

The Relationship between Serum Cystatin C and Carotid Atherosclerosis

Liuliu Yan¹, Di Han^{2*}, Yu Zheng², Yunfa Li², Xiaoci Guo², Yan Wang², Fanqi Geng²

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of General Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: *drhan2002@126.com

Received: May 20th, 2020; accepted: Jun. 12th, 2020; published: Jun. 19th, 2020

Abstract

Objective: To investigate the relationship between serum cystatin C (CysC) and the property of carotid plaque and the degree of carotid stenosis in patients with ischemic cerebrovascular disease (ICD). **Methods:** 128 patients with ICD who had completed CT angiography (CTA) of head and neck were selected and their CysC levels were measured by automatic biochemical analyzer. The subjects were divided into low CysC group ($n = 66$, CysC concentration ≤ 0.95 mg/L) and high CysC group ($n = 62$, CysC concentration > 0.95 mg/L) according to the median level of serum CysC of the subjects. Then the property of carotid plaque and the degree of carotid stenosis were compared between the two groups. Spearman grade correlation was used to analyze the correlation between serum CysC level and carotid stenosis and plaque property in ICD patients. **Results:** The proportion of calcified plaque in high CysC group was lower than that in low CysC group ($\chi^2 = 18.636, P < 0.05$); the proportion of mixed plaque and lipid plaque was higher than that in low CysC group ($\chi^2 = 7.326, P < 0.05$; $\chi^2 = 11.291, P < 0.05$), the difference was statistically significant. There was no significant difference in the total proportion of plaque between high CysC group and low CysC group ($\chi^2 = 3.185, P > 0.05$). The proportion of mild stenosis in high CysC group was lower than that in low CysC group ($\chi^2 = 20.243, P < 0.05$), and the proportion of moderate, severe or occlusion was higher than that in low CysC group ($\chi^2 = 7.212, P < 0.05$; $\chi^2 = 7.819, P < 0.05$), and the difference was statistically significant. The total proportion of carotid stenosis in high CysC group and low CysC group was not statistically significant ($\chi^2 = 1.671, P > 0.05$). Spearman grade correlation analysis showed that the degree of carotid plaque stability and carotid stenosis in ICD patients were positively correlated with serum CysC ($r = 0.450, P < 0.05$; $r = 0.376, P < 0.05$). **Conclusion:** The properties of carotid plaque and the degree of carotid stenosis were correlated with the level of serum CysC in ICD patients. High CysC level will increase the incidence of unstable plaque and aggravate the degree of carotid stenosis.

Keywords

Cystatin C, Plaque, Carotid Stenosis, Carotid Atherosclerosis, Ischemic Cerebrovascular Disease

*通讯作者。

血清胱抑素C与颈动脉粥样硬化相关性研究

闫柳柳¹, 韩迪^{2*}, 郑雨², 李云法², 郭孝兹², 王燕², 耿凡琪²¹青岛大学, 山东 青岛²青岛大学附属医院全科医学科, 山东 青岛

Email: drhan2002@126.com

收稿日期: 2020年5月20日; 录用日期: 2020年6月12日; 发布日期: 2020年6月19日

摘要

目的: 探讨缺血性脑血管病(Ischemic cerebrovascular disease, ICD)患者血清胱抑素C (Cystatin C, CysC)与颈动脉斑块性质及颈动脉狭窄程度的关系。方法: 选取完善头颈部CT血管造影(CTA)的ICD患者128例, 采用全自动生化分析仪测定其CysC水平。根据研究对象的血清CysC中位数水平将研究对象分为低CysC组($n = 66$, CysC浓度 ≤ 0.95 mg/L)和高CysC组($n = 62$, CysC浓度 > 0.95 mg/L), 然后比较两组患者的颈动脉斑块性质和颈动脉狭窄程度。使用Spearman等级相关分析血清CysC水平与ICD患者颈动脉斑块性质和颈动脉狭窄程度的相关性。结果: 高CysC组钙化斑块的比例较低CysC组低($\chi^2 = 18.636, P < 0.05$), 混合性斑块和脂质斑块的比例均高于低CysC组($\chi^2 = 7.326, P < 0.05$; $\chi^2 = 11.291, P < 0.05$), 差异均具有统计学意义; 高CysC组和低CysC组斑块总比例差异无统计学意义($\chi^2 = 3.185, P > 0.05$)。高CysC组轻度狭窄比例较低CysC组低($\chi^2 = 20.243, P < 0.05$), 中度、重度或闭塞比例均高于低CysC组($\chi^2 = 7.212, P < 0.05$; $\chi^2 = 7.819, P < 0.05$), 差异均具有统计学意义; 高CysC组和低CysC组颈动脉狭窄总比例差异无统计学意义($\chi^2 = 1.671, P > 0.05$)。Spearman等级相关分析显示, ICD患者颈动脉斑块稳定程度、颈动脉狭窄程度均与血清CysC呈正相关($r = 0.450, P < 0.05$; $r = 0.376, P < 0.05$)。结论: ICD患者颈动脉斑块性质、颈动脉狭窄程度与血清CysC水平相关。高CysC水平会增加不稳定斑块发生率, 加重颈动脉狭窄程度。

