

## 急性脑梗死患者血清促动脉硬化指数 与颈动脉内膜中层厚度及氧化型低密度脂蛋白水平的研究

王龙<sup>1</sup>, 赵学敏<sup>1</sup>, 袁肖征<sup>1</sup>, 胡中文<sup>1</sup>, 邓奇<sup>1</sup>, 牛振<sup>1</sup>, 王复郁<sup>2</sup>

1. 皖北煤电集团总医院/蚌埠医学院第三附属医院神经内科, 安徽省宿州市 234000

2. 皖北煤电集团总医院/蚌埠医学院第三附属医院药剂科, 安徽省宿州市 234000

**摘要:**目的 探讨急性脑梗死(ACI)患者血清氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、促动脉硬化指数(AIP)水平与颈动脉粥样硬化的关系。方法 连续性选取 ACI 患者 120 例作为研究对象,选择同期健康体检者 60 例作为对照组。分别检测两组的 ox-LDL 水平及血浆脂质代谢水平,后者包括甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C),并计算血浆促动脉硬化指数(AIP)。对 ACI 组患者进行颈部血管彩超检查,根据检查结果将其分为颈动脉内膜中层厚度(IMT)正常组(11 例)、IMT 增厚组(25 例)和颈动脉粥样斑块形成(CAS)组(84 例),比较各组 ox-LDL 和 AIP 水平。结果 与对照组相比,ACI 组斑块检出率、易损斑块检出率明显增高( $P < 0.01$ );ACI 组血清 ox-LDL 与 AIP 明显升高( $P < 0.01$ )。在 ACI 患者中,CAS 组血清 ox-LDL 及 AIP 较 IMT 增厚组明显增高( $P < 0.01$ );IMT 增厚组血清 ox-LDL 及 AIP 高于 IMT 正常组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。Pearson 检验结果显示,ox-LDL 水平与 IMT 水平呈正相关( $r = 0.720$ ,  $P < 0.01$ );AIP 值与 IMT 水平呈正相关( $r = 0.717$ ,  $P < 0.01$ );血清 AIP 与 ox-LDL 水平之间有相关性( $r = 0.655$ ,  $P < 0.01$ )。结论 ox-LDL 和 AIP 与颈动脉粥样硬化形成、发展及急性脑梗死发生有密切关系。两者联合测定能够更全面评估缺血性脑卒中发生的风险。

**关键词:**脑梗死;动脉粥样硬化;氧化应激;氧化型低密度脂蛋白;促动脉硬化指数

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.05.015

## A study of atherogenic index of plasma, carotid intima-media thickness, and level of oxidized low-density lipoprotein in patients with acute cerebral infarction

WANG Long, ZHAO Xue-Min, YUAN Xiao-Zheng, HU Zhong-Wen, DENG Qi, NIU Zhen, WANG Fu-Yu. Department of Neurology, General Hospital of Wanbei Coal and Electricity Group, Third Affiliated Hospital of Benbu Medical College, Suzhou 234000, Anhui, China

Corresponding author: WANG Fu-Yu, E-mail: 731646684@qq.com

**Abstract: Objective** To explore the relationship of carotid atherosclerosis with serum level of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) and atherogenic index of plasma (AIP) in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** One hundred and twenty patients with ACI were consecutively enrolled as subjects. Sixty healthy people within the same period were used as controls. The level of ox-LDL, plasma lipid metabolism, and AIP were evaluated in the two groups. The plasma lipid metabolism was characterized with the levels of triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL-C), and high-density lipoprotein (HDL-C). The ACI group was divided into normal carotid intima-media thickness (IMT) group ( $n = 11$ ), large IMT group ( $n = 25$ ), and carotid atherosclerosis (CAS) group ( $n = 84$ ) according to the results of carotid artery sonography. The level of ox-LDL and AIP were compared between the three groups. **Results** Compared with the control group, the ACI group had significantly higher detection rates of plaque and vulnerable plaque, a significantly higher level of ox-LDL, and a significantly higher AIP (all  $P < 0.01$ ). In patients with ACI, the CAS group had significantly higher serum level of ox-LDL and AIP than the large IMT group (all  $P < 0.01$ ), while the large IMT group had significantly higher serum level of ox-LDL and AIP than the normal IMT group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). The Pearson analysis showed that IMT was positively correlated with the ox-LDL level and AIP ( $r = 0.720$ ,  $P < 0.01$ ;  $r = 0.708$ ,  $P < 0.01$ ), while the ox-LDL level was correlated

