

缺血性脑卒中患者糖化血红蛋白与血浆致动脉粥样硬化指数的相关性研究

李蒙蒙^{1,2}, 朱明肃^{1,2}, 李红闪², 王欢², 张唯², 王佩²

1. 承德医学院, 河北省承德市 067000

2. 保定市第一中心医院神经内科, 河北省保定市 071000

摘要: **目的** 探讨缺血性脑卒中患者糖化血红蛋白(HbA1c)与血浆致动脉粥样硬化指数(AIP)的关系。 **方法** 选择2017年1月至2017年6月河北省保定市第一中心医院神经内科收治的缺血性脑卒中患者117例,选择同期在本院体检健康者48例为对照组,采用高压液相方法检测两组研究对象血中HbA1c水平,并计算AIP(等于甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值的对数)。 **结果** 缺血性脑卒中组吸烟史(55.6% vs. 35.7%, $P=0.027$)、高血压病史(76.9% vs. 42.8%, $P=0.000$)、甘油三酯(1.58 ± 0.96 vs. 1.19 ± 0.87 , $P=0.028$)、基线收缩压(151.62 ± 21.55 vs. 134.12 ± 16.97 , $P=0.000$)、基线舒张压(91.58 ± 14.16 vs. 82.00 ± 12.71 , $P=0.000$)、HbA1c(6.8 ± 1.8 vs. 5.5 ± 0.6 , $P=0.001$)、AIP(0.05 ± 0.26 vs. -0.06 ± 0.24 , $P=0.015$)均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。缺血性脑卒中组HbA1c与AIP呈正相关($r=0.276$, $P=0.003$)。 **结论** 缺血性脑卒中患者HbA1c与AIP正相关,因此定期检测HbA1c和AIP,积极控制血糖和血脂,对于预防缺血性脑卒中会起到一定的作用。

关键词: 缺血性脑卒中;糖化血红蛋白;血浆致动脉粥样硬化指数

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.016

Correlation between glycosylated hemoglobin and atherogenic index of plasma in patients with ischemic stroke

Li Meng-Meng, Zhu Ming-Su, Li Hong-Shan, Wang Huan, Zhang Wei, Wang Pei. Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China

Corresponding author: Wang Pei, E-mail: w_z_h_01@163.com

Abstract: Objective To investigate the correlation between glycosylated hemoglobin (HbA1c) and atherogenic index of plasma (AIP) in patients with ischemic stroke. **Methods** A total of 117 patients with ischemic stroke who were admitted to Department of Neurology in Baoding NO.1 Central Hospital from January to June, 2017 were enrolled as ischemic stroke group, and 48 healthy individuals who underwent physical examination in this hospital during the same period of time were enrolled as control group. High-pressure liquid chromatography was used to measure the level of HbA1c in blood, and AIP (equal to the logarithm of the ratio of triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol) was calculated. **Results** Compared with the control group, the ischemic stroke group had a significantly higher proportion of patients with a smoking history (55.6% vs 35.7%, $P=0.027$) or a medical history of hypertension (76.9% vs 42.8%, $P=0.000$), as well as significantly higher triglyceride (1.58 ± 0.96 vs 1.19 ± 0.87 , $P=0.028$), baseline systolic blood pressure (151.62 ± 21.55 vs 134.12 ± 16.97 , $P=0.000$), baseline diastolic blood pressure (91.58 ± 14.16 vs 82.00 ± 12.71 , $P=0.000$), HbA1c (6.8 ± 1.8 vs 5.5 ± 0.6 , $P=0.001$), and AIP (0.05 ± 0.26 vs -0.06 ± 0.24 , $P=0.015$). HbA1c was positively correlated with AIP in the ischemic stroke group ($r=0.276$, $P=0.003$). **Conclusions** HbA1c is positively correlated with AIP in patients with ischemic stroke. Therefore, regular measurement of HbA1c and AIP and active control of blood

收稿日期:2018-09-28;修回日期:2019-01-20

作者简介:李蒙蒙(1991-),女,硕士,主要从事脑血管病临床与基础研究。

通信作者:王佩(1971-),女,博士,主要从事脑血管病、癫痫、脑炎等研究。E-mail:w_z_h_01@163.com。

glucose and blood lipids may help to prevent ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke; glycosylated hemoglobin; atherogenic index of plasma