关键词

胱抑素C, 斑块性质, 颈动脉狭窄, 颈动脉粥样硬化, 缺血性脑血管病

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

脑卒中是严重危害人类健康的疾病, 已成为世界第二大死亡原因。我国约占世界人口的五分之一, 每年新发脑卒中病例约200万, 其中缺血性脑血管病(Ischemic cerebrovascular disease, ICD)约占70% [1]。研究表明, 约30%的ICD与颈动脉狭窄程度和斑块破裂有关[2]。颈动脉狭窄每增加10%, 患ICD的风险会增加26% [3]。颈动脉粥样硬化(Carotid atherosclerosis, CAS)是发生颈动脉狭窄的基础, 是ICD最重要的危险因素。颈动脉斑块脱落引起的颅内动脉栓塞和颈动脉狭窄导致脑血流远端灌注不足是CAS引起ICD的主要机制。血清胱抑素C (Cystatin C, CysC)是一种重要的内源性组织蛋白酶抑制剂, 也是早期反

应肾功能状态的理想内源性标记物[4]。CysC 与半胱氨酸蛋白酶失衡可以导致动脉粥样硬化的发生[5]。研究证实,高水平的 CysC 会增加心血管事件的发生风险,是心血管疾病发生的独立预测因子[6] [7] [8]。目前关于血清 CysC 水平与 ICD 关系的尚不确切, CysC 与 CAS 的相关性仍未阐明。本研究搜集了 128 例 ICD 患者的实验室检查结果、临床及影像学资料,分析血清 CysC 水平与颈动脉斑块性质及颈动脉狭窄程度的关系,为探讨 CysC 与 ICD 之间的联系提供临床参考。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

选取自 2019 年 5 月至 2020 年 5 月青岛大学附属医院收治的 128 例 ICD 患者。纳入标准:符合《中国脑血管疾病分类 2015》中 ICD 的诊断标准[9];经头颅 MRI 及 CT 确诊;完善头颈部血管 CT 造影;无意识功能障碍。排除标准:合并出血性脑卒中者;合并血液系统疾病者;合并恶性心律失常者;合并心、肝、肾功能不全者;合并肿瘤者;对造影剂过敏者;合并妊娠者或哺乳期女性。所有 ICD 患者的 CysC 平均水平为 (1.04 ± 0.34) mg/L,中位数为 0.95 mg/L。根据血清 CysC 中位数水平[10],将患者分为低 CysC 组($n = 66$, CysC 浓度 ≤ 0.95 mg/L)和高 CysC 组($n = 62$, CysC 浓度 > 0.95 mg/L)。低 CysC 组和高 CysC 组患者的一般资料包括性别、年龄、平均年龄及是否合并慢性病(高血压、糖尿病、血脂异常),见表 1。本研究取得青岛大学附属医院伦理委员会批准。所有患者签署知情同意书。

