

文章编号:1003-2754(2022)11-0970-07

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2022.0244

载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A- I 比值联合颈动脉内膜-中层厚度预测急性脑梗死价值研究

匡俊鑫¹, 刘志强², 韩登峰³

摘要: **目的** 探讨载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A- I 比值联合颈动脉内膜-中层厚度预测急性脑梗死的价值。**方法** 选取 2020 年 7 月 -2021 年 6 月在新疆医科大学第一附属医院神经内科住院的前循环急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者作为病例组,随机选取同期住院的非心脑血管疾病患者作为对照组。比较两组的临床资料及实验室结果,分析急性脑梗死的危险因素,探究载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A- I 比值联合颈动脉内膜-中层厚度在脑梗死发病上的预测价值。比较两组的临床资料及实验室结果,用 Logistic 回归分析急性脑梗死发生的影响因素,并用受试者工作特征曲线(ROC)分析载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A- I 比值联合颈动脉内膜-中层厚度在脑梗死发病上的预测价值。**结果** 研究纳入了 143 例急性脑梗死患者和 122 例非心脑血管疾病患者。多因素分析结果显示吸烟($OR = 3.448, 95\% CI 1.609 \sim 7.391$)、糖尿病($OR = 2.884, 95\% CI 1.389 \sim 5.989$)、颈动脉内膜-中层厚度($OR = 1.633, 95\% CI 1.219 \sim 2.189$)、白细胞($OR = 1.258, 95\% CI 1.036 \sim 1.527$)、游离脂肪酸($OR = 14.113, 95\% CI 1.942 \sim 102.558$)、载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A- I 比值($OR = 10.896, 95\% CI 2.290 \sim 51.846$)、D-二聚体($OR = 4.690, 95\% CI 2.097 \sim 10.488$)、同型半胱氨酸($OR = 9.594, 95\% CI 1.112 \sim 82.772$)是大动脉粥样硬化型脑梗死的独立危险因素。利用受试者工作特征曲线分析载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A- I 比值和颈动脉内膜-中层厚度联合预测急性脑梗死的价值,结果显示曲线下面积为 0.757($95\% CI 0.699 \sim 0.816$),最佳预测值为 0.466,灵敏度为 81.8%,特异性为 58.2%。**结论** 载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A- I 比值、颈动脉内膜-中层厚度与前循环大动脉粥样硬化型脑梗死有关,它们在联合预测脑梗死的发病上有一定的价值。

关键词: 脑梗死; 载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A- I 比值; 内膜-中层厚度

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

Predictive value of apolipoprotein B to apolipoprotein A- I ratio combined with carotid intima-media thickness in acute cerebral infarction KUANG Junxin, LIU Zhiqiang, HAN Dengfeng. (Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of apolipoprotein B to apolipoprotein A- I ratio combined with carotid intima-media thickness in predicting acute cerebral infarction. **Methods** Patients with acute large artery atherosclerotic cerebral infarction in the anterior circulation who were hospitalized in the Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from July 2020 to June 2021 were selected as the case group. Patients with non-cardiovascular and cerebrovascular diseases who were hospitalized during the same period were randomly selected as the control group. The clinical data and laboratory results of the two groups were compared, and the risk factors of acute cerebral infarction were analyzed. To explore the predictive value of apolipoprotein B to apolipoprotein A- I ratio combined with carotid intima-media thickness in the incidence of cerebral infarction. The clinical data and laboratory results of the two groups were compared. The influencing factors of acute cerebral infarction were analyzed by logistic regression. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive value of the ratio of apolipoprotein B to apolipoprotein A- I combined with carotid intima-media thickness in the incidence of cerebral infarction. **Results** The study included 143 patients with acute cerebral infarction and 122 patients with non-cardiovascular and cerebrovascular diseases. Multivariate analysis showed that smoking($OR = 3.448, 95\% CI 1.609 - 7.391$), diabetes($OR = 2.884, 95\% CI 1.389 - 5.989$), carotid intima-media thickness ($OR = 1.633, 95\% CI 1.219 - 2.189$), Leukocytes ($OR = 1.258, 95\% CI 1.036 - 1.527$), free fatty acids ($OR = 14.113, 95\% CI 1.942 - 102.558$), ratio of apolipoprotein B to apolipoprotein AI($OR = 10.896, 95\% CI 2.290 - 51.846$), D-Dimer($OR = 4.690, 95\% CI 2.097 - 10.488$), homocysteine($OR = 9.594, 95\% CI 1.112 - 82.772$) were independent risk factors for large atherosclerotic cerebral infarction. The value of the ratio of apolipoprotein B to apolipoprotein A- I and carotid intima-media thickness in predicting acute cerebral infarction was analyzed by receiver operating characteristic curve. The results showed that the area under the curve was 0.757($95\% CI 0.699 - 0.816$), the best predictive value was 0.466, the sensitivity was 81.8%, and the specificity was 58.2%.

Conclusion The ratio of apolipoprotein B to apolipoprotein A- I and the carotid intima-media thickness are related to the atherosclerotic cerebral infarction of the anterior circulation large arteries, and they have a certain value in jointly predicting the incidence of cerebral infarction.

