

## · 论著 ·

# 血清氧化型低密度脂蛋白水平与大动脉粥样硬化性脑梗死患者中国缺血性卒中亚型分型和神经功能缺损程度的相关性研究

舒伯辉, 曹春艳, 张灿飞, 赛蕊, 黄丽娜

**【摘要】** 目的 探讨血清氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)水平与大动脉粥样硬化性(LAA)脑梗死患者中国缺血性卒中亚型(CISS)分型和神经功能缺损程度的相关性。方法 选取2016年6月—2017年8月河南科技大学第一附属医院收治的LAA脑梗死患者60例作为观察组,根据CISS分型分为载体动脉阻塞穿支组(A组,  $n=33$ )、动脉-动脉栓塞组(B组,  $n=10$ )、低灌注/栓子清除下降组(C组,  $n=11$ )、混合机制组(D组,  $n=6$ );另选取同期于河南科技大学第一附属医院体检健康者54例作为对照组。比较对照组与观察组受试者一般资料和实验室检查指标,并比较不同CISS分型LAA脑梗死患者血清ox-LDL水平和美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分;血清ox-LDL水平与LAA脑梗死患者CISS分型和神经功能缺损程度的相关分析采用Spearman秩相关分析。结果 对照组与观察组受试者性别、吸烟史及血清高密度脂蛋白(HDL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组患者年龄大于对照组,血清低密度脂蛋白(LDL)、ox-LDL水平高于对照组( $P<0.05$ )。A组、B组、C组患者血清ox-LDL水平低于D组( $P<0.05$ );A组、C组患者血清ox-LDL水平低于B组( $P<0.05$ )。A组、B组、C组患者NIHSS评分低于D组( $P<0.05$ );A组患者NIHSS评分低于C组( $P<0.05$ )。Spearman秩相关分析结果显示,血清ox-LDL水平与LAA脑梗死患者CISS分型无直线相关关系( $r_s=0.252$ ,  $P>0.05$ );血清ox-LDL水平与LAA脑梗死患者神经功能缺损程度呈正相关( $r_s=0.269$ ,  $P<0.05$ )。结论 血清ox-LDL水平与LAA脑梗死患者CISS分型无直线相关关系,但与神经功能缺损程度呈正相关。

**【关键词】** 脑梗死;氧化型低密度脂蛋白;中国缺血性卒中亚型;神经功能;相关性

**【中图分类号】** R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.03.005

舒伯辉, 曹春艳, 张灿飞, 等. 血清氧化型低密度脂蛋白水平与大动脉粥样硬化性脑梗死患者中国缺血性卒中亚型分型和神经功能缺损程度的相关性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (3): 27-30. [www.syxnf.net]

SHU B H, CAO C Y, ZHANG C F, et al. Correlations of serum ox-LDL level with Chinese Ischemic Stroke Subclassification classification and neurological deficit degree in patients with large-artery atherosclerotic cerebral infarction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (3): 27-30.

**Correlations of Serum ox-LDL Level with Chinese Ischemic Stroke Subclassification Classification and Neurological Deficit Degree in Patients with Large-artery Atherosclerotic Cerebral Infarction** SHU Bo-hui, CAO Chun-yan, ZHANG Can-fei, SAI Rui, HUANG Li-na

The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Corresponding author: HUANG Li-na, E-mail: lina\_huang1@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the correlations of serum ox-LDL level with Chinese Ischemic Stroke Subclassification (CISS) classification and neurological deficit degree in patients with large-artery atherosclerotic cerebral infarction. **Methods** A total of 60 patients with large-artery atherosclerotic cerebral infarction were selected as observation group in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from June 2016 to August 2017, and they were divided into A group (with perforating branch obstructed by carrier artery,  $n=33$ ), B group (with arterial-arterial embolism,  $n=10$ ), C group (with poor perfusion or embolus removal ability,  $n=11$ ) and D group (with mixed mechanism,  $n=6$ ) according to CISS classification; meanwhile 54 healthy volunteers were selected as control group. General information and laboratory examination results were compared between control group and observation group, serum ox-LDL level and NIHSS score were compared in A group, B group, C group and D group; Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlations

基金项目: 河南省科技攻关计划项目 (132102310167)

471003 河南省洛阳市, 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院

通信作者: 黄丽娜, E-mail: lina\_huang1@sina.com

of serum ox-LDL level with CISS classification and neurological deficit degree in patients with large-artery atherosclerotic cerebral infarction. **Results** No statistically significant differences of gender, smoking history, serum level of HDL, TC or TG was found between control group and observation group ( $P>0.05$ ); age in observation group was statistically significantly older than that in control group, serum levels of LDL and ox-LDL in observation group were statistically significantly higher than those in control group ( $P<0.05$ ). Serum ox-LDL level in A group, B group and C group was statistically significantly lower than that in D group, respectively, meanwhile serum ox-LDL level in A group and C group was statistically significantly lower than that in B group, respectively ( $P<0.05$ ). NIHSS score in A group, B group and C group was statistically significantly lower than that in D group, respectively ( $P<0.05$ ), meanwhile NIHSS score in A group was statistically significantly lower than that in C group ( $P<0.05$ ). Spearman rank correlation analysis results showed that, serum ox-LDL level was not linearly correlated with CISS classification in patients with large-artery atherosclerotic cerebral infarction ( $r_s=0.252, P>0.05$ ), while it was positively correlated with neurological deficit degree ( $r_s=0.269, P<0.05$ ). **Conclusion** Serum ox-LDL level is not linearly correlated with CISS classification in patients with large-artery atherosclerotic cerebral infarction, while it is positively correlated with neurological deficit degree.

