)	心功能 II 级 (n=94)	心功能 III 级 (n=107)	心功能 IV 级 (n=90)	$F/\chi^2$	P 值
年龄 (岁)	73.61±11.81	73.46±10.63	74.48±11.40	73.48±11.63	0.182	0.909
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.86±3.90	23.28±3.80	23.67±3.53	23.93±3.81	0.570	0.635
收缩 (mmHg)	118.79±9.79	121.23±9.85	120.57±9.33	119.84±9.96	0.780	0.505
舒张 (mmHg)	72.96±9.31	72.18±9.45	73.91±9.33	74.71±9.48	1.288	0.278
心率 (次/分)	73.92±13.74	75.27±12.89	73.94±11.24	73.84±13.80	0.265	0.851
性别 (男/女)	52/48	58/36	61/46	54/36	4.316	0.229
吸烟 (是/否)	36/64	37/57	34/73	25/65	6.344	0.096
高血压 (是/否)	88/34	65/29	63/44	58/34	4.909	0.179
糖尿病 (是/否)	62/38	64/30	69/38	59/31	1.626	0.654
冠心病 (是/否)	68/32	68/26	76/31	55/35	6.456	0.091
贫血 (是/否)	8/192	6/182	12/202	16/164	6.903	0.075

(2) 心室重构与非心室重构对比, 在年龄、BMI、收缩压、舒张压、心率等指标采用 *t* 检验, 结果显示差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 说明 BMI、收缩压、舒张压、心率在这些指标上两组具有可比性; 在年龄上差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 说明年龄可能是影响老年 CHF 心室重构的因素; 对性别、吸烟与否、病因等信息上作卡方检验, 结果显示在性别上差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 说明性别、高血压、冠心病是影响老年 CHF 心室重构的因素, 其他差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 说明在这些指标上两组具有可比性 (详见表 2)。

表 2 心室重构与非心室重构基本信息数据比较

Tab 2 Comparison of the basic information data of VR and Non-VR

指标	Non-V (n=106)	VR (n=184)	t/F/ $\chi^2$	P 值
年龄 (岁)	71.61±9.58	75.53±7.35	9.722	0.002 <sup>#</sup>
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.66±3.69	24.02±4.01	1.275	0.260
收缩压 (mmHg)	119.62±10.49	120.57±13.98	0.652	0.515
舒张压 (mmHg)	72.55±8.40	73.78±9.54	1.106	0.270
心率 (次/分)	74.75±12.76	74.52±11.83	0.157	0.875
性别 (男/女)	18/88	57/128	6.737	0.009 <sup>#</sup>
吸烟(是/否)	34/72	61/124	0.025	0.875
高血压(是/否)	54/52	118/67	6.017	0.014 <sup>#</sup>
糖尿病(是/否)	40/66	55/130	1.964	0.161
冠心病(是/否)	57/49	122/63	4.217	0.040 <sup>#</sup>
贫血(是/否)	6/100	8/177	0.263	0.680

注: <sup>#</sup>P<0.05, 有统计学意义

## 2.1.2 生化指标的比较

(1) 在不同心功能分级的 CHF 与对照组生化指标比较。对 TC 采用 *LSD-t* 和 *SNK-q* 检验, 结果显示差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 对 ALB、GLU、TC、TG、HDL、LDL、Scr、Urea、Cys C 等指标采用 *Tamhane's T2 (M)* 检验, 结果显示四组间在 ALB、GLU、TG、HDL、LDL、Scr、Urea 水平的比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); Cys C 在多组之间多重比较差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 并且与心功能不全程度呈现正相关(详见表 3)。

表 3 CHF 与对照组入院时生化指标比较

Tab 3 Comparison of biochemical indices of CHF and control group

指标	对照组 (n=200)	心功能 II 级 (n=188)	心功能 III 级 (n=214)	心功能 IV 级 (n=180)	F	P 值
ALB (g/L)	37.98±3.60	38.21±4.17	37.76±4.50	36.64±4.51	2.504	0.059
GLU (mmol/L)	5.04±0.78	5.22±1.03	5.32±1.08	5.16±1.03	1.485	0.218
TC (mmol/L)	3.55±0.65	3.62±0.99	3.53±1.10	3.40±0.89	0.627	0.598
TG (mmol/L)	1.18±0.36	1.24±0.39	1.25±0.35	1.22±0.39	0.905	0.438
HDL (mmol/L)	1.00±0.15	0.98±0.24	0.95±0.26	0.92±0.26	2.194	0.088
LDL (mmol/L)	2.00±0.53	2.14±0.76	2.18±0.71	2.22±0.67	1.838	0.140
Scr (umol/L)	61.58±11.06	64.81±14.08	65.12±14.63	66.18±13.78	2.122	0.081
Urea (mmol/L)	5.81±1.07	6.23±2.24	6.40±2.57	6.58±2.63	2.140	45.409
Cys C (mg/L)	0.83±0.14	1.19±0.29 <sup>#</sup>	1.42±0.40 <sup>#*</sup>	1.77±0.54 <sup>#**</sup>	0.074	<0.001

注: 与对照组相比, <sup>#</sup>P<0.05; 与心功能 II 相比, <sup>\*</sup>P<0.05; 与心功能 III 级相比, <sup>\*\*</sup>P<0.05

(2) 心室重构与非心室重构对生化指标作统计分析。对 ALB、GLU、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Scr、Urea、Cys C 等指标  $t$  检验，结果 ALB、GLU、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Scr、Urea 等差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，说明这些指标在这两组之间具有可比性；Cys C 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )，说明 Cys C 可能是影响老年 CHF 心室重构的因素（详见表 4）。

表 4 心室重构与非心室重构入院时生化指标比较

Tab 4 Comparison of biochemical indices of VR and Non-VR

指标	Non-VR (n=106)	VR (n=184)	$t/F$	$P$ 值
ALB (g/L)	38.43±4.45	37.54±4.49	1.660	0.098
GLU(mmol/L)	5.17±0.98	5.45±1.22	2.118	0.035
TC(mmol/L)	3.49±0.96	3.58±1.21	0.736	0.462
TG(mmol/L)	1.23±0.35	1.26±0.41	0.786	0.433
HDL-C(mmol/L)	0.97±0.26	0.94±0.27	1.070	0.285
LDL-C(mmol/L)	2.16±0.68	2.17±0.73	-0.111	0.911
Scr(umol/L)	60.38±13.91	63.01±14.00	-1.542	0.124
Urea(mmol/L)	5.51±2.14	6.02±2.49	-1.772	0.077
Cys C(mg/L)	1.32±0.35	1.58±0.48	8.692	0.003 <sup>#</sup>

注：<sup>#</sup> $P<0.05$ ，有统计学意义

## 2.2 二元 Logistic 回归分析

采用二元 Logistic 回归分析评估对年龄、性别、高血压、冠心病、血清 Cys C 等影响心室重构的因素。Logistic 回归分析显示，在校正了年龄、性别、高血压、冠心病影响因素外，Cys C 与老年慢性心力衰竭患者心室重构具有相关性，当 Cys C 水平升高时，老年慢性心力衰竭患者发生心室重构的危险性增加，其危险性是 0.952 倍；并且提示高龄女性同时患有高血压、冠心病且高水平 Cys C 的 CHF 的患者发生心室重构的可能性高。

表 5 CHF 心室重构的影响因素的二元 Logistic 回归分析

Tab 5 Binary logistic regression analysis of influencing factors of VR in CHF

参数	$B$	$SE$	$Wald$	$P$	$Exp(B)$	$95\%CI$
年龄	0.049	0.013	14.521	0.000 <sup>#</sup>	0.952	0.928~0.976
性别(男/女)	-0.732	0.277	6.993	0.008 <sup>#</sup>	0.481	0.280~0.827
高血压	0.663	0.278	5.684	0.017 <sup>#</sup>	1.940	1.125~3.345
冠心病	0.510	0.249	4.188	0.041 <sup>#</sup>	1.665	1.022~2.712
Cys C	1.413	0.285	24.563	0.000 <sup>#</sup>	0.952	1.185~5.843

注：<sup>#</sup> $P<0.05$ ，有统计学意义

### 2.3 Cys C 与心室重构等指标相关分析

Cys C 与 LVEDd、LVMI、EDV、ESV、RWT、LVEF 采用 *Pearson* 相关分析分析相关性；Cys C 与 PWT、IVST 采用 *Spearman* 相关分析分析相关性，在校正了年龄、性别、高血压、冠心病对 Cys C 的影响后，结果显示 Cys C 与 LVEDd、PWT、IVST、LVMI、EDV、ESV、RWT、LVEF 不同程度的相关（ $r$  分别是 0.535、0.425、0.342、0.565、0.485、0.528、-0.399、-0.618， $P < 0.001$ ）。Cys C 与 LVEDd、PWT、IVST、LVMI、EDV、ESV 等指标存在正相关，而 Cys C 与 RWT、LVEF 存在负相关，其中 Cys C 与 LVEF 存在强相关；与 LVEDd、PWT、LVMI、EDV、ESV 存在中等强度相关；与 IVST、RWT 存在弱相。（详见表 6、图 1-6）。

