

血清非高密度脂蛋白胆固醇对缺血性脑卒中患者急性期神经功能损害的影响

陆达¹, 郑娜², 李攀³, 田志岩³, 张惠红³, 周玉颖³, 徐小林¹

(1. 天津医科大学研究生院, 天津市 300070; 2. 天津市环湖医院中医科, 天津市 300350;
3. 天津市环湖医院神经内科三病区, 天津市 300350)

[关键词] 血脂异常; 非高密度脂蛋白胆固醇; 急性缺血性卒中; 神经功能损害

[摘要] **目的** 探讨血清非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDLc)对缺血性脑卒中急性期神经功能损害的影响及其在风险评估中的临床价值。**方法** 选择符合入组条件的急性缺血性卒中患者共 611 例,应用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、中国脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分量表(1995)(CSS)、欧洲版神经功能缺损评分(ESS)以及日常生活能力评定量表 Barthel 指数(BI)评价神经功能。同时测定空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLc)和低密度脂蛋白胆固醇(LDLc)等生化指标,并计算出 non-HDLc 的含量,比较 non-HDLc 高水平组与理想水平组患者 NIHSS、CSS、ESS、BI 分值,以探讨高 non-HDLc 水平与急性缺血性卒中神经功能损害的关系。**结果** 与 non-HDLc 理想水平组患者相比,高 non-HDLc 水平组患者体质指数高、NIHSS、CSS 评分高($P < 0.05$),ESS 和 BI 分值低($P < 0.05$)。血清 TC、TG、LDLc、Hcy、空腹血糖和 HbA1c 水平高, HDLc 水平低($P < 0.05$)。相关分析发现,随着 non-HDLc 水平升高,急性缺血性卒中神经功能损害的危险性明显增加。**结论** Non-HDLc 水平增高是缺血性脑卒中患者急性期神经功能损害的危险因素,可作为缺血性脑卒中神经功能损害危险评估的有效靶点。

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

The influence of serum non-high-density lipoprotein cholesterol on neurologic impairment in patients with acute ischemic stroke

LU Da¹, ZHENG Na², LI Pan³, TIAN Zhi-Yan³, ZHANG Hui-Hong³, ZHOU Yu-Ying³, XU Xiao-Lin¹

(1. The Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of TCM, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China; 3. The 3rd Ward of Internal Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China)

[KEY WORDS] Dyslipidemia; Non-high density lipoprotein cholesterol; Ischemic stroke; Neurologic impairment

[ABSTRACT] **Aim** The purpose of this study was to explore the influence of serum non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDLc) on neurologic impairment in patients with acute ischemic stroke and its clinical value in disease risk assessment. **Methods** A total of 611 cases of acute ischemic stroke patients were recruited in this study. NIHSS (National Institute of Health stroke scale), CSS (China Stroke scale), ESS (Europe Stroke Scale) and BI (Barthel Index) were used to evaluate the degree of neurologic impairments. Fasting plasma glucose (FPG), hypersensitive c-reactive protein (hs-CRP), glycosylated hemoglobin (HbA1c), homocysteine (Hcy), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDLc) and low density lipoprotein cholesterol (LDLc) were measured in all the patients. Then the density of non-HDLc were calculated with the formula of TC minus HDLc. **Results** Patients with high level of serum non-HDLc had bigger body mass index, higher NIHSS, CSS and BI scores, lower ESS and elevated TC, TG, LDLc, Hcy, FPG, HbA1c, lower HDLc levels. The NIHSS scores changed corresponding with serum non-HDLc level in acute ischemic stroke patients, the total scores of NIHSS, CSS were positively correlated with the serum non-HDLc level, and the total scores of ESS, and BI were negatively correlated with it. High serum level of non-HDLc was an

[收稿日期] 2017-02-03

[修回日期] 2017-04-03

[基金项目] 天津市科技计划项目(13ZCZDSY0 1600);天津市卫生局科技重点项目(13K G121)

[作者简介] 陆达, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为神经病学、脑血管病相关研究, E-mail 为 sikongwuji@hotmail.com。通讯作者徐小林, 硕士, 主任医师, 研究方向为神经病学、脑血管病相关研究, E-mail 为 hhyyxl@163.com。

independent risk factor for neurologic impairment in patients with acute ischemic stroke, when serum non-HDLc elevated to borderline high level, the risk of neurologic impairment significantly increased. **Conclusion** Increased serum non-HDLc level was an independent risk factor of neurologic impairment in patients with acute cerebral ischemia, it would be an effective indicator, and target of the prevention and treatment as well, of risk prediction for neurologic impairment in patients with acute cerebral ischemia.

