

• 临床基础 •

分支动脉粥样硬化病进展性脑梗死的血清生化指标研究

孙向军¹, 寇桂娟², 董艺璇¹, 张珊珊¹

1. 廊坊市人民医院 神经内科, 河北 廊坊 065000

2. 廊坊市人民医院 感染科, 河北 廊坊 065000

摘要: **目的** 探讨分支动脉粥样硬化病患者血清生化指标水平与进展性脑梗死的相关性。**方法** 收集2015年1月—2017年6月廊坊市人民医院收治的分支动脉粥样硬化病患者138例的临床资料,根据病情变化将患者分为进展组和非进展组,其中进展组为出现病情进展者50例,从其他88例患者中随机选取50例纳入非进展组。所有患者入院当日均进行卒中神经功能缺损评估。次日晨两组患者均予空腹抽血常规检查血生化、血脂全项等各项指标。整理所有患者的血液检查指标同型半胱氨酸(Hcy)、C反应蛋白(CRP)、纤维蛋白原(Fib)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、LDL与HDL的浓度比值(LDL/HDL)、胆固醇、白蛋白、总蛋白结果,分析不同血清生化指标水平与分支动脉粥样硬化病进展性脑梗死的相关性情况。**结果** 进展组患者入院时和进展症状稳定后的NIHSS评分差值较大,非进展组入院时和出院时NIHSS评分差值较小,两组患者的NIHSS评分差值比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。进展组患者的血清Hcy、CRP、Fib、LDL/HDL比值均高于非进展组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的血清LDL、HDL、胆固醇、白蛋白、总蛋白无显著差别。**结论** 高浓度的Hcy、CRP、Fib和LDL/HDL高比值是分支动脉粥样硬化病进展性脑梗死的危险因素,有助于早期识别和及时治疗进展性分支动脉粥样硬化病。

关键词: 分支动脉粥样硬化病; 进展性脑梗死; 同型半胱氨酸; C反应蛋白; 纤维蛋白原; 低密度脂蛋白; 高密度脂蛋白
中图分类号: R33 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)11-2247-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.045

Serum biochemical markers in progressive cerebral infarction of branch atheromatous disease

SUN Xiang-jun¹, KOU Gui-juan², DONG Yi-xuan¹, ZHANG Shan-Shan¹

1. Department of Neurology, The People's Hospital of Langfang City, Langfang 065000, China

2. Department of Infectious Diseases, The People's Hospital of Langfang City, Langfang 065000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum biochemical markers and progressive cerebral infarction of branch atheromatous disease. **Methods** Patients (138 cases) with branch atheromatous disease in the People's Hospital of Langfang City from January 2015 to June 2017 were randomly divided into progress and non-progress groups according to the change of the condition, and each group had 50 cases. All patients were assessed with neurological deficits in cerebral infarction on admission day. The next morning, two groups of patients were carried on blood test taken on an empty stomach of blood biochemistry, blood lipids, and other indicators. Hcy, CRP, Fib, LDL, HDL, LDL/HDL ratio, Cholesterol, albumin, and total protein were collected, and the correlation between serum biochemical indexes and progressive cerebral infarction of branch atheromatous disease was analyzed. **Results** The difference of NIHSS score after admission and stable progression symptoms of progress group was greater, but the difference of NIHSS score at admission and at discharge of non-progress group was small, and the difference was statistically significant between two groups ($P < 0.05$). Compared with the non-progress group, the serum level of Hcy, CRP, Fib, and LDL/HDL ratio in the progress group were significantly increased, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). There were no significant differences in LDL, HDL, cholesterol, albumin, and total protein concentrations between two groups. **Conclusion** High

收稿日期: 2017-09-14

基金项目: 廊坊市科学技术研究与发展计划项目(2013013008C)

作者简介: 孙向军(1970—),女,副主任医师,本科,研究方向为脑血管病。Tel: 18003368268 E-mail: 18003368268@163.com

concentrations of Hcy, CRP, Fib, and high LDL/HDL value are risk factors for progressive cerebral infarction of branch atheromatous disease, and it is helpful for early identification and timely treatment of progressive branch atherosclerosis.

