DOI:10.16016/j.1000-5404.201507097

血清胱抑素 C 与脑白质病变的相关性研究

孙梦姣,张莉莉,黎炳护,龙春燕,皮 燕,郭 露,李敬诚 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科)

[摘要] **目的** 探讨血清胱抑素 C(Cystatin C,CysC)水平和脑白质病变(white matter lesions,WMLs)的相关性。**方法** 收集 2014 年 7 月至 2015 年 3 月本科住院患者资料,胶体金免疫增强法检测血清 CysC 水平,颅脑 MRI 检查评估脑白质病变,采用 Fazekas 标准分别对患者脑室旁脑白质病变(P-WMLs)和深部脑白质病变(D-WMLs)的严重程度进行评价,危险因素的分析采用有序多分类 Logistic 回归分析。**结果** 共 473 例患者纳入研究,男性 190 例,年龄(65.7±9.1)岁。重度(0.82±0.18)和中度 P-WMLs 患者(0.78±0.15)血清 CysC 水平均高于轻度 P-WMLs 患者(0.73±0.14),重度(0.82±0.18)和中度 D-WMLs 患者(0.79±0.16)血清 CysC 水平同样高于轻度 D-WMLs 患者(0.74±0.14),差异均有统计学意义($P<0.05$),二者均提示随着 WMLs 病变程度的增加 CysC 水平也越高。多因素有序多分类 Logistic 回归分析结果显示,高水平的 CysC(P-WMLs:$OR=8.21$,95% $CI=2.18\sim30.88$;D-WMLs:$OR=7.01$,95% $CI=1.69\sim29.11$)、年龄(P-WMLs:$OR=5.18$,95% $CI=2.81\sim9.55$;D-WMLs:$OR=4.32$,95% $CI=2.05\sim9.08$)和高血压(P-WMLs:$OR=3.46$,95% $CI=2.30\sim5.21$;D-WMLs:$OR=3.52$,95% $CI=2.21\sim5.62$)均为 WMLs 严重程度增加的危险因素。**结论** 血清 CysC 水平与 WMLs 病变程度呈正相关;高水平 CysC、高龄及高血压是 WMLs 病变严重程度增加的危险因素。

[关键词] 胱抑素 C;脑白质病变;脑小血管病
[中图法分类号] R341;R741.02;R742 [文献标志码] A

Association of cystatin C level with cerebral white matter lesions: clinical report of 473 cases

Sun Mengjiao, Zhang Lili, Li Binghu, Long Chunyan, Pi Yan, Guo Lu, Li Jingcheng (Department of Neurology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the relationship between serum level of Cystatin C (CysC) and cerebral white matter lesions (WMLs). **Methods** The 50-year-old and older patients admitted in our department from July 2014 to March 2015 were prospectively recruited in this study. Colloidal gold immunoassay was used to determine their serum CysC level. MRI scanning was employed to identify WMLs, and Fazekas scale was used to grade the patients into periventricular WMLs (P-WMLs) and deep WMLs (D-WMLs) groups. Multivariate logistic regression analyses were performed to examine the association of CysC with WMLs. **Results** There were 190 males and 283 males, at a mean age of 65.7±9.1 in the cohort. In P-WMLs group, the CysC level was significantly higher in the severe and moderate groups than the mild group (0.82±0.18 and 0.78±0.15 *vs* 0.73±0.14 mg/L, $P<0.05$). And in D-WMLs group, the level was also obviously higher in severe and moderate groups than the mild group (0.82±0.18 and 0.79±0.16 *vs* 0.74±0.14, $P<0.05$). The results indicated that the severer MMLs was, the higher the CysC level was. Multivariate logistic regression analyses showed that CysC level (P-WMLs: $OR=8.21$, 95% CI: 2.18 ~

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81271282,81471193,81400967)
[通信作者] 李敬诚, E-mail: lijingcheng11@aliyun.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151203.1310.016.html(2015-12-03)

30.88; D-WMLs: *OR* = 7.01, 95% *CI*: 1.69 ~ 29.11), age (P-WMLs: *OR* = 5.18, 95% *CI*: 2.81 ~ 9.55; D-WMLs: *OR* = 4.32, 95% *CI*: 2.05 ~ 9.08) and hypertension (P-WMLs: *OR* = 3.46, 95% *CI*: 2.30 ~ 5.21; D-WMLs: *OR* = 3.52, 95% *CI*: 2.21 ~ 5.62) were risk factors for the increased severity of WMLs. **Conclusion** CysC level is positively correlated with the severity of WMLs. Elevated CysC level, older age and hypertension are independent risk factors for increased severity of WMLs.