中国缺血性卒中发病率远远高于西方国家,并且呈现高死亡率、高复发率、高致残率特点。其急性期易造成诸多神经功能损害,如意识不清、凝视、视野缺损、面瘫、肢体运动损伤、共济功能受损、感觉减退、语言功能减退等。血脂异常是缺血性脑卒中独立而重要的危险因素,它可加速全身动脉粥样硬化,不仅对身体造成隐匿、进行、全身性的器质性损害,而且可以影响缺血性脑卒中患者的神经功能,被认为是诱发缺血性卒中乃至神经功能损害的危险因素^[1]。既往血脂治疗指南均优先推荐低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)作为降脂治疗首要靶标^[2],近期流行病学调查显示,血清非高密度脂蛋白胆固醇(non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDLc)在预测心脑血管疾病风险方面优于LDLC。2015年美国国家脂质协会(National Lipid Association, NLA)提出non-HDLc比LDLC更适于作为降脂主要干预目标^[3]。本研究通过观察急性缺血性卒中患者血清non-HDLc水平及神经功能损害情况,探讨患者血清non-HDLc与神经功能的相关性,及其在急性缺血性卒中后神经功能损害风险评估中的价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择2010年10月至2014年10月天津市环湖医院神经内科住院治疗并连续登记的急性缺血性脑卒中患者。纳入标准:①符合中国脑血管病防治指南中缺血性卒中的诊断标准^[4],并经头部CT或MRI检查证实有新发的脑梗死,部分患者既往具有卒中病史;②发病时间 ≤ 7 天;③年龄 > 18 岁。受试者及其家属知情同意,并签署知情同意书;所有程序均遵循天津市人体试验委员会所指定的伦理学标准进行并经过天津市环湖医院伦理委员会批准。

排除标准:①伴有意识障碍、严重失语等原因无法完成各量表测试;②其他引起神经功能损害的疾病,如恶性肿瘤、颅内感染、神经变性疾病、颅脑创伤等;③患有心、肺、肝、肾和内分泌系统疾病,或结缔组织病、血液病、营养不良,不包括高血压、冠

状动脉粥样硬化性心脏病以及糖尿病;④既往有精神病史或行为异常者。

1.2 一般资料

采用病例随机对照试验设计,所有患者入组时均详细记录性别、年龄、身高、体质指数、受教育程度,及是否伴有血管性危险因素,例如高血压、糖尿病、心脏病(心房纤颤、心肌梗死、心绞痛和心力衰竭等)、脑卒中和(或)短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)病史、吸烟史、饮酒史。

1.3 实验室检查

所有患者均于入院当晚20:00后禁食,次日清晨6:00空腹采集肘静脉血4~5 mL,采用ADVIA 2400全自动生化分析仪(德国Siemens公司)检测空腹血糖、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、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)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC);BNP II蛋白分析仪(德国Siemens公司)检测血清高敏C反应蛋白(high sensitivity-C reactive protein, hs-CRP)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)。Non-HDLc是指从总胆固醇中去除高密度脂蛋白,即 $\text{non-HDLc} = \text{TC} - \text{HDLc}$ 。根据2015年美国NLA推荐的标准和水水平界限将其分为两个等级:理想水平组($\text{non-HDLc} < 3.4 \text{ mmol/L}$)和高水平组($\text{non-HDLc} \geq 3.4 \text{ mmol/L}$),后者进一步分为高于理想水平($3.4 \text{ mmol/L} \leq \text{non-HDLc} < 4.2 \text{ mmol/L}$)、临界高值($4.2 \text{ mmol/L} \leq \text{non-HDLc} < 5.0 \text{ mmol/L}$)和明显升高($\text{non-HDLc} \geq 5.0 \text{ mmol/L}$)3个等级。