表 6 Cys C 与心室重构等指标相关分析

Tab 6 Correlation analysis between Cys C and VR

	LVEDd	PWT	IVST	LVMI	RWT	EDV	ESV	LVEF
$r$	0.535	0.425	0.342	0.565	-0.399	0.485	0.528	-0.618

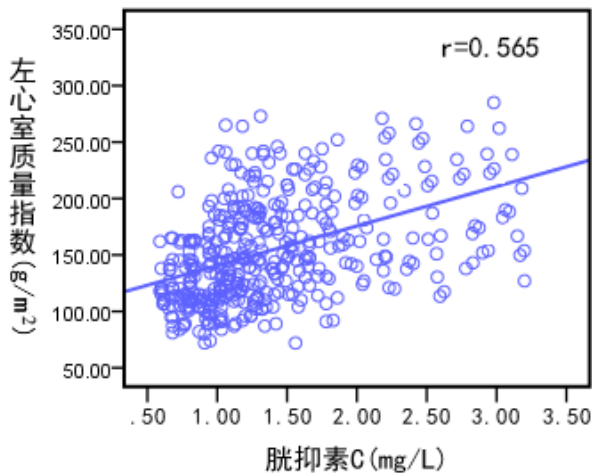


图 1 CHF 患者 Cys C 与 LVMI 的相关性散点图

Fig 1 Correlation scatter plot of Cys C and LVMI in CHF patients

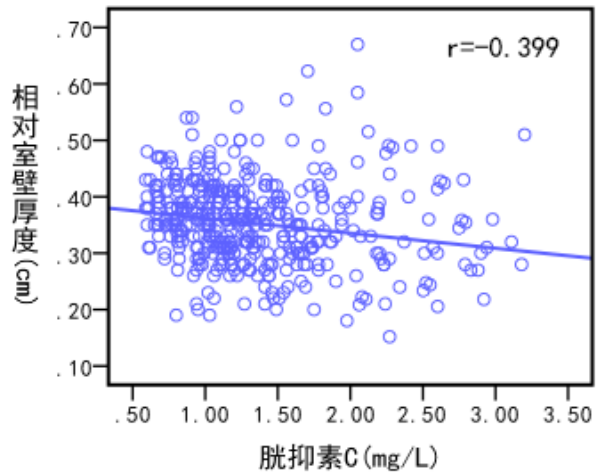


图 2 CHF 患者 Cys C 与 RWT 的相关性散点图

Fig 2 Correlation scatter plot of Cys C and RWT in CHF patients

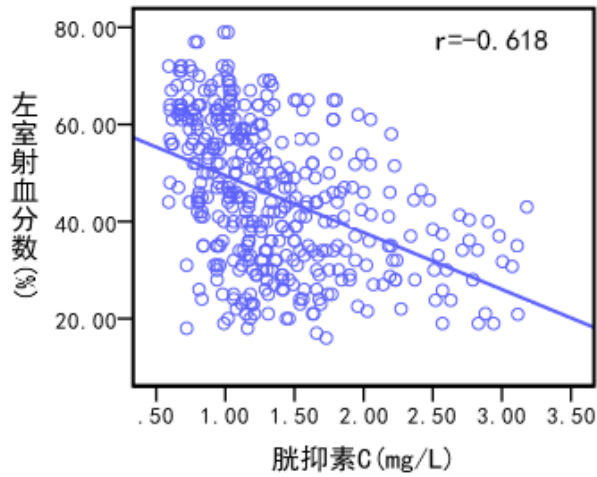


图 3 CHF患者Cys C与LVEF的相关性散点图

Fig 3 Correlation scatter plot of Cys C and LVEF in CHF patients

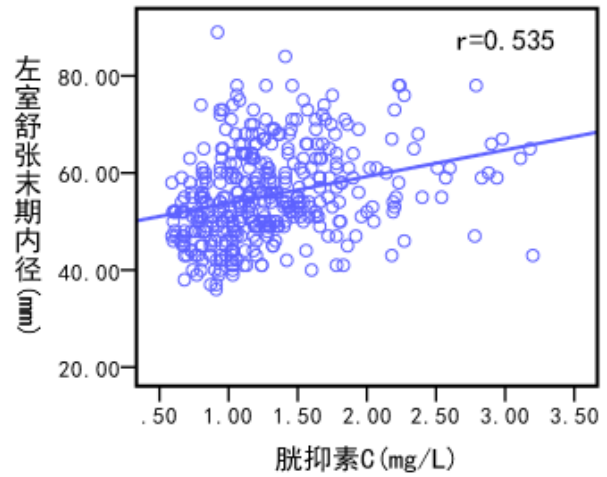


图 4 CHF患者Cys C与LVEDd的相关性散点图

Fig 4 Correlation scatter plot of Cys C and LVEDd in CHF patients

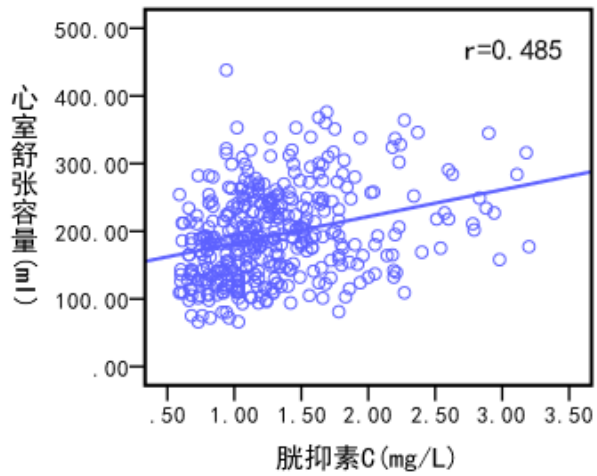


图 5 CHF患者Cys C与EDV的相关性散点图

Fig 5 Correlation scatter plot of Cys C and EDV in CHF patients

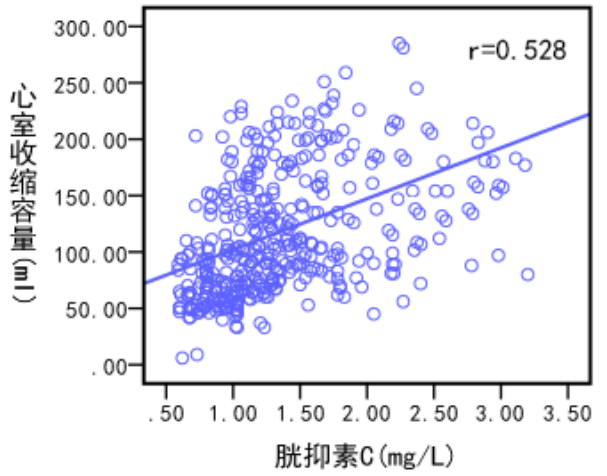


图 6 CHF患者Cys C与ESV的相关性散点图

Fig 6 Correlation scatter plot of Cys C and ESV in CHF patients

## 3 讨论

### (discussion)

慢性心力衰竭是 21 世纪心血管疾病面临的挑战之一，具有高患病率、高死亡率的特点<sup>[23-24]</sup>，尤其是老年人，据统计全球患病率超过 3770 万。预计到 2030 年，患病数量将增加 46%<sup>[25-26]</sup>。慢性心力衰竭发生发展机制错综复杂，其发生的基础机制是心室重构。心室重构是指在基因、分子、细胞及间质表达改变的基础上发生的变化。人们早就意识到，在负荷增重的刺激下，心脏也会像骨骼肌一样通过增加肌肉组织的质量（体积）来适应工作负荷的增加<sup>[27]</sup>，这些改变的最初目的是保持有效的心脏射血能力以供机体各器官正常运作，长此以往累积超负荷工作后，心脏发生病理改变。彩色多普勒超声检查具有良好的空间方位性，可以明确心内结构、血流情况、心脏功能，达到对心室重构诊断的目的。而最新研究发现，Cys C 不仅可作为肾脏疾病的评价指标，还参与心血管系统疾病的发生发展，尤其与心室重构有着密切关系<sup>[28]</sup>。本研究探讨 Cys C 与老年 CHF 心室重构之间的相关性，为早期发现心室重构提供临床依据，防止和延缓心室重构的发展，提高患者的生存率和生存质量。

### 3.1 CHF 基本信息分析

Galli A<sup>[29]</sup>等人研究指出年龄、性别、风湿性心脏病、高血压、冠心病等是 CHF 心室重构发生的高危因素，本研究首先按照 NHYA 分级，划分为 II 级、III 级、IV 级，分析年龄、性别、心率、血压、吸烟与否、高血压、冠心病、糖尿病等因素对 CHF 有无影响，结果显示，这些指标在不同心功能 CHF 组和非 CHF 组之间虽存在差异，但无统计学意义。本研究收集的老年患者，在纳入非 CHF 组时，虽未患有 CHF，不排除仍存在一些其他基础疾病，可能与本研究结果并无统计学差异有关，CHF 患者中可能有的患有心室重构，有的患者并未发生心室重构，以上因素是否仍对老年 CHF 心室重构患者同样没有影响，根据 Dereux 和 Ganau 标准分为心室重构组 (VR) 和非心室重构组 (Non-VR)，分析结果显示首先在年龄上 VR 组高于 Non-VR 组 ( $P < 0.05$ )，考虑随着年龄的增长，老年人群心脏结构和功能日益老化，心脏储备功能差，CHF 心室重构的危险性亦随着升高。其次在性别上也存在统计学差异，CHF 心室重构组中男性的发生率高于女性 ( $P < 0.05$ )，查阅文献发现男性游离睾酮可增强心肌收缩力，对心室重构的发生具有抑制作用，同时由于其可调节内分泌活性及抑制炎症因子，且游离睾酮可减轻 CHF 左室壁张力，预防心肌扩张，对 CHF 心室重构起调节作用<sup>[30]</sup>。结果显示合并高血压、冠心病的老年 CHF 患者，发生心室重构的危险性较高 ( $P < 0.05$ )，高血压对于心脏的损害比其他靶器官更严重<sup>[31]</sup>。血压升高之后，心脏后负荷加重，收缩末期左室压力升高，导致心室壁肥厚，参与心室重构的发生过程<sup>[32]</sup>。如果血压持续增高，会引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活，血管紧张素 II 水平上调，促使心肌细胞增生、肥大、凋亡、纤维化，也可引起心室重构<sup>[33]</sup>。冠心病引起心室重构的机制，主要是因为累及心