[**Key words**] cystatin C; white matter lesions; cerebral small vessel disease

Supported by the General Program of the National Natural Science Foundation of China (81271282, 81471193, 81400967). Corresponding author: Li Jingcheng, E-mail: lijingcheng11@aliyun.com

近年来随着中国人口老龄化的日益加剧,高血压、动脉粥样硬化等一系列年龄相关疾病的防治越来越多地引起人们普遍关注。脑白质病变(white matter lesions,WMLs)是一种与高龄、高血压、动脉粥样硬化病等相关的疾病,可加重卒中、认知损害和痴呆,被认为是脑小血管病(cerebral small vessel disease,CSVD)的一种病变类型[1-3]。早期判断及预测 WMLs 的病变具有十分重要的意义。胱抑素 C(Cystatin C,CysC)是一种低分子量、碱性非糖蛋白质,是半胱氨酸蛋白酶的抑制剂,由 120 个氨基酸组成。其相对分子质量为 130×10^3,由机体所有有核细胞产生,产生率恒定[4]。因其分子量低,能自由通过肾小球滤过膜,由近曲小管完全重吸收和分解;肾小管不分泌 CysC,而且不受肌肉、年龄、性别、饮食和炎症等影响,被认为是理想的肾小球滤过功能的内源性指标[5]。新近研究显示,CysC 可能是一个功能性分子,在多个疾病的发生发展中起重要作用,如关于心血管疾病的研究证明血清 CysC 水平与心血管疾病的发生发展密切相关[6-8]。深入研究发现血清 CysC 水平和腔隙性脑梗死[9]及认知功能的损害[10]密切相关。但关于 CysC 水平与 WMLs 的关系目前鲜有报道。Wada 等[11]研究发现,随着 WMLs 病变程度的增加,血清 CysC 水平也升高。然而该项研究仅探讨了 WMLs 与 CysC 的关系,未分别研究脑室旁脑白质病变(periventricular WMLs,P-WMLs)和深部脑白质病变(deep WMLs,D-WMLs)与 CysC 的关系。鉴于两者在病理、临床、病因学上的不同:P-WMLs 型病变与执行功能有关,而 D-WMLs 型病变与情绪异常有关等,探讨它们的关系对于制定治疗方案可能有意义。本研究回顾性分析血清 CysC 水平和 P-WMLs、D-WMLs 的关系,以期为 WMLs 的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 7 月至 2015 年 3 月本科住院患者。纳入标准:①年龄≥50 岁;②接受头颅 MRI 检查;③接受血清 CysC 测定;④患者本人及其家属知情同意,并签署知情同意书。排除标准:①非血管源性的 WMLs 患者(免疫-脱髓鞘、中毒、感染等);②急性缺血脑卒中、帕金森、痴呆、严重外伤性脑损伤、颅内肿瘤等患者。

收集患者的人口学、既往病史、临床及实验室检查资料,记录每例患者的年龄、性别、高血压史、糖尿病史、血脂、吸烟史、饮酒史等资料。

1.2 方法

1.2.1 血清 CysC 和血脂的测定 被检查者晨起空腹抽取静脉血 2 ~ 4 mL 置于干燥的 EDTA 抗凝生化试管中,立即送检我院检验科。血清 CysC 检测采用胶体金免疫增强法,血脂采用酶法检测,均在贝克曼(Beckman DXC800)全自动生化分析仪上进行。

1.2.2 估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR) 运用简化 MDRD[12]公式[eGFR = 186 × (血肌酐)$^{-1.154}$ × (年龄)$^{-0.203}$ × 0.742(女性) × 1.233]对所有入选患者评估 eGFR。

