

## 急性脑梗死患者血清视黄醇结合蛋白水平 与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究

徐东升, 韩利坤, 胡玲玲

南通大学第三附属医院/无锡市第三人民医院神经内科, 江苏省无锡市 214041

**摘要:**目的 探讨急性脑梗死(ACI)患者颈动脉粥样硬化性斑块与视黄醇结合蛋白(RBP)含量的关系。方法 选取96例ACI患者(ACI组)和95例正常对照者(对照组),检测血清RBP水平;同时检测ACI组和对照组患者血清尿酸(UA)和血浆D-二聚体(DD)、纤维蛋白原(FIB)水平。对于ACI患者结合其颈动脉超声检查结果,分为无斑块组(41例)、颈动脉稳定斑块组(28例)和颈动脉不稳定斑块组(27例);比较各组血清RBP水平。结果 ACI组血清RBP水平显著高于正常对照组( $P < 0.05$ )。在ACI患者中,颈动脉稳定斑块组和不稳定斑块组的血清RBP水平较无斑块组明显升高(均 $P < 0.05$ );颈动脉不稳定斑块组血清RBP水平显著高于稳定斑块组( $P < 0.05$ )。线性相关分析表明,RBP水平和UA、DD和FIB水平无明显相关性( $r = 0.192$ ,  $r = 0.088$ ,  $r = 0.096$ , 均 $P > 0.05$ )。Logistic回归分析结果显示,RBP是发生颈动脉粥样斑块的危险因素( $OR = 2.769$ , 95%  $CI$  0.007 - 0.722)。结论 血清RBP可能是动脉硬化形成的一个重要标志物,并且可能与ACI患者动脉粥样硬化斑块的稳定性密切相关。

**关键词:**急性脑梗死;颈动脉斑块;视黄醇结合蛋白;经颅多普勒超声

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.02.003

## Association between serum level of retinol-binding protein and carotid atherosclerotic plaque in patients with acute cerebral infarction

XU Dong-Sheng, Han Li-Kun, Hu Ling-Ling. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Nantong University, the Third People's Hospital of Wuxi city, Wuxi, Jiangsu 214041, China

Corresponding author: XU Dong-Sheng, E-mail: 2115505905@qq.com

**Abstract: Objective** To investigate the association between the serum level of retinol-binding protein (RBP) and carotid atherosclerotic plaque in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 96 ACI patients (ACI group) and 95 normal controls (control group) were enrolled and the serum level of RBP was measured. The levels of serum uric acid (UA), plasma D-dimer (DD), and fibrinogen (FIB) were also measured. According to the results of carotid artery ultrasound, the ACI patients were further divided into non-plaque subgroup (41 patients), stable carotid plaque subgroup (28 patients), and unstable carotid plaque subgroup (27 patients), and the serum level of RBP was compared between the three groups. **Results** The ACI group had a significantly higher serum level of RBP than the control group ( $P < 0.05$ ). In the ACI group, the stable and unstable carotid plaque subgroups had a significant increase in the serum level of RBP compared with the non-plaque subgroup (both  $P < 0.05$ ), and the unstable carotid plaque subgroup had a significantly higher serum level of RBP than the stable carotid plaque subgroup ( $P < 0.05$ ). The linear correlation analysis showed that RBP level was not significantly correlated with the levels of UA, DD, and FIB ( $r = 0.192$ ,  $0.088$ , and  $0.096$ , all  $P > 0.05$ ). The logistic regression analysis showed that RBP was a risk factor for the development of carotid atherosclerotic plaque (odds ratio = 2.769, 95% confidence interval 0.007 - 0.722). **Conclusions** Serum RBP may be an important marker for atherosclerosis and might be closely associated with the stability of atherosclerotic plaques in patients with ACI.

