

# 颈动脉狭窄与进展性脑卒中的相关性

徐琴<sup>1,2</sup>, 张微微<sup>1</sup>, 魏微<sup>1</sup>, 黄勇华<sup>1</sup>, 王国强<sup>1</sup>

(1. 北京军区总医院神经内科, 北京市 100700; 2. 山西医科大学, 山西省太原市 030001)

[关键词] 进展性脑卒中; 高同型半胱氨酸血症; 颈动脉狭窄

[摘要] **目的** 研究颈动脉狭窄与进展性脑卒中的相关性, 进一步探讨进展性脑卒中的危险因素。**方法** 选取 2012 年 2 月~2012 年 12 月在北京军区总医院神经内科住院经头颅核磁证实的急性缺血性脑卒中患者 239 例, 按照病情是否加重(NIHSS 评分)分成进展性脑卒中组(进展组)141 例和非进展性脑卒中组(非进展组)98 例, 两组患者均行颈动脉超声检查, 比较两组患者颈动脉狭窄程度与进展性脑卒中的相关性。**结果** 在进展组内颈动脉狭窄的发生率明显高于非进展组。颈动脉狭窄与进展性脑卒中呈相关性, 多因素 Logistic 回归分析显示, 高脂血症、高同型半胱氨酸水平、颈动脉狭窄是进展性脑卒中发生的独立危险因素(OR = 0.264, 95% CI: 0.064 ~ 1.260; OR = 0.163, 95% CI: 0.036 ~ 0.743; OR = 0.006, 95% CI: 0.036 ~ 0.568)。**结论** 颈动脉狭窄程度与进展性脑卒中的发生密切相关, 通过观察颈动脉狭窄的发生率可预测脑卒中的发生发展。

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

## Correlation of the Carotid Artery Stenosis and Stroke in Progression

XU Qin<sup>1,2</sup>, ZHANG Wei-Wei<sup>1</sup>, WEI Wei<sup>1</sup>, HUANG Yong-Hua<sup>1</sup>, and WANG Guo-Qiang<sup>1</sup>

(1. The Department of Neurology in the General Hospital of Beijing Army Area, Beijing 100700, China; 2. The Second Clinical Institute of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Stroke in Progression; Homocysteine; Carotid Artery Stenosis

[ABSTRACT] **Aim** To observe the relationship between carotid artery stenosis and stroke in progression(SIP), and further discuss the risk factors of SIP. **Methods** 239 hospitalized patients from the Beijing Military General Hospital with acute cerebral infarction were randomly allocated into two groups: stroke in progression(SIP) group( $n = 141$ ) and stable cerebral infarction group( $n = 98$ ). Carotid ultrasonography examination was performed. The plasma Hcy were determined by radio-immunofluorescence. The carotid artery stenosis degree and the plasma homocysteine levels of two groups were compared. **Results** The incidence of carotid artery stenosis in progress group was obviously higher than stable cerebral infarction group. The carotid artery stenosis is associated with stroke in progression. Logistic regression analysis show that hyperlipemia, homocysteine, carotid artery stenosis were the independent risk factors to stroke in progression(OR = 0.264, 95% CI: 0.064 ~ 1.260; OR = 0.163, 95% CI: 0.036 ~ 0.743; OR = 0.006, 95% CI: 0.036 ~ 0.568). **Conclusion** Carotid artery stenosis may be closely related to ischemic stroke in progression, and the level of Hcy is a prediction of progressive cerebral infarction.

进展性脑卒中(stroke in progression, SIP)的定义目前国内外尚无统一的标准, 狭义上进展性脑卒中是指发病后 6~72 小时内神经功能缺损症状呈进行性或者阶梯式加重, 国外有报道其发病率在 29%~37%<sup>[1,2]</sup>。国内对进展性脑卒中的既往研究多侧重于发现其可能的危险因素, 其中高同型半胱氨酸血症与进

展性脑卒中的相关报道较多, 但颈动脉狭窄与进展性脑卒中的相关研究报道有限, 且致病的直接因素未证明。本研究着重于通过及时发现颈部血管狭窄程度, 分析说明其与进展性脑卒中的相关性, 进一步说明通过检测血清同型半胱氨酸水平并早期积极干预可有效防止卒中进展, 减少复发、降低致残及死亡率。

[收稿日期] 2013-03-22

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81070948)和国家自然科学基金项目(81171100)