**【Key words】** Brain infarction; Ox-LDL; Chinese Ischemic Stroke Subclassification; Neurological function; Correlation

据统计,目前我国脑血管病患者约有 700 万,且发病率呈逐年上升趋势,其中 70% ~ 80% 为缺血性脑卒中<sup>[1]</sup>。大动脉粥样硬化性(LAA)脑梗死是由脑部血栓形成及动脉粥样硬化导致的缺血性脑血管疾病,是缺血性脑卒中的常见类型之一。研究表明,氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)在动脉粥样硬化斑块形成与发展中发挥着重要作用,同时可影响斑块的稳定性,导致斑块破裂、血管闭塞,继发血栓形成<sup>[2-3]</sup>。中国缺血性卒中亚型(CISS)根据 LAA 脑梗死的病理生理机制进行分型,指导参考价值较高。本研究旨在探讨血清 ox-LDL 水平与 LAA 脑梗死患者 CISS 分型和神经功能缺损程度的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月—2017 年 8 月河南科技大学第一附属医院收治的 LAA 脑梗死患者 60 例作为观察组,均符合 2013 年美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)专家共识中的缺血性脑卒中诊断标准和 CISS 分型标准<sup>[4]</sup>,经颅脑 CT 和 MRI 检查确诊。纳入标准:(1)发病至入院时间 <7 d;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)完成脑血管检查。排除标准:(1)合并脑出血和蛛网膜下腔出血者;(2)心源性、小血管闭塞性、原因不明脑梗死者;(3)近 4 周内有潜在感染症状及体征、行外科手术者;(4)有创伤史、输血史者;(5)近半个月内服用过抗血小板聚集药物、他汀类药物及血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、激素或免疫抑制剂者;(6)有卒中史者。根据 CISS 分型将观察组患者分为载体动脉阻塞穿支组(A组,  $n=33$ )、动脉-动脉栓塞组(B组,  $n=10$ )、低灌注/栓子清除下降组(C组,  $n=11$ )、混合机制组(D组,  $n=6$ )。另选取同期于河南科技大学第一附属医院体检健康者 54 例作为对照组。本研究经河南科技大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准,受试者及其家属均签署知情同意书。

## 1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 收集所有受试者一般资料,包括性别、年龄、吸烟史,同时记录观察组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。每天吸烟 ≥ 1 支且连续或累积吸烟 ≥ 6 个月定义为吸烟。采用 NIHSS<sup>[5]</sup> 评估观察组患者神经功能缺损程度,NIHSS 评分 2 ~ 4 分为轻度神经功能损伤,NIHSS 评分 5 ~ 20 分为中度神经功能损伤,NIHSS 评分 >20 分为重度神经功能损伤。

1.2.2 实验室检查指标 采集所有受试者清晨空腹静脉血 3 ml (观察组患者于发病后 72 h 内采血),置于含有样品保护剂的试管内,于室温下放置 2 h,2 000 r/min 离心 10 min,取血清置于 EP 管中,编码后置于 -80 ℃ 冰箱保存待测,采用西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪检测血清高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 ox-LDL 水平,试剂盒购自伊莱瑞特生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 CISS 分型标准 由 2 位经验丰富的脑血管疾病专业医师进行 CISS 分型:(1)载体动脉阻塞穿支动脉:急性梗死灶仅限于某穿支动脉供血区,且该穿支动脉发出部位符合动脉粥样硬化标准,包括基底核区和侧脑室旁梗死,同侧大脑中动脉粥样硬化性狭窄;丘脑梗死,同侧大脑后动脉粥样硬化性狭窄;脑桥或中脑梗死,基底动脉粥样硬化性狭窄。(2)动脉-动脉栓塞:①急性微小皮质(单发/多发)或急性多发梗死灶(包括皮质-皮质下流域性梗死和穿支动脉区梗死);②单发皮质-皮质下流域性梗死灶,与病灶相对应的责任动脉侧脑血流中有微栓子信号;③脑结构影像学无梗死灶,与临床症状相对应的责任动脉侧脑血流中有微栓子信号。(3)低灌注/栓子清除下降:梗死灶位于分水岭区,有相应大动脉粥样硬化性狭窄或闭塞(多数狭窄 >70%,但非

