

# 缺血性脑卒中患者颈动脉斑块稳定性的影响因素分析

董亚贤<sup>1</sup>, 尧慧燕<sup>2</sup>, 石红婷<sup>2</sup>, 钟高贤<sup>3</sup>, 刁芳明<sup>2</sup>

(1. 广州医科大学附属第一医院神经内科, 广东省广州市 510150; 2. 广州医科大学附属第四医院神经内科, 广东省广州市 511447; 3. 广州医科大学附属第二医院神经内科, 广东省广州市 510120)

[关键词] 缺血性脑卒中; 颈动脉斑块; 稳定性; 影响因素

[摘要] **目的** 探讨影响缺血性脑卒中患者颈动脉斑块稳定性的危险因素。**方法** 171 例缺血性脑卒中患者, 均经彩色超声诊断仪检查确定有颈动脉斑块。根据斑块的磁共振成像影像学特征将病人分为稳定性斑块组和不稳定性斑块组。采用 Logistic 回归分析颈动脉斑块稳定性的影响因素。**结果** 171 例缺血性脑卒中患者中不稳定性斑块者 119 例 (69.59%), 稳定性斑块者 52 例 (30.41%); 不稳定性斑块组低密度脂蛋白、载脂蛋白 A1、空腹血糖、糖化血红蛋白、尿酸及高敏 C 反应蛋白高于稳定性斑块组; 载脂蛋白 A1 ( $OR = 3.92, 95\% CI 2.11 \sim 7.25, P = 0.000$ )、空腹血糖 ( $OR = 1.34, 95\% CI 1.06 \sim 1.69, P = 0.014$ )、尿酸 ( $OR = 1.01, 95\% CI 1.00 \sim 1.01, P = 0.001$ )、高敏 C 反应蛋白 ( $OR = 1.33, 95\% CI 1.09 \sim 1.62, P = 0.005$ ) 为发生不稳定性斑块的独立危险因素。**结论** 不稳定性斑块患者缺血性脑卒中发生率高, 颈动脉斑块不稳定性与载脂蛋白 A1、空腹血糖、尿酸、高敏 C 反应蛋白有关。

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

## Analysis on the Factors Influencing Stability of Carotid Plaque in Ischemic Stroke Patients

DONG Ya-Xian<sup>1</sup>, YAO Hui-Yan<sup>2</sup>, SHI Hong-Ting<sup>2</sup>, ZHONG Gao-Xian<sup>3</sup>, and DIAO Fang-Ming<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510150, China; 2. Department of Neurology, The Fourth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 511447, China; 3. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

[KEY WORDS] Ischemic Stroke; Carotid Plaque; Stability; Influencing Factor

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the influential factors on stability of carotid plaques in patients with ischemic stroke (IS). **Methods** 171 cases of ischemic stroke patients, were confirmed by color ultrasound diagnostic instrument check to make sure carotid artery plaques. According to the characteristics of magnetic resonance imaging (MRI), the patients were divided into stable plaque group and unstable plaque group. Logistic regression model was used to estimate the risk factors influencing stability of carotid plaques. **Results** Of 171 patients, 119 (69.59%) patients had unstable plaques and 52 (30.41%) patients had stable plaques. The levels of low density lipoproteins (LDL), apolipoprotein A1 (ApoA1), fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (GHb), uric acid (UA) and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in the unstable plaque group were higher than those in the stable plaque group. ApoA1 ( $OR = 3.92, 95\% CI 2.11 \sim 7.25, P = 0.000$ ), FBG ( $OR = 1.34, 95\% CI 1.06 \sim 1.69, P = 0.014$ ), UA ( $OR = 1.01, 95\% CI 1.00 \sim 1.01, P = 0.001$ ) and hs-CRP ( $OR = 1.33, 95\% CI 1.09 \sim 1.62, P = 0.005$ ) were independent risk factors of unstable plaques. **Conclusions** Ischemic stroke incidence rate is high in patients with unstable plaque. Unstability of carotid plaques is closely correlated with ApoA1, FBG, UA and hs-CRP.