Key words: Cerebral infarction; Apolipoprotein B to apolipoprotein A- I ratio; Intima-media thickness

收稿日期:2022-03-20; 修订日期:2022-09-10

基金项目:国家自然科学基金(No. 81760062)

作者单位:(1. 暨南大学第一临床医学院神经内科,广东 广州 510000; 2. 新疆医科大学第一附属医院心内科,新疆 乌鲁木齐 830000; 3. 新疆医科大学第一附属医院神经内科,新疆 乌鲁木齐 830000)

通讯作者:韩登峰, E-mail:32193860@qq.com

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI), 即急性缺血性脑卒中, 是各种原因导致脑组织不同程度的缺血、缺氧, 进而发生局部脑组织的坏死, 并导致相应的神经功能损伤表现的一种疾病。由于脑损伤已无法完全逆转, 多数患者会留下不同程度的后遗症, 对个人、家庭、社会经济发展造成了沉重的负担。目前针对缺血性脑卒中, 最常用的分型标准是比较类肝素药物治疗急性缺血性卒中实验分型 (trial of org 10172 in acute stroke treatment, TOAST)^[1]。而不同的卒中类型的危险因素、发病机制、治疗和预后存在差异, 充分评估每种类型的危险因素和发病风险, 并实施相应的预防措施至关重要。其中大动脉粥样硬化型 (large-artery atherosclerosis, LAA) 是 ACI 主要的临床类型, 它占据到所有类型的 40.0% ~ 60.9%, 临床症状及影像学主要表现为脑的大动脉或其皮质分支 > 50% 的狭窄或堵塞, 颈部动脉粥样硬化病变和斑块破裂是它的重要病因^[2,3]。

动脉粥样硬化涉及脂蛋白内膜下的滞留与聚集、内皮细胞的损伤、巨噬细胞的趋化与泡沫细胞的形成、平滑肌细胞的迁移与改变等多个过程。血脂异常是动脉粥样硬化重要的危险因素, 甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇的增高和 (或) 高密度脂蛋白胆固醇的降低与动脉粥样硬化心脑血管疾病的发病风险的升高存在关联^[4]。循环中的血脂大部分须与载脂蛋白 (apolipoprotein, apo) 结合方可被运输和参与代谢。其中载脂蛋白 B (apolipoprotein B, apoB) 参与构成乳糜微粒、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白 a 等多种具有致动脉粥样硬化作用的胆固醇酯^[5]。而载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, apoA-I) 则主要参与构成具有抗动脉粥样硬化作用的高密度脂蛋白胆固醇^[6]。apoB 与 apoA-I 比值被认为在预测心肌梗死、卒中等心血管风险上比传统血脂指标更具有优势, 并与颈动脉的内膜-中层厚度 (carotid intima-media thickness, CIMT) 密切相关^[7,8]。目前关于 apoB 与 apoA-I 比值在预测脑梗死发病风险的研究仍较少, 而构成比值的两个指标属于实验室常规检测项目, 且通过颈动脉超声测量 CIMT 具有无创、简便、经济等特点, 适用于大规模社区筛查。本研究旨在探讨 apoB 与 apoA-I 比值、CIMT 与前循环的大动脉粥样硬化型脑梗死的相关性, 并评估其在预测发病风险上价值, 为脑梗死高危人群的早期预防提供科学证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 7 月 - 2021 年 6 月在新疆医科大学第一附属医院神经内科住院的急

性脑梗死患者作为病例组。随机选取同期住院的非心脑血管疾病患者作为对照组, 主要包括前庭周围性眩晕、紧张型头痛、特发性震颤、躯体形式障碍、抑郁状态等患者。卒中组纳入标准: (1) 年龄 > 18 周岁; (2) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[9] 诊断标准, 并经头部影像学证实具有责任缺血灶; (3) 符合 TOAST^[1] 分型中大动脉粥样硬化型的诊断要点, 且责任缺血灶位于颈内动脉系统 (前循环); (4) 首次发病, 发病 24 h 内入院, 既往无脑血管疾病史; (5) 病史及临床资料完整。病例组排除标准: (1) 既往有自身免疫性疾病, 或长期服用激素、免疫抑制药物; (2) 发病前 2 w 内有明确的呼吸道、消化道或其它部位的感染史; (3) 存在血液系统、内分泌系统疾病, 恶性肿瘤, 严重的肝、肾等器质性疾病; (4) 具有严重缺血性心肌病、心脏瓣膜疾病、心房颤动、先天性心脏疾病等心脏疾病史。对照组纳入标准: 既往无心脑血管疾病史, 年龄 > 18 周岁, 头部影像学证实颅内未见明显异常。对照组排除标准参照观察组。研究符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》, 所有研究对象均被提前告知参与研究, 并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 资料的收集 收集所有研究对象的人口统计学特征及病史资料, 包括性别、年龄、身高、体重、吸烟史、饮酒史、高血压、2 型糖尿病、心脏疾病等。收集的实验室资料中, 血常规类包括红细胞计数 (red blood cell, RBC)、红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW)、白细胞计数 (white blood cell, WBC)、血小板计数 (platelet count, PLT); 血脂类指标包括甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、apoA-I、apoB、脂蛋白 a [Lipoprotein-a, Lp(a)]; 肝功类指标包括总胆红素 (total bilirubin, Tbil)、直接胆红素 (direct bilirubin, Dbil)、间接胆红素 (indirect bilirubin, I-Bil)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、血清胱抑素 C (Cystatin C, CysC)、白蛋白/球蛋白比例 (albumin/globulin ration, A/G); 肾功类指标包括血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肌酐 (creatinine, Cre)、肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)、尿酸 (Uric Acid, UA); 凝血功能类指标包括血浆纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、D-二聚体 (D-Dimer)、纤维蛋白原降解产物 (fibrinogen degradation