1.4 量表评价

患者入院后常规脑卒中治疗,入院第3天,由经过正规培训、操作熟练的神经科医师对其分别进行美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)、中国脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分量表(1995)(China stroke scale, CSS)、欧洲版神经功能缺损评分(Europe stroke scale, ESS)、日常生活能力评定量表(Barthel index, BI)进行评价。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据计算与分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立样本间差异采用两独立样本的 t 检验;计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,进行 χ^2 检验;对于符合正态分布的多个独立样本间差异行单因素方差分析(ANOVA);符合 Pearson 相关的双变量间行进一步偏相关分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 社会人口学资料

根据纳入与排除标准,入选急性脑梗死患者共

611 例,根据 non-HDLc 水平分为两组:①理想水平组:共 200 例,男性 161 例,女性 39 例,年龄 24~85 岁,平均 62.65 ± 11.26 岁;②高水平组:共 411 例,男性 282 例,女性 129 例,年龄 25~89 岁,平均 61.92 ± 10.39 岁。

理想水平组与高水平组患者之间的性别构成比、年龄、受教育年限,以及高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、吸烟史、饮酒史、既往脑卒中史等,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但理想水平组患者体质指数明显低于高水平组($t = -3.122; P = 0.002$)。各项实验室生化指标中,除 hs-CRP ($P > 0.05$) 外,TC、TG、HDLc、LDLc、Hcy、空腹血糖、HbA1c 等指标差异均有统计学意义($P < 0.05$; 表 1)。

表 1. 两组患者社会人口学资料比较

Table 1. Comparison of sociodemographic data between two groups of patients

项目	理想水平组(n=200)	高水平组(n=411)	检验值	P 值
性别[例(%)] 男性	161(80.50)	282(68.61)		
女性	39(19.50)	129(31.39)	9.535 ^a	0.002
年龄(岁)	62.65±11.26	61.92±10.39	0.782	0.435
体质指数(kg/m ²)	24.46±3.19	25.37±3.33	-3.122	0.002
受教育年限(年)	9.05±4.17	8.82±3.93	0.665	0.506
高血压[例(%)]	130(65.00)	273(66.42)	0.121 ^a	0.728
糖尿病[例(%)]	50(25.00)	94(22.87)	0.339 ^a	0.561
冠状动脉粥样硬化性心脏病[例(%)]	24(12.00)	67(16.30)	1.964 ^a	0.161
吸烟史[例(%)]	75(37.50)	153(37.22)	0.004 ^a	0.948
饮酒史[例(%)]	55(27.50)	109(26.52)	0.066 ^a	0.798
既往脑卒中史[例(%)]	72(36.00)	122(29.68)	3.313 ^a	0.069
non-HDLc(mmol/L)	2.76±0.50	4.39±0.86	-10.427	0.000
TC(mmol/L)	3.84±0.56	5.52±0.90	-28.276	0.000
TG(mmol/L)	1.32±0.63	1.96±1.31	-8.120	0.000
HDLc(mmol/L)	1.08±0.26	1.13±0.25	-2.469	0.014
LDLc(mmol/L)	2.19±0.47	3.37±0.80	-23.083	0.000
Hcy(mmol/L)	13.70±7.95	15.27±9.84	-2.106	0.036
hs-CRP(mg/L)	10.71±4.49	8.25±4.30	0.252	0.801
空腹血糖(mmol/L)	6.05±2.32	6.63±2.84	-2.611	0.009
HbA1c(mmol/L)	6.23±1.30	6.63±1.49	-3.204	0.001

a 为 χ^2 值,余为 t 值。

2.2 Non-HDLc 对神经功能缺损程度的影响

Non-HDLc 高水平组患者的 NIHSS、CSS 均明显高于理想水平组(NIHSS: $P = 0.000$, CSS: $P = 0.010$)。高水平组患者 ESS 和 BI 分值低于理想水平组患者

($P = 0.000$; 表 2)。

根据 non-HDLc 水平升高程度将高水平组患者进一步分为高于理想水平(197 例)、临界高值(142 例)和明显升高(72 例)3 个等级,进行组间比较发

现,在神经功能评价中,患者的 ESS 和 BI 分值随 non-HDLc 水平升高而逐渐降低 ($P = 0.000$);患者 NIHSS、CSS 分值随 non-HDLc 水平升高而逐渐升高 (均 $P = 0.000$;表 3)。