外膜大冠状动脉,造成狭窄或闭塞,引起相关部位心肌缺血或坏死,致使心肌细胞重新分布发生心室重构<sup>[34]</sup>。

### 3.2 Cys C 与 CHF 的相关性

血清 Cys C 是相对分子质量只有 13KDa 的蛋白质,人体内含量最多,几乎所有有核细胞均可产生,且产生比例恒定,是最为有效的半胱氨酸蛋白酶和溶酶体蛋白酶的抑制物,参与细胞外肽类及蛋白调节过程<sup>[35]</sup>,不易受年龄、性别、炎症、种族、药物等因素的影响,具有高等位点、低分子量的特点<sup>[36]</sup>。根据 NHYA 分级,本研究发现不同心功能分级的 CHF 患者血清 Cys C 试验组均高于对照组,并随着心功能恶化的程度呈上升趋势,各组之间差异具有统计学意义,说明 Cys C 可以作为评估心功能的指标,并和心功能不全呈现正相关,根据实验数据发现老年 CHF 心功能恶化程度越重,其 Cys C 水平越高,与苏锦锋<sup>[37]</sup>研究发现血清 Cys C 水平与心功能不全恶化程度呈正相关的结论一致,并且高水平 Cys C 组再入院率和死亡率均高于对照组。将 CHF 患者按照心室重构划分,结果显示,在老年 CHF 中发生心室重构的 Cys C 水平高于未发生心室重构的患者,两组之间差异具有统计学意义,说明 Cys C 可能与老年 CHF 患者心室重构的发生存在相关性。Ix 等<sup>[38]</sup>研究结果显示高水平的血清 Cys C 与心室壁厚度和左室舒张功能有关,通过影响心室重构进而促使心力衰竭的发生,导致心功能不全的加重,从而认为血清 Cys C 是发现无症状心脏结构异常的辅助诊断。结论与本研究基本一致。

### 3.3 Cys C 与老年 CHF 心室重构的相关性

Barka 等<sup>[39]</sup>人采用 PCR 研究胱抑素 C 基因在雌性大鼠心脏中的表达,发现 Cys C 可以在生理和病理条件下由心肌纤维释放,极有可能在心室肥大、炎症和坏死中发挥着重要作用,并且当 Cys C 水平降低时,Cys C 对半胱氨酸蛋白酶的抑制作用减弱,导致细胞外基质合成减少且降解增加,从而影响心室重构。在对 VR 和 Non-VR 组统计分析,发现 Cys C 可能与老年 CHF 患者心室重构有关,同时发现年龄、性别、高血压、冠心病也可能是造成老年 CHF 心室重构的原因,本研究通过二元 Logistic 回归分析显示,在校正了年龄、性别、高血压、冠心病对老年 CHF 心室重构的影响后,发现 Cys C 仍与老年 CHF 患者心室重构具有相关性,且当 Cys C 水平升高时,老年 CHF 患者发生心室重构的危险性增加,其危险性增加 0.952 倍。临床上常用心脏彩超上左室舒张末内径(LVEDd)、左室后壁厚度(PWT)、室间隔厚度(IVST)、心室舒张容量(EDV)、心室收缩容量(ESV)、左室射血分数(LVEF)以及通过计算得出左心室质量指数(LVMI)及相对室壁厚度(RWT)作为评估心室重构较好的指标,以上指标的异常均可代表心室重构,由于各项指标对心室重构的敏感性不同,有的指标可在心功能恶化初期,就出现异常,但有的指标只有在心衰晚期即心功能恶化终末期才出现异常,所以 Cys 虽与老年 CHF 心室重构存在相关性,但与不同指标相关性强弱不等,为此本研究进一步分析了 Cys C 与心室重构各指标的相关性,在校正了年龄、性别、高血压、心脏病等因素对老年 CHF 心室重构的影响后,Cys C 与 LVEDd、PWT、IVST、LVMI 等指标存在正相关

性( $r$  分别是 0.535、0.425、0.342、0.565,  $P < 0.001$ ), 而 Cys C 与 RWT 存在负相关性( $r$  分别是 -0.399,  $P < 0.001$ ), 其中 Cys C 与 LVEDd、PWT、LVMI 存在中等强度相关性; 与 IVST、RWT 存在弱相关性, 说明 Cys C 与心室重构等指标存在不同程度的相关性, 其中与 LVEF、LVMI、LVEDd 相关性较强, 可能是当患者出现心衰的症状和体征时, 最先引起心脏射血功能的下降, 其次出现心室腔充盈, 最后导致室间隔的变化有关。临床上如果出现高 Cys C 水平, 应提示医生重点关注心脏彩超这三项指标, 为早期发现心室重构, 尽早使用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂等可逆转心室重构的药物, 防止及延缓心室重构的发生发展, 提高老年 CHF 患者的生存率与生存质量。Parag<sup>[40]</sup>等检查 Cys C 和心脏 MRI, 评估 Cys C 与 LVMI、EDV 和 ESV、PWT 和 LVEF 的关系, 纳入的 Cys C 水平范围在 0.46mg/L 至 6.55mg/L 之间, 在单变量分析中, Cys C 水平的增加与 LVMI、PWT 相关, 与 EDV、ESV、LVEF 无关。与本研究结果不完全一致, 考虑可能与地区、种族、国家差异有关。有报道指出, 采取 PCR 方法在大鼠的心肌细胞提取到 Cys C 的基因片段, 进一步证实了血清 Cys C 能够在心脏组织中表达, Cys C 与血管壁以及细胞外基质产生和降解有关<sup>[41]</sup>, 其通过造成左室壁厚度的增加以及心室的顺应性减弱, 最终引发心室舒张功能不全的发生<sup>[42]</sup>, 可独立于其他危险因素作为心室重构早期发现的指标<sup>[43]</sup>。

Cys C 与老年 CHF 心室重构有着密切关系。目前已有基础和动物研究证实半胱氨酸蛋白酶及其抑制物之间的失衡影响心室重构的发生发展<sup>[44]</sup>, Cys C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族中最重要的一员, 在心室重构中起着至关重要的作用。当患者出现心力衰竭时, 全身供血不足, 交感神经系统 (Sympathetic nervous system: SNS)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (Renin angiotensin aldosterone system: RAAS) 等处于激活状态, 使心率增快, 心肌收缩力增强, 心脏输出量增加以满足机体所需, 这一系列反应使心肌细胞发生肥大、变性, 加速其坏死的进程, 加之心肌细胞是不可再生物质, 导致心肌细胞的重新分布, 最终走向心室重构的结局<sup>[45]</sup>, 同时 SNS 和 RAAS 系统的激活, 加重了肾脏负担, 长此以往造成了肾脏损伤, 使血清 Cys C 水平上升, 促使氧化应激的发生, 介导心肌细胞的损伤, 进一步加重 CHF 心功能恶化程度, 形成恶性循环<sup>[46]</sup>。

### 3.4 小结

综上所述, Cys C 与老年 CHF 心室重构存在相关性, 主要通过调节半胱氨酸蛋白酶及其抑制物之间的平衡参与心室重构的发生、发展。本研究调查人群均为我院患者, 研究结果客观性可能存在一定的偏差, 需要后期大规模的全国临床研究, 同时由于时间的限制, 未对入选病例进行长期随访观察, 对本研究结果进行验证。以上不足之处均需在以后的研究中改进。本研究已证实 Cys C 与老年 CHF 心室重构存在相关性, 但老年 CHF 患者早期发生心室重构时 Cys C 的临界值多少将是本课题组后续研究的新方向。

## 4 结 论

### (Conclusion)

Cys C 与老年慢性心力衰竭患者心室重构具有相关性，当 Cys C 水平升高时，老年慢性心力衰竭患者发生心室重构的危险性增加。

## 参考文献

### (Reference)

- [1] Neupane S, Vodnala D, Rosman H. Cracking the code of acute coronary syndrome [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, 67(13S):1163-1168.
- [2] 胡良巧, 黄俊, 李寰, 等. 老年急性冠脉综合征合并心房颤动患者冠状动脉介入治疗术后抗栓治疗现状调查[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(1):99-101.
- [3] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2):3-10.
- [4] Patterson J H . Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure.[J]. *American Journal of Cardiology*, 1999, 83(2A):1A.
- [5] Massie V , Shah N . Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management[J]. *American Heart Journal*, 1997, 133(6):703-712.
- [6] January C T, Wann L S, Alpert J S, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society.[J].*Journal of the American College of Cardiology*, 2014, 64(21):2246-2280.
- [7] Cowie, M. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing[J]. *European Heart Journal*, 2003, 24(19):1710-1718.
- [8] 王瑜, 余焰. 检测氨基末端脑钠肽前体在心力衰竭患者中的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(12):1324-1325.
- [9] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [10] Alessio G , Federico L . Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure[J]. *Cardiology Research and Practice*, 2016:1-12.
- [11] 袁婧玮, 袁静波. 胱抑素 C、嗜铬粒蛋白 A 与慢性充血性心力衰竭的实验研究[J]. *黑龙江医药科学*, 2012(6):50-51.
- [12] 李悦, 公永太, 李为民. 2005 年 ACC/AHA《成人慢性心力衰竭诊断和治疗指南》解读[J]. *中国急救医学*, 2007, 27(3):257-260.
- [13] Fu M , Zhou J , Sun A , et al. Efficacy of ACE inhibitors in chronic heart failure with preserved ejection fraction — A meta analysis of 7 prospective clinical studies[J]. *International Journal of Cardiology*, 2012, 155(1):0-38.
- [14] Valadri R R , Veledar E , Gadesam R , et al. EFFECT OF ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER (ARB) THERAPY ON LONG TERM SURVIVAL IN AFRICAN AMERICANS