1.2.3 WMLs 的评定 头颅 MRI 检查采用美国 1.5T(Signa EXCITE HD 1.5T,General Electric, USA)成像系统,扫描序列包括 T_1-(TR/TE: 450/8.9 ms)、T_2-(TR/TE: 5 000/87 ms)及液体衰减反转回复序列(fluid attenuation inversion recovery, FLAIR, TR/TE: 8 500/88 ms,inversion time: 2 000 ms)。采用 Fazekas 等[13]的标准对 WMLs 严重程度进行评价,由两名受过神经影像学培训的神经内科医师盲法单独做出诊断。根据脑白质病变部位和程度将 WMLs 分 P-WMLs 和 D-WMLs。P-WMLs:FLAIR 和 T_2WI 显示脑室周围白质呈高信号影、T_1WI 为等或低信号。0 分为正常;1 分为戴帽或铅笔线样薄层病变;2 分为光滑或粗糙晕环;3 分为脑室旁不规则高信号,延伸到深部白质。D-WMLs:呈现皮质下白质、深部分水岭区域的两侧基本对称、边缘不规则的 T_2WI 和 FLAIR 高信号影、T_1WI 等或低信号病灶。0 分为正常;1 分为局灶病变;2 分为开始融合的病变;3 分为大片融合的病变,累及大部分白质区域。分别按 P-WMLs 及 D-WMLs 病变严重程度分为轻度(0 分或 1 分)、中度(2 分)、重度(3 分)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,

使用方差齐性检验,若方差齐则使用单因素方差分析,若方差不齐则使用秩和检验;计数资料比较用 χ^2 检验。采用有序多分类 Logistic 回归分析对 WMLs 的严重程度进行相关危险因素的分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

共纳入473例患者,年龄(65.7±9.1)岁,其中男性190例,女性283例。P-WMLs病变组:轻度314例,中度83例,重度76例。D-WMLs病变组:轻度368例,中度43例,重度62例。随着WMLs病变严重程度的增加,男性患者的比例及患者的年龄也在增加。见表1、2。

2.2 各组患者血清CysC水平比较

473例患者血清CysC水平为(0.75±0.15)mg/L,对不同WMLs病变程度之间Cys水平进行单因素方差分析,结果显示,重度P-WMLs(0.82±0.18)和中度P-WMLs患者(0.78±0.15)血清CysC水平均高于轻度P-WMLs患者(0.73±0.14),差异均有统计学意义($P<0.01$)。重度(0.82±0.18)和中度D-WMLs患者(0.79±0.16)血清CysC水平均高于轻度D-WMLs患者(0.74±0.14),差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1、2。

2.3 WMLs严重程度的Logistic回归分析

单因素有序多分类Logistic回归结果显示,高水平CysC、男性、年龄和高血压史均为P-WMLs及D-WMLs严重程度增加的危险因素,差异有统计学意义($P<0.01$,表3、4)。进一步对以上因素进行多因素有序多分类Logistic回归分析,结果显示,无论P-WMLs组还是D-WMLs组,高水平的CysC、年龄和高血压病史同样均为WMLs严重程度增加的危险因素,差异有统计学意义($P<0.01$,表5、6)。

表1 不同P-WMLs病变程度的患者基线资料比较

组别	病例(例)	男性[例(%)]	高血压史[例(%)]	糖尿病史[例(%)]	吸烟史[例(%)]	饮酒史[例(%)]	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	肌酐(μmol/L)
轻度P-WMLs	314	112(35.67)	79(25.16)	81(25.80)	43(13.70)	25(7.96)	62.99±8.20	75.19±15.20
中度P-WMLs	83	36(43.37)	44(53.01)[a]	22(26.51)	12(14.46)	6(7.23)	68.76±7.7[a]	81.21±17.5[a]
重度P-WMLs	76	42(55.26)[a]	47(61.84)[a]	19(25.00)	11(14.47)	7(9.21)	73.30±8.7[ab]	86.27±19.1[a]
合计	473	190(40.12)	170(35.94)	122(25.79)	66(13.95)	38(8.03)	65.6±9.11	78.0±16.83

组别	病例(例)	甘油三酯(mmol/L)	血清总胆固醇(mmol/L)	高密度脂蛋白(mmol/L)	低密度脂蛋白(mmol/L)	eGFR[mL/(min·1.73m^2)]	胱抑素C(mg/L)
轻度P-WMLs	314	1.67±1.59	4.79±1.09	1.28±0.35	3.09±0.85	75.91±20.00	0.73±0.14
中度P-WMLs	83	1.55±0.91	4.67±1.22	1.29±0.35	2.98±0.90	72.37±18.41	0.78±0.15[a]
重度P-WMLs	76	1.45±0.81	4.51±1.14	1.20±0.33	2.86±0.82	73.47±16.81	0.82±0.18[a]
合计	473	1.61±1.39	4.73±1.12	1.27±0.35	3.04±0.85	74.90±19.28	0.75±0.15

