

血清铁蛋白与颈动脉粥样硬化和脑梗死的关系

邵玉凤¹, 李 玲², 韩漫夫¹, 林 红², 黄如训², 何卫平³

(深圳市第二人民医院 1. 神经内科, 3. 急诊重症监护病房, 广东省深圳市 518035;

2. 中山大学附属第一医院, 广东省广州市 510080)

[关键词] 神经病学; 血清铁蛋白; 脑梗死; 动脉粥样硬化; 低密度脂蛋白胆固醇; 彩超

[摘要] 目的 探讨血清铁蛋白与脑梗死和颈动脉粥样硬化的关系。方法 对 133 例脑梗死患者和 92 例对照者行颈动脉血管彩超检测, 观察颈动脉内膜—中膜厚度、颈动脉有无斑块及斑块评分和管腔的狭窄率, 作为评价颈动脉粥样硬化的指标。用酶联免疫吸附法检测血清铁蛋白的水平。比较脑梗死组和对照组血清铁蛋白水平的差异, 及颈动脉内膜—中膜厚度、斑块评分与血清铁蛋白的关系。结果 脑梗死组颈动脉粥样硬化的患病率 (70.6%) 较对照组 (39.5%) 明显增高, 脑梗死组血清铁蛋白水平较对照组明显升高 ($248.5 \pm 107.4 \mu\text{g/L}$ 比 $197.6 \pm 94.8 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$); 对颈动脉粥样硬化的各主要危险因素行有序分类 Logistic 回归分析显示, 血清铁蛋白、血压控制情况和年龄进入回归方程。血清铁蛋白水平与颈动脉内膜—中膜厚度及斑块评分之间呈正相关, 偏相关系数分别为 0.56 和 0.48 ($P < 0.05$); 血清铁蛋白与低密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关, Pearson 积距相关系数为 0.51 ($P < 0.05$)。结论 脑梗死组血清铁蛋白水平较对照组高, 血清铁蛋白与颈动脉粥样硬化的严重程度呈正相关。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Relationship Between Serum Ferritin and Carotid Atherosclerosis, Cerebral Infarction

SHAO YirFeng¹, LI Ling², HAN MarrFu¹, LIN Hong², HUANG RurXun², and HE WeirPing³

(1. Department of Neurology, 3. Emergency Intensive Care Unit, Shenzhen Second Hospital, Shenzhen 518035; 2. Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Sun Yet-Sen University, Guangzhou 510080, China)

[KEY WORDS] Serum Ferritin; Cerebral Infarction; Atherosclerosis; Low Density Lipoprotein; Ultrasonography

[ABSTRACT] Aim To observe the serum ferritin (SF) expression in cerebral infarction and carotid atherosclerosis.

Methods Carotid atherosclerosis of all enrolled patients were evaluated by ultrasonography and the level of SF were detected in blood plasma. The SF content in cerebral infarction group was compared with control group; the relationship between SF and carotid intima-media thickness (IMT)/carotid plaque scores was analysed. Results 77 (70.6%) patients were detected to have carotid atherosclerosis in cerebral infarction group, and 30 (39.5%) patients were detected to have carotid atherosclerosis in control group. The level of SF in cerebral infarction group was higher than that in control group ($248.5 \pm 107.4 \mu\text{g/L}$ vs $197.6 \pm 94.8 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$). Partial correlation analysis of SF and carotid IMT/ plaque scores showed positive correlation, and the partial coefficient were 0.56 and 0.48 respectively ($P < 0.05$). The level of SF was positively correlated with low density lipoprotein in plasma, and the pearson coefficient was 0.51 ($P < 0.05$). Conclusions The SF level increases in cerebral infarction patients; the level of SF is positively correlated with the severity of carotid atherosclerosis.