**Key words:** acute cerebral infarction; carotid artery plaque; retinol-binding protein; transcranial Doppler

收稿日期:2016-09-01;修回日期:2017-04-05

作者简介:徐东升(1975-),男,主治医师,硕士,主要从事脑血管病的基础、临床的研究。E-mail:2115505905@qq.com。

近年来,随着人们在工作、生活方式与饮食结构等方面发生变化,急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)的发病率有明显上升趋势。脑梗死在急性期,有部分患者,在短期内可出现神经功能恶化,最终导致患者发生严重残疾,甚至死亡,明显增加了 ACI 患者家庭以及社会的负担,是严重威胁我国广大中老年居民的健康和生命的神经系统常见的疾病之一<sup>[1-3]</sup>。ACI 是多个致病因素参与、较为复杂且漫长的病理过程,而动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)又是本疾病非常重要的病理基础之一<sup>[4]</sup>。视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)是肝细胞分泌的一种起转运作用的蛋白,其主要作用是转运视黄醇结合蛋白等物质。有研究发现,RBP 具有促进胰岛素抵抗、加重脂质和尿酸代谢障碍、参与炎症反应等作用<sup>[5]</sup>,其参与了 AS 的发生及发展,并可导致动脉粥样斑块发生破裂。本研究对 ACI 患者予双侧颈动脉彩色多普勒超声检查,并测定患者血浆 RBP 的水平,探讨血浆 RBP 水平能否成为预测 ACI 患者颈动脉的不稳定性斑块的血液标志物,为 ACI 的防治工作提供新靶点。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

入选 2015 年 4 月~2016 年 8 月在本院住院治疗的 ACI 患者共 96 例,其中男性 47 例,女性 49 例;年龄为 52~87 岁,平均年龄为(67.46±8.17)岁;所有病例均符合全国第四届脑血管病学术会议制定的脑梗死的诊断标准<sup>[6]</sup>,并行头颅 MRI 或 CT 检查确诊。

纳入标准:所有病例均为发病 3 d 内入院;有详细的病史资料。

排除标准:颅内出血;瘤卒中;脑栓塞;多发性硬化等。

对照组 95 例,为本院同期体检的患者,其中男性 48 例,女性 47 例;年龄为 50~89 岁,平均年龄为(70.11±9.81)岁。

### 1.2 研究方法

1.2.1 颈动脉彩色多普勒超声检测 入选患者均接受双侧颈动脉彩色多普勒超声检查,由本院一名超声科医师单独操作,使用飞利浦公司产的 HD11 型彩色多普勒超声显像仪,探头频率是 7.5 Hz。测定颈动脉内-中膜的厚度(IMT),IMT 定义为管腔内膜的交界面到管腔中膜和外膜交界面之间垂直的距离,若 IMT<1.0 mm 则为正常;而

IMT 1.0~1.5 mm 定义为内膜增厚;局部隆起增厚并向管腔内形成突起,IMT≥1.5 mm 称为内膜斑块形成<sup>[7]</sup>。根据斑块的大小、所在位置、形态与斑块回声特点等,可将斑块分为:①均质、低回声、脂质型的软斑块;②均质、等回声、纤维型的斑块;③均质、强回声或者伴有声影、钙化型的硬斑块;④不均质回声、溃疡型的斑块。斑块若回声不均,即内含有两种以上且回声强度不同的斑块,称混合斑块。钙化型硬斑块与纤维型斑块均属于稳定斑块,而混合斑块与脂质型斑块、溃疡型斑块则属于不稳定斑块<sup>[8]</sup>。

1.2.2 实验室检查 所有受试患者均于入院次日晨起空腹抽取肘前静脉血约 5 ml,使用日立 7600 牌全自动生化分析仪,采用免疫透射比浊法,检测血清 RBP 的含量;酶比色法测定尿酸(UA)。使用日本产的 sysmexCA8000 牌血凝仪,予 CLAUSS 凝固法检测血浆 D-二聚体(DD)和纤维蛋白原(FIB)含量。试剂购自上海北加生化试剂有限公司,并严格按照试剂盒说明书进行操作。