收稿日期:2016-07-20;修回日期:2016-10-09

作者简介:王龙(1986-),男,硕士,主治医师,主要从事脑血管病及神经危重症的临床研究。

通讯作者:王复郁(1989-),女,本科,药师,主要从事脑血管病药物的研究。E-mail:731646684@qq.com。

with AIP ( $r=0.655$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusions** ox-LDL and AIP are closely related to the formation and development of CAS and the incidence of ACI. The combined measurement of the two indices provides a comprehensive assessment of the risk of ischemic stroke.

**Key words:** cerebral infarction; atherosclerosis; oxidative stress; oxidized low-density lipoprotein; atherogenic index of plasma

颈动脉粥样硬化是急性脑梗死 (acute cerebral infarct, ACI) 重要的病理生理基础。脂质代谢紊乱与氧化应激反应可加速动脉粥样硬化进程,特别是小而密低密度脂蛋白 (small dense low density lipoprotein, sdLDL-C) 更易被氧化成氧化型低密度脂蛋白 (oxidative low density lipoprotein, ox-LDL), 后者贯穿于整个动脉粥样硬化过程直至缺血性事件发生。Dobiasova 等<sup>[1]</sup> 在 2001 年提出一项反映体内血脂代谢的新指标即促动脉硬化指数 (promote atherosclerosis index, AIP), 可更好的反映动脉内 sdLDL-C 水平及动脉粥样硬化进程。目前国内关于 AIP 相关报道鲜有, 本文旨在研究急性脑梗死患者血清 ox-LDL、AIP 与颈动脉粥样硬化关系, 并探讨他们之间是否存在相互作用, 评价其在缺血性脑卒中的预测作用, 为急性脑血管病的治疗及二级预防提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

连续性选择 2014 年 3 月至 2014 年 8 月在皖北煤电集团总医院神经内科住院的 ACI 患者 120 例为研究对象, 其中男 68 例, 女 52 例, 平均年龄 ( $60.45 \pm 9.67$ ) 岁。

所有入组患者标准均符合 2010 年急性脑梗死诊治指南<sup>[2]</sup>; 所有患者经颈部血管彩超检查后证实均为 TOAST 分型方法中的大动脉粥样硬化型脑梗死<sup>[2]</sup>, 并进行颅脑 MRI 检查确诊, 且病程在发病 3 d 以内。排除 TIA 发作、非动脉血栓性脑梗死、无症状腔隙性脑梗死、脑出血等。

选取同期门诊健康体检者 60 例为对照组, 其中男 35 例, 女 25 例, 平均年龄 ( $58.64 \pm 8.66$ ) 岁, 均无心脑血管意外病史及脑血管病家族史。

两组间年龄、性别等基本资料具有可比性。所有受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 各项血液指标检测 ACI 组入院后次日清

晨空腹采集静脉血, 对照组均空腹 12 h 以上抽取血液标本。每人共采集两管各 3 ~ 4 ml; 一管血液 2000 转离心后分离上层血清 1 ~ 2 ml 置于 EP 管中, 存放于  $-20^{\circ}\text{C}$  保存, 用于 ox-LDL 检测; 另一管采用奥林帕斯 40 全自动生化检测仪, 测定总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、高密度脂蛋白水平, 单位为 mmol/L, 并计算 AIP, 计算公式为  $\text{AIP} = \log [\text{TG}/\text{HDL-C}]$ 。

1.2.2 颈部血管彩超检查 采用 PHILIPS IU 22 彩色超声诊断仪, 探头频率 6 ~ 10 MHz。IMT 测量点固定在颈总动脉分叉近段 1.0 mm 处。颈动脉超声统一测定标准: 将  $1.0 \text{ mm} \leq \text{IMT} < 1.5 \text{ mm}$  定义为 IMT 增厚; 将  $\text{IMT} \geq 1.5 \text{ mm}$ , 但没有管腔狭窄定义为斑块形成<sup>[3]</sup>。