- (AA) WITH HEART FAILURE (HF)[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2012, 59(13-suppl-S):E961.
- [15] 程创业, 张道友. 胱抑素 C 的临床应用研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015(5):677-679.
- [16] Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. [J]. Am Coll Cardiol, 1992, 19; 1559-1560
- [17] January C T, Wann L S, Alpert J S, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society.[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 64(21):2246-2280.
- [18] Hunt S A . ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2005, 46(6).
- [19] Ponikowski P, Voors A A, Anker S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. European Journal of Heart Failure, 2016, 18(8): 2129-2200.
- [20] 秦晓毅. 2010年NICE慢性心力衰竭诊治指南更新的解读[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(4).
- [21] Devereux RB, Simone G, Koren MJ, et al. Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension. Am J Hypertens, 1991, 4; 603S-607S.
- [22] Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol, 1992, 19; 1559-1560.
- [23] Chatterjee S , Biondi-Zoccai G , Abbate A , et al. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis[J]. BMJ, 2013, 346(jan16 1):f55-f55.
- [24] 中华医学会心血管病学分会;中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 42(4):675-690.
- [25] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2015》概要[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6):617-622.
- [26] 陈灏珠, 樊冰. 解读美国心脏病学院及美国心脏学会关于成人慢性心力衰竭评估和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(8):673-675.
- [27] Post W S, Larson M G, Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study.[J]. Circulation, 1994, 90(1):179-185.

- [28] Taglieri N , Koenig W , Kaski J C . Cystatin C and cardiovascular risk.[J]. *Clinical Chemistry*, 2009, 55(11):1932-1943.
- [29] Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:2579832. doi:10.1155/2016/2579832.
- [30] Nahrendorf, M. Effect of testosterone on post-myocardial infarction remodeling and function[J]. *Cardiovascular Research*, 2003, 57(2):370-378.
- [31] Akerstedt T, Szeisler C A, Dinges D F, et al. Accidents and Sleepiness: a consensus statement from the International, Conference on Work Hours, Sleepiness and Accidents, Stockholm, 8–10 September 1994[J]. *Journal of Sleep Research*, 2010, 3(4):195-195.
- [32] 李蕊, 李小鹰, 石怀银, 等. 老年高血压左室肥厚患者心脏微血管病变的特点与心脏事件的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2000(1):11-14.
- [33] 戴功强, 黎鹏, 刘利宏. 高血压患者动态血压变异性与左心室肥厚的关系分析[J]. *当代医学*, 2018(17):11-14
- [34] 郑欢, 罗明. 炎症细胞因子与急性心肌梗死后心室重构的关系[J]. *心血管病学进展*, 2007, 28(2):208-211.
- [35] Soto K, Campos P, Pinto I, et al. The risk of chronic kidney disease and mortality are increased after community-acquired acute kidney injury[J]. *Kidney International*, 2016, 90(5):1090-1099.
- [36] Sigrud B, Endre W G B, Rostrup N E, et al. Urine biomarkers give early prediction of acute kidney injury and outcome after out-of-hospital cardiac arrest:[J]. *Critical Care*, 2016, 20(1):314.
- [37] 苏锦锋, 陈军. 射血分数正常性心力衰竭患者胱抑素 C 与心功能和预后的关系研究 [J]. *疑难病杂志*, 2013, 12(8).
- [38] Ix J H, Shlipak M G, Chertow G M, 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.
- [39] Barka T , Van d N H . Expression of the cysteine proteinase inhibitor cystatin C gene in rat heart: use of digoxigenin-labeled probes generated by polymerase chain reaction directly for in situ and northern blot hybridizations.[J]. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry Official Journal of the Histochemistry Society*, 1993, 41(12):1863-7.
- [40] Balko J A , Gupta S , Mammen P P A , et al. Association of Cystatin C With Left Ventricular Structure[J]. *Circulation Heart Failure*, 2009, 2(2):98.
- [41] Xie L , Terrand J , Xu B , et al. Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation[J]. *Cardiovascular Research*, 2010, 87(4):628-635.

- [42] JOACHIM H. I X , Shlipak M G , Chertow G M , et al. Cystatin C, Left Ventricular Hypertrophy, and Diastolic Dysfunction: Data From the Heart and Soul Study[J]. Journal of Cardiac Failure, 2006, 12(8):601-607.
- [43] Iida M , Yamamoto M , Ishiguro Y S , et al. Utility of cystatin C as a marker for the severity of aortic regurgitation in hypertensive patients[J]. Clinica Chimica Acta, 2013, 425:259-264.
- [44] Members W G , Mozaffarian D , Benjamin E J , et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association[J]. Circulation, 2016, 133(4):e38-360.
- [45] Soto K, Campos P, Pinto I, et al. The risk of chronic kidney disease and are mortality increased after community-acquired acute kidney injury[J]. Kidney International, 2016, 90(5):1090-1099.
- [46] Burchfield J S , Xie M , Hill J A . Pathological Ventricular Remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2[J]. Circulation, 2013, 128(4):388-400.

## 综述

(review)

### 胱抑素 C 的研究进展

**摘要:** 胱抑素 C 是一种广泛存在人体生物体液中的半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 不受性别、年龄、种族、肌肉分布、炎症等因素的影响, 其作用是抑制半胱氨酸蛋白酶的活性, 保护宿主组织对抗蛋白水解酶的破坏。本文对胱抑素 C 的基因结构、生物学特性以及在临床中的应用价值作一篇综述。

**关键词:** 胱抑素 C; 半胱氨酸蛋白酶; 功能

**Abstract:** Cystatin C is a cysteine protease inhibitor widely distributed in human biological fluids. It is not affected by factors such as gender, age, race, muscle distribution, inflammation, etc. and its role is to inhibit the activity of cysteine proteases. Protects host tissues against the destruction of proteolysis. This article reviews the gene structure, biological characteristics and clinical application value of Cystatin C.

**Key words:** Cystatin C; Cysteine protease ;function

#### 1 Cys C 的概况

##### 1.1 半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族

半胱氨酸蛋白酶抑制剂是一组可逆性地抑制半胱氨酸蛋白酶的一类蛋白质, 广泛分布于动物、植物中。其主要分为 3 个家族: 家族 1, 即 Stefins, 又称胞内型 Cystatin; 家族 2, 即 Cystatins, 又称分泌型 Cystatins; 家族 3, 即 Kininogens, 为多结构域蛋白质, 哺乳动物的激肽原属于这一类<sup>[1-2]</sup>。

Stefins 家族 1 的成员, 即胱抑素 A 和 B<sup>[3-4]</sup>, 两者均由 98 个氨基酸残基的多肽链组成, 不含二硫键及糖链, 且主要是细胞内分布。多肽链的氨基酸序列已明确人类胱抑素家族 2, 即胱抑素 C、S、SN 和 SA<sup>[5-7]</sup>, 为外泌型约含近 120 个氨基酸残基和两个二硫键。低分子质量激肽原 (L-kininogens)、高分子质量激肽原 (H-kininogens) 和 T-kininogens, 组成胱抑素超家族 3, 在人体的流体中激肽原主要存在于血浆和滑液中<sup>[8]</sup>。到目前为止胱抑素的八个成员, 即人类中的半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族都是紧密结合在半胱氨酸蛋白酶上<sup>[9]</sup>。

##### 1.2 人 Cys C 基因的结构和表达

Cys C 的结构基因包含三个外显子和 2 个内含子序列以及 1.0 kb 的 5'侧翼和 2.0 kb 的 3' - 侧翼序列<sup>[10]</sup>。Abrahamson 等用人胱抑素 C cDNA 和基因组探针杂交产生的人基因组 DNA 的消化物, 与单个 Cys C 基因相比拥有一致的模式, 加上在人胱抑素 C cDNA 中存在的六个密切相关的序列基因组, 一起构建了覆盖半胱氨酸蛋白酶 Cys C 基因的 30kb 限制性图谱的基因组区域<sup>[11]</sup>。在基因组 DNA 消化物中发现三个多态性限制位点定位于基因的侧翼区域, 克隆该基因, 获得 7.3kb 基因组片段的核苷酸序列, 表明人 Cys C

基因由三个外显子组成, 还有两个内含子序列分别为 2252 bp 和 1254 bp, 导致整体基因大小约为 4.3 kb。该外显子部分与 cDNA 相比是类似于鸟苷残基基因序列的位置。胱抑素 C 的内含子位于核苷酸三联体编码之间成熟蛋白质的氨基酸残基 55-56 和 93-94 位置<sup>[12]</sup>, 所有内含子 - 外显子连接点与拟议的共识序列紧密匹配内含子的供体和受体位点<sup>[8]</sup>, 这些内含子与胱抑素 SN 和胱抑素 SA 基因完全相同<sup>[13]</sup>, 但是, Cys C 基因的第一个内含子比胱抑素 SN 和胱抑素 SA 基因的内含子大得多 (胱抑素 SN 基因约 1511bp。胱抑素 SA 基因约为 1200 bp)。