products, FDP); 其余还包括糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 等。研究对象于入院的次日清晨抽取外周静脉血进行实验室检查, 并于采血前 8 h 禁食、禁水。收集的辅助检查包括心脏超声、颈部血管超声、头部 CT 和(或) MRI 等, 均在研究对象入院 48 h 内完成。其中 CIMT 采用的是脑梗死责任病灶同侧颈动脉最大测量值。

1.2.2 仪器与设备 血常规采用日本 SYS-MEX 公司生产的 XE-2100 型血细胞分析仪检测; 血液生化指标采用日立 7600 型全自动生化分析仪; 糖化血红蛋白检测使用伯乐 D10 糖化血红蛋白分析仪, 试剂为伯乐配套试剂; 同型半胱氨酸检测方法为酶循环法, 检测仪器和配套试剂为美国公司生产的贝克曼 DXC800 全自动生化分析仪和配套试剂; 均严格按照标准流程进行测定和分析。颈部血管超声使用 Philips iE33 彩色超声诊断仪, 参数设置探头频率为 5 ~ 10 MHz, 受检者取仰卧位头偏向检测血管对侧, 常规对颈总动脉起始段至颈内动脉颅外段进行横向、纵向检测, 详细记录斑块情况, 计算内膜-中层厚度及狭窄程度。

1.2.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0、Graph-Pad Prism 8.0 以及 Medcalc 17.6 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的连续性变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验。不符合正态分布的连续性变量用中位数及四分位间距 [M (IQR)] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料则用例数和百分比 [*n* (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。用单因素和(或)多因素 Logistic 回归分析急性脑梗死发生的影响因素。对于偏态分布的连续性变量, 求出以 10 为底的对数值后进行数据转换, 符合正态分布后进行回归分析。用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 评价不同指标对急性脑梗死的预测价值, 不同指标的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 差异的比较通过 Medcalc 软件的配对法 (DeLong 法) 实现。差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 病例组与对照组一般资料比较 本研究最终纳入 143 例卒中患者和 122 例非卒中患者。病例组男 82 例, 女 61 例, 平均年龄为 (64.99 ± 13.67) 岁; 对照组男 61 例, 女 61 例, 平均年龄为 (60.65 ± 11.61) 岁, 两组的性别、体重指数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。病例组的年龄、吸烟、过度饮酒、高血压、糖尿病比例及 CIMT 高于对照组, 差异有统计

学意义 ($P < 0.05$)。实验室指标中, RBC、WBC、FFA、LDL-C、apoB、apoB/apoA-I、Tbil、Dbil、I-Bil、Cre、D-二聚体、FDP、HbA1c、Hcy 的水平比较, 显示为病例组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); apoA-I、A/G、GFR 的水平比较, 显示为病例组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。病例组与对照组其余实验室指标水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。

2.2 急性脑梗死的相关影响因素分析 采用单因素和多因素 Logistic 回归分析各变量与急性脑梗死的关系。分析结果显示吸烟、糖尿病、CIMT、WBC、FFA、apoB/apoA-I、D-二聚体、Hcy 是急性脑梗死的独立危险因素 (见表 2)。

2.3 apoB/apoA-I 与急性脑梗死发病风险的关系 按照 apoB/apoA-I 的 4 分位数将研究对象分为 4 等份, 依次为第 1 分位数水平至第 4 分位数水平。未调整其它因素时, 与第 1 分位数水平相比, 第 4 分位数水平的 ($OR = 5.007, 95\% CI 2.352 \sim 10.659, P < 0.05$)。在调整吸烟史、高血压、糖尿病等因素后, 与第 1 分位数水平相比, 第 4 分位数水平的 ($OR = 3.605, 95\% CI 1.008 \sim 12.889, P < 0.05$)。整体来看, 随着 apoB/apoA-I 升高, *OR* 呈增加趋势, 提示 apoB/apoA-I 升高增加了急性脑梗死的发病风险 (见表 3)。