缺血性脑卒中已超过癌症等疾病成为世界上发病率、死亡率和致残率最高的疾病<sup>[1]</sup>。缺血性脑卒中

[收稿日期] 2014-10-23

[修回日期] 2014-12-23

[作者简介] 董亚贤, 硕士, 主任医师, 研究方向为脑血管疾病, E-mail 为 yaxiandong@163.com。通讯作者尧慧燕, 学士, 研究方向为脑血管疾病的护理, E-mail 为 317564816@qq.com。石红婷, 硕士, 医师, 研究方向为脑血管疾病, E-mail 为 fyb410@163.com。

的发生发展是多种因素共同作用决定的,其中颈动脉不稳定性斑块是缺血性脑卒中的重要致病因素.其危险性甚至超过颈动脉狭窄<sup>[2]</sup>.不稳定性斑块会直接导致脑血栓形成,进而使脑局部供血区血流中断,引发脑组织缺血、缺氧甚至软化坏死<sup>[3,4]</sup>。因此防止缺血性脑卒中发生的根本措施就是阻止颈动脉斑块的形成。本研究旨在观察缺血性脑卒中患者中的危险因素与颈动脉斑块稳定性的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究设计

采用横断面调查研究缺血性脑卒中颈动脉斑块形成的患者,用回顾性病例系列研究观察缺血性脑卒中危险因素与颈动脉斑块稳定性之间的关系。

1.2 研究对象

随机连续性选择 2012 年 7 月至 2013 年 11 月入住广州医科大学附属第一医院神经内科的缺血性脑卒中患者,诊断符合中华医学会神经病学分会脑血管病学组制定的标准<sup>[5]</sup>,经 CT 或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)确诊。入选标准:(1)患者及家属知情同意;(2)住院期间均接受过颈部彩色超声及头颅磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)检查,且经证实颈动脉有斑块形成;(3)近半年内未服用他汀类等稳定斑块的药物;(4)无严重的心肝肾功能损害或合并出血、肿瘤或免疫系统、呼吸系统等疾病;(5)近期未行较大手术或无严重外伤;(6)愿参与该研究,且按要求正规服用药物;(7)年龄 45~85 岁。符合上述标准患者共 171 例,其中男性 79 例,女性 92 例,年龄 45~85 岁,平均 69.94±9.45 岁。

1.3 危险因素评估

入院后仔细询问患者一般情况,包括既往病史:冠心病、高血压、糖尿病、支架植入术、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)或缺血性脑卒中史等;个人史:吸烟、饮酒等;服药史:是否服用抗血小板聚集药及降脂药等药物;家族史:家族中是否存在缺血性脑卒中病史。入院后当日行动态血压、颈部彩色超声及头颅 MRA 检查,次日空腹抽血检查血常规、凝血常规、生物化学常规、血脂组合、糖化血红蛋白、空腹血糖及血清炎症标志物等。

1.4 颈动脉斑块测定

1.4.1 斑块的测定 运用荷兰 Philips IE33 彩色

超声诊断仪,确定患者颈动脉斑块的存在。斑块定义为:二维超声测得局部动脉壁的内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)值≥1.30 mm,或比邻近部位厚 0.5 mm 或是邻近部位 IMT 值的 1.5 倍。

1.4.2 稳定性斑块与不稳定性斑块的测定 对确定有斑块的脑卒中患者,再应用荷兰 Philips Intera Achiva 3.0 T MRI 扫描仪,扫描序列包括 T1WI、T2WI、质子密度加权(PDWI)、时间飞跃(TOF)及对比增强 T1WI(CET1WI),并根据斑块的 MRI 影像学特征判断斑块的性质。稳定性斑块:纤维帽厚度<100 μm,脂核体积占整个斑块体积的比例<40%及无斑块内出血;不稳定性斑块:纤维帽厚度≥100 μm,脂核体积占整个斑块体积的比例≥40%及合并斑块内出血。由此将 171 例缺血性脑卒中患者分为两组:稳定性斑块组(52 例)与不稳定性斑块组(119 例)。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行统计学分析。计数资料用率表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验;对影响颈动脉斑块稳定性的多因素采用 Logistic 回归分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

本组研究对象共有 171 例缺血性脑卒中患者,其中稳定性斑块 52 例,占 30.41%,不稳定性斑块 119 例,占 69.59%。

2.1 颈动脉斑块稳定性的单因素分析

不稳定性斑块组低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、载脂蛋白 A1、空腹血糖、糖化血红蛋白、尿酸、高敏 C 反应蛋白(high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)高于稳定性斑块组,差异有统计学意义( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ;表 1)。