a:$P<0.01$,与轻度P-WMLs比较;b:$P<0.01$,与中度P-WMLs比较

表2 不同D-WMLs病变程度的患者基线资料比较

组别	病例(例)	男性[例(%)]	高血压史[例(%)]	糖尿病史[例(%)]	吸烟史[例(%)]	饮酒史[例(%)]	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	肌酐(μmol/L)
轻度D-WMLs	368	132(35.87)	104(28.26)	93(25.27)	52(14.13)	29(7.88)	63.66±8.20	75.91±15.65
中度D-WMLs	43	26(60.47)[a]	29(67.44)[a]	13(30.23)	4(9.30)	4(9.30)	72.51±9.20[a]	86.74±17.84[a]
重度D-WMLs	62	32(51.61)[a]	37(59.68)[a]	16(25.81)	10(16.13)	5(8.06)	72.77±8.43[a]	84.50±19.35[a]
合计	473	190(40.12)	170(35.94)	122(25.79)	66(13.95)	38(8.03)	65.66±9.11	78.02±16.83

组别	病例(例)	甘油三酯(mmol/L)	血清总胆固醇(mmol/L)	高密度脂蛋白(mmol/L)	低密度脂蛋白(mmol/L)	eGFR[mL/(min·1.73m^2)]	胱抑素C(mg/L)
轻度D-WMLs	368	1.67±1.52	4.78±1.08	1.28±0.35	3.08±0.83	74.35±16.32	0.74±0.14
中度D-WMLs	43	1.22±0.43	4.52±1.35	1.32±0.36	2.92±1.02	74.35±16.32	0.79±0.16[a]
重度D-WMLs	62	1.51±0.90	4.53±1.15	1.20±0.34	2.84±0.83	74.81±16.79	0.82±0.18[a]
合计	473	1.61±1.39	4.73±1.12	1.27±0.35	3.04±0.85	74.90±19.28	0.75±0.15

a:$P<0.05$,与轻度D-WMLs比较

表 3 473 例患者 P-WMLs 病变程度的单因素有序多分类 Logistic 回归分析结果

因素	参数估计	标准误	Wald 值	*P* 值	*OR*	95% *CI*
性别(男性)	0.589	0.193	9.337	0.002	1.80	1.23~2.63
高龄(≥60 岁)	1.834	0.303	36.773	<0.01	6.26	3.46~11.32
高血压史	1.359	0.200	46.152	<0.01	3.89	2.63~5.76
糖尿病史	-0.010	0.218	0.002	0.963	0.99	0.65~1.52
吸烟史	0.061	0.273	0.050	0.823	1.06	0.62~1.81
饮酒史	0.061	0.347	0.031	0.861	1.06	0.54~2.10
eGFR 降低[<80 mL/(min·1.73 m^2)]	-0.248	0.205	1.456	0.228	0.78	0.52~1.17
胱抑素 C	2.997	0.660	20.590	<0.01	20.03	5.48~73.04

表 4 473 例患者 D-WMLs 病变程度的单因素有序多分类 Logistic 回归分析结果

因素	参数估计	标准误	Wald 值	*P* 值	*OR*	95% *CI*
性别(男性)	0.752	0.222	11.433	0.001	2.12	1.37~3.28
高龄(≥60 岁)	1.688	0.366	21.243	<0.01	5.41	2.64~11.08
高血压史	1.405	0.230	37.200	<0.01	4.08	2.59~6.40
糖尿病史	0.103	0.248	0.173	0.678	1.11	0.68~1.80
吸烟史	-0.028	0.319	0.007	0.931	0.97	0.52~1.81
饮酒史	0.079	0.396	0.039	0.843	1.08	0.50~2.35
eGFR 降低[<80 mL/(min·1.73 m^2)]	-0.024	0.233	0.011	0.918	0.98	0.62~1.54
胱抑素 C	2.833	0.696	16.583	<0.01	17.00	4.34~66.49