Key words: branch atheromatous disease; progressive cerebral infarction; homocysteine; C-reactive protein; fibrinogen; low-density lipoprotein; high-density lipoprotein

分支动脉粥样硬化病是颅内分支动脉入口处动脉粥样硬化性狭窄或闭塞导致的一种急性缺血性卒中。与其他脑小血管病比较,分支动脉粥样硬化病急性期更易出现病情进展,表现为早期神经功能恶化或进行性运动障碍^[1-2]。多种因素与分支动脉粥样硬化病的病情进展相关,然而不同研究所得结果并不一致^[3-6]。目前对分支动脉粥样硬化病出现进展性脑梗死的发病机制尚不明确,临床上仍缺乏特异、高效的预测分支动脉粥样硬化病进展的指标^[1,6]。为了进一步了解血清生化指标浓度变化对分支动脉粥样硬化病病情进展的风险评估价值,本研究对患者的血生化指标与分支动脉粥样硬化病进展的关系进行了分析。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2015 年 1 月—2017 年 6 月廊坊市人民医院收治的分支动脉粥样硬化病患者 138 例,入组患者 100 例,其中男 71 例,女 29 例,年龄 38~84 岁,平均 (60.9 ± 10.3) 岁。研究方案经医院伦理委员会批准,患者家属均知情同意并签署知情同意书。

入组标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》中缺血性卒中的诊断标准^[7],且经头颅 DWI 检查证实;(2)发病 24 h 内入院;(3)脑桥旁正中动脉供血区分支动脉粥样硬化病(PPA-BAD):梗死灶位于脑桥旁正中动脉(PPA)供血区,头颅 DWI 显示由脑桥深部延伸至脑桥腹侧表面的梗死灶,基底动脉狭窄率 $<50\%$,无心源性栓子来源;(4)豆纹动脉供血区分支动脉粥样硬化病(LSA-BAD):梗死灶位于豆纹动脉(LSA)供血区,在头颅 DWI 上 ≥ 3 个层面,大脑中动脉、颈内动脉狭窄率 $<50\%$,未见心源性栓子来源;(5)进展性脑梗死患者入院 1 周内任一个时间与入院时相比美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分增加 ≥ 1 分,或起病 6 h 后至入院前肢体无力明显加重。

排除标准:(1)感染性疾病;(2)免疫系统疾病、恶性肿瘤、颅内其他部位新鲜梗死等;(3)经静脉溶栓治疗;(4)不能确定脑梗死开始的时间;(5)入院时有意识障碍;(6)重度肝肾等脏器衰竭

者;(7)近期服用抗免疫药物者。

1.2 分组和治疗方法

根据病情变化将患者分为进展组和非进展组,其中进展组为出现病情进展者 50 例,从其他 88 例患者中随机选取 50 例纳入非进展组。进展组男 37 例、女 13 例,年龄 38~79 岁,平均 (59.7 ± 9.6) 岁,合并高血压 29 例、冠心病 6 例、糖尿病 20 例、高脂血症 30 例;非进展组男 33 例、女 17 例,年龄 43~84 岁,平均 (61.9 ± 10.4) 岁,合并高血压 27 例、冠心病 9 例、糖尿病 18 例、高脂血症 26 例。两组患者在发病年龄、性别以及合并症等情况无统计学差异,具有可比性。

1.3 观察指标

1.3.1 NIHSS 评分差值 所有患者入院当日均进行卒中神经功能缺损评估(NIHSS 评分)。进展组患者计算入院时与进展症状稳定后的 NIHSS 评分差值,非进展组患者计算入院时与出院时 NIHSS 评分差值。

1.3.2 血清生化指标 两组患者均予抗血小板药物、他汀类、依达拉奉、丁苯酞等药物治疗,次日晨两组患者均予空腹抽血常规检查血生化、血脂全项等各项指标。纤维蛋白原(Fib)使用日本 SYSMEX CS2000i 全自动血凝仪测定,其他指标均使用美国 Beckman DX800 全自动生化仪测定,所有检测系统均使用配套校准品和质控品进行定期校准和质量控制。低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、胆固醇、白蛋白、总蛋白试剂盒(过氧化氢酶清除法)购自美康生物科技股份有限公司,同型半胱氨酸(Hcy)测定试剂盒(酶循环法)、C 反应蛋白(CRP)测定试剂盒(颗粒增强免疫投射比浊法)均购自北京世纪沃德生物科技有限公司, Fib 测定试剂(凝固法)购自希森美康医用电子(上海)有限公司。整理所有患者的血液检查指标 Hcy、CRP、Fib、LDL、HDL、LDL 与 HDL 的浓度比值(LDL/HDL)、胆固醇、白蛋白、总蛋白结果,分析不同血清生化指标水平与分支动脉粥样硬化病进展性脑梗死的相关性情况。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 18.0 软件处理研究结果,研究数据用

$\bar{x} \pm s$ 表示。组间均值比较时计量资料采用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 NIHSS 评分差值比较