脑卒中是造成人类死亡和致残的主要原因之一, 其中缺血性脑卒中约占全部卒中的 80%, 颈动脉粥样硬化是缺血性脑卒中的重要原因之一。国外报道, 在 60 岁以上缺血性卒中的病人中颈动脉粥样硬化约占 70%。国内关于颅内动脉粥样硬化的报道较多, 但是对于颅外颈动脉粥样硬化却未引起足够的重视。在 2002 年对北京城区 1 331 人的一项流行病学调查显示, 普通人群 (45~74 岁) 颈动脉粥样硬化的患病率为 54%^[1]。研究发现, 血清铁蛋白

(serum ferritin, SF) 在冠心病和动脉粥样硬化的发生中起着重要的作用^[2]。本文通过对近 1 年来在深圳市第二人民医院神经内科住院的 133 例脑梗死患者和 92 例对照组患者行颈部血管彩超检查和 SF 的检测分析, 旨在探讨脑梗死中颈动脉粥样硬化的患病率及 SF 与脑梗死和颈动脉粥样硬化的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

连续选择在深圳市第二人民医院神经内科住院起病 1~4 周首次发病的缺血性脑卒中患者 133 例 (男 74 例, 女 59 例), 年龄 51~80 岁, 平均 69.2 ± 8.8 岁; 对照组为按年龄、性别、高血压及糖尿病史相匹

[收稿日期] 2006-12-05 [修回日期] 2007-05-08

[作者简介] 邵玉凤, 硕士, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 sky-shao1980@126.com。通讯作者李玲, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 gzll62@yahoo.com.cn。韩漫夫, 博士, 主任医师, 留日高级访问学者。

配的原则,选择同期在深圳市第二人民医院神经内科住院的周围神经病变、变性病及神经遗传病患者共 92 例(男 56 例,女 36 例),年龄 52~76 岁,平均 68.0 ± 8.3 岁,排除了可能影响 SF 水平的相关疾病如恶性肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病和肝脏疾病等^[3-7]。每位患者均记录高血压、糖尿病、冠心病病史及血压控制情况,所有患者均由超声科同一专业人员行颈部血管彩超检查,并抽血行 SF 和生物化学检测。

1.2 超声检查

首先对颈总动脉(common carotid artery, CCA)进行二维检查,自 CCA 起始部依次向上观察 CCA、颈总动脉分叉部(bifurcation of carotid artery, BIF)、颈内动脉(internal carotid artery, ICA)。在颈总动脉分叉处、分叉前 2 cm 处、颈内动脉起始 2 cm 处后壁测量双侧颈动脉的内膜—中膜厚度(intima-media thickness, IMT),以上测量结果均取 3 个心动周期的平均值^[8],取两侧测量值的平均值作为颈动脉平均 IMT。测量颈动脉的 IMT 以血管长轴图像为准,并观察管腔的光滑度及有无斑块、狭窄,并测量斑块的厚度和管腔的狭窄度。颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CA)的定义根据以下两种超声标准:管壁表面有无向管腔内突出,管壁是否粗糙。④管壁的质地有无异常回声。以颈动脉的平均 $IMT > 1.1$ mm 定义为 IMT 增厚^[9,10],局部 $IMT > 1.3$ mm 定义为斑块形成。单个斑块的分值为该斑块最大中轴直径,按照 Crouse 积分算法,总斑块评分(plaque score, PS)为两侧 CCA 和 ICA 各斑块评分的综合^[11]。管腔狭窄率的计算:用刻度最小值为 1 mm 的两角规测,管腔的狭窄率=(正常血管管径-狭窄处血管管径)/正常血管管径 $\times 100\%$;狭窄程度分级按以下标准:0%~49% 为轻度狭窄,50%~69% 为中度狭窄,70%~99% 为重度狭窄,100% 为完全闭塞。

1.3 实验室检查

用酶联免疫吸附法检测 SF,采用德国 BNP 特种蛋白监测仪及配套试剂盒检测。起病后第 7~10 天晨起空腹 8 h 新鲜静脉血 2 mL,离心后取血清置 -20℃待测,严格按试剂盒说明书操作。血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)在入院后第 2 天晨起抽血用 Beckman CX4CE 全自动生化检测仪器检测。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 11.5 for windows 统计分析软件对所

有数据进行统计分析,正态分布资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验、多组间比较用单因素方差分析;两个独立样本率的比较用 χ^2 检验;等级资料用秩和检验;用直线相关和回归进行相关性分析,双侧 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