众所周知,血糖、血脂异常可导致动脉粥样硬化,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是缺血性脑卒中重要的病理基础。糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)是反映近期血糖控制水平的良好指标。诸多研究表明,糖化血红蛋白升高是心脑血管疾病的独立危险因素。Dobiasova 等^[1]于 2001 年提出了血浆致动脉粥样硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)的概念,将其定义为甘油三酯(triglycerides, TG)与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)比值的对数,是评估动脉粥样硬化的新指标。然而,关于缺血性脑卒中患者的糖化血红蛋白(HbA1c)与血浆致动脉粥样硬化指数(AIP)的相关性研究尚少,故本文旨在探讨缺血性脑卒中患者 HbA1c 与 AIP 的相关性,以期临床提供可靠依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2017 年 6 月河北省保定市第一中心医院神经内科收治的 117 例缺血性脑卒中患者为研究对象,其中男性 73 例,女性 44 例;年龄 43 ~ 79 岁,平均年龄(60.9 ± 10.3)岁;病程 4 ~ 71 h,平均病程(36.4 ± 11.9)h。选取同期于我院体检健康者共 48 例为对照组,其中男性 29 例,女性 19 例;年龄 40 ~ 76 岁,平均年龄(58.9 ± 9.7)岁。两组患者一般资料比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:缺血性脑卒中组所有入组患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》制定的缺血性脑卒中诊断标准^[2]:①首次发病或既往脑梗死病史未遗留明显后遗症者;②发病时间 ≤ 72 h;③头部 CT 和(或)MRI 证实存在此次发病责任病灶。

排除标准:①合并脑出血的缺血性脑卒中者;②合并急性或慢性感染性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病者;③合并胆道系统感染或胆系结石等;④合并心肺功能不全,肝肾功能异常的患者;⑤临床资料不完整者。

1.2 研究方法

1.2.1 标本收集 收集入组研究对象的检查及

检验结果:性别、年龄、高血压、糖尿病、基线收缩压、基线舒张压、吸烟、饮酒;实验室指标包括糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、AIP 等。

1.2.2 既往病史及个人史评价标准 吸烟史定义目前吸烟或既往有吸烟史;饮酒史定义为每日饮酒量 > 20 g;原发性高血压定义为既往有高血压史或未使用降压药物的情况下收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg;糖尿病定义既往有糖尿病史或入院检查空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或糖尿病症状加随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或糖耐量试验(OGTT) 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

1.2.3 血清学指标检测 所有入选患者于入院次日清晨抽取空腹静脉血 3 ml,高速离心机离心 10 min (3000 r/min,离心半径 7 cm),采用日本日立系列 7600 全自动生化分析仪测定甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等指标;AIP = \log TG/HDL-C;HbA1c 检测采用高压液相方法,检测仪器为日本希森美康(Sysmex)全自动 HbA1c 分析仪及配套试剂,其参考值为 4% ~ 6.1%。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计分析,计数资料用百分数(%)表示,两两比较采用卡方检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验;相关性分析用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 缺血性脑卒中组与对照组一般资料比较

缺血性脑卒中组与对照组在糖尿病病史、饮酒构成比方面无显著差异($P > 0.05$);缺血性脑卒中组吸烟、高血压患者构成比显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在实验室指标方面,缺血性脑卒中组与对照组在总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇水平等方面无显著差异($P > 0.05$);缺血性脑卒中组中 AIP、甘油三酯、糖化血红蛋白、基线血压水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表1 缺血性脑卒中组与对照组一般资料及实验室指标的比较 [$n(\%)$; $\bar{x} \pm s$]

指标	缺血性脑卒中组($n=117$)	对照组($n=48$)	t/χ^2	P
年龄	60.9 \pm 10.3	58.9 \pm 9.7	1.17	0.255
男性	73 (62.4)	29 (60.4)	0.054	0.812
吸烟	65 (55.6)	15 (35.7)	4.867	0.027
饮酒	47 (44.4)	18 (37.5)	0.102	0.750
高血压	90 (76.9)	18 (42.8)	16.462	0.000
糖尿病	31 (26.5)	8 (19.0)	0.926	0.336
基线收缩压 (mmHg)	151.62 \pm 21.55	134.12 \pm 16.97	5.318	0.000
基线舒张压 (mmHg)	91.58 \pm 14.16	82.00 \pm 12.71	4.063	0.000
甘油三酯 (mmol/L)	1.58 \pm 0.96	1.19 \pm 0.87	1.072	0.028
总胆固醇 (mmol/L)	4.80 \pm 1.06	4.56 \pm 0.98	1.307	0.193
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.24 \pm 0.31	1.34 \pm 0.28	-1.092	0.059
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.76 \pm 0.81	2.50 \pm 0.79	1.765	0.079
糖化血红蛋白 (%)	6.8 \pm 1.8	5.5 \pm 0.6	3.282	0.001
AIP	0.05 \pm 0.26	-0.06 \pm 0.24	2.460	0.015