进展组患者入院时和进展症状稳定后的 NIHSS 评分差值 (4.9 ± 1.1) 较大, 非进展组入院时和出院时 NIHSS 评分差值 (0.6 ± 0.3) 较小, 两

组患者的 NIHSS 评分差值比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 血清生化指标比较

进展组患者的血清 Hcy、CRP、Fib、LDL/HDL 均高于非进展组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者的血清 LDL、HDL、胆固醇、白蛋白、总蛋白无显著差别, 结果见表 1。

表 1 两组患者的血清生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on serum biochemical indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Hcy/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	Fib/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	LDL/HDL	LDL/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
非进展	50	17.02 ± 10.43	9.93 ± 1.45	2.32 ± 0.83	2.14 ± 1.02	3.72 ± 0.83
进展	50	$22.25 \pm 7.38^*$	$12.91 \pm 5.56^*$	$4.79 \pm 1.02^*$	$3.71 \pm 1.04^*$	3.61 ± 1.22
组别	n/例	HDL/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	胆固醇/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	白蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	总蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
非进展	50	1.21 ± 0.25	4.77 ± 0.87	39.81 ± 4.25	63.72 ± 5.93	
进展	50	1.17 ± 0.33	4.91 ± 1.21	38.64 ± 3.22	61.53 ± 6.15	

与非进展组比较: $^*P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs non-progress group

3 讨论

对分支动脉粥样硬化病急性期的卒中进展进行风险评估有利于早期发现患者的病情变化, 及时调整治疗方案, 指导临床用药。尽管目前的临床治疗尚不能阻止分支动脉粥样硬化病急性期的神经功能恶化, 但及时合理的药物应用可显著改善患者的功能预后, 减轻患者痛苦, 提高其生活自理能力。

评估脑梗死患者不同时期的 NIHSS 评分差值, 能更好地反映脑梗死的病情变化程度。本研究中, 两组患者病情前后的 NIHSS 评分差值存在显著差异 ($P < 0.05$), 表明进展组患者的病情波动更明显, 提示分支动脉粥样硬化病进展性脑梗死的病情可能受到更多致病因素的影响。

Hcy 是否是疾病的标记物或致病因子目前尚无定论。研究证实, 高 Hcy 血症与血管内皮细胞损伤、氧化应激、内质网应激、血液黏稠度增高之间关系密切^[8], Hcy 的自身氧化、反应性代谢产物的产生与 Hcy 血症诱导的细胞抗氧化防御的不平衡, 导致膜脂质过氧化和蛋白质的细胞毒性; 蛋白质的 Hcy 化导致神经元的结构和功能修饰, 从而诱导动脉粥样硬化和血管损伤^[9]。CRP 是与缺血性脑梗死相关的炎症标志物, 虽然其几种病理表型的预测价值已得到证实, 但仍存在争议。研究发现, 血清 CRP 水平与分支动脉粥样硬化病的进展相关^[5]。进展性脑

梗死患者的 CRP 水平在入院第 3 天明显升高, 第 7、14 天出现下降, 但仍高于非进展性脑梗死患者^[10]。Men 等^[3]研究发现, Hcy 和 CRP 水平升高可分别预测 PPA-BAD 的进展和预后, CRP 水平升高与 LSA-BAD 的进展和预后均相关。Fib 是一种急性期反应性蛋白, 其主要生理功能是参与血液凝固, 同时也是一种炎症标志物, 通过促进血小板聚集、增高血液黏滞性、降低血液流动性等功能促使血栓形成。研究表明, 血浆 Fib 水平升高与缺血性脑梗死的风险密切相关^[11], 进展性脑梗死的 Fib 在第 3、7、14 天显著高于非进展性脑梗死患者, 观察血浆 Fib 的水平变化有助于早期识别和及时治疗进展性缺血性卒中^[10]。高水平的 Fib 促进卒中进展的机制可能与 Fib 的氧化应激影响纤维蛋白的交联、分支和高度分布, 从而影响血栓的形成有关^[12]。

血脂代谢异常是动脉粥样硬化最重要的危险因素, 多数观点认为分支动脉粥样硬化病是穿支动脉开口处的动脉粥样硬化所致, 因此, 临床检验各种血脂生化指标有可能对分支动脉粥样硬化病的病情评估有益。研究证实, 分支动脉粥样硬化病患者具有较高水平的 LDL, 高水平的 LDL 与分支动脉粥样硬化病患者的早期神经功能恶化有关, 可能与颅内分支动脉粥样硬化病的发病机制和进展相关^[6]。以往研究发现, 血清白蛋白水平与进展性脑梗死患