2.2 颈动脉斑块稳定性的多因素分析

以不稳定性斑块作为应变量,单因素分析中差异有统计学意义的低密度脂蛋白、载脂蛋白 A1、空腹血糖、糖化血红蛋白、尿酸、高敏 C 反应蛋白作为自变量,做多元 Logistic 回归分析。结果显示:载脂蛋白 A1、空腹血糖、尿酸、高敏 C 反应蛋白为发生不稳定性斑块的独立危险因素,其中载脂蛋白 A1、空腹血糖与不稳定性斑块关系最密切,载脂蛋白 A1 高者发生不稳定性斑块的风险增加 3.92 倍(表 2)。

表 1. 稳定性斑块组与不稳定性斑块组一般情况和危险因素比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. Comparison of the general situation and the risk factors in stable plaque group and unstable plaque group ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	稳定性斑块组 ( $n = 52$ )	不稳定性斑块组 ( $n = 119$ )	$t$ 值或 $\chi^2$	$P$ 值
年龄 (岁)	70.13 $\pm$ 10.56	69.85 $\pm$ 8.97	0.181	0.856
男性 (例)	22 (42.31%)	57 (47.89%)	0.455	0.499
吸烟 (例)	7 (13.46%)	16 (13.45%)	0.000	0.998
饮酒 (例)	10 (19.23%)	25 (21.01%)	0.070	0.791
高血压 (例)	35 (67.31%)	82 (68.91%)	0.043	0.836
TIA (例)	24 (46.15%)	59 (49.58%)	0.170	0.680
脑卒中家族史 (例)	7 (13.46%)	20 (16.81%)	0.305	0.581
总胆固醇 (mmol/L)	4.61 $\pm$ 1.02	4.96 $\pm$ 1.19	-1.822	0.070
甘油三酯 (mmol/L)	1.34 $\pm$ 0.55	1.57 $\pm$ 0.86	-2.157	0.073
HDL (mmol/L)	1.45 $\pm$ 0.39	1.38 $\pm$ 0.51	0.884	0.378
LDL (mmol/L)	2.49 $\pm$ 0.95	2.82 $\pm$ 0.97	-2.116	0.036
载脂蛋白 A1 (g/L)	1.56 $\pm$ 0.57	2.47 $\pm$ 1.08	-7.160	0.000
载脂蛋白 B1 (g/L)	1.13 $\pm$ 0.58	1.16 $\pm$ 0.58	-0.256	0.798
空腹血糖 (mmol/L)	5.85 $\pm$ 1.72	7.13 $\pm$ 2.52	-3.880	0.000
餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	9.55 $\pm$ 4.26	9.25 $\pm$ 3.94	0.446	0.656
糖化血红蛋白	5.47% $\pm$ 1.09%	5.95% $\pm$ 1.30%	-2.339	0.020
尿酸 ( $\mu$ mol/L)	393.23 $\pm$ 132.49	381.68 $\pm$ 98.35	0.511	0.003
hs-CRP (mg/L)	2.82 $\pm$ 2.28	4.08 $\pm$ 2.13	-3.499	0.001
白细胞计数 ( $\times 10^{12}$ /L)	7.18 $\pm$ 2.04	7.14 $\pm$ 1.88	0.131	0.896

HDL:高密度脂蛋白 (high density lipoprotein)。

表 2. 影响颈动脉斑块稳定性的多因素 Logistic 回归分析  
Table 2. Multivariable Logistic regression analysis for risk factors influencing the stability of carotid plaque

自变量	回归系数 $\beta$	标准误	$P$ 值	OR 值	95% CI
低密度脂蛋白	0.41	0.25	0.090	1.50	0.93 ~ 2.44
载脂蛋白 A1	1.37	0.32	0.000	3.92	2.11 ~ 7.25
空腹血糖	0.29	0.12	0.014	1.34	1.06 ~ 1.69
糖化血红蛋白	0.28	0.18	0.110	1.33	0.94 ~ 1.88
尿酸	0.01	0.002	0.001	1.01	1.00 ~ 1.01
hs-CRP	0.29	0.10	0.005	1.33	1.09 ~ 1.62