根据颈动脉彩超特点将斑块分为: ①均质的强回声或伴有身影的钙化硬斑块; ②均质的等回声纤维型斑块; ③均质的低回声脂质软斑块; ④不均质回声的溃疡混合斑块。软斑块和混合斑块属于易损斑块, 纤维斑块和钙化斑块属于稳定斑块<sup>[4]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件分析。各组数据进行正态分布及方差齐性检验, 以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较使用  $t$  检验。三组间比较采用单因素方差分析。两指标间相关性分析采用 Pearson 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ACI 组与正常对照组血脂、ox-LDL 比较

ACI 组血脂、ox-LDL 与正常对照组相比, ACI 组 TG、ox-LDL 明显高于对照组, HDL-C 低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组间 AIP 差异明显 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

### 2.2 颈动脉病变不同程度组间 ox-LDL、AIP 比较

3 组间血清 ox-LDL 及 AIP 比较, 差异有统计学意义,  $F$  值分别为 12.938、4.728,  $P < 0.05$ 。见表 2。

表 1 ACI 组与正常对照组血脂、ox-LDL 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ox-LDL ( $\mu\text{g/L}$ )	AIP
ACI 组	120	$1.98 \pm 0.61$	$1.12 \pm 0.26$	$2.65 \pm 1.05$	$590.5 \pm 122.7$	$0.24 \pm 0.05$
对照组	60	$1.30 \pm 0.32$	$1.35 \pm 0.29$	$2.21 \pm 0.76$	$391.4 \pm 76.5$	$-0.09 \pm 0.02$
$t$		9.807	-5.381	3.208	16.681	28.604
$P$		0.000	0.000	0.002	0.000	0.000

表 2 ACI 患者颈动脉病变不同程度组间 ox-LDL、AIP 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数	ox-LDL( $\mu\text{g/L}$ )	AIP
IMT 正常组	11	518.7 $\pm$ 66.9	0.20 $\pm$ 0.02
IMT 增厚组	25	581.4 $\pm$ 74.6	0.21 $\pm$ 0.04
CAS 组	84	633.2 $\pm$ 80.0	0.23 $\pm$ 0.04
<i>F</i>		12.938	4.728
<i>P</i>		0.000	0.011

2.3 颈动脉斑块、易损斑块检出率比较

120 例急性脑梗死患者中,检出斑块 84 例(70.0%),易损斑块 62 例(51.7%);60 例体检者中,检出斑块 5 例(8.3%),易损斑块 2 例(3.3%)。急性脑梗死组斑块检出率及易损斑块检出率明显高于正常对照组( $P < 0.01$ )。

2.4 不同性质颈动脉斑块之间血清 ox-LDL、AIP 比较

在颈动脉斑块形成脑梗死患者中,易损斑块组血清 ox-LDL、AIP 水平高于稳定斑块组( $P < 0.01$ ),两组血清 ox-LDL 及 AIP 水平分别为( $645.4 \pm 56.5$ )  $\mu\text{g/L}$ 、( $567.8 \pm 47.1$ )  $\mu\text{g/L}$  和  $0.24 \pm 0.03$ 、 $0.21 \pm 0.03$ 。见表 3。

表 3 易损斑块组与稳定斑块组之间血清 ox-LDL、AIP 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数	ox-LDL( $\mu\text{g/L}$ )	AIP
易损斑块组	62	645.4 $\pm$ 56.5 <sup>a</sup>	0.24 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>
稳定斑块组	22	567.8 $\pm$ 47.1	0.21 $\pm$ 0.03

注:a 表示与稳定斑块组相比, $P < 0.01$ 。

2.5 ACI 组 ox-LDL、AIP 与 IMT 相关性分析

采用 Pearson 检验 ox-LDL、AIP 值与 IMT 相关性,结果显示 ox-LDL 水平与 IMT 水平呈正相关( $r = 0.720$ ,  $P < 0.01$ );AIP 值与 IMT 水平呈正相关( $r = 0.708$ ,  $P < 0.01$ );血清 ox-LDL 和 AIP 水平存在相关关系( $r = 0.655$ ,  $P < 0.01$ )。见图 1、图 2 和图 3。