Cys C 基因的侧翼区域, Cys C 基因序列显示多腺苷酸化信号, AATAAA。在 Cys C 的 3'末端上游存在 11 个核苷酸, Cys C 基因序列 5'末端位于接近 Cys C 基因转录的起始位点。该基因的 5'侧翼区域具有 TATA 盒状嘧啶序列, 即 ATAAAA, ATAAA 序列亦在胱抑素 SN 和胱抑素 SA 基因的相似位置中发现<sup>[13]</sup>。Cys C 基因的 5'-侧翼区域具有显著的特征, 高 GC 含量, 存在于几个管家基因中, 且结合转录因子结合位点 SpI<sup>[14]</sup>亦存在于 5'-侧翼 Cys C 基因的区域, 增强子核心序列<sup>[15]</sup>亦在此区域发现。

为了研究 Cys C 基因的表达, 从人尸检组织标本中分离 RNA。胱抑素 C cDNA 检测在肾、肝、胰腺、肠、胃、胃窦、肺、精囊和胎盘中的 mRNA 等组织中检测均可找到, 其中信号最强的是精囊泡 RNA, 此研究表明 Cys C 存在于所有人体生物体液中而且精浆具有最高的 Cys C 含量<sup>[16]</sup>。Cys C 的非组织特异性表达可能与其 5'侧翼区的结构有关, 因它与启动子区域共享一些特性“管家基因”, 即缺乏典型的 CAAT 盒, 但是富含 GC 并含有转录因子 Sp1 的结合位点<sup>[17-18]</sup>。

### 1.3 Cys C 的生物学特性

Cys C 是一种广泛存在人体生物体液中的半胱氨酸蛋白酶抑制剂<sup>[19]</sup>。它是由 120 个氨基酸组成的低分子量蛋白质且单个多肽链中的酸残基<sup>[20]</sup>, 属于胱抑素蛋白超家族的家族 2<sup>[21]</sup>。Cys C 作为前蛋白合成信号肽, 表明抑制剂的功能主要是细胞外的<sup>[22]</sup>。Cys C 与胱抑素 S, SN 和 SA 在进化密切相关, 约 90% 相同成对比较的残基。他们还展示免疫化学交叉反应。胱抑素 S、SN 和 SA 的 121 个氨基酸序列证明与 Cys C 的同一性约为 50%, 而胱抑素 S、SN 和 SA 的免疫反应主要存在于分泌物中, 如唾液, 眼泪和精液<sup>[23]</sup>。

三十多年的研究发现 Cys C 具有以下特点: ①Cys C 是一种由 120 个氨基酸组成, 分子量为 13kD 的低分子、碱性非糖基化蛋白质。②编码 Cys C 的基因属于管家基因, 能在所有的有核细胞内以恒定速度持续转录和表达, 无组织特异性, 其在脑脊液和精液中含量最高, 尿液中最低, 不受性别、年龄、种族、肌肉分布、炎症等因素的影响。③肾脏是清除血清 Cys C 的唯一器官, 因其分子量小, 带正电荷, 可自由通过肾小球滤过膜, 由肾小管完全吸收并分解, 不返送入血。④属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族, 其作用是抑制半胱氨酸蛋白酶的活性, 保护宿主组织对抗蛋白水解的破坏<sup>[24]</sup>。

### 1.4 Cys C 与肾小球滤过率

肾小球滤过率 (Glomerular filtration rate, GFR) 是指单位时间(通常为 1min)内两肾生成滤液的毫升数, 正常成人为 80-120ml/min 左右, 肾小球滤过率是衡量肾功能的指标

[17]。评估肾功能的最佳方法是测量一种物质的肾脏清除率,这种物质需要能自由滤过但不重新吸收、分泌并分解代谢,可以使用外源性标记物,GFR 是通过测量这种物质在血浆和尿液中的浓度来计算。菊粉被认为是计算 GFR 的黄金标志物<sup>[25]</sup>,但是采用菊粉要经常使用同位素标记的化合物,使用外源性物质测定肾小球滤过率的操作是体外侵入式的,带给了患者一定的风险,金标准方法在常规临床使用上又太过昂贵,且耗时。也可以通过测量血液和尿液中的肌酐浓度计算 GFR,但这些清除率测试同样既费时又费力,并且它们受到肌肉量、年龄、性别等因素的影响。逐渐一些学者的研究发现,Cys C 与 GFR 的关系更密切,Cys C 因为分子量小可自由通过肾小球,并在肾小管完全重吸收并分解代谢,血浆或血清中 Cys C 的浓度主要由 GFR 决定,Cys C 具有更高的敏感性和阴性预测,也就成为反映 GFR 的一个非常好的指标,当 GFR 下降时血清 Cys C 水平开始增加,而肌酐并没有改变<sup>[26]</sup>,据研究,肾衰时 GFR 下降,Cys C 在血液中的浓度可增加 10 余倍;若 GFR 正常,而肾小管功能失常时,Cys C 在肾小管重吸收异常,使尿中浓度增加 100 倍。于是,在人类医学方面,开发了根据 Cys C 来计算 GFR 的方程式,发现基于血清 Cys C 的方程式比其他的方程式准确性和精确性更高,特别是在早期肾功能损害患者中<sup>[27-28]</sup>,因为上述原因,使得 Cys C 成为引人注目的 GFR 替代标志物。

## 2 血清 Cys C 的临床应用

### 2.1 Cys C 与糖尿病

由于人口增长,老龄化,城市化以及肥胖和缺乏运动的日益普遍,糖尿病患者人数正在增加。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的数据,全世界所有年龄组的糖尿病患病率在 2000 年为 2.8%,估计 2030 年将达到 4.4%<sup>[29]</sup>。糖尿病肾病是糖尿病病人最重要的合并症之一。我国的发病率亦呈上升趋势,目前已成为终末期肾脏病的第二位原因。糖尿病肾病的常规经典检查包括微量白蛋白尿、肌酐清除率降低和血清肌酐升高<sup>[30]</sup>。但是,据报道约有 20%的 2 型糖尿病患者虽有肾功能不全,表现却为正常白蛋白尿<sup>[31]</sup>。为了克服这些限制,许多临床医生另外使用肌酐来评估这些患者。然而,血清肌酐还取决于肌酐的产生,肾外消除和肾小管处理<sup>[32]</sup>。因此,已经搜索了用于估计肾功能的其他生物标志物,其中之一是 Cys C<sup>[33]</sup>。Cys C 不仅是肾功能不全敏感指标,它也与胰岛素抵抗,肥胖和高血压相关联的。这些条件与 2 型糖尿病的发生发展有关,这是公知的。Kyung<sup>[34]</sup>等人研究的结果表明,尿液和血清中的胱抑素 C 测量是一种有用的,实用的,非侵入性的工具,用于评估糖尿病过程中的肾脏受累,特别是在正常白蛋白尿患者中非常重要。然而需要进一步研究更大的样本量和前瞻性设计,以确认 Cys C 作为早期检测糖尿病肾病的有用生物标志物的潜在应用。

糖尿病性视网膜病变是糖尿病的另一种微血管并发症,是一种影响全球约 9300 万人的全球公共卫生问题,其中 2800 万患有视力威胁<sup>[35]</sup>。在亚洲国家,并发糖尿病性视网膜病变的糖尿病患者,其患病率的范围从 15.8 上升至 43.1%<sup>[36]</sup>。随着中国和印度等亚洲国家糖尿病患病率的迅速上升和人口老龄化,糖尿病性视网膜病变的社会经济负担呈

指数级增长。来自中国的一项基于临床的研究表明，Cys C 水平升高与糖尿病性视网膜病变的严重程度相关，并且是糖尿病性视网膜病变的独立危险因素<sup>[37]</sup>。

## 2.2 Cys C 与甲状腺功能亢进

甲状腺功能亢进可能使慢性肾脏病的诊断复杂化，因为它导致肾小球滤过率增加和身体体质的下降，这导致血清肌酐浓度降低，可能“掩盖”甲状腺功能亢进症中并发的氮质血症的存在，在临床上，许多患有甲状腺功能亢进的患者只有在治疗后才会发现氮质血症。目前，没有单一的检测标志能够可靠地预测甲状腺功能亢进症治疗后氮质血症的发生，以避免医源性甲状腺功能减退<sup>[38]</sup>。有研究表明，甲状腺功能亢进与胱抑素 C 有关<sup>[39]</sup>。王宏伟<sup>[40]</sup>等人就对这方面做了详细的研究，发现甲亢时 Cys C 水平升高，并且 Cys C 可作为甲亢治疗好坏的辅助诊断。

## 2.3 Cys C 与先兆子痫

先兆子痫是一种妊娠特异性疾病，影响 4% 的妊娠。当孕妇妊娠 24 周左右，在高血压、蛋白尿基础上，出现头痛、眼花、恶心、呕吐、上腹不适等症状者可诊断为先兆子痫<sup>[41]</sup>。先兆子痫是孕产妇、胎儿和新生儿死亡的主要原因之一，特别是在发展中国家<sup>[42]</sup>。先兆子痫的危险性在于孕产妇和新生儿高发病率和高死亡率。患有先兆子痫的孕妇可能会出现严重的并发症，如 HELLP 综合征、肺水肿或肾功能衰竭<sup>[43]</sup>。