2.2. 方法

使用德国西门子双源 CT 进行头颈部 CTA 检查。嘱患者取仰卧位,采集其头颈部扫描定位像。经肘正中静脉注入对比剂碘海醇 90~100 ml,注射流率为 3.5~4.5 ml/s。扫描延时时间启动后,设定触发阈值为 110 Hu,进行横断面扫描,扫描过程中保证患者头颈部绝对制动,扫描的范围为主动脉弓至颅顶下 2 cm。采集研究对象空腹状态下的静脉血 5 ml,4℃条件下 3000 r/min 离心 10 min 后收集上层血清。采用全自动生化分析仪(日本日立公司)测定 ICD 患者血清 CysC 水平。颈动脉狭窄程度标准参照北美症状性颈动脉内膜切除试验法(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trail, NASCET),即根据 CTA 颈动脉内径缩小的程度划分为轻度狭窄(血管狭窄程度 $< 50\%$),中度狭窄(血管狭窄程度 50%~70%),重度狭窄或闭塞(血管狭窄程度 $> 70\%$) [11]。根据斑块的 Hu 衰减值将颈动脉斑块分为三类:脂质斑块(CT 值 ≤ 50 Hu)、混合性斑块(CT 值 50~119 Hu)及钙化斑块(CT 值 ≥ 120 Hu) [12],三者的稳定性依次增强。

2.3. 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行统计分析。计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 、例(百分率)表示,组间比较用 t 检验或 χ^2 检验,采用 Spearman 等级相关分析 ICD 患者血清 CysC 与颈动脉斑块性质及狭窄程度的相关性; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组 ICD 患者一般资料比较

低 CysC 组患者 66 例,其中男性 35 例,女性 31 例;高 CysC 组患者 62 例,其中男性 37 例,女性 25 例;两组患者男女比例差异无统计学意义($\chi^2 = 0.574, P > 0.05$)。低 CysC 组平均年龄(69.17 ± 7.20)岁,高 CysC 组平均年龄(71.15 ± 10.34)岁,两组 ICD 患者年龄差异无统计学意义($t = 1.363, P > 0.05$)。低 CysC 组 ICD 患者合并高血压、糖尿病、血脂异常分别为 29 例、25 例、22 例,高 CysC 组 ICD 患者合并高血压、糖尿病、血脂异常分别为 31 例、27 例、25 例;两组合并高血压、糖尿病、血脂异常的比例差异均

无统计学意义($\chi^2 = 0.472, P > 0.05$; $\chi^2 = 0.426, P > 0.05$; $\chi^2 = 0.672, P > 0.05$)。低 CysC 组和高 CysC 组 ICD 患者一般资料的差异无统计学意义, 具有可比性。见表 1。

Table 1. Comparison of general data of ICD patients

表 1. ICD 患者一般资料比较

组别	性别	年龄(岁)	平均年龄(岁)	高血压(例)	糖尿病(例)	血脂异常(例)
低 CysC 组($n = 66$)	男($n = 35$)	53~83	67.20 \pm 7.308	16	14	10
	女($n = 31$)	56~83	71.39 \pm 6.494	13	11	12
高 CysC 组($n = 62$)	男($n = 37$)	45~85	68.70 \pm 8.553	14	15	13
	女($n = 25$)	54~93	74.76 \pm 11.798	17	12	12
P 值	0.449	-	0.209	0.492	0.514	0.412

3.2. 两组 ICD 患者颈动脉斑块性质比较

两组患者颈动脉斑块性质比例比较, 高 CysC 组钙化斑块的比例较低 CysC 组低($\chi^2 = 18.636, P < 0.05$), 差异具有统计学意义; 混合性斑块和脂质斑块的比例均高于低 CysC 组($\chi^2 = 7.326, P < 0.05$; $\chi^2 = 11.291, P < 0.05$), 差异均具有统计学意义; 高 CysC 组和低 CysC 组斑块总比例差异无统计学意义($\chi^2 = 3.185, P > 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of carotid plaque properties between two groups of ICD patients/cases (percentage)

表 2. 两组 ICD 患者颈动脉斑块性质比较/例(百分率)

组别	钙化	混合性	脂质	合计
低 CysC 组($n = 66$)	36 (54.5)	14 (21.2)	7 (10.6)	57 (86.4)
高 CysC 组($n = 62$)	11 (17.7)	27 (43.5)	22 (35.5)	60 (96.8)
χ^2	18.636	7.326	11.291	3.185
P 值	0.000	0.007	0.001	0.074

3.3. 两组 ICD 患者颈动脉狭窄程度比较

两组患者颈动脉狭窄程度比例比较, 高 CysC 组轻度狭窄比例较低 CysC 组低($\chi^2 = 20.243, P < 0.05$), 差异具有统计学意义; 中度、重度或闭塞比例均高于低 CysC 组($\chi^2 = 7.212, P < 0.05$; $\chi^2 = 7.819, P < 0.05$), 差异具有统计学意义; 高 CysC 组和低 CysC 组颈动脉狭窄总比例差异无统计学意义($\chi^2 = 1.671, P > 0.05$)。见表 3。

