

[文章编号] 1007-3949(2011)19-09-0765-05

• 临床研究 •

血清抵抗素与颈动脉粥样硬化和急性脑梗死的关系

曹建伟¹, 赵军魁², 贾忠军¹, 郜风清¹

(1. 邢台医学高等专科学校第二附属医院神经内科, 河北省邢台市 054000;

2. 冀中能源峰峰集团总医院, 河北省邯郸市 056200)

[关键词] 抵抗素; 脑梗死; 动脉粥样硬化; 低密度脂蛋白胆固醇; 高敏 C-反应蛋白; 彩超
[摘要] 目的 探讨血清抵抗素与脑梗死和颈动脉粥样硬化的关系。方法 对 68 例急性脑梗死患者与 80 例健康体检者行颈动脉彩超检测, 观察颈动脉内膜-中膜厚度、颈动脉斑块及斑块评分。用酶联免疫吸附测定法检测血清抵抗素水平。比较脑梗死组和对照组血清抵抗素、颈动脉内膜-中膜厚度、斑块评分的关系。结果 脑梗死组血清抵抗素水平较对照组明显升高 (23.06 ± 2.47 mg/L 比 12.63 ± 1.99 mg/L, $P < 0.01$); 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, 抵抗素、血压控制情况和年龄、低密度脂蛋白胆固醇、高敏 C-反应蛋白进入回归方程。结论 脑梗死组抵抗素水平较对照组增高; 抵抗素是颈动脉粥样硬化的危险因素。
[中图分类号] R543 [文献标识码] A

Relationship Between Serum Resistin and Carotid Atherosclerosis, Acute Cerebral Infarction

CAO Jian-Wei¹, ZHAO Jun-Kui², JIA Zhong-Jun¹, and GAO Feng-Qing¹

(1. Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai, Hebei 054000; 2. Emergency Intensive Care Unit, Jizhong Energy Fengfeng Group General Hospital, Handan, Hebei 056200)

[KEY WORDS] Serum Resistin; Cerebral Infarction; Atherosclerosis; Low Density Lipoprotein; High-sensitive C-reactive Protein; Ultrasonography

[ABSTRACT] **Aim** To observe the serum resistin expression in cerebral infarction and carotid atherosclerosis. **Methods** Carotid atherosclerosis of all enrolled objects were evaluated by ultrasonography and the level of resistin were detected in blood plasma by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The resistin content in cerebral infarction group was compared with control group. The relationships between resistin and carotid intima-media thickness (IMT), carotid plaque scores were analysed. **Results** 82.4% patients were detected to have carotid atherosclerosis in cerebral infarction group, and 36.3% patients were detected to have carotid atherosclerosis in control group. The level of resistin in cerebral infarction group was higher than in control group (23.06 ± 2.47 mg/L vs 12.63 ± 1.99 mg/L, $P < 0.01$). Resistin, blood pressure, age, LDLC, high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) were the major risk factors of carotid atherosclerosis by Logistic. The level of resistin was positively correlated with carotid IMT, plaque scores, LDLC and hs-CRP in plasma, and the pearson coefficient were 0.22, 0.24, 0.17, 0.25 ($P < 0.05$). **Conclusion** The resistin level increases in cerebral infarction group, and the resistin may be the risk factor of carotid atherosclerosis.

脑卒中是一种常见病、多发病, 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。为此, 我们对邢台医学高等专科学校

第二附属医院 2010 年 1 月至 2010 年 9 月收治的 68 例急性脑梗死患者和 80 名健康体检者进行颈动脉彩超及血清抵抗素检测分析, 旨在探讨脑梗死中颈动脉粥样硬化的患病率、血清抵抗素与脑梗死和颈动脉粥样硬化的关系。

[收稿日期] 2011-02-19

[作者简介] 曹建伟, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 cjlw1973hao@163.com。通讯作者郜风清, 副主任医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 Gfql81818@sina.com。赵军魁, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 Junkui Zhao@126.com。