2.3 颈动脉彩色超声和 MRI 结果

颈动脉无斑块:双侧颈总、颈内、颈外动脉管径在正常范围,内膜光滑,双侧颈总动脉 IMT < 1.30 mm,双侧颈动脉及颈内外动脉起始段均未见明显斑块回声(图 1)。颈动脉斑块形成:双侧颈总、颈内、颈外动脉管径在正常范围,内膜欠光滑,双侧颈总动脉 IMT 大于 1.30 mm,且颈动脉处可见明显斑块回声(图 1)。稳定性斑块:对比增强 T1WI 序列表现为颈内动脉腔内线样强化改变(图 2)。不稳定性斑块:对比增强 T1WI 序列表现为颈内动脉腔内线

样强化的缺失(图 2)。斑块内出血:时间飞跃序列表现为颈内动脉腔内呈明显高信号(图 2)。

3 讨 论

颈动脉粥样硬化斑块是缺血性卒中的重要病理基础,是反映全身动脉粥样硬化斑块的窗口<sup>[6]</sup>。相关文献<sup>[7,8]</sup>报道,脑卒中的发生与颈动脉硬化斑块的性质和结构密切相关,不稳定性斑块者的缺血性脑卒中患病率明显高于稳定性斑块者,提示不稳定性斑块是引起脑卒中的主要危险因素之一。本研究结果显示,缺血性脑卒中患者的不稳定性斑块高达 69.59%,明显高于稳定性斑块。因此,在脑卒中预防中应常规检测颈动脉斑块的稳定性,尽早识别出不稳定性斑块的患者,及时采取防治对策,将有助于降低缺血性脑卒中的发生或复发。

颈动脉粥样硬化斑块和全身动脉粥样硬化斑块一样是多病因疾病,常见的危险因素有高血脂、高血糖、高血压、高尿酸等<sup>[9-12]</sup>。Youn 等<sup>[13]</sup>认为高水平的低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein

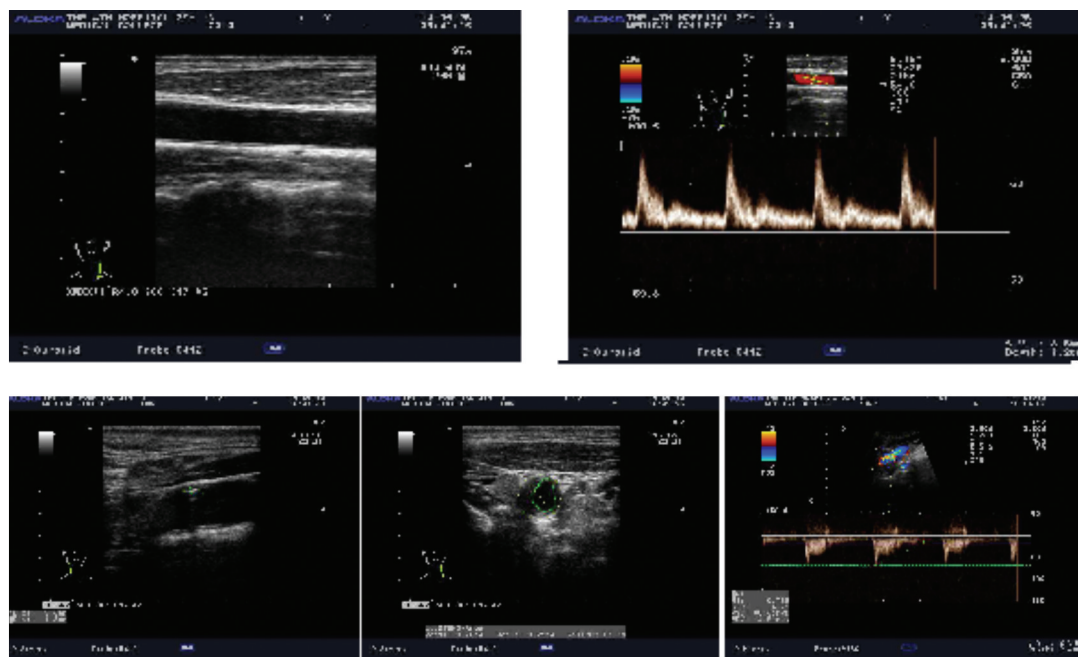


图 1. 颈动脉超声 上一行图为零斑块;下一行图斑块形成。

Figure 1. Carotid ultrasound map

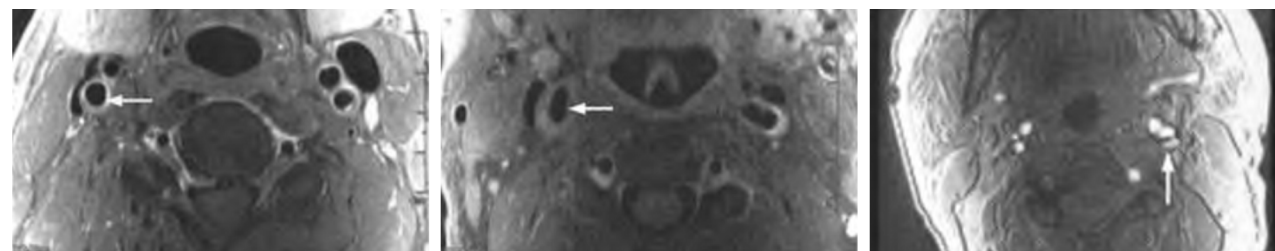


图 2. 颈动脉 MRI 左图为稳定性斑块,中图为不稳定性斑块,右图为斑块内出血。

Figure 2. Carotid MRI map

cholesterol, LDLC) 与颈动脉硬化 的关系最密切,但目前尚缺乏基于中国人群 LDLC 对动脉粥样硬化影响差异的相关报道。国外学者<sup>[13]</sup>发现,颈内动脉狭窄或阻塞患者的脂蛋白(a)水平显著高于正常对照组,并发现有症状的斑块多为不稳定性斑块,而且不稳定性斑块与缺血性脑卒中发生有关。本研究主要分析缺血性脑卒中患者血脂指标与颈动脉斑块稳定性的相关性,结果显示血脂指标中载脂蛋白 A1 与不稳定性斑块之间存在一定的关系,发现其是影响不稳定性斑块的独立危险因素,载脂蛋白 A1 高者出现不稳定性斑块的风险增加 3.92 倍;其结论与既往研究存在一定的差异,考虑主要为载脂蛋白 A1 能促使血小板和单核细胞活化,增加体内血小板和单核细胞间的黏附,诱导斑块不稳定性发生。另外由于我们的研究对象需接收各种药物治疗,包括降脂药物,所以很难得出血脂指标中的某一项对患

者的风险较大。将来对不稳定性斑块的影响因素应进一步评估,尽可能避免使用影响血脂指标的相关药物。同时本研究也发现空腹血糖及尿酸高者亦影响斑块的不稳定性,其机率分别增加 1.34、1.01 倍,其原因还不完全清楚;相关报道<sup>[14,15]</sup>认为,长期的高血糖及高尿酸可引起血管内皮功能障碍,导致内膜损伤,从而影响动脉粥样硬化斑块的性质。根据与患者及家属达成的协议,作为一个相对高风险的患者无法完全停止服用降糖药,可能会影响本研究不稳定性斑块的情况,所以我们的结果仅作参考。但根据本研究结果,我们仍建议对缺血性脑卒中患者应积极控制高血脂、高血糖及高尿酸等危险因素。

C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是由肝脏产生的一种急性时相蛋白,正常情况下它是存在于血清中的一种微量蛋白,但在组织损伤、感染等情



况下,在各种细胞因子如白细胞介素 6、肿瘤坏死因子诱导下,肝脏细胞产生大量 CRP,使血清中 CRP 水平显著升高<sup>[16]</sup>。相关研究<sup>[17,18]</sup>显示,缺血性脑卒中的主要发病机制之一是炎症反应,而脑卒中的 CRP 水平更加能够反映出脑组织缺血梗死后的急性炎症反应强度。Alvarez 等<sup>[19]</sup>曾报道 hs-CRP 与颈动脉粥样斑块内巨噬细胞、T 淋巴细胞含量呈正相关,颈动脉不稳定性斑块患者 hs-CRP 含量高于稳定性斑块患者。国内也有相关研究<sup>[20]</sup>证明 hs-CRP 是影响粥样斑块由结构性不稳定向功能性不稳定进展的重要因素,但缺少对缺血性脑卒中患者中不稳定性斑块的相关因素研究。本研究发现,hs-CRP 含量在稳定性斑块组与不稳定性斑块组间差异有统计学意义,提示在缺血性脑卒中患者中 hs-CRP 可作为不稳定性斑块的启动因素;同时本研究在多因素分析中发现,缺血性脑卒中患者的 hs-CRP 与颈动脉斑块的不稳定性具有明显的相关性,是不稳定性斑块的独立危险因素,从而预示 hs-CRP 的测定能够作为判断缺血性脑卒中病情轻重的重要指标。