表 5 473 例患者 P-WMLs 病变程度的多因素有序多分类 Logistic 回归分析结果

因素	参数估计	标准误	Wald 值	*P* 值	*OR* 值	95% *CI*
性别(男性)	0.382	0.210	3.308	0.069	1.47	0.97~2.21
高龄(≥60 岁)	1.645	0.312	27.818	<0.01	5.18	2.81~9.55
高血压史	1.241	0.209	35.393	<0.01	3.46	2.30~5.21
胱抑素 C	2.105	0.676	9.695	0.002	8.21	2.18~30.88

表 6 473 例患者 D-WMLs 病变程度的多因素有序多分类 Logistic 回归分析结果

因素	参数估计	标准误	Wald 值	*P* 值	*OR* 值	95% *CI*
性别(男性)	0.513	0.240	4.565	0.033	1.67	1.04~2.67
高龄(≥60 岁)	1.463	0.379	14.894	<0.01	4.32	2.05~9.08
高血压史	1.259	0.238	27.893	<0.01	3.52	2.21~5.62
胱抑素 C	1.948	0.726	7.200	0.007	7.01	1.69~29.11

3 讨论

WMLs 是 1987 年由 Hachinski 首先提出的一个神经影像学诊断术语,描述了脑室周围白质区域或半卵圆中心弥漫性或对称性点状或者片状改变,在 MRI 上主要表现为在脑室旁或深部白质的 T_1 序列上等信号或偏低信号,FLAIR 和 T_2 序列高信号的病灶[14-15]。文献[16]报道其与卒中、步态异常、认知损害、抑郁障碍等疾病的发生相关。因此寻找一种有效的生物学指标来预测 WMLs 的发生发展,对于该病及其相关的临床症状的预防有重要意义。本研究探索了 WMLs 与 CysC 之间的相关性,研究结果显示:不同分级标准脑白质病变患者 CysC 水平间有明显差异,随着病变程度的增加,血清 CysC 水平升高。多因素 Logistic 回归分析结果显示,CysC 水平升高、高龄、高血压是 WMLs 严重程度增加的危险因素。

目前,WMLs 的发病机制尚未完全阐明。既往研究认为与脑白质缺血和血-脑脊液屏障破坏有关[17]。也有研究表明,年龄、高血压、脑动脉粥样硬化、高脂血症及卒中等均可影响 WMLs 的严重程度,其中年龄和高血压病是两项重要的危险因素[18-19]。本研究结果同样支持年龄与高血压和 P-WMLs 及 D-WMLs 严重度均有密切关系,高龄可分别增加 P-WMLs 及 D-WMLs 风险 4.18 倍和 3.32 倍,同样高血压也是 WMLs 病变程度增加的危险因素,其可分别增加 P-WMLs 及 D-WMLs风险 2.46 倍和 2.52 倍。

至于 CysC 和 WMLs 的关系,Wada 等[11]的研究显示,随着 WMLs 病变程度的增加,血清 CysC 水平也在升高。但是他们的研究没有针对发病部位展开,且其研究针对的是日本人群。而中国人口同日本人群在居住环境和饮食结构等方面有着较大的差异,因此 CysC 和 WMLs 的关系是否存在种族差异仍不明确。本研究显示高水平的 CysC 是 WMLs 严重程度增加的危险因素,高水平的 CysC 均可分别增加 P-WMLs 及 D-WMLs 风险 7.21 倍和 6.01 倍。

以上结果提示高水平 CysC 与 WMLs 病变程度正相关。但 CysC 在 WMLs 发生、发展中的具体作用如何目前仍不明确。我们推测,CysC 在 WMLs 的发生、发展中的作用机制可能与血管动脉粥样硬化有关。研究表明动脉粥样硬化是 WMLs 发展的危险因素[20-22]。一方面 CysC 通过影响中性粒细胞的迁移参与炎症过程[23],而后者是动脉粥样硬化发生和进展的重要因素;另一方面 CysC 对血管壁有直接的毒性损伤作用[24],加上各种损伤性刺激促使血管平滑肌细胞分泌半胱氨酸蛋白酶等组织蛋白酶离解弹性组织,导致具有抗衡组织蛋白酶作用的 CysC 表达失调,加剧了动脉粥样硬化的发展。