1 对象和方法

1.1 研究对象

脑梗死组:选择病程在 48 h 内初次发病脑梗死患者 68 例,其中男 32 例,女 36 例,年龄 43 ~ 82 岁,平均 64.8 ± 5.1 岁;符合第 4 届全国脑血管病学术会议制订的诊断标准^[1],并经颅脑电子计算机 X 射线断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查证实。对照组:按年龄、性别、高血压及体质指数相匹配的原则,选择健康体检者 80 例,其中男 40 例,女 40 例,年龄 50 ~ 76 岁,平均 62.7 ± 3.0 岁。排除可能影响抵抗素水平的相关疾病如糖尿病、冠心病、心房纤颤、全身感染、自身免疫性疾病、血液系统疾病以及肝、肾或心功能衰竭、大动脉炎、恶性肿瘤等。所有患者均由超声科同一专业人员行颈部血管彩超检查,并抽血行抵抗素和生物化学检测。

1.2 超声检查

颈动脉超声检查应用美国 Acuson Sequoia 521 彩色电脑声像仪,探头频率为 7 ~ 12 MHz。受试者检查前休息 15 ~ 20 min,取卧位、低枕、头略向后仰,偏向检查的对侧约 45°,探头位于颈部下颌角后方,纵向探查颈总动脉,颈总动脉后壁表现为由相对较低回声分割的两条平行线,分别代表管腔和内膜间的界面及中膜和外膜间的界面,两条回声间的垂直距离为内-中膜厚度(intima-media thickness, IMT);在心室收缩期末及舒张期末,每侧分别测 3 个心动周期,取其检测值的平均值为颈动脉 IMT 值^[2]。检测脑梗死患者双侧颈总动脉(common carotid artery, CCA)远端(颈内、外动脉分叉水平连线下方 1.0 ~ 1.5 cm 处)、颈内动脉(internal carotid artery, ICA)起始部(分叉水平上方 1.0 ~ 1.5 cm 处)和颈动脉分叉处(BIF),观察并记录粥样硬化斑块数量、长度等。动脉粥样硬化斑块的诊断标准^[3]:IMT ≥ 1.1 mm 为内膜增厚,IMT ≥ 1.2 mm 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^[4],总斑块评分(plaque score, PS)为两侧 CCA 和 ICA 各斑块评分的综合。

1.3 实验室检查

所有受试者晨起空腹(禁食 > 8 h)平卧,采 3 管肘静脉血各 3 mL,一管检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC);另

一管血液加入抑肽酶,4℃ 离心 20 min,1 600 r/min,移取血清, - 80℃ 保存待测,用抵抗素(resistin)放射免疫试剂盒测定抵抗素浓度,检测方法按试剂说明书进行,试剂盒由美国 Phoenix 公司提供;第三管采用速率散射比浊法测定血清高敏 C-反应蛋白(high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP),试剂由美国 Beckman Coulte 公司提供。

1.4 统计学分析

用 SPSS 16.0 软件包对所有数据进行统计分析,正态分布资料用 $\bar{x} + s$ 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 两组基线资料比较

脑梗死组与对照组性别构成、年龄、高血压病史、体质指数和血压控制情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明两组间具有较好的均衡性和可比性(表 1)。

表 1. 两组基线资料比较
Table 1. Baseline measures in the two groups

观察指标	脑梗死组($n = 68$)	对照组($n = 80$)	P
男/女(例)	32/36	40/40	0.132
年龄(岁)	64.80 ± 5.10	62.70 ± 3.00	0.886
体质指数(kg/m ²)	22.50 ± 1.20	22.75 ± 1.15	0.800
高血压史(例)	43 (63.2%)	41 (51.3%)	0.134
血压控制 好(例)	40 (58.8%)	48 (60.0%)	0.402
一般(例)	14 (20.6%)	12 (15.0%)	
差(例)	14 (20.6%)	20 (25.0%)	

2.2 两组实验室指标比较

脑梗死组抵抗素、FPG、TC、TG、LDLC、hs-CRP 均高于对照组, HDLC 低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$; 表 2)。

2.3 两组颈动脉粥样硬化情况

脑梗死组颈动脉粥样硬化发生率、斑块数、斑块积分、IMT 明显增高,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$; 表 3)。