2.4 CIMT 与急性脑梗死发病风险的关系 按照颈动脉内膜-中层厚度的 4 分位数将研究对象分为四等份, 依次为第 1 分位数水平至第 4 分位数水平。未调整其它因素时, 与第 1 分位数水平相比, 第 3 分位数水平、第 4 分位数水平的 ($OR = 4.300, 95\% CI 2.074 \sim 8.917, P < 0.05$)、 $OR = 6.765, 95\% CI 3.162 \sim 14.472, P < 0.05$)。在调整吸烟史、高血压、糖尿病等因素后, 与第 1 分位数水平相比, 第 4 分位数水平的 ($OR = 3.568, 95\% CI 1.057 \sim 12.038, P < 0.05$)。整体来看, 随着 CIMT 升高, *OR* 也呈增加趋势, 提示 CIMT 升高增加了急性脑梗死的发病风险 (见表 4)。

2.5 apoB 与 apoA-I 比值、CIMT 对急性脑梗死发病的预测价值 利用 ROC 曲线分析不同指标对急性脑梗死的预测价值。apoB 预测 ACI 发病风险的最佳截断值为 0.925, 灵敏度为 46.9%, 特异性为 71.3%, $AUC = 0.601 (95\% CI 0.534 \sim 0.669)$ 。apoB 与 apoA-I 比值预测 ACI 发病风险的最佳截断值为 0.867, 灵敏度为 37.8%, 特异性为 87.7%, $AUC = 0.645 (95\% CI 0.579 \sim 0.710)$ 。LDL-C 与 HDL-C 比值预测 ACI 发病风险的最佳截断值为

2.357, 灵敏度为 62.9%, 特异性为 48.4%, AUC = 0.566 (95% CI 0.497 ~ 0.635)。利用配对法 (De-long) 比较 AUC 的差异, 结果显示 apoB 与 apoA- I 比值的 AUC 要分别高于 apoB 以及 LDL-C 与 HDL-C 比值, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示相较于 apoB、LDL-C/HDL-C, apoB 与 apoA- I 比值对急性脑梗死具有更好的预测价值 (见图 1)。

IMT 预测 ACI 发病风险的最佳截断值为 1.750, 灵敏度为 74.1%, 特异性为 62.3%, AUC = 0.711 (95% CI 0.649 ~ 0.774)。其与 apoB/apoA- I 组成

的联合预测因子的最佳截断值为 0.466, 灵敏度为 81.8%, 特异性为 58.2% ($AUC = 0.757, 95\% CI 0.699 \sim 0.816$)。比较联合预测指标、apoB/apoA- I、CIMT 三者 AUC 的差异, 结果显示联合预测因子的 AUC 分别高于其余两者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而 apoB/apoA- I、CIMT 两者的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示相较于 apoB 与 apoA- I 比值、颈动脉内膜-中层厚度, 其组成的联合预测因子对急性脑梗死具有更好的预测价值 (见图 2)。

表 1 病例组与对照组一般资料比较

变量	病例组 (n = 143)	对照组 (n = 122)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	64.99 ± 13.67	60.65 ± 11.61	-2.758	0.006
体重指数 ($\bar{x} \pm s$)	24.96 ± 3.45	24.96 ± 3.89	-0.003	0.998
男性 (n, %)	82 (57.3%)	61 (50.0%)	1.429	0.232
常见危险因素				
吸烟 (n, %)	48 (33.6%)	21 (17.2%)	9.142	0.002
过量饮酒 (n, %)	14 (9.85)	4 (3.3%)	4.409	0.036
高血压 (n, %)	109 (76.2%)	56 (45.9%)	25.762	<0.001
糖尿病 (n, %)	63 (44.1%)	18 (14.8%)	26.634	<0.001
CIMT (mm, $\bar{x} \pm s$)	2.29 ± 1.13	1.42 ± 1.09	24.652	<0.001
血常规				
RBC ($10^{12}/L, \bar{x} \pm s$)	4.72 ± 0.60	4.50 ± 0.45	-3.442	0.001
RDW (% $\bar{x} \pm s$)	12.84 ± 1.03	12.87 ± 1.15	0.249	0.803
WBC ($10^9/L, \bar{x} \pm s$)	7.51 ± 2.12	6.28 ± 1.65	-5.223	<0.001
PLT ($10^9/L, \bar{x} \pm s$)	225.01 ± 63.88	226.58 ± 58.12	0.209	0.835
血脂指标				
TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.47 ± 0.71	1.42 ± 0.69	-0.665	0.506
TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.98 ± 1.04	3.89 ± 0.78	-0.780	0.436
FFA (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.51 ± 0.19	0.39 ± 0.17	-5.596	<0.001
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.72 ± 0.84	2.50 ± 0.68	-2.340	0.020
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.05 ± 0.27	1.07 ± 0.27	0.667	0.506
apoA- I (g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.17 ± 0.23	1.24 ± 0.20	2.400	0.017
apoB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	0.91 ± 0.25	0.81 ± 0.21	-3.303	0.001
apoB/apoA- I ($\bar{x} \pm s$)	0.79 ± 0.23	0.67 ± 0.19	-4.525	<0.001
Lp(a) [mg/L, M (IQR)]	122.50 (204.15)	96.59 (184.05)	-1.517	0.129
肝功指标				
Tbil ($\mu\text{mol}/L, \bar{x} \pm s$)	15.91 ± 7.98	13.71 ± 7.47	-2.304	0.022
Dbil ($\mu\text{mol}/L, \bar{x} \pm s$)	4.50 ± 2.50	3.92 ± 2.07	-2.032	0.043
I-Bil ($\mu\text{mol}/L, \bar{x} \pm s$)	11.42 ± 6.69	9.79 ± 6.19	-2.050	0.041
TBA [$\mu\text{mol}/L, M (IQR)$]	2.91 (3.44)	3.26 (3.47)	-1.876	0.061
CysC (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	0.99 ± 0.39	0.92 ± 0.19	-1.840	0.067
A/G ($\bar{x} \pm s$)	1.70 ± 0.36	1.87 ± 0.35	3.804	<0.001
肾功指标				
BUN (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.09 ± 1.69	5.27 ± 1.40	0.969	0.333
Cre ($\mu\text{mol}/L, \bar{x} \pm s$)	72.99 ± 25.12	66.65 ± 16.87	-2.440	0.015
GFR ($\bar{x} \pm s$)	86.67 ± 18.46	93.66 ± 16.00	3.303	0.001
UA ($\mu\text{mol}/L, \bar{x} \pm s$)	290.80 ± 78.20	303.98 ± 91.79	1.263	0.208
凝血指标				
FIB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	3.02 ± 0.78	2.86 ± 0.66	-1.827	0.069
D-Dimer [ng/ml, M (IQR)]	127.00 (151)	72.00 (94.75)	-5.687	<0.001
FDP [$\mu\text{g}/\text{ml}, M (IQR)$]	1.01 (1.21)	0.79 (0.71)	-2.637	0.008
其余指标				
HbA1c (% $\bar{x} \pm s$)	7.00 ± 1.66	6.16 ± 1.13	-4.707	<0.001
Hey [$\mu\text{mol}/L, M (IQR)$]	12.02 (7.07)	10.01 (3.63)	-4.930	<0.001