2.3 Non-HDLc 水平与各项指标之间的相关性分析

Pearson 相关分析结果显示,急性缺血性卒中患者 NIHSS、CSS 评分与 non-HDLc 水平呈正相关,ESS 和 BI 评分与 non-HDLc 水平呈负相关。为校正性别、年龄、受教育程度以及既往病史等混杂因素影响,进一步行偏相关分析发现,NIHSS、CSS 评分与 non-HDLc 水平呈正相关,ESS 和 BI 评分与

non-HDLc 水平呈负相关(表 4)。

表 2. 两组患者神经功能量表的比较

Table 2. Comparison of neurological function scale between two groups of patients

量表	理想水平组 ($n = 200$)	高水平组 ($n = 411$)
NIHSS	3.33±2.24 ^a	3.75±3.61
CSS	4.91 ± 4.48 ^a	6.56 ± 5.27
ESS	91.10±7.60 ^a	87.19±10.02
BI	86.23±10.37 ^a	80.59 ± 14.03

a 为 $P < 0.05$,与高水平组比较。

表 3. 不同 Non-HDLc 水平组间神经功能量表的比较

Table 3. Comparison of neurological function scales between groups with different Non-HDLc levels

量表	理想水平组 ($n = 200$)	高于理想水平组 ($n = 197$)	临界高值组 ($n = 142$)	明显升高组 ($n = 72$)	F 值	P 值
NIHSS	3.33 ± 2.24	4.17 ± 3.14	4.48 ± 3.26	6.63± 4.69	19.712	0.000
CSS	4.91 ± 4.48	5.94 ± 5.09	6.29 ± 4.83	8.53 ± 6.29	9.619	0.000
ESS	91.10 ± 7.60	88.42 ± 11.32	87.95 ± 8.34	82.68± 10.40	15.298	0.000
BI	86.23 ± 10.37	82.60 ± 14.27	80.85 ± 13.87	75.92 ± 13.08	13.022	0.000

表 4. Non-HDLc 水平与其他各项指标之间的相关性分析

Table 4. Correlation analysis between Non-HDLc level and other indexes

量表	Pearson 相关分析		Partial 相关分析	
	R 值	P 值	R 值	P 值
NIHSS	0.252	0.000	1.000	0.000
CSS	0.187	0.000	0.786	0.000
ESS	-0.238	0.000	-0.601	0.000
BI	-0.209	0.000	-0.646	0.000

3 讨论

血清 non-HDLc 是除 HDLc 以外的所有脂蛋白胆固醇的总和,包括 LDLc、中间密度脂蛋白胆固醇 (IDLc)、极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDLc)、乳糜颗粒残体以及脂蛋白 (a),由于包含了所有潜在的致动脉粥样硬化脂质颗粒,故 non-HDLc 更能反映机体动脉硬化性疾病的发病危险^[3]。既往大量基础和临床研究都是将 LDLc 作为调脂治疗的目标。2015 年 NLA 提出 non-HDLc 比 LDLc 更适于作为抗动脉粥样硬化的首要治疗靶点而优先推荐^[3]。

Non-HDLc 最初是用于预测评估心血管疾病的危险性,是全因死亡率和心血管疾病死亡率的强大预测因子,明显优于 LDLc^[5]。BARI 研究 (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study, BARI) 跟踪调查了 1514 名伴有多支冠状动脉病变

患者的二级预防,随访 5 年后发现 non-HDLc 是非致死性心肌梗死的独立预测指标,并且存在水平依赖性,而 LDLc 对终点事件或死亡率没有表现出显著预测力^[6]。另一项临床纵向随访研究通过对 2406 例男性和 2058 例女性超过 19 年的随访发现,non-HDLc 水平高于 220 mg/dL 男性人群未来罹患冠心病风险是 non-HDLc 水平低于 160 mg/dL 人群的 2.14 倍;而 LDLc 水平高于 190 mg/dL 人群则是 LDLc 水平低于 130 mg/dL 人群的 1.77 倍^[5]。近期研究提出血清 non-HDLc 水平与脑血管疾病密切相关,Wu 等^[7-8]通过对中国河北唐山地区 95916 例年龄 18~98 岁无脑卒中或心肌梗死人群随访发现,血清 non-HDLc 水平是缺血性卒中的独立危险因素,高血清 non-HDLc 水平可导致健康人群罹患缺血性脑卒中的风险增加 50% 以上,其预测疾病风险能力明显高于 LDLc。该研究人群中 13.04% 受试者出现了无症状性颅内动脉狭窄 (asymptomatic intracranial arterial stenosis, ICAS)。血清 non-HDLc 水平升高程度与 ICAS 发生率呈正相关,是 ICAS 发生率的独立危险因素 (OR = 1.15)^[9]。本研究通过分析发现,急性缺血性卒中患者血清 non-HDLc 水平明显高于理想值,non-HDLc 水平与急性缺血性卒中后神经功能损伤的患病率及损伤程度呈正相关。血清 non-HDLc 水平作为神经功能损害的独立危险因素,在预测疾病风险方面优于 LDLc。