2.2 缺血性脑卒中组 AIP 水平与糖化血红蛋白的相关性

将缺血性脑卒中组患者 HbA1c 和 AIP 水平经 Pearson 相关分析,得出 $r=0.276$, $P=0.003$,提示二者呈正相关。

3 讨论

有调查报告^[3]显示,脑卒中目前是我国首位致死性疾病,分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中,而缺血性脑卒中的发病率高于出血性脑卒中,占脑卒中中的 60%~70%,并以其高发病率、高致残率、高死亡率危害着人们的健康。近些年,缺血性脑卒中患病率呈明显上升趋势^[4]。因此,缺血性脑卒中的相关研究仍然是十分必要的。动脉粥样硬化是缺血性脑卒中患者的重要病理基础,其主要是在大、中动脉内膜出现脂质沉积,伴内膜下巨噬细胞、平滑肌细胞增殖形成粥样斑块,使动脉壁增厚变硬,导致管腔狭窄或血栓形成等^[5]。而血糖和血脂异常可加速缺血性脑卒中患者动脉粥样硬化的发展,进而影响缺血性脑血管事件的发生、发展。

本研究中缺血性脑卒中组 HbA1c 水平明显高于对照组,支持已有定论的血糖控制欠佳是脑血管病患者发病的危险因素的观点。HbA1c 是指葡萄糖或其他糖与血红蛋白组分的氨基发生缓慢而不可逆的非酶促反应的产物,不受每天血浆葡萄糖浓度大小波动而变化,也不受运动或食物的影响,可反映近 2~3 个月的血糖平均水平,在临床中是反映患者血糖控制水平的较好临床指标。高血糖可能导致动脉粥样硬化的机制有:首先,高血糖状态可通过促进细胞内自由基的产生,使超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)和过氧化氢(H_2O_2)产生增加,诱发多聚山梨醇途径,使还原压

力增加、直接清除内皮一氧化氮、破坏天然的抗氧化屏障等多种途径促进动脉粥样硬化的发生、发展^[6]。其次, HbA1c 的部分终末产物叫做糖基化终末产物 (advanced glycation end-products, AGE)^[7]。越来越多的研究证实, AGE 主要通过受体途径及非受体途径来促进易损斑块的形成及恶性演进^[8]。因此, HbA1c 升高时患者发生动脉粥样硬化的危险性增加。此外, HbA1c 水平升高可通过减弱红细胞变形能力,增加纤维蛋白,增加血液黏度及影响氧气和血红蛋白的解离等方式导致脑组织缺氧。Lattanzi 等^[9]发现,对于合并糖尿病的急性缺血性脑卒中患者,高于推荐目标的 HbA1c 值不利于缺血性脑卒中患者 3 个月的预后。

血脂代谢紊乱是缺血性脑卒中患者发病的又一危险因素。本研究中缺血性脑卒中组甘油三酯水平明显高于对照组,说明缺血性脑卒中患者确实存在血脂代谢紊乱。血脂包含 TG、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、HDL-C 等。目前已有多种血脂相关评估动脉粥样硬化风险的指标,如动脉硬化指数 = (TC-HDL-C)/HDL-C; 冠心病指数 = LDL-C/HDL-C; 血脂综合指数 = TC \times LDL-C \times TG/HDL; AIP = \log (TG/HDL-C) 等^[10]。其中 AIP 作为预测动脉粥样硬化的新指标,优于其他传统血脂参数^[11],可直接反映受试者动脉粥样硬化发生的危险性,综合评价血管保护性脂蛋白和损伤性脂蛋白在动脉损伤中的作用。AIP 的增加表明 LDL 颗粒直径减小,后者更容易被氧化,促进泡沫细胞的形成,进而加速动脉粥样硬化的发生、发展^[12]。代谢综合征是血糖和血脂等生化代谢异常的综合