注: apoB/apoA- I 为 apoB 与 apoA- I 的比值

表 2 急性脑梗死的影响因素二元 Logistics 回归分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
年龄	1.027	1.007 ~ 1.047	0.007	-	-	-
吸烟	2.43	1.355 ~ 4.359	0.003	3.448	1.609 ~ 7.391	0.001
过量饮酒	3.202	1.025 ~ 9.999	0.045	-	-	-
高血压	3.778	2.236 ~ 6.384	<0.001	-	-	-
糖尿病	4.55	2.498 ~ 8.286	<0.001	2.884	1.389 ~ 5.989	0.005
CIMT	2.032	1.580 ~ 2.612	<0.001	1.633	1.219 ~ 2.189	0.001
RBC	2.419	1.417 ~ 4.130	0.001	-	-	-
WBC	1.436	1.235 ~ 1.670	<0.001	1.258	1.036 ~ 1.527	0.021
FFA	50.122	10.754 ~ 233.603	<0.001	14.113	1.942 ~ 102.558	0.009
LDL-C	1.45	1.051 ~ 2.001	0.024	-	-	-
apoB/apoA- I	14.483	4.179 ~ 50.196	<0.001	10.896	2.290 ~ 51.846	0.003
Tbil	1.041	1.005 ~ 1.079	0.026	-	-	-
A/G	0.263	0.127 ~ 0.544	<0.001	-	-	-
Cre	1.016	1.003 ~ 1.030	0.02	-	-	-
GFR	0.977	0.962 ~ 0.991	0.002	-	-	-
IgDk-Dimer	5.798	2.933 ~ 11.460	<0.001	4.69	2.097 ~ 10.488	<0.001
IgFDP	2.18	1.232 ~ 3.856	0.007	-	-	-
HbA1c	1.574	1.276 ~ 1.943	<0.001	-	-	-
IgHcy	88.502	13.401 ~ 584.463	<0.001	9.594	1.112 ~ 82.772	0.04

表 3 apoB 与 apoA- I 比值与急性脑梗死之间的关系

apoB/apoA- I	未调整因素			调整因素后		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
0.29 ~ 0.58	-	-	-	-	-	-
0.58 ~ 0.72	1.279	0.642 ~ 2.548	0.483	1.531	0.556 ~ 4.211	0.410
0.72 ~ 0.87	1.444	0.726 ~ 2.875	0.295	1.668	0.556 ~ 5.006	0.362
0.87 ~ 1.66	5.007	2.352 ~ 10.659	<0.001	3.605	1.008 ~ 12.889	0.049

注:调整的因素有年龄、吸烟、过量饮酒、高血压、糖尿病、CIMT、RBC、WBC、FFA、LDL-C、Tbil、A/G、Cre、GFR、D-二聚体、FDP、HbA1c、Hcy

表 4 颈动脉内膜-中层厚度与急性脑梗死之间的关系

CIMT(mm)	未调整因素			调整因素后		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
<1.20	-	-	-	-	-	-
1.20 ~ 2.00	1.917	0.074	0.938 ~ 3.916	1.238	0.411 ~ 3.730	0.704
2.00 ~ 2.60	4.3	<0.001	2.074 ~ 8.917	1.902	0.612 ~ 5.911	0.266
>2.60	6.765	<0.001	3.162 ~ 14.472	3.568	1.057 ~ 12.038	0.04