本研究对不同血清 non-HDLc 水平患者神经功能各领域分析发现,血清 non-HDLc 水平高于理想值患者神经功能损害明显,并伴有明显语言及肢体运动问题,严重影响生活能力及生活质量。Non-HDLc 对卒中后神经功能的损害可能与强大的致动脉粥样硬化作用相关。首先,血清 non-HDLc 几乎包含了所有已知或潜在致动脉粥样硬化作用的脂肪颗粒,其各脂质组成成分对缺血性卒中及血管狭窄有较高的预测价值^[10-13]。与 LDLc 相比,血清 non-HDLc 致动脉粥样硬化程度更高,单独使用 LDLc 会忽略其它脂质颗粒对缺血性卒中的促进作用。因此使用 non-HDLc 更能准确反映除 HDLc 以外所有脂蛋白中的胆固醇的含量。其次,Non-HDLc 组成成分中高浓度的 TG 及 VLDLc 水平反映肝脏产生致动脉粥样硬化脂肪颗粒的潜能进一步扩大,这些脂质颗粒与肝受体的相互作用减弱,清除能力降低,导致更长时间的停留于循环血液中。最终,non-HDLc 中一些富含甘油三酯脂蛋白残体可进入动脉壁,导致动脉粥样硬化的发生和发展^[3, 14]。

综上,本研究发现高血清 non-HDLc 水平可导致急性脑卒中后神经功能损害风险显著增加,可作为神经功能损害危险评估的有效测量指标。其定量方法简便,且不额外增加医疗成本。作为一个价廉易测的生物标记物,non-HDLc 筛查可成为中国成年人急性脑卒中后神经功能损害一级预防的一个重要指标,也为急性脑卒中后神经功能损害的治疗提供新的研究方向。

[参考文献]

- [1] Zou Y, Zhu Q, Deng Y, et al. Vascular risk factors and mild cognitive impairment in the elderly population in Southwest China[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2014, 29(3): 242-247.
- [2] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) [R]. *JAMA*, 2001, 285(19): 2 486-497.
- [3] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report [R]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2): 129-169.
- [4] Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction[J]. *Lancet*, 1991, 337(8 756): 1 521-526.
- [5] Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality[J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161(11): 1 413-419.
- [6] Bittner V, Hardison R, Kelsey SF, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) [J]. *Circulation*, 2002, 106(20): 2 537-542.
- [7] Wu J, Chen S, Zhou Y, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol on the risks of stroke: a result from the Kailuan study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74 634.
- [8] Wu J, Chen S, Liu L, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol vs low-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for ischemic stroke: a result from the Kailuan study [J]. *PLoS One*, 2013, 35(5): 505-511.
- [9] Wu J, Zhang Q, Yang H, et al. Association between non-high-density-lipoprotein-cholesterol levels and the prevalence of asymptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65 229.
- [10] Berger JS, McGinn AP, Howard BV, et al. Lipid and lipoprotein biomarkers and the risk of ischemic stroke in postmenopausal women [J]. *Stroke*, 2012, 43(4): 958-966.
- [11] Canoui-Poitrine F, Luc G, Bard JM, et al. Relative contribution of lipids and apolipoproteins to incident coronary heart disease and ischemic stroke: the PRIME study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30(3): 252-259.
- [12] Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality [J]. *JAMA*, 2009, 302(4): 412-423.
- [13] 黄家中, 郑黎强, 孙英贤, 等. 阜新农村地区高血压人群非高密度脂蛋白胆固醇水平与脑卒中发病的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(12): 1 265-268.
- [14] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary [R]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(5): 473-488.

(此文编辑 朱雯霞)