[作者简介] 徐琴, 医师, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 xubin1688@163.com。通讯作者张微微, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 zhangvivan@vip.sina.com。魏微, 主治医师, 博士, 研究方向为脑血管病与认知功能。黄勇华, 博士研究生, 副主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脑白质疏松。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年2月~2012年12月我院神经内科收住院的急性卒中患者239例;其中进展性脑卒中组141例,男86例,女55例,平均年龄 $65.5 \pm 9.6$ 岁;非进展性脑卒中组98例,其中男54例、女44例,平均年龄 $62.2 \pm 7.8$ 岁。两组患者入院后在抗凝、抗血小板聚集方面具有可比性。

1.2 纳入标准

全部病例按照2010年全国脑血管病学术会议通过的诊断标准,并经头颅MRI证实<sup>[3]</sup>为脑梗死;发病7~72 h之内,年龄在35~80岁者;局灶性的神经功能缺损症状入院后呈进行性加重无意识障碍;NIHSS评分较首诊时 $\geq 2$ 分<sup>[4]</sup>;既往有卒中病史Ranki评分 $\leq 1$ 分。

1.3 排除标准

合并有严重的心肾等脏器功能不全者以及应用可能影响Hcy的药物如抗癫痫药、各种维生素等;出血性脑血管病者;TIA患者;梗死后出血者;因严重的感染、高热、心肾功能不全所致的病情进展患者。由于房颤、心律不齐等心脏疾病引起的心源性脑栓塞患者。合并脑外伤、恶性肿瘤、系统性红斑狼疮、多发性硬化或遗传性家族史等。

1.4 分组

根据入院后的病情变化进行分组,①进展组:所有的入组患者在首诊及发病的72 h内行神经功能评分(采用NIHSS评分标准),与首诊时相比 $\geq 2$ 分;②非进展组:发病后神经功能缺损症状不再进展或NIHSS评分减小、不变或增加 $< 2$ 分者。

1.5 生化指标测定

入组者均于入院后次日空腹抽取静脉血,采用酶法测定血糖、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FBG)和血清同型半胱氨酸(Hcy)。

1.6 Hcy 检测方法

由我科实验室技师采用石家庄禾柏生物技术股份有限公司提供的化学发光免疫测定技术(chemiluminescence immunoassay,CLIA)。试剂采用济南杏思生物科技有限公司提供的同型半胱氨酸荧光定量试剂盒。取静脉血4 mL以5%的EDTA抗凝,3 kr/min离心10 min后分离血浆,采用化学发光免疫法检测血浆Hcy。血浆Hcy正常范围 $< 15 \mu\text{mol/L}$ , $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 为高同型半胱氨酸血症(HHcy)<sup>[5]</sup>。

1.7 颈动脉超声检查

所有患者均在入院后次日行颈部血管超声检查,仪器由飞利浦公司提供的Sonos-4500型彩色多普勒超声仪,由超声科专业技师操作。颈动脉定量指标包括:血管总面积(total vessel area,TVA)定义为血管外壁与血管周围软组织的界面内的面积;管腔面积(lumen area,LA)定义为血管内壁轮廓所包含的面积;管壁面积(wall area,WA)定义为血管外界包含的面积减去管腔面积(TVA-LA);管壁标准化指数(normalized wall index,NWI)定义为管壁面积与血管总面积的比值(WA/TVA);最大管壁厚度(maximum wall thickness,WTmax)定义为动脉粥样硬化病变最明显处的内膜与外膜间的最大厚度;颈内动脉(internal carotid artery,ICA)最大狭窄率根据北美症状性颈动脉内膜切除实验(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial,NASCET)标准,即狭窄率(%)= $(1 - \text{最狭窄处管腔直径} / \text{狭窄远端正常血管直径}) \times 100\%$ , $< 30\%$ 为轻度狭窄,30%~69%为中度狭窄, $\geq 70\%$ 为重度狭窄<sup>[6]</sup>。

1.8 颈动脉粥样斑块分型标准

参照美国心脏病协会(American Heart Association,AHA)动脉粥样斑块分型标准<sup>[7]</sup>分为:I-II型,管壁厚度接近正常,管壁无钙化;III型,内膜弥漫增厚或小的无钙化偏心性斑块;IV-V型,含有较大的坏死脂核,覆有纤维帽的斑块,可伴少量钙化;VI型斑块表面溃疡,或斑块内出血,血栓形成;VII-VIII型,单纯钙化斑块或无脂核的纤维斑块。每根颈动脉的粥样硬化病变被定为这5个分型中的一种。

1.9 统计处理

所有原始数据经Excell表录入,采用SPSS16.0软件包进行统计学数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验;对相关危险因素采用多元Logistic回归分析。根据颈动脉狭窄程度分组,组间采用亚变量分析方法。