总之,本研究证实缺血性脑卒中患者不稳定性斑块的发生率较高,颈动脉斑块的不稳定性与载脂蛋白 A1、空腹血糖、尿酸及 hs-CRP 含量有关,其中载脂蛋白 A1、空腹血糖与斑块不稳定性关系最密切。但本研究也存在着一定的局限性,例如病例数不够大;所以,本研究结果有待于今后扩大样本量 and 多中心研究来进一步证实。

# [参考文献]

- [1] Murray C, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world; global burden of disease study [J]. *Lancet*, 1997, 349 (9061): 1 269-276.
- [2] Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Perrea D, et al. Carotid artery atherosclerosis: what is the evidence for drug action? [J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(11): 1 141-159.
- [3] Crouse JR, Grobbee DE, O'Leary DH, et al. Carotid intima-media thickness in low-risk individuals with asymptomatic atherosclerosis: baseline data from the METEOR study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(3): 641-648.
- [4] Aikawa M. Effects of statin therapy on vascular dysfunction [J]. *Coron Artery Dis*, 2004, 15(5): 227-233.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 146-153.
- [6] Crawford VL, Sweeney O, Coyle PV, et al. The relationship be-

- tween elevated fibrinogen and markers of infection: a comparison of seasonal cycles [J]. *QJM*, 2006, 93(11): 745-750.
- [7] Wang B, Sun S, Liu G, et al. Correlation between carotid atherosclerotic plaques and cerebral infarction [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(2): 407-410.
- [8] Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M, et al. Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes [J]. *Stroke*, 2001, 32 (8): 1 780-785.
- [9] Pastorius CA, Medina-Lezama J, Corrales-Medina F, et al. Normative values and correlates of carotid artery intima-media thickness and carotid atherosclerosis in Andean-Hispanics: The Prevention Study [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(2): 499-505.
- [10] Abe T, Tsuda A, Yata S, et al. Hypertension is a major risk factor for future atherosclerotic changes in the Japanese population [J]. *Ann Clin Biochem*, 2010, 47(2): 118-124.
- [11] 陈燕铭,熊肇军,尹琼丽,等. 2 型糖尿病患者血清炎症因子和脂联素水平与动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(10): 842-846.
- [12] 王薇,霍勇,赵冬,等. 中老年人血脂水平对新发颈动脉斑块的预测作用 [J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(12): 1 118-122.
- [13] Youn YJ, Lee NS, Kim JY, et al. Normative values and correlates of mean common carotid intima-media thickness in the Korean rural middle-aged population: the Atherosclerosis Risk of Rural Areas in Korea General Population (ARIRANG) study [J]. *J Korea Med Sci*, 2011, 26(3): 365-371.
- [14] Fatehi-Hassanabad Z, Chan CB, Furman BL. Reactive oxygen species and endothelial function in diabetes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 636(13): 8-17.
- [15] Mankorsky B, Kurashvili R, Sadilot S. Is serum uric acid a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease? --A review of the clinical evidence (Part 1) [J]. *Diabetes Metab Syndrome Clin Res Rev*, 2010, 4(3): 176-184.
- [16] Corrado E, Novo S. High sensitivity of creatinine protein in primary prevention [J]. *Ital Canliol Rome*, 2007, 8(6): 327-334.
- [17] Tanaskovic S, Isenovic ER, Radak D. Inflammation as a marker for the prediction of internal carotid artery stenosis following endarterectomy--evidence from clinical [J]. *Angiology*, 2011, 62(7): 535-542.
- [18] 马登飞. 急性脑梗死与高敏 C 反应蛋白水平及颈动脉斑块性质关系的临床研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(6): 1 073 -074.
- [19] Alvarez GB, Ruiz C, Chacon P, et al. High-sensitivity creatinine protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque [J]. *J Vasc Surg*, 2003, 38(15): 1 018-024.
- [20] 韩铁鹏,王大明,刘加春,等. 血清炎症标志物水平与颈动脉斑块稳定性的相关研究 [J]. *中华外科杂志*, 2012, 50(1): 70-73.

(此文编辑 曾学清)