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS 19.0 统计软件进行实验数据分析,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较使用 *t* 检验;计数资料比较使用  $\chi^2$  检验。多组间比较使用单因素方差分析,两两比较使用 LSD-*t* 检验;两变量间关系使用直线相关分析。对 ACI 的危险因素分析使用 Logistic 回归分析,若  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

ACI 组与对照组在年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压和糖尿病等方面比较,差异无统计学意义(均  $P>0.05$ ),具有可比性。和对照组比较,ACI 组的血清 RBP、UA 和血浆 DD、FIB 有明显增高,差异具有统计学意义(均  $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.2 ACI 各组间血清 RBP 水平比较

稳定斑块组血清 RBP 水平要高于无斑块组血清 RBP 水平,而不稳定斑块组血清 RBP 水平高于稳定斑块组及无斑块组血清 RBP 水平,差异具有统计学意义(均  $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 ACI 组患者 RBP 和 UA、DD、FIB 的之间直线相关性分析

由直线相关分析所显示,ACI 组患者的 RBP 水平和 UA、DD、FIB 等水平之间未见有明显相关性

(均  $P > 0.05$ )。见表 3。

表 1 ACI 组与对照组一般临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s$ ;  $n(\%)$ ]

项目	对照组 ( $n = 95$ )	ACI 组 ( $n = 96$ )	$\chi^2$ 或 $t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	70.11 $\pm$ 9.81	67.46 $\pm$ 8.17	2.931	0.089
性别(男/女)	48/47	47/49	0.047	0.828
吸烟	16(16.8)	21(21.9)	0.774	0.379
饮酒	11(11.6)	17(17.8)	1.434	0.231
高血压]	74(77.9)	81(84.4)	1.311	0.252
糖尿病	25(26.3)	31(32.3)	0.823	0.364
UA( $\mu\text{mol/L}$ )	253.71 $\pm$ 63.77	326.41 $\pm$ 87.74	4.023	0.046
DD( $\text{mg/L}$ )	0.45 $\pm$ 0.15	0.55 $\pm$ 0.42	21.291	0.000
FIB( $\text{g/L}$ )	2.67 $\pm$ 0.49	3.04 $\pm$ 0.69	7.029	0.009
RBP( $\text{mg/L}$ )	31.01 $\pm$ 3.62	55.36 $\pm$ 14.36	74.280	0.000

表 2 ACI 各组血清 RBP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数( $n$ )	RBP( $\text{mg/L}$ )
无斑块组	41	44.04 $\pm$ 3.63
稳定斑块组	28	55.18 $\pm$ 4.61 <sup>a</sup>
不稳定斑块	27	72.74 $\pm$ 13.98 <sup>ab</sup>
$F$		100.826
$P$		0.000

注:a 为与无斑块组比较,  $P < 0.05$ ; b 为与稳定斑块组比较,  $P < 0.05$ 。

表 3 ACI 组 RBP 和 UA、DD、FIB 的相关性分析

检测项目	UA	DD	FIB
相关系数( $r$ )	0.130	0.046	0.190
$P$ 值	0.208	0.658	0.064

2.4 血清 RBP 水平与发生颈动脉粥样斑块的关系

ACI 中无斑块组与斑块组的单因素分析,血清 RBP 水平分别为 (44.04  $\pm$  3.63)  $\text{mg/L}$  和 (62.91  $\pm$  13.23)  $\text{mg/L}$ , 斑块组血清 RBP 水平有明显升高,差异具有统计学意义 ( $t = 33.986$ ,  $P < 0.05$ )。分别以是否存在 ACI 与颈动脉粥样斑块为因变量,血清 RBP 水平、年龄等作为自变量,采用 Logistic 回归分析,发现血清 RBP 与发生颈动脉粥样斑块关系密切,是发生颈动脉粥样斑块的危险因素 ( $OR = 2.769$ , 95%  $CI$  0.007 - 0.722)。