该疾病还与胎儿生长受限和早产有关。血压升高可发展成肾功能障碍，肾功能恶化将导致钠水潴留，这进一步使高血压状态复杂化，这种恶性循环最终可导致严重的先兆子痫，母亲所生先兆子痫的儿童因支气管肺发育不良而引起早产脑瘫的危险性增加，并成为小样儿<sup>[44-45]</sup>。

Cys C 已在孕妇中进行了深入研究，因为它与一些妊娠有关的指标（体重，肌肉量、种族等）无关<sup>[46]</sup>。Cys C 是来自半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族且分子量只有 13kDa 蛋白酶抑制剂，其在蛋白质和肽类细胞内分解代谢中起重要作用。一些研究表明，这种生物标志物相比肌酐是评价肾功能的一个更好的指标<sup>[47-48]</sup>，但也在在其他方面有广泛的建议，比如在怀孕<sup>[49]</sup>。在成为常规临床生物标志物之前，必须进行更深入的研究。一些研究已经描述了 Cys C 作为妊娠期生物标志物的效用。Krittanont<sup>[50]</sup>等人亦使用血清肌酐和血清 Cys C 来计算使用各种配方的 eGFR，研究血清 Cys C 水平是否与早产和重度先兆子痫患者相关，结果显示 Cys C 是一种有效的炎症标志物，除了作为 AKI 的生物标志物外，还可以预测早产。因此，血清 Cys C 水平有可能预测严重先兆子痫患者的早产。

## 2.4 Cys C 与食管癌

食管癌不仅是世界上最常见的排名前十位的恶性肿瘤，也是消化系统最常见的恶性肿瘤之一。食管癌在中国河南省林州市发病率最高。其死亡率居世界首位，居中国胃癌之首。恶性肿瘤的侵袭性和转移性通常是癌症患者死亡的主要原因。组织蛋白酶 B 是溶酶体半胱氨酸蛋白酶，其通过在细胞外基质蛋白的降解、促进肿瘤侵袭和转移以及肿瘤血管生成等方面起关键作用<sup>[51-53]</sup>。半胱氨酸蛋白酶主要受其内源性抑制剂如胱抑素超家族（半胱氨酸蛋白酶抑制剂，stefins 和激肽原）和甲状腺素的调节。随着对肿瘤发生机

制认识的不断深入,越来越多的研究结果已确定半胱氨酸蛋白酶与癌细胞的进展、侵袭和转移密切相关。具有侵袭性和转移特性的恶性肿瘤细胞可产生多种水解酶,如半胱氨酸蛋白酶,可降解细胞外基质,破坏粘膜屏障,诱导基底膜对深部组织的肿瘤细胞侵袭<sup>[54]</sup>, Cys C 是组织蛋白酶 B 的主要抑制剂,可与半胱氨酸蛋白酶结合形成酶抑制剂复合物,该复合物可阻止组织蛋白酶 B 破坏间质组织和基底膜,从而抑制肿瘤细胞的侵袭<sup>[55]</sup>,在癌症的发生和发展中也起着重要作用<sup>[56]</sup>。在各种肿瘤中已经注意到 Cys C 水平与肿瘤等级之间的反相关。因此, Cys C 可能是癌症的良好诊断生物标志物。Yan<sup>[57]</sup>等人随机抽取 56 例食管癌患者,通过免疫组织化学和 qRT-PCR 等方法测定这些样品中胱抑素 C 的表达,结果显示与正常食管上皮组织相比,食管癌组织中 Cys C 的水平显着升高。近年来研究发现, Cys C 不仅与食管癌有关,与其它肿瘤(卵巢癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、肺癌、胰腺癌等)也存在一定关系。

## 2.5 Cys C 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是涉及广泛的细胞外基质降解和血管壁重构的炎性疾病。相关的心血管事件倾向于心室重构<sup>[58]</sup>。这些病理变化中涉及的确切蛋白酶目前尚不清楚。以前的研究已经牵连基质金属蛋白酶和丝氨酸蛋白酶。最近发现与正常动脉相比,半胱氨酸蛋白酶、组织蛋白酶 S 和 K 已经证明在动脉粥样硬化病变中过表达,可能参与血管壁重构<sup>[59]</sup>。通过调节蛋白酶活性,蛋白酶抑制剂在组织重构中也起着关键作用。半胱氨酸蛋白酶抑制剂中含量最丰富细胞外抑制剂是 Cys C, Cys C 属于胱抑素基因 2 型家族,并与 20 号染色体上的其他成员聚集在一起,包括胱抑素 D, S, SA 和 SN<sup>[60]</sup>。胱抑素 D, S 和 SA 主要在唾液腺中表达, Cys C 几乎在身体的所有器官中表达,可能是半胱氨酸蛋白酶最重要的细胞外抑制剂之一。半胱氨酸蛋白酶和组织蛋白酶在内的弹性蛋白酶在动脉弹性蛋白损伤部位过表达,造成损伤部位组织蛋白的水解, Cys C 主要抑制蛋白水解酶的活性,保护宿主组织对抗蛋白水解的破坏。动脉粥样硬化患者病变中发现的 Cys C 严重下降加速了血管损伤的进展<sup>[61]</sup>。

## 2.6 Cys C 与心力衰竭

心力衰竭是一种复杂的临床综合征,具有不同的危险因素和病因,不同的潜在病理生理学和表型异质性。心力衰竭的患病率不断增加,并已与死亡率高,再住院率高,高经济负担有关。尽管医学治疗、设备疗法和移植在进步,心脏衰竭的风险仍然不可避免的高。肾功能不全通常与心脏衰竭的所有表型的预后不良有关<sup>[62]</sup>。血尿素氮和肌酐水平被广泛用作肾功能标志物,但它们可以因性别,年龄,种族,疾病和肌肉质量的不同而发生变化。Cys C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂,其以恒定速率普遍产生,自由过滤,既不分泌也不再吸收到血流中。与肌酐的测量相比, Cys C 被认为是一种更准确计算估计肾小球滤过率(eGFR)的方法。此外,升高的 Cys C 浓度与急性和慢性心力衰竭的预后不良有关<sup>[63]</sup>。美国 Matana 等<sup>[64]</sup>经过研究发现,血清 Cys C 水平与心衰严重程度呈正相关,从而得出血清 Cys C 水平可用于心力衰竭的诊断和危险分层的结论。Tang 等<sup>[65]</sup>通过临床研究发现,血清 Cys C 水平的升高与晚期左心室舒张功能障碍和右心室收缩

功能障碍呈正相关趋势。尹杰<sup>[66]</sup>通过随访观察和回归分析,得出高水平的血清 Cys C 是慢性心衰患者近期预后不良的独立危险因素结论。

## 2.7 Cys C 与高血压

以前的动物研究表明肾功能轻度下降,甚至在临床上公认的进展到慢性肾脏病之前,都与高血压有关。肾脏疾病的早期阶段可能与肾缺血,肾素-血管紧张素-醛固酮轴和交感神经系统的刺激有关,所有这些都可能导致高血压的发生。在之前的研究中,患有原发性高血压的致命事故中,受害者的年龄,性别,身高和体重与正常血压控制相比,肾单位数明显减少<sup>[67]</sup>。

血清 Cys C 水平是衡量肾功能的指标,与年龄,性别和肌肉质量无关。一项研究检测了没有慢性肾脏病的受试者血清 Cys C 水平与高血压之间的推定关联,他们发现了一种正相关,与先前的动物研究一致<sup>[68]</sup>。Peralta<sup>[69]</sup>等人观察到收缩压与 Cys C 线性相关,Cys C 的浓度每增加 0.4mg/L,血压升高约 1.2mmHg。在另一项<sup>[70]</sup>涉及 51 例原发性高血压病例和 29 例健康对照受试者的病例对照研究中,结论发现 Cys C 与高血压的相关性高于其他与肾功能相关的指标,如肌酐清除率,血尿酸,血尿素氮, $\beta$ -2-微球蛋白和尿蛋白排泄。Kestenbaum<sup>[68]</sup>等报道血清 Cys C 水平与高血压之间存在总体正相关,在已确定的高血压危险因素后,发现 Cys C 每增加 15nmol/L,高血压发生率的统计学显著性增加 15%。Shankar<sup>[71]</sup>等人的研究发现血清 Cys C 水平与女性高血压呈正相关,而与男性高血压无关,他们考虑这可能与雌激素和游离雌二醇水平有关,在动物研究中,雌激素已被证明可增强 Cys C 的表达。同样,在基于人群的研究中,游离雌二醇水平已显示与 Cys C 水平正相关。

## 3 小结

综上所述,Cys C 是广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中,是一种低分子量、碱性非糖化蛋白质。其血中浓度由肾小球滤过率决定,而不依赖任何外来因素,如性别、年龄、饮食的影响,是一种反映肾小球滤过率变化的理想内源性标志物。Cys C 因其与肾脏疾病关联的特异性和灵明度均较高,Cys C 被认为是评价肾功能最为理想的指标,在肾脏疾病得到了广泛的应用,近年来,Cys C 的应用不仅在肾脏方面,在糖尿病、高血压、先兆子痫、心力衰竭、甲状腺功能亢进、动脉粥样硬化及肿瘤等领域也有一定的应用价值。针对这些研究发现,我们应该寻找新的诊断方法,对疾病进行及时有效的治疗。