注:调整的因素有年龄、吸烟、过量饮酒、高血压、糖尿病、RBC、WBC、FFA、LDL-C、apoB/apoA-I、Tbil、A/G、Cre、GFR、D-二聚体、FDP、HbA1c、Hcy

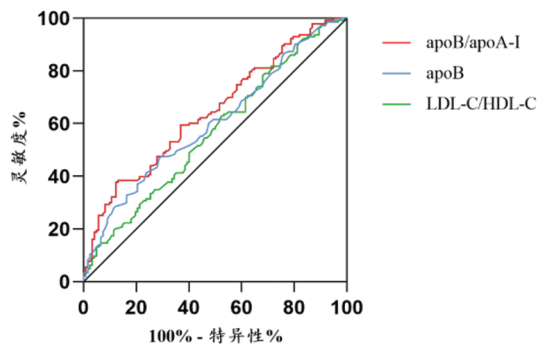


图 1 apoB 与 apoA- I 比值预测急性脑梗死的 ROC 曲线

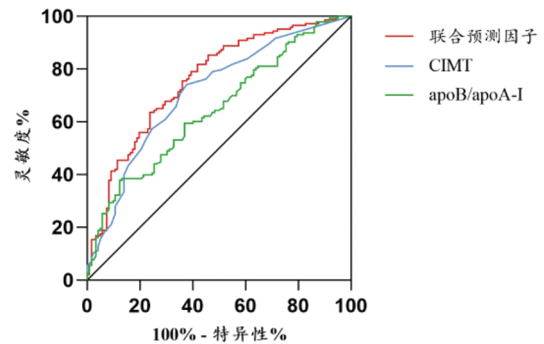


图 2 联合预测因子预测急性脑梗死的 ROC 曲线

3 讨论

脑梗死是动脉粥样硬化这一全身疾病在脑部的表现,颅内动脉及颈内动脉颅外段的动脉粥样硬化是发病的基础,它们的狭窄程度和斑块脆弱性与脑梗死的发生密切相关^[10]。粥样斑块的病理表现为在病变的动脉内膜下聚集大量胆固醇等脂质成分和细胞坏死物,同时伴有泡沫细胞、淋巴细胞的浸润。相较于颅内的小动脉,颈动脉等脑部大动脉的血管壁结构更利于脂质内膜下沉积,导致血管狭窄和不稳定斑块的形成,它们的粥样硬化病变增加了缺血性卒中的发生风险^[11]。本研究中,吸烟、糖尿病、Hey、WBC、FFA 等均显示出与 ACI 较强的相关性。它们不仅是动脉粥样硬化的危险因素,还被发现可增加粥样硬化斑块的脆弱性,从而促使急性心血管事件的发生^[12-16]。

脂质是粥样硬化斑块的重要成分,在众多危险因素中,高脂血症也被认为是动脉粥样硬化的重要因素。血液循环中脂质需与载脂蛋白结合方能转运,且 apo 在内皮下的滞留和进一步修饰是动脉粥样硬化的关键。脂蛋白根据密度大小依次分为乳糜微粒、极低密度脂蛋白、中密度脂蛋白、低密度脂蛋白以及高密度脂蛋白。HDL-C 与脂质从外周向肝脏的逆转运有关,有抗动脉粥样硬化作用,而以 LDL-C 为代表的脂蛋白则是动脉粥样硬化的强烈危险因素^[17]。apoB 存在于前四者,其中乳糜微粒为 apoB-48 亚型,由肠道合成;其余为 apoB-100 亚型,由肝脏合成。此外,脂蛋白家族中主要与遗传相关的 Lp(a) 同样具有一分子 apoB-100。动脉粥样硬化是由含 apoB 的脂蛋白从内皮下滞留下起始的,它们通过脂蛋白酯酶介导与细胞外基质中的硫酸乙酰脂结合形成大分子聚集体,进而增加了内皮下基质的滞留和细胞摄取^[18]。即使没有其它危险因素的存在,此类脂蛋白也会推动粥样硬化的发展。apoA-I 则主要存在于 HDL-C,其临床测定的血清浓度大致反映的也是后者的水平。因此,apoB/apoA-I 在某种程度上代表着人体内促动脉粥样硬化与抗动脉粥样硬化之间的平衡关系。同样 LDL-C/HDL-C 也在一定程度上反映着这种关系,该比值与缺血性脑卒中的关联性在其它研究中得到了证实^[19,20]。目前评估颈动脉的粥样病变情况有许多手段,其中数字剪影血管造影和 CT 血管成像在评估血管狭窄情况上有着较高的准确性,核磁共振血管壁成像甚至可测量斑块的负荷和成分从而评估其性质,但由于它们的有创、辐射、耗时、价格昂贵等缺点,并未在门诊患者的卒中筛查以及流行病学调查中广泛应用^[11,21]。基于 B 型多普勒超声测量的 CIMT 在一定程度上代表着粥样病变的程度,是急性脑血管事件发生的独立危险因素^[22]。钟维章等^[23]的研究表明在评估急性脑梗死患者的颅外段颈动脉狭窄方面,彩色多普勒超声与数字剪影血管造影拥有较高的诊断一致性。