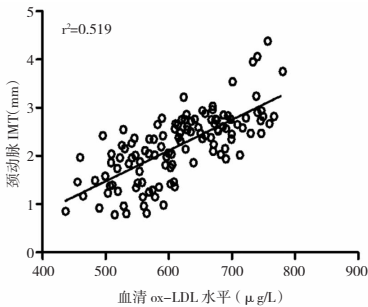


图 1 急性脑梗死患者颈动脉 IMT 与血清 ox-LDL 水平的 Pearson 相关性分析

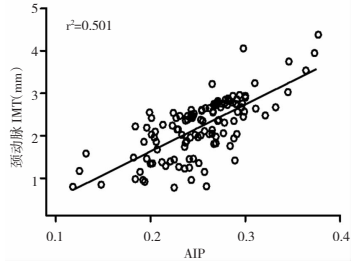


图 2 急性脑梗死患者颈动脉 IMT 与血清 AIP 水平的 Pearson 相关性分析

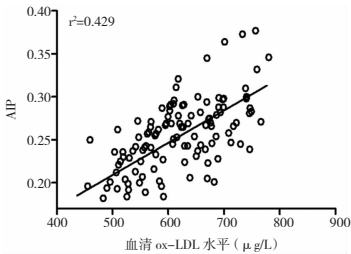


图 3 急性脑梗死患者血清 ox-LDL 与 AIP 水平的 Pearson 相关性分析

3 讨论

动脉粥样硬化(AS)是缺血性脑卒中发生的重要病理生理基础,脂质代谢紊乱与氧化应激反应贯穿于 AS 发生、发展始终,两者之间具有协同作用<sup>[5]</sup>。机体在各种有害因素的作用下,血管内皮受损,血浆中 LDL-C 进入血管内皮下,同时,体内氧化-抗氧化系统已被打破,大量氧自由基释放可促使 LDL-C 进一步被修饰成 ox-LDL,导致内膜中层平滑肌增厚和动脉粥样斑块形成<sup>[6]</sup>。另外,斑块中 ox-LDL 水平高低与动脉硬化斑块稳定性成正相关<sup>[7,8]</sup>,本研究发现,急性脑梗死组斑块检出率高于正常对照组,且以易损斑块患者为主。提示易损斑块与急性脑梗死发生密切相关。

当缺血性卒中发生后,ox-LDL 通过调控 T 细胞凋亡及 Th17 细胞增殖,刺激 NF- $\kappa$ B 等多种炎症因子,加速脑梗死后氧化应激反应<sup>[9-11]</sup>。颈动脉内膜中层厚度(intima media thickness, IMT)是评估急性脑血管事件风险的独立预测指标。有研究显示<sup>[12,13]</sup>,随着 IMT 逐渐增厚,脑卒中风险明显增加,氧化应激能促进 IMT 增厚,对卒中风险预测具有重要价值。本项研究发现,ACI 患者 ox-LDL 水平明显高于正常对照组;颈部血管超声检测结果发现,IMT 增厚组和 CAS 组 ox-LDL 水平明显高于颈动脉正常组。pearson 分析结果示 ox-LDL 与 IMT 有明显正相

关性。该结果提示血清 ox-LDL 水平与颈动脉粥样硬化进展成正相关,可在一定程度上反映动脉病变程度。与国外文献报道结果一致<sup>[14]</sup>。

有研究表明,小而密低密度脂蛋白 (small dense low density lipoprotein, sdLDL-C) 更易进入血管内皮,且更易被氧化修饰,具有极强的致动脉粥样硬化作用,可使缺血性脑卒中发生增加 3 ~ 5 倍<sup>[15]</sup>。国内外研究显示<sup>[16]</sup>, LDL-C 颗粒大小可作为预测缺血性心脑血管病危险性的最佳指标。但它测量方法复杂,成本高,不易在临床中推广,而 log [TG/HDL-C] 可作为衡量 LDL 颗粒大小的间接指标,并将该指标定义为血浆促动脉硬化指数 (AIP), AIP 值越高, LDL-C 颗粒直径越小,与动脉粥样硬化的程度及脑梗死发生、进展密切相关<sup>[1,17,18]</sup>。本研究同样发现, ACI 组 AIP 值明显高于正常对照组, pearson 分析结果显示 AIP 与 IMT 增厚及 CAS 形成具有良好的相关性。本次研究通过 pearson 分析显示, ox-LDL 与 AIP 之间有显著正相关性,故两者在动脉硬化形成过程中存在协同作用。有研究表明,机体在氧化应激作用下促进肝脏 RBP4 表达增加,后者是合成 sdLDL 重要媒介,从而 ox-LDL 形成增加<sup>[12]</sup>。