综上所述,血清高水平 CysC 与 WMLs 病变程度呈正相关,可作为 WMLs 的病变程度的预测因子之一。因此,高龄、高血压等患者作为 WMLs 的高发人群,可早期监测血清 CysC 水平,对于 CysC 水平升高的患者进行早期干预治疗,以降低 WMLs 发生率或减慢其发展速度,从而改善患者预后,提高患者生活质量。本研究是一个单中心的回顾性研究,存在一定的局限性,且纳入的病例均为住院患者,相比社区人群,具有更多动脉粥样硬化和心脑血管疾病的危险因素干扰,不能更好地反映一般人群。因此,有待多中心、前瞻性的临床研究来探讨低水平的 CysC 是否可以降低 WMLs 发生率或减慢其发展速度。

参考文献:

[1] Kim K W, MacFall J R, Payne M E. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons[J]. Biol Psychiatry, 2008, 64(4): 273-280. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024

[2] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(7): 689-701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6

[3] Black S, Gao F, Bilbao J. Understanding white matter disease: Imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment[J]. Stroke, 2009, 40(3 Suppl): S48-S52. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.537704

[4] Tan G D, Lewis A V, James T J, *et al*. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance[J]. Diabetes care, 2002, 25(11): 2004-2009. DOI: 10.2337/diacare.25.11.2004

[5] 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]. Am J Kidney Dis, 2002, 40(2): 221-226. DOI: 10.1053/ajkd.2002.34487

[6] Shlipak M G, Katz R, Sarnak M J, *et al*. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease[J]. Ann Intern Med, 2006, 145(4): 237-246. DOI: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00003

[7] Stevens L A, Coresh J, Greene T, *et al*. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate[J]. N Engl J Med, 2006, 354(23): 2473-2483. DOI: 10.1056/NEJMra054415

[8] Shlipak M G, Sarnak M J, Katz R, *et al*. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons[J]. N Engl J Med, 2005, 352(20): 2049-2060. DOI: 10.1056/NEJMoa043161

[9] Seliger S L, Longstreth W T Jr, Katz R, *et al*. Cystatin C and subclinical brain infarction[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(12): 3721-3727. DOI: 10.1681/ASN.2005010006

[10] Yaffe K, Lindquist K, Shlipak MG, *et al*. Cystatin C as a marker of cognitive function in elders: findings from the health ABC study[J]. Ann Neurol, 2008, 63(6): 798-802. DOI: 10.1002/ana.21383

[11] Wada M, Nagasawa H, Kawanami T, *et al*. Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(3): 383-390. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02809.x

[12] Ma Y C, Zuo L, Chen J H, *et al*. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10): 2937-2944. DOI: 10.1681/ASN.2006040368

[13] Fazekas F, Chawluk J B, Alavi A, *et al*. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. AJR. Am J Roentgenol, 1987, 149(2): 351-356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351

[14] Munoz D G, Hastak S M, Harper B, *et al*. Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging[J]. Arch Neurol, 1993, 50(5): 492-497.

[15] Hachinski V C, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis[J]. Arch Neurol, 1987, 44(1): 21-23.

[16] O'Sullivan M. Leukoaraiosis[J]. Pract Neurol, 2008, 8(1): 26-38. DOI: 10.1136/jnnp.2007.139428

[17] Munoz D G. Leukoaraiosis and ischemia: Beyond the myth[J]. Stroke, 2006, 37(6): 1348-1349. DOI: 10.1161/01.STR.0000221205.52404.5a

[18] Basile A M, Pantoni L, Pracucci G, *et al*. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study[J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 21(5-6): 315-322. DOI: 10.1159/000091536

[19] 张友平, 刘开颜, 蔡璇, 等. 91 例缺血性脑白质病变患者的危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2014, 9(6): 472-474.

[20] Breteler M M, van-Swieten J C, Bots M L, *et al*. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study[J]. Neurology, 1994, 44(7): 1246-1252.

[21] Dufouil C, de-Kersaint-Gilly A, Besancon V, *et al*. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort[J]. Neurology, 2001, 56(7): 921-926.

[22] Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, *et al*. White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors[J]. Stroke, 1988, 19(10): 1285-1288.

[23] Bengtsson E, To F, Grubb A, *et al*. Absence of the protease inhibitor cystatin C in inflammatory cells results in larger plaque area in plaque regression of apoE-deficient mice[J]. Atherosclerosis, 2005, 180(1): 45-53. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.025

[24] Ni L, Lu J, Hou L B, *et al*. Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular events and death in Chinese[J]. Stroke, 2007, 38(12): 3287-3288. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.489625

(**收稿**:2015-07-16;**修回**:2015-08-16)

(编辑 王小宾)