2.4 颈动脉粥样硬化危险因素分析

对 148 例有、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,有颈动脉粥样

硬化组(CA 组)、无颈动脉粥样硬化组(无 CA 组)抵抗素、年龄、血压控制情况、LDLC、hs-CRP 的差异有统计学意义($P < 0.05$;表 4)。

表 2. 两组实验室指标比较

Table 2. Comparison of laboratory parameters between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	脑梗死组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
抵抗素 (mg/L)	23.06 ± 2.47	12.63 ± 1.99	12.07	0.000
FPG (mmol/L)	5.51 ± 1.00	4.59 ± 0.46	3.38	0.007
TC (mmol/L)	5.02 ± 1.18	4.48 ± 0.69	2.56	0.010
TG (mmol/L)	2.13 ± 1.53	1.60 ± 0.45	2.63	0.010
HDLc (mmol/L)	1.22 ± 0.30	1.56 ± 0.36	-3.33	0.009
LDLC (mmol/L)	2.45 ± 0.70	2.27 ± 0.89	2.99	0.020
hs-CRP (g/L)	0.88 ± 0.17	0.24 ± 0.09	4.54	0.001

表 3. 两组颈动脉粥样硬化情况比较

Table 3. Comparison of carotid atherosclerosis between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

项 目	脑梗死组 (<i>n</i> = 68)	对照组 (<i>n</i> = 80)	<i>P</i> 值
颈动脉粥样硬化 (例)	56 (82.4%)	29 (36.3%)	0.000
斑块数目 (个)	2.48 ± 0.85	0.97 ± 0.04	0.000
斑块评分	2.10 (0 ~ 17.3)	0.02 (0 ~ 9.2)	0.016
IMT (mm)	1.14 ± 0.21	0.92 ± 0.31	0.001

表 4. CA 组与无 CA 组临床基本资料和实验室指标比较

Table 4. Comparison of baseline measures and laboratory parameters between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

临床资料	CA 组 (85 例)	无 CA 组 (63 例)	<i>P</i> 值
男/女 (例)	57/28	39/27	0.413
年龄 (岁)	73.41 ± 6.90	65.32 ± 4.36	0.000
高血压病史 (例)	51 (69.9%)	33 (60.0%)	0.000
吸烟史 (例)	22 (30.4%)	15 (27.4%)	0.309
血压控制 好	36/59	17/28	0.030
一般	12/59	4/28	
差	11/59	7/28	
TC (mmol/L)	4.67 ± 0.82	4.58 ± 0.59	0.110
TG (mmol/L)	1.75 ± 0.56	1.84 ± 0.75	0.322
HDLc (mmol/L)	1.37 ± 0.62	1.42 ± 0.83	0.119
LDLC (mmol/L)	2.53 ± 0.78	2.02 ± 0.47	0.013
hs-CRP (g/L)	0.60 ± 0.09	0.42 ± 0.08	0.001
抵抗素 (mg/L)	20.50 ± 4.42	13.64 ± 5.08	0.000

2.5 多因素非条件 Logistic 回归分析

以颈动脉粥样硬化为因变量,其他指标为自变量进行多因素非条件 Logistic 回归分析显示,抵抗

素、年龄、血压控制情况、hs-CRP 进入回归方程,说明颈动脉粥样硬化的危险因素主要是抵抗素、年龄、血压控制情况、LDLC 及 hs-CRP(表 5)。

表 5. 颈动脉粥样硬化危险因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 5. Relationship of the risk factors of carotid atherosclerosis: multiple stepwise regression analysis

因 素	Wald	OR (95% CI)	<i>P</i>
抵抗素	23.039	3.505 (2.100 ~ 5.849)	0.028
年龄	18.784	2.481 (1.442 ~ 4.268)	0.020
LDLC	14.933	0.786 (0.570 ~ 0.825)	0.035
hs-CRP	11.324	0.643 (0.525 ~ 0.967)	0.022
血压控制情况	27.798	5.367 (4.289 ~ 7.543)	0.019