Table 3. Comparison of carotid stenosis degree between two groups of ICD patients/cases (percentage)

表 3. 两组 ICD 患者颈动脉狭窄程度比较/例(百分率)

组别	轻度	中度	重度或闭塞	合计
低 CysC 组($n = 66$)	30 (45.5)	15 (22.7)	11 (16.7)	56 (84.8)
高 CysC 组($n = 62$)	6 (9.7)	28 (45.2)	24 (38.7)	58 (93.5)
χ^2	20.243	7.212	7.819	1.671
P 值	0.000	0.007	0.005	0.196

3.4. ICD 患者血清 CysC 水平与颈动脉斑块性质及狭窄程度的相关性

比较 ICD 患者血清 CysC 水平与颈动脉斑块性质及狭窄程度的相关性, Spearman 等级相关分析结果表明, ICD 患者血清 CysC 水平与颈动脉斑块性质、狭窄程度呈正相关, r 值分别为 0.450 ($P < 0.05$)、0.376 ($P < 0.05$)。见表 4。

Table 4. Correlation between the level of serum CysC and the property of carotid plaque and the degree of carotid stenosis inpatients with ICD

表 4. ICD 患者血清 CysC 水平与颈动脉斑块性质及狭窄程度的相关性

相关性	P 值	r 值
斑块性质	0.000	0.450
狭窄程度	0.000	0.376

4. 讨论

ICD 是神经科的常见疾病, 也是最常见的卒中类型, 其发病率、致死率及致残率较高。ICD 主要症状体征包括: 面部、手臂或腿部突然麻木、无力; 突然意识不清、失语; 突然出现视力障碍; 突然头晕、行走困难; 突然出现原因不明的严重头痛[13]。高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、肥胖、尿酸、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白等因素均可促进颈动脉斑块的形成并增加患 ICD 的风险。CAS 是 ICD 发生的首要危险因素, 约 30% 的 ICD 与颈动脉狭窄有关[10], 狭窄的基础为 CAS。硬化的斑块进展可导致血管狭窄; 另一方面, 在多种诱因下, 不稳定斑块破裂导致血栓形成, 也会进一步加重血管狭窄, 甚至堵塞血管。目前, ICD 的主要治疗方式有药物、血管内介入及外科手术[14]。

动脉粥样硬化性血管病是一组以动脉壁细胞外基质重构和基质金属蛋白酶、丝氨酸蛋白酶及半胱氨酸蛋白酶诱导细胞外基质降解为特征的炎症性疾病[15]。颈动脉粥样硬化的基础是血管内皮细胞损伤、血管平滑肌细胞迁移增殖和血管内膜增厚。最近的研究发现 CysC 参与了动脉粥样硬化的形成[16], 与 CAS 的发生、发展和预后有关[17]。据报道, 在动脉粥样硬化斑块中 CysC 水平是降低的[18]。相反, 炎症细胞因子刺激血管壁外的细胞分泌 CysC 进入循环。因此, CysC 在动脉粥样硬化患者血清中呈代偿性增高[19]。随后由于 CysC 大量消耗而水平下降, 导致组织蛋白酶活性增加, 加速颈动脉粥样硬化的发生[19]。

血清 CysC 是一种高效的内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 它可以在人体所有的有核细胞进行转录和表达[20], 具有细胞增殖和调节炎症反应的生物学功能[21]。CysC 通过抑制单核细胞迁移[21]、调节半胱氨酸蛋白酶的活性和影响中性粒细胞的迁移, 降低酶和激素前体的活性, 维持血管壁蛋白酶和抗蛋白酶分泌的动态平衡, 参与血管壁细胞外基质的产生和降解[10], 对于维持血管壁完整性和机体正常生理功能具有重要意义。颈动脉内皮细胞损伤后, 单核细胞变成巨噬细胞, CysC 表达受到抑制, 组织蛋白酶在激活的单核细胞上过表达, 半胱氨酸蛋白酶与其抑制剂 CysC 之间的失衡可能加速细胞外基质降解, 单核/巨噬细胞向内膜迁移, 从而导致动脉粥样硬化的发生[8]。CysC 还增强中性粒细胞的趋化作用和吞噬作用, 参与炎症反应, 刺激血管平滑肌细胞合成和释放组织蛋白酶, 导致半胱氨酸蛋白酶表达增加, 从而促进受损动脉弹性组织的分离而加重血管壁的损伤, 大量 CysC 被消耗以抑制组织蛋白酶的过表达[22], 机体的代偿机制导致其它血管合成更多的 CysC [20], 最终导致动脉粥样硬化和血清 CysC 水平升高, 动脉粥样硬化斑块负荷增加, 斑块形成增加[23]。