脑梗死组与对照组的性别构成、年龄、血压情况及高血压、糖尿病、冠心病史的比较差异无显著性,说明二组之间具有可比性(表 1)。

表 1. 脑梗死组与对照组基本临床资料对比

基线资料	脑梗死组 (133 例)	对照组 (92 例)	P 值
男/女(例)	74/59	56/36	0.536
年龄(岁)	69.2 ± 8.8	68.0 ± 8.3	0.303
高血压史(例)	83(62.4%)	47(51.1%)	0.134
血压控制情况			
好(例)	49(59.0%)	28(59.6%)	0.406
一般(例)	16(19.3%)	7(14.9%)	
差(例)	18(21.7%)	12(25.6%)	
糖尿病史(例)	24/133(18.0%)	18/92(19.6%)	0.813
冠心病史(例)	21/133(15.8%)	12/92(13.0%)	0.644

2.2 血清铁蛋白与血脂测定结果

脑梗死组 SF 水平较对照组升高(248.5 ± 107.4 $\mu\text{g/L}$ 比 197.6 ± 94.8 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.05$);而二者之间的血脂水平差异无显著性($P > 0.05$,表 2)。

表 2. 脑梗死组与对照组各生物化学指标的比较

指 标	脑梗死组	对照组	P 值
TC (mmol/L)	5.13 ± 1.12	5.11 ± 1.09	0.893
TG (mmol/L)	1.60 ± 0.97	1.69 ± 1.04	0.520
HDLC (mmol/L)	1.09 ± 0.24	1.13 ± 0.23	0.193
LDLC (mmol/L)	3.49 ± 1.02	3.27 ± 0.89	0.122
SF ($\mu\text{g/L}$)	248.5 ± 107.4	197.6 ± 94.8	0.030

2.3 两组颈动脉粥样硬化情况

脑梗死组颈动脉 IMT、斑块检出率、斑块评分和颈动脉狭窄程度均较对照组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

表 3. 脑梗死组与对照组颈动脉粥样硬化情况比较

	脑梗死组	对照组	P 值
颈动脉粥样硬化 (例)	94 (70.7%)	36 (39.1%)	< 0.001
IMT (mm)	1.20 ± 0.28	1.06 ± 0.18	< 0.001
斑块检出率	88 (66.2%)	35 (38.0%)	< 0.001
斑块评分 (mm)	2.1 (0~ 17.3)	0 (0~ 9.2)	0.016
狭窄程度			
轻度	20 (42.6%)	8 (44.4%)	0.019
中度	18 (38.3%)	6 (33.3%)	
重度	9 (19.1%)	4 (22.2%)	

2.4 颈动脉粥样硬化危险因素分析

225 例患者血管彩超检查发现颈动脉粥样硬化者 130 例, 无颈动脉粥样硬化者 95 例, 对有、无颈动脉粥样硬化患者的临床资料及各生物化学指标进行比较发现, 两组间年龄、高血压病史、冠心病史、血压控制情况、LDLC 和 SF 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 4); 将上述各变量以向前逐步回归方法进行有序分类 Logistic 回归, 结果 SF、年龄、血压控制情况进入回归方程, 说明颈动脉粥样硬化的危险因素主要是 SF、年龄及血压情况。

表 4. 颈动脉粥样硬化者与无颈动脉粥样硬化者各临床基本资料和生物化学指标的比较

临床资料	CA 组 (130 例)	无 CA 组 (95 例)	P 值
男/女 (例)	87/43	58/37	0.442
年龄 (岁)	71.13 ± 7.90	65.73 ± 8.51	0.000
高血压病史 (例)	91 (70.0%)	39 (41.1%)	0.000
糖尿病史 (例)	29 (22.3%)	13 (13.7%)	0.142
冠心病史 (例)	26 (20.0%)	7 (7.4%)	0.009
吸烟史 (例)	39 (30.0%)	26 (27.4%)	0.317
血压控制情况			
好	54/91	23/39	0.032
一般	19/91	4/39	
差	18/91	12/39	
TC (mmol/L)	5.21 ± 1.23	5.01 ± 0.91	0.192
TG (mmol/L)	1.57 ± 0.90	1.71 ± 1.11	0.313
HDLC (mmol/L)	1.08 ± 0.23	1.14 ± 0.23	0.116
LDLC (mmol/L)	3.67 ± 0.98	3.08 ± 0.87	0.000
SF (μg/L)	278.1 ± 125.1	185.5 ± 95.6	0.000