3 讨论

ACI 是在多种致病因素共同作用的一种急性缺血性脑血管病。AS 是最重要的病因之一,也是 ACI 发生发展的重要发病机制之一。而 AS 是一个非常复杂而漫长的病理过程,是动脉内皮细胞受到损害后,激发机体介导的多种致病因素,协同参与的慢性血管炎症反应。AS 最早期改变是血管内皮

受损,由于内皮细胞的功能失调或功能损伤,使得内皮细胞抗凝能力明显下降,并释放大量的炎症介质,导致血管内发生明显而持久的炎症反应,进一步形成粥样硬化斑块。而颈动脉是 AS 发生最常见的部位之一,即颈动脉粥样硬化为全身性 AS 的局部表现之一,它与脑梗死发生关系密切。有研究表明,作为颅内动脉的重要血管,颈动脉粥样硬化是 ACI 的重要发病机制之一,也是 ACI 复发的重要的危险因素之一。如果上述损害因素持续存在,使动脉 IMT 厚度将持续增加,内膜不断发生损伤,形成动脉斑块,并突入动脉管腔。动脉斑块逐渐增大,引起血管管腔明显狭窄,并最终阻塞动脉管腔;或斑块出现破裂,斑块发生脱落,栓塞于远端动脉;斑块发生破裂,并形成血栓,或引起斑块脱落,发生动脉阻塞,导致 ACI<sup>[9]</sup>。此外,高血压、糖尿病、高脂血症等均是发生 ACI 重要的危险因素<sup>[10-11]</sup>,它们也是颈动脉粥样硬化发生的重要因素,这与本研究中一般资料的部分研究结果较为一致。

近年来有研究发现,RBP 水平升高可能与动脉发生粥样硬化,并且和动脉粥样硬化发展息息相关,有学者认为 RBP 是动脉粥样斑块形成的一个独立危险因素<sup>[12]</sup>,它可通过如下的一些机制诱导动脉粥样硬化发生、发展:①参与胰岛素抵抗。RBP 主要通过抑制磷脂酰肌醇激酶 (PI3Ks) 活性,明显干扰胰岛素受体 IRS1-Ras-MAPK 的信号传导通路等,即 RBP 参与了胰岛素抵抗的过程。RBP 还可使 MAPK 信号通路发生激活,导致高胰岛素血症发生,刺激血管平滑肌的发生增殖<sup>[13]</sup>。②加重脂质代谢紊乱。有研究表明 RBP 可能通过调节肝脏内的甘油三酯、VLDL 的合成和释放,诱导胰岛素抵抗,RBP 还可影响体内脂肪酸的代谢,导致脂肪酸代谢发生失调,进而促进胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>。③参与炎症反应。有学者发现,体内 RBP 若发生升高,可促进血管发生氧化应激反应,诱导炎症因子生成增加,加重血管的炎性损伤,并导致体内代谢功能紊乱,不断促进动脉硬化发生发展<sup>[15]</sup>。因此,血清 RBP 和动脉硬化密切相关,可作为颈动脉患者发生 ACI 等并发症的预测指标之一。本实验因入组的病例检测项目有限,未列入血脂分析、CRP 等监测项目,故无法深入分析这些生化指标与 RBP 内在联系,有待今后的实验进一步完善。

观察本实验结果,不难发现,与对照组相比,ACI 患者组血清的 RBP 水平有明显升高,可以推测

血浆 RBP 水平可能是预测 ACI 的一个有用的生化标志物。而和颈动脉无斑块组相比,颈动脉稳定斑块组和颈动脉不稳定斑块组的血清 RBP 水平均有明显升高,并且以颈动脉不稳定斑块组升高最为显著,因而可以推测血液循环中 RBP 含量水平与颈部动脉及颅内动脉粥样硬化的发生、发展以及动脉斑块出现、破裂有关,而且能在一定程度上反应动脉局部发生病变的严重程度。此外,RBP 水平和 UA、DD 和 FIB 等并无明显相关性,单因素分析显示斑块组血清 RBP 水平有明显升高,结合 Logistic 回归分析结果,推测 RBP 可能是 ACI 发生颈动脉粥样斑块的一个独立危险因素。据此,本文的研究结果提示,血浆 RBP 水平很可能是一个预测颈动脉内形成不稳定斑块的可靠生物学指标。