者病情严重程度和预后密切相关,并且影响到患者以后的生活能力和病死率^[13]。本研究结果表明,分支动脉粥样硬化病患者的血清 LDL、HDL、胆固醇、白蛋白、总蛋白与分支动脉粥样硬化病卒中进展无显著相关,与上述研究结果^[6, 13]不完全一致,分析原因可能与入组标准、样本量大小等因素有关。研究表明,LDL/HDL 比值是预测冠状动脉斑块脂质成分最相关的参数^[14]。Okuzumi 等^[15]评估了 LDL/HDL 比值对缺血性脑卒中患者主动脉粥样硬化斑块形成的影响,发现 LDL/HDL 比值>2.23 的患者,主动脉斑块移动或溃疡的发生率显著增加,认为 LDL/HDL 比值可作为动脉粥样硬化的阳性预测因子。国内一项研究^[16]表明,LDL/HDL 明显增高与脑梗死发生具有显著的相关性,该比值可以作为一项生化指标对脑梗死的发生进行预测,相对于单一的 LDL 或 HDL 指标具有更高的敏感性和独立性,本研究也得到相似的结果。虽然单独考察 LDL 和 HDL 与分支动脉粥样硬化病进展无显著相关性,但 LDL/HDL 比值增大却与分支动脉粥样硬化病进展显著相关,说明综合考虑 LDL 与 HDL 血清浓度变化对预测分支动脉粥样硬化病进展更具价值。

综上所述,高浓度的 Hcy、Fib、CRP 和 LDL/HDL 高比值是分支动脉粥样硬化病进展性脑梗死的危险因素,在分支动脉粥样硬化病急性期进行血清 Hcy、Fib、CRP 和 LDL/HDL 监测,有助于早期识别和及时治疗进展性分支动脉粥样硬化病,改善患者的功能预后。

参考文献

- [1] Petrone L, Nannoni S, Del Bene A, *et al.* Branch atheromatous disease: a clinically meaningful, yet unproven concept [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 41(1-2): 87-95.
- [2] Nakase T, Yamamoto Y, Takagi M, *et al.* The impact of diagnosing branch atheromatous disease for predicting prognosis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(10): 2423-2428.
- [3] Men X, Li J, Zhang B, *et al.* Homocysteine and C-reactive protein associated with progression and prognosis of intracranial branch atheromatous disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73030.
- [4] Liu Y, Fan Y T, Liu Y M, *et al.* A retrospective study of branch atheromatous disease: Analyses of risk factors and prognosis [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(1):93-99.
- [5] Duan S, Zhang S, Li L, *et al.* Carotid artery intima-media thickness associated with prognosis of intracranial branch atheromatous disease [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(4): 361-367.
- [6] Sun S, Wang Y, Wang Y, *et al.* Lipid and hyperglycemia factors in first-ever penetrating artery infarction, a comparison between different subtypes [J]. *Brain Behav*, 2017, 7(6): e00694.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [8] Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, *et al.* Role of Homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance [J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 538.
- [9] Petras M, Tatarkova Z, Kovalska M, *et al.* Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2014, 65(1): 15-23.
- [10] Zang R S, Zhang H, Xu Y, *et al.* Serum C-reactive protein, fibrinogen and D-dimer in patients with progressive cerebral infarction [J]. *Transl Neurosci*, 2016, 7(1): 84-88.
- [11] Alvarez-Perez F J, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(9): 986-992.
- [12] Wang L, Li L, Wang H, *et al.* Study on the influence of oxidative stress on the fibrillization of fibrinogen [J]. *Biochem J*, 2016, 473(23): 4373-4384.
- [13] 陈 丽, 姚小梅. 血清白蛋白对进展性脑梗死患者预后的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(5): 309-310.
- [14] Kawakami R, Matsumoto I, Shiomi M, *et al.* Role of the low-density lipoprotein-cholesterol/ high-density lipoprotein-cholesterol ratio in predicting serial changes in the lipid component of coronary plaque [J]. *Circ J*, 2017, 81(10): 1439-1446.
- [15] Okuzumi A, Ueno Y, Shimada Y, *et al.* Impact of low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio on aortic arch atherosclerosis in unexplained stroke [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 326(1-2): 83-88.
- [16] 刘 辉, 张之福, 陈 炜, 等. 低密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇的比值与脑梗死的关系研究 [J]. *中国当代医药*, 2014, 21(31): 39-41.