2.5 血清铁蛋白与颈动脉内膜—中膜厚度、斑块评分及低密度脂蛋白胆固醇的相关分析

偏相关分析显示, SF 与颈动脉 IMT 及斑块评分

之间呈正相关, 偏相关系数分别为 0.56 和 0.48 ($P < 0.05$)。经线性相关分析显示: SF 与 LDLC 的水平呈正相关, Pearson 积距相关系数为 0.51 ($P < 0.05$)。

3 讨论

国内颈动脉粥样硬化在脑卒中的作用并未引起足够重视, 传统的观念认为, 中国人由于生活水平较低及饮食习惯的原因, 动脉粥样硬化发生率较低, 然而我们的研究结果表明事实并非如此。本研究结果表明, 在 51~ 80 岁的人群中有一半以上的人有颈动脉粥样硬化, 而且年龄是颈动脉粥样硬化的独立危险因素, 随着年龄增大, 颈动脉粥样硬化的患病率逐渐升高, 说明在我国中老年人群中颈动脉粥样硬化是普遍存在的。随着生活水平的提高, 过多地摄入高蛋白、高脂肪动物性食物, 造成热量过剩、营养失衡, 导致肥胖症、高脂血症、糖尿病、高血压患者较以往明显增多, 而这些都是动脉粥样硬化的高危因素, 从而导致动脉粥样硬化的发生越来越多。本研究表明脑卒中患者颈动脉粥样硬化的患病率大约是对照组的 2 倍, 说明颈动脉粥样硬化在脑梗死中具有重要的地位。因此我们应该重视目前我国颈动脉粥样硬化的高患病率及其在脑梗死中的作用。

动脉粥样硬化的发病机制至今尚未完全阐明。目前有关发病机制的理论可分为两类, 一类认为是血管内皮对损伤因素的反应发动了动脉粥样硬化斑块的形成, 即对损伤反应学说; 第二类认为动脉粥样硬化斑块发生的始动环节可能是平滑肌细胞的基因突变, 即单克隆学说。近几年研究发现, 铁在动脉粥样硬化的发病中起重要作用, 即“铁假说”, 这一假说同时解释了动脉粥样硬化发生的性别差异。SF 是检测体内铁负荷水平的一个最常用的指标。Kiechl 等^[12] 在一项对 874 例 40~ 79 岁人群超声诊断为颈动脉粥样硬化与 SF 关系的横断面研究中发现, SF 每增加 100 μg/L, 二者的优势比增加 1.54 ($P < 0.001$)。Pratico 等^[13] 研究发现 SF 可以活化血小板, 促进血小板的聚集, 从而加速粥样硬化斑块的进展及增加缺血性脑血管事件的发生。Tuomainen 等^[14] 研究也表明, 体内 SF 的水平与氧化型胆固醇的水平呈正相关。本研究结果表明, 颈动脉粥样硬化患者 SF 水平比对照组明显升高, 为避免其他因素的影响, 行 logistic 回归分析, SF 进入回归方程。偏相关分析显示: SF 水平与斑块评分和颈动脉 IMT 呈正相关, 表明 SF 可能在颈动脉粥样硬化的形成中起作用, 过量的铁负荷可能是颈动脉粥样硬化的一个危