## 参考文献

### ( Reference )

- [1] Cornwall G A , Hsia N . A new subgroup of the family 2 cystatins[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2003, 200(1-2):0-8.
- [2] Lalmanach G , Clément Naudin, Lecaille F , et al. Kininogens: More than cysteine protease inhibitors and kinin precursors[J]. Biochimie, 2010, 92(11):1568-1579.
- [3] Tzeng S S , Wu H C , Sung W C , et al. Purification and characterization of cysteine proteinase inhibitors from crucian carp *Carassius auratus* eggs[J]. Fisheries Science (Tokyo), 2009, 75(6):1453-1460.
- [4] Ritonja A , Evans H J , Machleidt W , et al. Amino acid sequence of a cystatin from venom of the African puff adder (*r, Bitis arietans*.)[J]. Biochemical Journal, 1987, 246(3):799-802.
- [5] Kratzschmar J . The human cysteine-rich secretory protein (CRISP) family : Primary structure and tissue distribution of CRISP-1, CRISP-2 and CRISP-3[J]. Febs Journal, 2010, 236(3):827-836.
- [6] Lupi A . Identification of the human salivary cystatin complex by the coupling of high-performance liquid chromatography and ion-trap mass spectrometry.[J]. Proteomics, 2010, 3(4):461-467.
- [7] Blaydon D , Nitoiu D , Eckl K M , et al. Mutations in CSTA, Encoding Cystatin A, Underlie Exfoliative Ichthyosis and Reveal a Role for This Protease Inhibitor in Cell-Cell Adhesion[J]. American Journal of Human Genetics, 2011, 89(4):564-571.
- [8] Elaine deLorimier, Melissa N. Hinman, Jeremy Copperman, et al. Andrew Berglund. Pseudouridine Modification Inhibits Muscleblind-like 1 (MBNL1) Binding to CCUG Repeats and Minimally Structured RNA through Reduced RNA Flexibility[J]. Journal of Biological Chemistry, 2017, 292(10):4350-4357.
- [9] Henriquesilva F , Soarescosta A . Production of a His-tagged canecystatin in transgenic sugarcane.[J]. Methods in Molecular Biology, 2012, 847(8):437.
- [10] Randers E , Krue S , Erlandsen E J , et al. Reference interval for serum cystatin C in children[J]. Clinical Chemistry, 1999, 45(10):1856-1858.
- [11] Abrahamson M , Olafsson I , Palsdottir A , et al. Structure and expression of the human cystatin C gene.[J]. Biochemical Journal, 1990, 268(2):287-292.
- [12] Reyes R , Valladares F , R Gutiérrez, et al. Immunohistochemical distribution of regulatory peptides in the human fetal adenohypophysis[J]. Journal of Anatomy, 2008, 212(6):817-826.

- [13] Purwar S , Marla S S , Singh U S , et al. Basal expression studies of cystatins during specific growth stages of wheat spikes for defining their possible role in differential and stage dependent immunity against Karnal bunt (*Tilletia indica*)[J]. *Molecular Biology Reports*, 2010, 37(3):1377-1389.
- [14] Eva Svobodová Lenka Mrázová Luk?An O , et al. Glucocerebrosidase gene has an alternative upstream promoter, which has features and expression characteristic of housekeeping genes[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2011, 46(3):0-245.
- [15] Sassone-Corsi P , Borrelli E . Transcriptional regulation by trans-acting factors[J]. *Trends in Genetics*, 1986, 2(86):215-219.
- [16] Abrahamson M , Olafsson I , Palsdottir A , et al. Structure and expression of the human cystatin C gene.[J]. *Biochemical Journal*, 1990, 268(2):287-291.
- [17] Ohkubo I , Kurachi K , Takasawa T , et al. Isolation of a human cDNA for. alpha.2-thiol proteinase inhibitor and its identity with low molecular weight kininogen[J]. *Biochemistry*, 1984, 23(24):5691-5697.
- [18] Kellermann J , Lottspeich F , Henschen A , et al. Completion of the primary structure of human high-molecular-mass kininogen : The amino acid sequence of the entire heavy chain and evidence for its evolution by gene triplication [J]. *Febs Journal*, 2010, 154(2):471-478.
- [19] Softi A , Begi L , Halilba IA , et al. The Predictive Value of Cystatin C in Monitoring of B Non-Hodgkin Lymphomas: Relation to Biochemical and Clinical Parameters[J]. *ISRN Oncology*, 2013, 2013:1-6.
- [20] Glomerular filtration rate-based cystatin C compared to microalbuminuria to detect early stage of diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes mellitus[J]. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 2015, 35(3 Supplement):342-348.
- [21] Manship B M , Walker A J , Jones L A , et al. Characterisation of cysteine proteinase activities in the digestive tract of juvenile *Paragnathia formicaisopods*, ectoparasites of estuarine fish[J]. *Marine Biology (Berlin)*, 2008, 153(3):473-482.
- [22] Marshall D J , Rudnick K A , Lu J , et al. Cloning and sequencing of the cynomolgus monkey prostate specific antigen cDNA [J]. *Journal of Medical Primatology*, 2006, 35(1):6-10.
- [23] Ihse E , Suhr O B , Hellman U , et al. Variation in amount of wild-type transthyretin in different fibril and tissue types in ATTR amyloidosis[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2011, 89(2):171-180.
- [24] 程创业, 张道友. 胱抑素 C 的临床应用研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2015(5):677-679.

- [25] Horio M , Imai E , Yasuda Y , et al. Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as measured by inulin renal clearance[J]. *Clinical & Experimental Nephrology*, 2011, 15(6):868-876.
- [26] Maheshwari K U , Santhi S , Malar R J . Cystatin C: An alternative dialysis adequacy marker in high flux hemodialysis[J]. *Indian Journal of Nephrology*, 2015, 25(3):143-148.
- [27] Ma Y C , Zuo L , Chen J H , et al. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements[J]. *Kidney International*, 2007, 72(12):1535-1542.
- [28] TIDMAN, Martin, SJÖSTRÖM, et al. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two[J]. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2008, 23(1):154-158.
- [29] Whiting D R , Guariguata L , Weil C , et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J]. *Diabetes research and clinical practice*, 2011, 94(3):311-321.
- [30] 姜巍娇, 焦凯, 李春峰,等. 糖尿病慢性心力衰竭患者血清胱抑素 C 水平与心室重构的相关性研究[J]. *糖尿病新世界*, 2016(24):18-19.
- [31] Kramer C K , Leitao C B , Pinto L C , et al. Clinical and Laboratory Profile of Patients With Type 2 Diabetes With Low Glomerular Filtration Rate and Normoalbuminuria[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(8):1998-2000.
- [32] Stevens L A , Levey A S . Measurement of Kidney Function[J]. *The Medical Clinics of North America*, 2005, 89(3):457-473.
- [33] Jung-Yoon C , Sung-Hoon P , Seong-Kyu K . Serum Cystatin C is a Potential Endogenous Marker for the Estimation of Renal Function in Male Gout Patients with Renal Impairment[J]. *Journal of Korean Medical Science*, 2010, 25(1):42-48.
- [34] Kyung J Y , Ra K M , Eun H J , et al. Cystatin C as an Early Biomarker of Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes[J]. *Journal of Korean Medical Science*, 2011, 26(2):258-261.
- [35] Yau J W Y , Rogers S , Kawasaki R . Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3):556-564.
- [36] Donghyun J , Ki L W , Seungbum K . Prevalence and Risk Factors for Diabetic Retinopathy: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2013, 54(10):6827-6833.
- [37] Wai W C , Wee T B , Ecosse L , et al. Serum Cystatin C, Markers of Chronic Kidney Disease, and Retinopathy in Persons with Diabetes[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 2015:1-8.

- [38] Adams W H , Daniel G B , Legendre A M . Investigation of the effects of hyperthyroidism on renal function in the cat[J]. Canadian Journal of Veterinary Research-revue Canadienne De Recherche Veterinaire, 1997, 61(1):53-56.
- [39] Ye Y , Gai X , Xie H , et al. Impact of Thyroid Function on Serum Cystatin C and Estimated Glomerular Filtration Rate: A Cross-Sectional Study[J]. Endocrine Practice, 2013, 19(3):397-403.
- [40] 王宏伟, 管仁莲. 分析胱抑素 C 在甲亢治疗中的价值[J]. 中国实用医刊, 2015(6):24-25.
- [41] Ananth C V , Keyes K M , Wapner R J . Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis[J]. BMJ, 2013, 347(nov07 15):f6564-f6564.
- [42] Saleem S , McClure E M , Goudar S S , et al. A prospective study of maternal fetal and neonatal deaths in low- and middle-income countries.[J]. Bull World Health Organ, 2014, 92(8):605-612.
- [43] Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study[J]. The Lancet, 2013, 381(9879):1747-1755.
- [44] Hansen A R , Carmen M. Barnés, Folkman J , et al. Maternal Preeclampsia Predicts the Development of Bronchopulmonary Dysplasia[J]. J Pediatr, 2010, 156(4):532-536.
- [45] Strand K M , Heimstad R , Iversen A C , et al. Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population based cohort study[J]. BMJ, 2013, 347(jul09 2):f4089-f4089.
- [46] Filler G , Kusserow C , Lopes L , et al. Beta-trace protein as a marker of GFR — History, indications, and future research[J]. Clinical Biochemistry, 2014, 47(13-14):1188-1194.
- [47] Roos J F , Doust J , Tett S E , 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]. Clinical Biochemistry, 2007, 40(5-6):383-391.
- [48] Dharnidharka V R , Kwon C , Stevens G . Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2002, 40(2):221-226.
- [49] Zappitelli M , Greenberg J H , Coca S G , et al. Association of Definition of Acute Kidney Injury by Cystatin C Rise With Biomarkers and Clinical Outcomes in Children Undergoing Cardiac Surgery[J]. Jama Pediatrics, 2015, 169(6):331-336.
- [50] Abdelaal N A , Shalaby S A , Khashana A K , et al. Serum cystatin C as an earlier predictor of acute kidney injury than serum creatinine in preterm neonates with respiratory distress syndrome[J]. Saudi Journal of Kidney Diseases & Transplantation An Official

Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation Saudi Arabia, 2017, 28(5):1003-1009.