2 结果

2.1 进展组和非进展组可能的危险因素比较

采用单因素分析得出与进展组有关的危险因素分别是:甘油三酯、总胆固醇、同型半胱氨酸水平、颈动脉粥样硬化显著高于非进展组( $P < 0.05$ ),两组在年龄、高血压病史、糖尿病史、吸烟史、空腹血糖、高低密度脂蛋白水平上差异无统计学意义(表1)。进展组和非进展组NIHSS评分分别为 $19.5 \pm 9.3$ 分和 $15.7 \pm 8.5$ 分,

两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组脑卒中的发生率随颈动脉狭窄程度的加重有升高趋势(表 2)。

表 1. 进展组和非进展组危险因素比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1. Comparison of risk factors between the progress group and non-progress group

指 标	进展组 ( <i>n</i> = 141)	非进展组 ( <i>n</i> = 98)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	65.6 ± 8.8	62.2 ± 7.8	0.415
高血压史(例)	87(61.7%)	76(77.6%)	0.212
糖尿病史(例)	79(56.1%)	67(68.4%)	0.463
吸烟史(例)	47(33.3%)	33(33.7%)	0.413
颈动脉粥样硬化(例)	89(63.1%) <sup>a</sup>	57(58.2%)	0.000 <sup>a</sup>
空腹血糖(mmol/L)	6.49 ± 1.1	6.27 ± 2.2	0.152
TG(mmol/L)	1.49 ± 0.7 <sup>a</sup>	1.02 ± 0.9	0.000 <sup>a</sup>
TC(mmol/L)	4.98 ± 1.1 <sup>a</sup>	4.77 ± 1.0	0.000 <sup>a</sup>
HDL(mmol/L)	1.03 ± 0.3	1.03 ± 0.2	0.058
LDL(mmol/L)	3.77 ± 0.92	3.08 ± 0.81	0.681
Hcy(μmol/L)	23.27 ± 8.72 <sup>a</sup>	15.76 ± 4.36	0.001 <sup>a</sup>
NIHSS 评分	19.5 ± 9.3 <sup>a</sup>	15.7 ± 8.5	0.042 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与非进展组比较。

表 2. 两组颈动脉狭窄程度分布(例)  
Table 2. The degree distribution of carotid artery stenosis in the two groups

分 组	轻度	中度	重度
进展组	23(16.3%)	57(40.4%)	61(43.3%)
非进展组	22(22.4%)	37(37.8%)	39(39.8%)

2.2 两组的颈动脉定量指标

进展组颈动脉最大血管总面积(TVAmax)、WTmax 最大管壁标准化指数(NWImax)和颈内动脉狭窄率均明显高于非进展组的测量值( $P < 0.05$ ),而两组人群的最小管腔面积(LAmin)差异无统计学意义(表 3)。

表 3. 两组的颈动脉定量指标  
Table 3. The quantitative index of carotid artery in the two groups

测量指标	进展组	非进展组
TVAmax(mm <sup>2</sup> )	99.3 ± 20.9 <sup>a</sup>	59.9 ± 13.3
LAmin(mm <sup>2</sup> )	38.5 ± 9.7	45.2 ± 16.6
WTmax(mm)	4.1 ± 1.3 <sup>a</sup>	2.9 ± 1.1
NWImax	0.57 ± 0.11 <sup>a</sup>	0.40 ± 0.09
ICA 狭窄率	41.8% ± 12.4% <sup>a</sup>	24.2% ± 17.5%

a 为  $P < 0.05$ , 与非进展组比较。

2.3 进展性脑卒中组多因素 Logistic 回归分析结果  
将 239 例缺血性脑卒中患者作为整体,以卒中是否发生进展为因变量,以表 4 中各项为自变量作多因素 Logistic 回归分析,结果显示:合并有高血脂症、HHcy、颈动脉狭窄者有显著意义, $P$  值分别为

0.023、0.019 和 0.006,合并有高血压、糖尿病、冠心病者无显著差异,即存在高血脂症、HHcy、颈动脉狭窄者出现进展的机率高(表 4)。

表 4. 进展性脑卒中组相关因素 Logistic 回归分析  
Table 4. The correlation factors of Logistic regression analysis stroke in progression group