本研究结果显示, 高 CysC 组钙化斑块的比例较低 CysC 组低($P < 0.05$), 混合性斑块和脂质斑块的比例均高于低 CysC 组($P < 0.05$), 差异具有统计学意义; 这提示高水平的 CysC 可增加不稳定斑块的发生率。本研究结果还显示, 高 CysC 组轻度狭窄比例较 CysC 组低($P < 0.05$), 中度、重度或闭塞比例均高于低 CysC

组($P < 0.05$), 差异具有统计学意义; 这提示高水平的 CysC 可加重颈动脉狭窄程度。Spearman 等级相关分析结果显示, ICD 患者颈动脉不稳定斑块发生率、颈动脉狭窄程度与血清 CysC 水平呈正相关($P < 0.05$)。

综上所述, 血清 CysC 与颈动脉粥样硬化存在相关性, 其水平可能作为评估颈动脉粥样硬化的标志物。CysC 浓度越高, 颈动脉斑块越不稳定, 颈动脉狭窄程度越重, 这可能增加 ICD 的发病率。本研究通过 CTA 显像技术评估 ICD 患者的颈部斑块性质及狭窄程度, 较颈部血管超声更为全面、准确。多项研究[24]-[31]也表明 CysC 可能是 ICD 的独立危险因素。本研究着眼于 ICD 新的预测因子, 分析血清 CysC 与颈动脉斑块性质及颈动脉狭窄程度的相关性, 为 ICD 的防控提供参考。本研究的局限性在于样本量有限, 为单中心研究, 因此 ICD 患者的选择可能存在偏倚, 故其结论还需要更大样本、多中心的研究来证实和完善。此外, 本研究尚未完全阐明 CysC 与 CAS 相关的病理生理机制, 这有待进一步的实验研究来解决。

致 谢

感谢我的导师韩迪教授, 感谢老师对我论文的悉心指导, 韩老师对待科研严谨认真, 对待工作精益求精, 对待病人关怀备至, 对待学生和蔼可亲, 这些高尚的品格对我产生了潜移默化的影响; 感谢医院影像科老师为我答疑解惑。

参考文献

- [1] Wu, S.M., *et al.* (2019) Stroke in China: Advances and Challenges in Epidemiology, Prevention, and Management. *The Lancet Neurology*, **18**, 394-405.
- [2] Jander, S., *et al.* (2001) Expression of Tissue Factor in High-Grade Carotid Artery Stenosis: Association with Plaque Destabilization. *Stroke*, **32**, 850-854. <https://doi.org/10.1161/01.STR.32.4.850>
- [3] Goldstein, L.B., *et al.* (2001) Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*, **103**, 163-182. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.1.163>
- [4] Wali, U., *et al.* (2019) Comparison of Serum Levels of Cystatin-C and Traditional Renal Biomarkers for the Early Detection of Pre-Hypertensive Nephropathy. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, **69**, 313-319.
- [5] Urbonaviciene, G., *et al.* (2011) Higher Cystatin C Level Predicts Long-Term Mortality in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Atherosclerosis*, **216**, 440-445. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.016>
- [6] Luo, J., *et al.* (2015) Cystatin C and Cardiovascular or All-Cause Mortality Risk in the General Population: A Meta-Analysis. *Clinica Chimica Acta*, **450**, 39-45. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.07.016>
- [7] Doganer, Y.C., *et al.* (2013) Relationship of Cystatin C with Coronary Artery Disease and Its Severity. *Coronary Artery Disease*, **24**, 119-126. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32835b6761>
- [8] Kaneko, R., *et al.* (2018) 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. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **139**, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.003>
- [9] 吴江, 杨弋, 饶明俐. 中国脑血管疾病分类 2015 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(3): 168-171.
- [10] Ren, J., Dong, X. and Nao, J. (2020) Serum Cystatin C Is Associated with Carotid Atherosclerosis in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04383-9>
- [11] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 颈动脉狭窄诊治指南[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(3): 169-175.
- [12] Saba, L., *et al.* (2009) Multidetector Row CT of the Brain and Carotid Artery: A Correlative Analysis. *Clinical Radiology*, **64**, 767-778. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2009.03.009>
- [13] Randolph, S.A. (2016) Ischemic Stroke. *Workplace Health & Safety*, **64**, 444. <https://doi.org/10.1177/2165079916665400>
- [14] Krasteva, M.P., *et al.* (2020) Intracranial Atherosclerotic Stenoses: Pathophysiology, Epidemiology, Risk Factors and Current Therapy Options. *Advances in Therapy*, **37**, 1829-1865. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01291-4>
- [15] Xu, Y., *et al.* (2015) Cystatin C Is a Disease-Associated Protein Subject to Multiple Regulation. *Immunology and Cell*