本研究也存在一些不足之处:本实验各组的病例的样本量相对较小,今后还需大样本、多中心的联合实验,以便能更权威地分析 RBP 水平与 ACI 患者颈动脉粥样斑块之间的关系,进而得出更令人信服的实验结论。

综上所述,RBP 可能参与了 ACI 和颈动脉粥样硬化的发生和发展,并且在一定程度上能反映 ACI 患者的颈动脉发生粥样硬化的程度。从本研究结果来看,血清检测 RBP 水平很可能是一个预测颈动脉不稳定斑块的很有价值的生物学指标,在临床上可以用来帮助判断颈动脉斑块的稳定性,在早期能够发现颈动脉内易于发生破损的斑块,以便早期能采取积极、强有力的临床干预手段,从而明显降低 ACI 的发生率,为临床对 ACI 的严峻的防治工作提供更准确、合理的理论依据。

### 参 考 文 献

- [1] Shimoyama T, Kimura K, Uemura J, et al. Elevated glucose level adversely affects infarct volume growth and neurological deterioration in non-diabetic stroke patients, but not diabetic stroke patients[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(3): 402-410.
- [2] Kwon HM, Lee YS, Bae HJ, et al. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 871-873.
- [3] Llombart V, Dominguez C, Bustamante A, et al. Fluorescent molecular peroxidation products: a prognostic biomarker of early neurologic deterioration after thrombolysis[J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 432-437.
- [4] Yao Q, Zhang C, Zhang X, et al. Synergistic effect of ALOX5AP polymorphisms and cigarette smoking on the risk of atherosclerotic cerebral infarction in a Northern Han Chinese population[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(6): 975-979.
- [5] Comucci EB, Vasques AC, Geloneze B, et al. Serum levels of retinol binding protein 4 in women with different levels of adiposity and glucose tolerance[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58(7): 709-714.
- [6] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379.
- [7] Polak JF, Szklo M, O'Leary DH, et al. Associations of Coronary Heart Disease with Common Carotid Artery Near and Far Wall Intima-Media Thickness: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(9): 1114-1121.
- [8] Howard DP, Van Lammeren GW, Rothwell PM, et al. Symptomatic carotid atherosclerotic disease: correlations between plaque composition and ipsilateral stroke risk[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 182-189.
- [9] Biscetti F, Straface G, Bertoletti G, et al. Identification of a potential proinflammatory genetic profile influencing carotid plaque vulnerability[J]. *J Vas Surg*, 2015, 61(2): 374-381.
- [10] Jiang S, Liu R, Han B. Relevance analysis of health behaviors and influencing factors for detection rate of carotid atherosclerotic plaque[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2014, 94(23): 1785-1787.
- [11] 钟怡, 许宏伟. 脑梗死患者颈动脉内膜中层增厚的影响因素分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(2): 102-105.
- [12] Mohapatra J, Sharma M, Acharya A, et al. Retinol-binding protein 4: a possible role in cardiovascular complications[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(8): 1939-1948.
- [13] Li F, Xia K, Sheikh SA, et al. Involvement of RBP4 in hyperinsulinism-induced vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *Endocrine*, 2015, 48(2): 472-482.
- [14] Yamaaki N, Yagi K, Kobayashi J, et al. Impact of serum retinol binding protein 4 levels on regulation of remnant-like particles triglyceride in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 143515.
- [15] Liu Y, Wang D, Li D, et al. Associations of retinol-binding protein 4 with oxidative stress, inflammatory markers, and metabolic syndrome in a middle-aged and elderly Chinese population[J]. *DiabetolMetab Syndr*, 2014, 6(1): 25.