变量	回归系数	标准误	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
高血压	0.198	0.163	0.224	0.821	0.596 ~ 1.129
糖尿病	0.011	0.022	0.611	1.011	0.969 ~ 1.056
冠心病	0.506	0.314	0.107	0.603	0.326 ~ 1.116
高血脂症	1.259	0.760	0.023 <sup>a</sup>	0.264	0.064 ~ 1.260
HHcy	1.816	0.774	0.019 <sup>a</sup>	0.163	0.036 ~ 0.743
颈动脉狭窄	1.942	0.702	0.006 <sup>a</sup>	0.143	0.036 ~ 0.568

a 为  $P < 0.05$ 。

3 讨 论

急性缺血性脑卒中患者即使入院后给予积极的规范治疗,仍有 20% 以上的患者发展成进展性缺血性脑卒中<sup>[8]</sup>。进展性脑卒中一般可分为早期和晚期进展型,临床报道以早期进展型多见,本研究主要侧重早期进展型脑卒中。国内相关研究提示颈动脉不稳定性粥样斑块是脑梗死早期进展的重要危险因素<sup>[9]</sup>。从本研究表 2 中可以看出进展性脑卒中患者重度颈动脉狭窄发生率达 55.1%,明显高于非进展性脑卒中患者 34.1%,可推测出颈动脉狭窄程度是发生进展性脑卒中的危险因素,此结果与文献报道一致。

动脉粥样硬化是多种急性脑血管病的共同病理基础,颈动脉粥样硬化所致的管腔狭窄与脑卒中的发生密切相关<sup>[10,11]</sup>。颈动脉硬化性狭窄是多因素共同作用产生的疾病,流行病学调查及临床试验证实男性、高血压、糖尿病、血脂增高、吸烟等均是颈动脉硬化狭窄发生发展的危险因素<sup>[12,13]</sup>。而国外有报道称动脉粥样硬化引起动脉血管狭窄是缺血性脑卒中重要的危险因素<sup>[14,15]</sup>。本研究中两组在年龄、高血压病史、糖尿病史、吸烟、空腹血糖、高低密度脂蛋白水平上差异无统计学差异,而甘油三脂、总胆固醇、同型半胱氨酸水平均值增高提示颈动脉狭窄可能与其水平增高相关。颈动脉狭窄导致卒中进展可能的机制有:进展性卒中与大血管狭窄,侧支循环的状况有关<sup>[10]</sup>。动脉粥样硬化程度越重,侧支血管代偿不良,血管内的微栓子更易在斑块处聚集,进而启动一系列的炎症级联效应,导致血栓扩大管腔进行性狭窄,从而促使卒中进展,临床上出现神经功能缺损的进行性加重,进一步说明颈动脉狭窄程度与卒中进展呈正相关。国内皇甫斌等学者研究报道血管内皮生长因子(VEGF)在脑



卒中急性期表达增高,而 VEGF 参与的炎症反应及缺血缺氧性损伤均可破坏血脑屏障导致卒中进展<sup>[16]</sup>。

Sen 等提出高同型半胱氨酸与大动脉粥样硬化呈线性相关,当伴有氧化低密度脂蛋白增高时,高同型半胱氨酸是一个增加动脉粥样硬化的危险因素<sup>[17]</sup>。高同型半胱氨酸血症致卒中进展的可能原因有:①研究者报道 MTHFR 基因多态性与同型半胱氨酸水平相关,可能的原因是部分 MTHFR 基因多肽位点错移突变致其活性、稳定性下降导致 Hcy 代谢障碍<sup>[18]</sup>;②HHcy 能促使氧自由基生成,进而破坏血管内皮,促使单核吞噬细胞活性增强,转化为泡沫细胞加速动脉粥样硬化;③使凝血和抗凝系统失衡;④通过减少前列腺素 PGB<sub>12</sub> 的形成而增强血小板的活性。国外相关研究提示高 Hcy 是动脉粥样硬化和血管性疾病重要的独立危险因素之一<sup>[19]</sup>。从本研究可看出进展组 Hcy 的水平较非进展组显著增高,在进展组中伴有颈动脉狭窄者血浆 Hcy 水平显著升高,因此可以推测出 Hcy 水平升高与狭窄血管数量相关<sup>[20]</sup>,血浆 Hcy 水平越高,累及的血管越多,加速血管动脉粥样硬化进程,促使动脉血管管腔结构发生改变,进而局部血流速度减慢或发生涡流,启动血小板等促凝因子附壁、聚集,血管代偿能力降低,促进血栓的形成及卒中进展。