2.6 血清抵抗素水平与临床资料的单因素相关性分析

对所有受试者的血清抵抗素水平与其他计量资料做单因素相关性分析显示,抵抗素水平与 IMT、BMI、FPG、LDLC、hs-CRP、粥样斑块评分呈正相关;与 HDLC 呈负相关;与 TC、TG 无相关关系($P > 0.05$;表 6)。

表 6. 血清抵抗素与临床资料的相关性分析

Table 6. Relationship between resistin and other objects: the single factor linear correlation analysis

临床资料	相关性	
	<i>r</i>	<i>P</i>
性别	-0.44	0.000
IMT	0.22	0.037
HDLc	-0.24	0.020
BMI	0.31	0.001
TC	0.17	0.120
TG	0.23	0.340
LDLC	0.17	0.023
FPG	0.29	0.019
hs-CRP	0.25	0.010
斑块评分	0.24	0.040

2.7 抵抗素影响因素的多元逐步回归

以抵抗素为因变量,其他指标为自变量对两组进行多元逐步回归分析,结果显示,抵抗素与 IMT、hs-CRP、粥样斑块评分呈正相关($P < 0.05$),而与性

别呈负相关($P < 0.05$;表 7)。

表 7. 抵抗素影响因素的多元逐步回归分析
Table 7. Relationship of resistin to other variables:multiple stepwise regression analysis

观察指标	B	标准化 B	<i>t</i>	<i>P</i>
性别	-4.001	-0.380	-8.759	0.001
hs-CRP	0.056	0.136	3.011	0.026
IMT	0.032	0.130	2.424	0.028
斑块评分	0.356	0.427	4.203	0.001

3 讨 论

国外研究表明,严重颈动脉粥样硬化的脑梗死患者,即使在药物的干预下,脑卒中的发生率仍为 15%~20%,提示颈动脉粥样硬化在脑梗死的发病中发挥重要作用^[5]。然而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 43~82 岁的人群中有 57.4% 的人有颈动脉粥样硬化,对颈动脉粥样硬化危险因素进行多因素 Logistic 回归分析年龄仍列于方程中,提示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人群中颈动脉粥样硬化是普遍存在的。本研究表明脑梗死患者颈动脉粥样硬化的患病率是 82.4%,明显高于对照组的 36.3% 及以往报道的 70.7%^[6],说明颈动脉粥样硬化在脑梗死中具有重要的地位且患病率逐渐增高,增高原因可能为:①随着生活水平的提高,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。②随着医疗水平的提高,人的平均寿命逐渐增加。进一步研究发现颈动脉粥样斑块平均数为 2.48 ± 0.85 个,明显高于对照组 (0.97 ± 0.04 个),两组比较有统计学差异 ($P < 0.001$)。有报道颈动脉斑块的存在预测心脑血管疾病的敏感性为 84%,特异性为 79%^[7],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。

动脉粥样硬化形成的确切机制尚未完全阐明,目前主要围绕三种学说,即脂质浸润学说、血栓形成学说和损伤反应学说。近年来研究发现,抵抗素在

动脉粥样硬化的发病中起重要作用。Choi 等^[8]证实抵抗素是一种炎症因子,与动脉粥样硬化关系最密切的炎症标志物^[9]hs-CRP 具有正相关性;Bhak-di^[10]研究显示动脉粥样硬化进展期属于一种低度慢性炎症状态;Calabro 等^[11]研究显示,抵抗素通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 和磷脂酰肌醇 3 激酶通路促进平滑肌增殖。Jung 等^[12]发现,巨噬细胞分泌抵抗素,通过内皮细胞和血管平滑肌细胞迁移诱导纤溶酶原激活抑制物与内皮素 1 生成;认为巨噬细胞分泌的抵抗素可能通过对血管内皮细胞和平滑肌细胞的作用,共同促使动脉粥样硬化形成。最近研究进一步证实此观点^[13]。