[51] Monsouvanh A , Proungvitaya T , Limpaboon T , et al. Serum cathepsin B to cystatin C ratio as a potential marker for the diagnosis of cholangiocarcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(21):9511-9515.

[52] Gashenko E A , Lebedeva V A , Brak I V , et al. Evaluation of serum procathepsin B, cystatin B and cystatin C as possible biomarkers of ovarian cancer[J]. International Journal of Circumpolar Health, 2013, 72(1):21215-21223.

[53] Decock J , Obermajer N , Vozelj S , et al. Cathepsin B, Cathepsin H, Cathepsin X and Cystatin C in Sera of, Patients with Early-Stage and Inflammatory Breast Cancer[J]. The International Journal of Biological Markers, 2008, 23(3):161-168.

[54] Yano M , Hirai K , Naito Z , et al. Expression of Cathepsin B and Cystatin C in Human Breast Cancer[J]. Surgery Today, 2001, 31(5):385-389.

[55] Vigneswaran N , Wu J , Muller S , et al. Expression analysis of cystatin C and M in laser-capture microdissected human breast cancer cells--a preliminary study[J]. Pathology - Research and Practice, 2005, 200(11):753-762.

[56] Chyczewska E , Maria Ossolińska, Wiesława Niklińska, et al. Serum cathepsin K and cystatin C concentration in patients with advanced non-small-cell lung cancer during chemotherapy[J]. Folia Histochemica et Cytobiologica, 2009, 47(2):557-559.

[57] Yan Y , Zhou K , Wang L , et al. Expression of cystatin C and its effect on EC9706 cells in esophageal carcinoma[J]. International journal of clinical and experimental pathology, 2015, 8(9):10102-10111.

[58] Davies M J . Stability and Instability: Two Faces of Coronary Atherosclerosis: The Paul Dudley White Lecture 1995[J]. Circulation, 1996, 94(8):2013-2020.

[59] Sukhova G K , Shi G P , Simon D I , et al. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells[J]. Journal of Clinical Investigation, 1998, 102(3):576-583.

[60] Snorraddottir A O , Isaksson H J , Kaeser S A , et al. Deposition of collagen IV and aggrecan in leptomenigeal arteries of hereditary brain haemorrhage with amyloidosis[J]. Brain Research, 2013, 1535(Complete):106-114.

[61] Shimode K . Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy by enzyme-linked immunosorbent assay of cystatin C in cerebrospinal fluid[J]. Stroke, 1991, 22(7):860-865.

[62] Damman K , Testani J M . The kidney in heart failure: an update[J]. European Heart Journal, 2015, 36(23):1437-1444.

[63] Brisco M A , Testani J M . Novel Renal Biomarkers to Assess Cardiorenal Syndrome[J]. Current Heart Failure Reports, 2014, 11(4):485-499.

- [64] Matana A , Zaninovi Jurjevi T , Matana Ka Telan Z . Can the difference in serum concentration of urea and cystatin C be used in diagnosis and prognosis of heart failure?[J]. Medical Hypotheses, 2014, 83(3):401-403.
- [65] Tang W H W , Lente F V , Shrestha K , et al. Impact of Myocardial Function on Cystatin C Measurements in Chronic Systolic Heart Failure[J]. Journal of Cardiac Failure, 2008, 14(5):394-399.
- [66] 尹杰. 血清胱抑素 C 水平对慢性心力衰竭患者近期预后的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2015(13):1848-1849.
- [67] 黄茵, 黄涌泉, 薛金方, 等. 原发性高血压患者血清胱抑素 C 与心脏重构的关系[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013(24):35-38.
- [68] Kestenbaum B , Rudser K D , De Boer I H , et al. Differences in Kidney Function and Incident Hypertension: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. Annals of Internal Medicine, 2008, 148(7):501-517.
- [69] Peralta C A , Whooley M A , Ix J H , et al. Kidney Function and Systolic Blood Pressure New Insights From Cystatin C: Data from the Heart and Soul Study[J]. American Journal of Hypertension, 2006, 19(9):939-946.
- [70] Ozer B A , Baykal A , Dursun B , et al. Can Cystatin C Be a Better Marker for the Early Detection of Renal Damage in Primary Hypertensive Patients?[J]. Renal Failure, 2005, 27(3):247-253.
- [71] Shankar A , Teppala S . Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease[J]. Journal of the American Society of Hypertension, 2011, 5(5):378-384.

## 致 谢

岁月如白驹过隙，转眼间三年的硕士生活即将画上圆满的句号，三载春秋，心中有太多的话想说，有太多的感动需要表达。在此写下此文，以表达我诚挚的谢意。

首先我要感谢我最最可爱和蔼的导师马雅静老师，在三年的学习生活中导师严谨的治学态度、敏锐的思维、广博的知识和平易近人的精神风貌使我终身受益。本课题的研究是在尊敬的导师的悉心指导、严格要求和鼎力支持下完成的，在此谨向我尊敬的恩师表示最诚挚的感谢！

其次感谢在检验科规培期间，感谢程江老师、张丽翠老师及检验科的所有老师的精心辅导。他们渊博的专业知识、深厚的理论基础、高超的临床技术深深感动并激励着我，他们的学识、为人以及那一段并不短暂的学习时光永藏我心。感谢他们在工作中具体的指导和帮助。

感谢师姐桑叶、邱智枫，师妹王雪、李新月、贾鹏霞、杨柳，师弟路超齐、刘丙雨对我实验和生活的帮助，感谢我的同学张瑶、李林林。

感谢 2016 级全体研究生同学，难以忘却的是我们共同度过人生短暂、却不平凡的三年生活，虽然即将各奔东西，但留下的是我们之间深深的友谊。

感谢我的培育母校石河子大学，是她给了我继续深造学习的机会，是她为了我们提供了良好的学习条件和氛围。在此深深感谢石河子大学临床医学院研究生处的各位老师，是她们给我们解决各种生活困难，也是她们安排我们各种考试前的培训，让我们能顺利通过各种考试。

感谢父母在我在外求学期间对我的支持和理解，他们抚育我长大，他们的理解、关心和支持是我最坚强的后盾

最后对参与本论文审阅的各位专家教授，对所有给予本课题关心、支持和帮助的老师、同学、亲朋好友一并致以最诚挚的谢意与最美好的祝愿！

## 作者简介

王一，女，生于 1992 年 10 月，籍贯甘肃天水市。2015 年毕业于齐齐哈尔医学院医学检验专业，获得医学学士学位，2019 年毕业于石河子大学，专业为临床检验诊断学，方向为临床分子生物学检验。

在校期间，认真学习并完成了石河子大学所规定的学分，圆满完成学校教学实践与临床规培任务。在导师指导下，认真查阅国内外相关文献，顺利完成了综述撰写、实验设计、论文开题以及毕业论文的撰写。

### 在学期间主要参与的研究项目

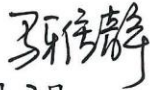
1. 课题名称：《TGF- $\beta$  抗体对骨性关节炎中期小鼠软骨和软骨下骨保护作用的实验研究》的研究工作。
2. 课题名称：《老年慢性心力衰竭患者血清胱抑素 C 水平与心室重构的相关性研究》的研究工作。

### 在学期间发表的文章

1. 王一，马雅静，贾鹏霞. 血清 Cys C 水平与慢性心衰患者心室重构的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志. 2019, 40(7).
2. 王一，马雅静，贾鹏霞. 慢性心力衰竭患者中血清 Cys-C、NT-proBNP 水平变化及其诊断价值[J]. 农垦医学.

## 石河子大学硕士研究生学位论文

## 导师评阅表

研究生姓名	王一	学制	三年制
专业	临床检验诊断学	研究方向	临床分子生物学诊断
学术评语:			
<p>该论文探讨老年慢性心力衰竭患者血清 Cys C 水平与心室重构的相关性, 选题具有一定的理论价值和现实意义。论文的内容与题目相符, 结构完整, 格式规范, 层次清楚, 条理分明, 语言通顺流畅, 内容丰富。文献材料收集丰富详实, 基本涵盖了本研究相关的主要文献, 并对本学科发展趋势有一定的归纳作用。数据资料充分, 论述过程严谨, 思路清晰, 综合运用了所学知识解决问题, 分析方法选用得当, 结果可信。论文撰写严肃认真, 推理符合逻辑, 结论和建议具有现实意义, 是一篇有价值的硕士生论文。</p> <p>该生思想上一直不断积极要求进步, 热爱祖国, 关心集体; 工作上积极组织和参加集体活动, 团队精神强, 工作认真负责, 对患者服务热情, 使用文明用语; 学习上认真刻苦好学, 积极进取; 生活上以诚待人, 为人热情大方; 综合能力较强。</p> <p>在专业课程的学习上, 根据研究方向的要求, 有针对性的认真研读了有关核心课程, 打下了扎实的科研基础。研究生期间, 积极参与临床实践活动, 教学实践活动, 包括本科教学和成人教学等, 使自己的理论与实践水平得到很大的提升。在外语能力上, 该生已经通过大学英语六级, 具有较强的外语阅读以写作能力。</p> <p>论文达到了专业硕士学位论文水平, 同意其参加论文答辩。</p>			
指导教师签字:  2019年5月30日			