本研究提示颈动脉狭窄、高同型半胱氨酸水平导致卒中进展仅是其中部分原因,通过入院后早期评估血管根据患者情况必要时给予积极干预可有效防止病情进展。国外有报道血浆低胆固醇水平动物实验证实单纯 HHcy 本身并不会引起动脉粥样硬化<sup>[21]</sup>,而与高血压、血脂异常、糖尿病、吸烟等危险因素共存时有协同强化作用,而这一点与本研究表 4 回归分析结果相一致。本研究收集样本例数有限,在两组中无论病情是否进展颈动脉均存在不同程度的狭窄,从表 2 中可大致推测狭窄程度愈重其预后更差,故临床上通过积极的血管评估,入院后常规筛查同型半胱氨酸的水平,及时发现异常,对于及早发现的颈动脉狭窄给予及时的干预在很大程度上可减小卒中进展对患者带来的功能损害,减轻致残率。

## 【参考文献】

- [1] Martí JL, Arboix A. The Barcelona stroke registry[J]. Eur Neurol, 1999, 41(3): 135-142.
- [2] Yamamoto H, Bogousslavsky J, Vanmelle G. Different Predictors of neurological worsening in different causes of Stroke[J]. Arch Neurol, 1988, 55(4): 481-486.
- [3] 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): 379-380.

- [4] 李建章. 对进展性卒中的几点意见[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2006, 9(2): 1.
- [5] Wang keyi. The relationship of Plasma Homocysteine Level and Cerebral Infarction[J]. Chin Neurosci, 2006, 14(2): 172-174.
- [6] La C, Clementi E, Biondi-Zoccai G, et al. From carotid plaque biology to serologic markers of vulnerability to predict the risk of cerebrovascular events[J]. Acta Chir Belg, 2007, 107(2): 129-142.
- [7] Cai JM, Hatsukami TS, Ferguson MS. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with multicontrast magnetic resonance imaging[J]. Circulation, 2002, 106(11): 1368-373.
- [8] Weiwei, Zhangweiwei. Clinical study on effect of Edaravone and Argatroba injection for Acute Stroke In Progression [J]. Journal of Medical Forum, 2010, 31(15): 8-10.
- [9] Qianying, Zhangzhuo, Yongqiang, et al. The relation of progression ischemic stroke with destabilization of carotid plaque and the level of hs-CRP[J]. Chin J Geriatr Brain Vessel Dis, 2008, 5(10): 360-365.
- [10] Rozenfeld A, Ryglewicz D. Incidence of atherosclerotic lesions in internal carotid art arteries of patients with ischemic stroke[J]. Neurol Neurochir Pol, 2000, 34(5): 843-851.
- [11] Qujibo, Wangwenmin. Relationship between Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies and Intima Membrane Thickness, Carotid Artery Stenosis in Acute Cerebral Infarction Patients[J]. Chin J Arterioscler, 2012, 20(4): 356-360.
- [12] Su TC, Jeng JS, Chien KL, et al. Hypertension status is the major determinant of carotid atherosclerosis a community-based study in taiwan[J]. Stroke, 2001, 32(2): 265-271.
- [13] Xuxinjuan, Renrong, Tangqi, et al. Relationship between blood pressure and Carotid Hamodynamics in nonmotensive Catotid Stenosis patients[J]. Chin J Arterioscler, 2009, 17(8): 680-684.
- [14] Perry, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men[J]. Lancet, 1995, 346(8987): 1395-1398.
- [15] Coell BM, Malthow MR, Beamer N, et al. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke[J]. Stroke, 1990, 21(4): 572-576.
- [16] Huang Fu-Bin, Duan Hu-Bin, Liu Yue-Ting, et al. The Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression after Cerebral Ischemia Stroke in Atherosclerotic Rats Model[J]. Chin J Arterioscler, 2012, 20(3): 221-225.
- [17] Seo H, Park H, Park M, et al. Contribution of Dietary Intakes of Antioxidants to Homocysteine-Induced Low Density Lipoprotein (LDL) Oxidation in Atherosclerotic Patients[J]. Yonser Med, 2010, 51(4): 526-533.
- [18] 李爱松, 李婧. 动脉粥样硬化相关基因与缺血性卒中的相关性研究进展[J]. 国际神经病学神经外科杂志, 2011, 38(5): 477-479.
- [19] Ebbesen LS. Hyperhomocysteinemia, thrombosis and vascular biology[J]. Cell Mol Biol(Noisy-le-grand), 2004, 50(8): 917-930.
- [20] Wang-Jun, Shi Hong-Chao, Wang Jing-Tao, et al. Relation between increased plasma homocysteine level and stroke in progression[J]. Neurol Neurorehabil, December, 2006, 12(4): 198-200.
- [21] Falk E, Zhou J, Moller J, et al. Homocysteine and atherothrombosis[J]. Lipids, 2001, 36(6): S3-S11.

(此文编辑 李小玲)