本研究结果显示,apoB 与 apoA-I 比值是前循环大动脉粥样硬化型脑梗死的独立危险因素,其水平的升高分别会增加脑梗死的发病风险,这与近期

的两项研究结果一致^[24,25]。Dong 等^[26]的荟萃分析纳入了 8 项队列研究和 4 项病例对照研究,来自于 22 个国家的医疗中心,分析后发现 apoA-I 水平降低以及 apoB/apoA-I 升高是首次缺血性卒中的危险因素,但与出血性卒中无关。该研究同时针对中国南方人群进行了相关的研究,显示出与荟萃分析相同的结果,并且发现 apoB/apoA-I 升高与缺血性卒中的关联性较 apoB 更为密切。高的 apoB 与 apoA-I 比值意味着“促”与“抗”平衡被打破,特别是在多种危险因素的共同作用下,外周血管表现为更快和更易出现的动脉粥样硬化。Zivanovic 等^[27]与 Jun 等^[28]的研究均表明 apoB/apoA-I 是颈动脉粥样硬化良好的预测因子。同样,它也是颅内动脉粥样硬化的独立危险因素,在该机制下增加 LAA 型及小动脉闭塞型梗死发生风险^[29]。此外,apoB/apoA-I 还与经颈动脉超声测量的卒中患者 IMT 增加有着密切的关联,该值的升高意味内膜下会有更多的低回声不稳定斑块^[27]。颈动脉内膜的增厚及狭窄不仅是动脉粥样硬化的早期标志物,而且是脑梗死明确的危险因素^[10]。Chen 等^[30]的研究显示了 CIMT 与 ACI 发病风险之间的这种正相关关系,并且颈动脉内膜斑块的脆弱性会进一步增加风险,这与本研究的结果基本相似。高 apoB/apoA-I 值可能通过 CIMT 的增加以及颈动脉斑块脆弱性的加大两条途径从而达到更高的卒中风险。最近发表的一项涉及 119 项临床试验,含 100 667 例患者的 Meta 分析显示 CIMT 的进展与心血管风险增加是密切相关的,其可作为干预措施对降低心血管风险的替代标志物^[31]。

在预测急性脑梗死的发病风险上,本研究结果显示 apoB/apoA-I 优于 LDL-C/HDL-C,也优于 apoB,这与 Johnson 等^[32]在比较 apoB、apoB/apoA-I 与传统血脂指标预测冠心病相关结局差异的研究结论相类似。相较于 LDL-C,apoB 不仅大致反映了循环中所有致动脉粥样硬化的脂质水平,而且与 apoA-I 的比值更是显示出两者之间的平衡关系。此外,LDL-C 等其它血脂指标易受饮食、应激等因素的影响,而 apoB 水平则较为稳定^[17]。一项来自台湾的前瞻性研究也表明 apoB/apoA-I 在预测缺血性卒中方面是一个优于传统脂质临床指标^[24]。本研究还发现,CIMT 在单独预测前循环 ACI 时的效能要高于 apoB/apoA-I,它们两者在联合预测 ACI 时则表现出更优的预测效能。这说明可通过这两项简单的检查指标大致预测个体急性脑梗死的发病风险,适用于门诊检查及大规模筛查,以指导脑血管病的预防。目前,绝大部分指南仍以 LDL-C、TC 作为降脂治疗的关键靶点,其水平下降可降低心血管的发病风险也十分明确。但以 apoB 为靶向治疗靶点的药物在不断开发与研究,apoB 以及它与 apoA-I 的比值也有望成为除 LDL-C 之外的降脂治疗新的监测指标,这可能有利于血脂异常患者的个体化精准治疗^[33,34]。

本研究仍存在一些局限性。首先本研究为横断

面研究,不能明确 apoB/apoA-I、CIMT 与 ACI 之间的因果关系。其次,样本量较少,且来源于单一中心,不排除存在地理因素的影响。另外,研究对象仅针对前循环的大动脉粥样硬化型脑梗死,结论可能不适用于所有卒中类型。后续需要样本量较大的前瞻性研究证实。

综上所述,apoB 与 apoA-I 比值、CIMT 分别是前循环大动脉粥样硬化型脑梗死的独立危险因素,它们的水平上升均会增加脑梗死的发病风险,这两项指标在联合预测急性脑梗死发病上比它们单独以及其它血脂指标更有优势。apoB 与 apoA-I 比值有望成为缺血性脑卒中预防与治疗的标记物。

[参考文献]