征,亦是动脉硬化的危险因素。AIP 升高还与代谢综合征相互促进^[13],间接促进动脉硬化的发生。有研究表明,2 型糖尿病患者体内 HDL-C 由于受到高血糖的影响,其抗氧化活性降低,进而增加了氧化应激的风险而促进动脉粥样硬化^[14]。有研究发现^[15],增加有氧运动及调节饮食结构等干预措施有利于降低 AIP 及代谢综合征的发生,从而延缓动脉粥样硬化的发展。

在本研究中,缺血性脑卒中组的 AIP、HbA1c 均明显高于对照组,且二者呈正相关关系。这与之前的研究结论相类似,即 TG 水平的变化率与 HbA1c 水平的变化有关。高 TG 水平可能通过与葡萄糖竞争进入细胞导致葡萄糖氧化的利用受损有助于胰岛素抵抗^[16]。TG 水平可阻碍胰岛素与具有高游离脂肪酸水平的细胞受体结合,降低胰岛素的生物学效应。因此,血脂代谢紊乱时胰岛素抵抗增加,从而导致高血糖。这可能部分解释了二者的正向相关性。

综上所述,本研究显示,缺血性脑卒中患者 HbA1c 与 AIP 呈正相关关系,其可能通过胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱等促进动脉粥样硬化的发生、发展。血糖和血脂是动脉粥样硬化的危险因素。HbA1c 与 AIP 便于长期随访及监测,AIP 可更好地评估动脉粥样硬化的风险。因此,定期监测缺血性脑卒中患者 HbA1c 和 AIP,并给予恰当干预控制血糖和血脂水平,可延缓动脉粥样硬化进程,可能对预防缺血性脑卒中起到一定作用。

参 考 文 献

- [1] Dobišová M1, Raslová K, Raichová H, et al. Atherogenic lipoprotein profile in families with and without history of early myocardial infarction[J]. *Physiol Res*, 2001, 50(1): 1-8.
- [2] 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 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [3] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the global burden of disease study 2010 [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 1987-2015.
- [4] 徐东升,韩利坤,胡玲玲. 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[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(2): 124-127.
- [5] Gimbrone MA, Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis [J]. *Cir Res*, 2016, 118(4): 620-636.
- [6] 李震花,张涛,葛志明. 高血糖加速动脉粥样硬化的分子生物学机制[J]. *中国动脉粥样硬化杂志*, 2006, 14(7): 633-635.
- [7] 杜宇,付剑亮. 糖尿病脑病危险因素及发病机制研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2016, 43(4): 358-362.
- [8] 王中群,李丽华,严金川. 糖基化终末产物与动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉粥样硬化杂志*, 2015, 23(1): 94-100.
- [9] Lattanzi S, Bartolini M, Provincial L, et al. Glycosylated Hemoglobin and Functional Outcome after Acute Ischemic Stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(7): 1786-1791.
- [10] 晏丕军,张志红,徐勇,等. 2 型糖尿病患者血尿酸与血浆致动脉粥样硬化指数的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管疾病杂志*, 2015, 17(6): 564-568.
- [11] Mudhaffar SK. Atherogenic index of plasma (AIP) as a parameter in predicting cardiovascular risk in males compared to the conventional dyslipidemic indices (cholesterol ratios) [J]. *Karbala J Med*, 2013, 6(1): 1506-1513.
- [12] Wu TT, Gao T, Zheng YY, et al. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17: 197.
- [13] Pourfarzam M, Zadhoush F, Sadeghi M. The difference in correlation between insulin resistance index and chronic inflammation in type 2 diabetes with and without metabolic syndrome [J]. *Adv Biomed Res*, 2016, 5(1): 153.
- [14] Gomez Rosso L, Lhomme M, Meroño T, et al. Poor glycemic control in type 2 diabetes enhances functional and compositional alterations of small, dense HDL3c [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(2): 188-195.
- [15] Chung J, Kim K, Hong J, et al. Effects of prolonged exercise versus multiple short exercise sessions on risk for metabolic syndrome and the atherogenic index in middle-aged obese women: a randomised controlled trial [J]. *BMC Women's Health*, 2017, 17(1): 65.
- [16] Zhu XW, Deng FY, Lei SF. Meta-analysis of Atherogenic Index of Plasma and other lipid parameters in relation to risk of type 2 diabetes mellitus [J]. *Prim Care Diabetes*, 2015, 9(1): 60-67.