- Biology*, **93**, 442-451. <https://doi.org/10.1038/icb.2014.121>
- [16] Fatemi, S., *et al.* (2019) Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide and Cystatin C Are Associated with Incident Symptomatic PAD. *Biomarkers*, **24**, 615-621. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2019.1631886>
- [17] Zhang, Y. and Sun, L. (2017) Cystatin C in Cerebrovascular Disorders. *Current Neurovascular Research*, **14**, 406-414. <https://doi.org/10.2174/1567202614666171116102504>
- [18] GP, S., *et al.* (1999) Cystatin C Deficiency in Human Atherosclerosis and Aortic Aneurysms. *The Journal of Clinical Investigation*, **104**, 1191-1197. <https://doi.org/10.1172/JCI7709>
- [19] Salgado, J.V., Souza, F.L. and Salgado, B.J. (2013) How to Understand the Association between Cystatin C Levels and Cardiovascular Disease: Imbalance, Counterbalance, or Consequence? *Journal of Cardiology*, **62**, 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.05.015>
- [20] Lafarge, J.C., *et al.* (2010) Cathepsins and Cystatin C in Atherosclerosis and Obesity. *Biochimie*, **92**, 1580-1586. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.04.011>
- [21] Li, W., *et al.* (2016) Autophagy Dysfunction and Regulatory Cystatin C in Macrophage Death of Atherosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **20**, 1664-1672. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12859>
- [22] Bengtsson, E., *et al.* (2005) Lack of the Cysteine Protease Inhibitor Cystatin C Promotes Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, 2151-2156. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000179600.34086.7d>
- [23] 陈艳, 等. 血清胱抑素 C、同型半胱氨酸与颈动脉不稳定斑块相关性的研究进展[J]. 中国当代医药, 2020, 27(1): 24-27.
- [24] Yang, B., *et al.* (2015) Cystatin C Is an Independent Risk Factor and Therapeutic Target for Acute Ischemic Stroke. *Neurotoxicity Research*, **28**, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s12640-015-9522-3>
- [25] Wang, Y., *et al.* (2019) Association between Cystatin C and the Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Molecular Neuroscience*, **69**, 444-449. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01373-1>
- [26] Huang, G.X., *et al.* (2016) Association between Serum Cystatin C Levels and the Severity or Potential Risk Factors of Acute Ischemic Stroke. *Neurological Research*, **38**, 518-523. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1187825>
- [27] Yang, S., *et al.*, (2016) Association between Serum Cystatin C Level and Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Patients with Acute Lacunar Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **26**, 186-191. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.007>
- [28] Fang, Z., *et al.* (2019) Neuroprotective Autophagic Flux Induced by Hyperbaric Oxygen Preconditioning Is Mediated by Cystatin C. *Neuroscience Bulletin*, **35**, 336-346. <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0313-8>
- [29] Wang, Y., *et al.* (2019) Determination of Clinical Cut-Off Values for Serum Cystatin C Levels to Predict Ischemic Stroke Risk. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **28**, Article ID: 104345. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104345>
- [30] Dong, X. and Nao, J. (2019) Cystatin C as an Index of Acute Cerebral Infraction Recurrence: One-Year Follow-Up Study. *International Journal of Neuroscience*, **129**, 36-41. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1503180>
- [31] Fang, Z., *et al.* (2017) Cystatin C Is a Crucial Endogenous Protective Determinant against Stroke. *Stroke*, **48**, 436-444. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014975>