- [1] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial TOAST Trial of Org 10172 in acute stroke treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1):35-41.
- [2] Niu JW, Gao S, Cui LY, et al. Intracranial atherosclerosis in Chinese young adult stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6):1519-1523.
- [3] 周衡,王拥军,王素香,等.急性缺血性脑卒中的 TOAST 亚型分析[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(7):495-498.
- [4] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中华全科医师杂志*, 2017, 16(1):15-35.
- [5] Sirwi A, Hussain MM. Lipid transfer proteins in the assembly of apoB-containing lipoproteins[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(7):1094-1102.
- [6] Cochran BJ, Ong KL, Manandhar B, et al. APOA1: a protein with multiple therapeutic functions[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(3):11.
- [7] Orsag J, Karasek D, Halenka M, et al. Association of serum adipocyte fatty acid-binding protein and apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio with intima media thickness of common carotid artery in dyslipidemic patients[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2019, 163(2):166-171.
- [8] Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy—a review of the evidence[J]. *J Intern Med*, 2006, 259(5):493-519.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [10] Jiang C, Zhang J, Zhu J, et al. Association between coexisting intracranial artery and extracranial carotid artery atherosclerotic diseases and ipsilateral cerebral infarction: a Chinese atherosclerosis risk evaluation (CARE-II) study[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(4):595-602.
- [11] 戴颖仪,黄志新,刘新通,等.影响大动脉粥样硬化性脑梗死复发的危险因素[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(12):1678-1682.
- [12] Kim K, Lim C, Kim G, et al. Association of plasma marker of oxidized lipid with histologic plaque instability in patients with peripheral artery disease[J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 66:554-565.
- [13] Fiorentino TV, Priolella A, Zuo P, et al. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(32):5695-5703.
- [14] Cao L, Guo Y, Zhu Z. Study of the inflammatory mechanisms in hyperhomocysteinemia on large-artery atherosclerosis based on hypersensitive C-reactive protein—a study from southern China[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(7):1816-1823.
- [15] Yurdagul A. Crosstalk between macrophages and vascular smooth muscle cells in atherosclerotic plaque stability[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(4):372-380.
- [16] Cheng CI, Lee YH, Chen PH, et al. Free fatty acids induce autophagy and LOX-1 upregulation in cultured aortic vascular smooth muscle cells[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(5):1249-1261.
- [17] Morita SY. Metabolism and modification of apolipoprotein B-containing lipoproteins involved in dyslipidemia and atherosclerosis[J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(1):1-24.
- [18] Eisenberg S, Sehayek E, Olivecrona T, et al. Lipoprotein lipase enhances binding of lipoproteins to heparan sulfate on cell surfaces and extracellular matrix[J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(5):2013-2021.
- [19] Vitturi BK, Gagliardi RJ. The prognostic significance of the lipid profile after an ischemic stroke[J]. *Neurol Res*, 2022, 44(2):139-145.
- [20] Luo Y, Chen J, Yan XL, et al. Association of non-traditional lipid parameters with hemorrhagic transformation and clinical outcome after thrombolysis in ischemic stroke patients[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17(5):736-744.
- [21] Duffis EJ, Jethwa P, Gupta G, et al. Accuracy of computed tomographic angiography compared to digital subtraction angiography in the diagnosis of intracranial stenosis and its impact on clinical decision-making[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7):1013-1017.
- [22] Prati P, Tosoletto A, Vanuzzo D, et al. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events[J]. *Stroke*, 2008, 39(9):2470-2476.
- [23] 钟维章,马隆佰,李吕力,等.首次发病急性脑梗死患者颅外段颈动脉狭窄的超声与数字减影血管造影一致性研究[J]. *中国急救医学*, 2009, 29(4):343-345.
- [24] Chou YC, Chan PC, Yang T, et al. Apolipoprotein B level and the apolipoprotein b/apolipoprotein a-I ratio as a harbinger of ischemic stroke: a prospective observation in taiwan[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(5):487-494.
- [25] Liu D, Zhang Y, Wang C, et al. Association of the ApoB/apoA-I ratio with stroke risk: findings from the China health and nutrition survey (CHNS)[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(1):203-209.
- [26] Dong H, Chen W, Wang X, et al. Apolipoprotein A1, B levels, and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case-control study[J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(6):1319-1330.
- [27] Zivanovic Z, Divjak I, Jovicevic M, et al. Association between apolipoproteins AI and B and ultrasound indicators of carotid atherosclerosis[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2018, 16(4):376-384.
- [28] Jun JE, Choi YJ, Lee YH, et al. ApoB/ApoA-I ratio is independently associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus with well-controlled LDL cholesterol levels[J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(1):138-147.
- [29] Sun Y, Hou XH, Wang DD, et al. Apolipoprotein B/AI ratio as an independent risk factor for intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(17):6851-6862.
- [30] Chen L, Yang Q, Ding R, et al. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP-2 and MMP-9 were associated with acute cerebral infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6):5253-5257.
- [31] Willeit P, Tschiederer L, Allara E, et al. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: meta-analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients[J]. *Circulation*, 2020, 142(7):621-642.
- [32] Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(6):710-717.
- [33] Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, et al. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(11):1439-1450.
- [34] Wilson PWF, Jacobson TA, Martin SS, et al. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group[J]. *J Clin Lipidol*, 2021, 15(5):629-648.