险因素。传统的观念认为高血压所致的血流动力学因素(张力、切应力等)改变是动脉粥样硬化产生的基本原因,而高血脂只是动脉粥样硬化发生的必要条件。对LDLC与SF行相关性分析表明二者呈正相关,这与Tuomainen等^[14]的研究结果一致,提示铁可能通过促进氧化型低密度脂蛋白(oxidative low density lipoprotein, ox-LDL)的形成而诱导动脉粥样硬化发生,SF与高血脂症相互作用对动脉粥样硬化的影响是独立于高血压的。D•valos等^[15]发现,急性缺血性脑卒中发病第1天SF水平在预后不良患者中明显增加,SF水平与病情恶化程度及神经功能缺损评分改善相关。国内陈昭华等^[16]也发现急性脑梗死患者SF水平与患者近期预后相关。本研究所检测的是脑梗死亚急性期SF水平,受应激因素影响较小,结果表明脑梗死组SF水平较对照组明显升高($P < 0.05$),支持铁假说,说明铁可能在脑梗死后坏死组织的病理变化中发挥作用。其机制与SF通过复杂的分子及细胞水平机制使组织坏死区扩大有关,如自由基的生成、兴奋性氨基酸的释放及程序性细胞死亡^[15]。总之,本研究发现铁超载可能参与动脉粥样硬化和脑梗死的发生发展,为颈动脉粥样硬化和脑梗死的发生提出了可能存在的新机制,为以后的治疗提供新的理论依据。

[参考文献]

- [1] 王薇,赵东,厚磊,李志安,勇强,孙慧,等. 1331人基线血压水平与十年血压变化与颈动脉粥样硬化关系的研究[J]. 2004, 11(32): 1017-020.
- [2] Sullivan JL. Are menstruating women protected from heart disease because of, or in spite of, estrogen: relevance to the iron hypothesis [J]. *Am Heart J*, 2003, 145(2): 190-194.
- [3] 张景,刘元明,张薇,王贝略,郝钦芳,刘爱兵. 血清铁蛋白测定对几种恶性肿瘤的诊断价值[J]. 武警医学, 2007, 18(1): 74-75.
- [4] 顾红兵. 骨髓增生异常综合征患者血清铁蛋白含量测定[J]. 山西医药杂志, 2003, 32(1): 50.
- [5] 黄聪武,白岚,崔生达,蔡俊杰. 血清铁、铁蛋白和脂肪肝关系的研究[J]. 中华消化杂志, 2003, 23(4): 211.
- [6] 陈成龙,季乃军,陈东海,王成尧,梅益斌,方宗桥,等. 慢性心力衰竭患者血清铁蛋白的测定及临床意义[J]. 心血管康复医学杂志, 2001, 10(1): 22.
- [7] 李婉红,陈文举,王乐见. 临床孕妇血清铁蛋白及转铁蛋白的检测及其临床意义[J]. 中国试验诊断学, 2005, 9(6): 909-910.
- [8] Nilsson I, Shibuya M, Wennstrom S. Differential activation of vascular genes by hypoxia in primary endothelial cells [J]. *Exp Cell Res*, 2004, 299(2): 476-485.
- [9] Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the suita study [J]. *Stroke*, 1997, 28(3): 518-525.
- [10] Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kubota M, et al. Asymptomatic hyperglycaemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery [J]. *Diabetologia*, 1995, 38(5): 585-591.
- [11] Willeit J, Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis: a population-based study [J]. *Arterioscler Thromb*, 1993, 13(5): 661-668.
- [12] Kiechl S, Aichner F, Gerstenbrand F, Egger G, Mair A, Rungger G, et al. Body iron stores and presence of carotid atherosclerosis: results from the Bruneck study [J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14(10): 1625-630.
- [13] Pratico D, Pasin M, Barry OP, Ghiselli A, Sabatino C, Luliano L, et al. Iron-dependent human platelet activation and hydroxyl radical formation: involvement of protein kinase C [J]. *Circulation*, 1999, 99(24): 3118-124.
- [14] Tuomainen TP, Diczfalusy U, Kaikkonen J, Nyssönen K, Salonen JT. Serum ferritin concentration is associated with plasma levels of cholesterol oxidation products in man [J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35(8): 910-921.
- [15] D•valos A, Castillo J, Marrugat J, Fernandez Real JM, Amengou A, Cacabelos P, et al. Body iron stores and early neurologic deterioration in acute cerebral infarction [J]. *Neurology*, 2000, 54(8): 1568-574.
- [16] 陈昭华,吕传真. 缺血性中风与缺血性中风近期预后[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1997, 6(23): 362-364.

(此文编辑 许雪梅)