综上所述,血浆中高比例 sdLDL 在动脉硬化过程中起关键作用, AIP 可作为反应 LDL-C 直径大小的间接指标,与氧化应激指标 ox-LDL 水平可在一定程度上反映急性缺血性脑卒中患者颈动脉硬化的程度。临床上联合监测 ox-LDL 与 AIP 水平有助于判断急性脑梗死患者病情与预后,同时可指导患者进行积极有效的降脂、抗氧化干预,减少缺血性脑卒中复发。

## 参 考 文 献

- [1] Dobiasova M, Frdlich J. The plasma parameter log [TG/HDL-C] as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apolipoprotein-depleted plasma (FER HDL). *Clin Biochem*, 2001, 34(7): 583-584.
- [2] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 146-153.
- [3] 华扬. 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学. 北京: 科学出版社, 2002, 179.
- [4] 华扬, 惠品晶, 邢瑛琦. 中国脑卒中血管超声检查指导规范. *中华医学超声杂志*, 2015, 12(8): 599-610.
- [5] 郭自清, 周颖, 舒孔亮, 等. 丁苯酞软胶囊对急性脑梗死患者氧化损伤及抗氧化能力的影响. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(1): 27-29.
- [6] Yang SH, Li YT, Du DY. Oxidized low-density lipoprotein-induced CD147 expression and its inhibition by high-density lipoprotein on platelets in vitro. *Thromb Res*, 2013, 132(6): 702-711.
- [7] Itabe H. Oxidative modification of LDL: its pathological role in atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2009, 37(1): 4-11.
- [8] Yang H, Mohamed AS, Zhou SH, et al. Oxidized low density lipoprotein, stem cell, and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 85.
- [9] Yu W, Ying H, Tong F, et al. Protective effect of the silk-worm protein 30Kc6 on human vascular endothelial cells damaged by oxidized low density lipoprotein (OX-LDL). *PLoS One*, 2013, 8(6): e68746.
- [10] Li Q, Wang Y, Li H, et al. Ox-LDL influences peripheral Th17/Treg balance by modulating Treg apoptosis and Th17 proliferation in atherosclerotic cerebral infarction. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(6): 1849-1862.
- [11] Makela KM, Traylor M, Oksala N, et al. Association of the novel single-nucleotide polymorphism which increases oxidized low-density lipoprotein levels with cerebro disease events. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 214-217.
- [12] Wu J, Shi YH, Niu DM, et al. Association among retinol-binding protein 4, small dense LDL cholesterol and oxidized LDL levels in dyslipidemia subjects. *Clin Biochem*, 2012, 45(9): 619-622.
- [13] Kougialis S, Skopeltis E, Gialernios T, et al. Atorvastatin therapy is associated with improvement of oxidized low-density lipoprotein cholesterol levels, which correlates with the degree of stenosis in patients with carotid atherosclerosis with and without prior angioplasty. *Int Angiol*, 2010, 29(4): 338-347.
- [14] Klima L, Kawecka-Jaszcz K, Stolarz-Skrzypek K, et al. Structure and function of large arteries in hypertension in relation to oxidative stress markers. *Kardiol Pol*, 2013, 71(9): 917-923.
- [15] Huang Y, Hu Y, Mai W, et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease. *Dis Markers*, 2011, 31(5): 295-301.
- [16] Dobiasova M, Frohlich J, Sedova M, et al. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *J Lipid Res*, 2011, 52(3): 2122.
- [17] Urata J, Ikeeda S, Koga S, et al. Negatively charged low-density lipoprotein is associated with atherogenic risk in hypertensive patients. *Heart Vessels*, 2012, 27(3): 235-242.
- [18] Onyedum CC, Young EE, Iroezindu MO, et al. Atherogenic index of plasma in highly active antiretroviral therapy-naïve patients with human immunodeficiency virus infection in Southeast Nigeria. *India J Endocrinol Metab*, 2014, 18(5): 631-636.