本研究结果表明,CA 组抵抗素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,抵抗素进入回归方程,且抵抗素 (OR = 3.505) 对颈动脉粥样硬化的作用仅次于高血压的控制情况 (OR = 5.367)。相关分析显示,抵抗素水平与粥样斑块评分和颈动脉 IMT 呈正相关,抵抗素影响因素的多元逐步回归分析显示,粥样斑块评分和颈动脉 IMT 仍列于回归方程中,表明抵抗素可能在颈动脉粥样硬化的形成和发展中起重要作用,高抵抗素血症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,而高脂血症只是动脉粥样硬化发生的必要条件。本研究显示,CA 组低密度脂蛋白水平明显高于对照组,两组比较有统计学意义;抵抗素与低密度脂蛋白胆固醇行相关性分析表明二者呈正相关;对颈动脉粥样硬化危险因素进行多因素 Logistic 回归分析显示低密度脂蛋白仍列于回归方程;这与 Baigent 等^[14]的研究结果一致,提示抵抗素可能通过促进氧化型低密度脂蛋白的形成而诱导动脉粥样硬化发生,抵抗素与高脂血症相互作用对动脉粥样硬化的影响是独立于高血压的。国内王大力^[15]等发现抵抗素是急性脑梗死的危险因素。LDLC 水平每降低 10%,卒中的发病率降低 15.6%,颈动脉内中膜厚度每年减少 0.73%^[16]。本研究发现脑梗死组的抵抗素及低密度脂蛋白水平、颈动脉内中膜厚度明显高于对照组,有统计学意义。说明高抵抗素及低密度脂蛋白水平在脑梗死的发病中起重要作用。

总之,本研究发现高抵抗素血症可能参与颈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] 中华神经学会. 各类脑血管病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29 (6) : 379-380.
- [2] Nilsson L, Shibuya M, Werustrom S. Differential activation of vascular genes by hypoxia in primary endothelial cells [J]. *Exp Cell Res*, 2004, 299 (2) : 476-485.
- [3] The DECODA Study Group. Age and sex prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26 (1) : 61-69.
- [4] Willeit J, Kiechl S. Prevalence and risk factor of a symptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis: a population-based study [J]. *Arteriosclerosis Thromb*, 1993, 13 (5) : 661-668.
- [5] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis [J]. *Eng J Med*, 1991, 325 (2) : 445-453.
- [6] 邵玉凤, 李玲, 韩漫夫, 等. 血清铁蛋白与颈动脉粥样硬化和脑梗死的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15 (5) : 377-380.
- [7] 李莉, 姜玉新, 乌正赉, 等. 高血压及心脑血管疾病与颈动脉粥样硬化 [J]. 中华心血管病杂志, 1996, 24 (10) : 126-129.
- [8] Choi HY, Kim S, Yang SJ, et al. Association of adiponectin, resistin, and vascular inflammation: Analysis with ¹⁸F-Fluorodeoxy glucose positron emission tomography [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (4) : 944-949.
- [9] 郭毅, 周志斌, 姜昕, 等. 急性脑梗死患者颈动脉斑块与血清 C-反应蛋白及白细胞计数的关系 [J]. 临床神经病学杂志, 2003, 16 (2) : 266-268.
- [10] Bhakdi S. Immunopathogenesis of atherosclerosis: the main hypothesis [J]. *Med Monatsschr Pharm*, 2006, 29 (10) : 356-359.
- [11] Calabro P, Samudio I, Willerson JT, et al. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways [J]. *Circulation*, 2004, 110 (21) : 335-340.
- [12] Jung HS, Park KH, Cho YM, et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69 (1) : 76-85.
- [13] Cho Y, Lee SE, Lee HC, et al. Adipokine resistin is a key player to modulate monocytes, endothelial cells, smooth cells, leading to progression of atherosclerosis in rabbit carotid artery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57 (1) : 99-109.
- [14] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. *Lancet*, 2005, 366 (18) : 1267-278.
- [15] 王大力, 曹建伟, 张江, 等. 急性脑梗死患者抵抗素变化与其危险因素的关系 [J]. 山东医药, 2009, 49 (49) : 39-40.
- [16] Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis [J]. *Stroke*, 2004, 35 (12) : 2902-909.

(此文编辑 曾学清)