必须),相应区域血流灌注下降(行血流灌注检查时有血流灌注下降证据,但非必须),脑血流存在微栓子信号(行经颅多普勒微栓子监测存在微栓子信号,但非必须)。(4)混合机制:上述任意两种及两种以上同时存在。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0 统计软件包进行数据处理,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用两独立样本 $t$ 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(QR)$ 表示,采用秩和检验;计数资料分析采用 $\chi^2$ 检验;相关分析采用Spearman 秩相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 对照组与观察组受试者一般资料和实验室检查指标比较 两组受试者性别、吸烟史及血清HDL、TC、TG水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );观察组患者年龄大于对照组,血清LDL、ox-LDL水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,见表1)。

2.2 不同CISS分型LAA脑梗死患者血清ox-LDL水平比较 不同CISS分型LAA脑梗死患者血清ox-LDL水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。A组、B组、C组患者血清ox-LDL水平低于D组,差异有统计学意义( $Z$ 值分别为-19.870、-6.630、-20.690,  $P < 0.05$ );A组、C组患者血清ox-LDL水平低于B组,差异有统计学意义( $Z$ 值分别为-13.245、14.064,  $P < 0.05$ ,见表2)。

2.3 不同CISS分型LAA脑梗死患者NIHSS评分比较 不同CISS分型LAA脑梗死患者NIHSS评分比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。A组、B组、C组患者NIHSS评分低于D组,差异有统计学意义( $Z$ 值分别为-13.674、-22.600、-19.432,  $P < 0.05$ );A组患者NIHSS评分低于C组,差异有统计学意义( $Z = -12.242$ ,  $P < 0.05$ ,见表2)。

2.4 血清ox-LDL水平与LAA脑梗死患者CISS分型和神经功能缺损程度相关分析 Spearman 秩相关分析结果显示,血清ox-LDL水平与LAA脑梗死患者CISS分型无直线相关关系( $r_s = 0.252$ ,  $P > 0.05$ );血清ox-LDL水平与LAA脑梗死患者神经功能缺损程度呈正相关( $r_s = 0.269$ ,  $P < 0.05$ )。

表2 不同CISS分型LAA脑梗死患者血清ox-LDL水平、NIHSS评分比较 [ $M(QR)$ ]

Table 2 Comparison of serum ox-LDL level and NIHSS score in large-artery atherosclerotic cerebral infarction patients with different CISS classification

组别	例数	ox-LDL (ng/L)	NIHSS 评分 (分)
A组	33	1 832.62 (101.33) <sup>ac</sup>	4.0 (2.5) <sup>ab</sup>
B组	10	1 905.57 (102.89) <sup>a</sup>	5.5 (5.2) <sup>a</sup>
C组	11	1 849.09 (76.06) <sup>ac</sup>	5.5 (5.2) <sup>a</sup>
D组	6	1 988.45 (106.60)	16.0 (9.7)
Z值		10.331	18.71
P值		<0.05	<0.05

注:NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表;与D组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与C组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与B组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

## 3 讨论

LAA脑梗死是一种缺血性脑血管疾病,其病理基础为动脉粥样硬化及动脉粥样硬化斑块形成。研究表明,动脉粥样硬化严重程度与动脉管腔狭窄程度有关,且管腔狭窄易导致血栓形成<sup>[6]</sup>。也有研究表明,动脉粥样硬化斑块类型是脑梗死的独立影响因素<sup>[7]</sup>。动脉粥样硬化斑块类型可分为稳定型斑块和不稳定型斑块,稳定型斑块表面光滑,脂质成分较少,纤维成分较多,纤维帽较厚,斑块一半以上区域回声为均质或强回声、后方伴声影;不稳定型斑块又称易损斑块,表面不光滑,血管腔表面附有大量脂质成分,纤维帽较薄,斑块大部分区域回声不均质、低回声和不规则低回声,或为溃疡斑块,易脱落、破裂<sup>[8]</sup>。

ox-LDL由LDL经还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶和过氧化物酶氧化修饰形成,具有细胞毒性<sup>[9]</sup>。ox-LDL可诱导血管内膜损伤,促进血管平滑肌细胞迁移、增殖及泡沫细胞形成,加剧炎症反应<sup>[10]</sup>。ox-LDL通过结合特异性受体等而改变血管正常生理作用,导致炎症因子和炎症细胞聚集,血管内皮细胞功能损伤,并参与动脉粥样硬化的发生、发展及粥样硬化斑块形成。

本研究结果显示,观察组患者年龄大于对照组,血清LDL、ox-LDL水平高于对照组,提示年龄及血清LDL、ox-LDL水平可能是LAA脑梗死的影响因素。本研究结果显示,A组、B组、C组患者血清ox-LDL水平低于D组,A组、C组患者血清ox-LDL水平低于B

表1 对照组与观察组受试者一般资料和实验室检查指标比较

Table 1 Comparison of general information and laboratory examination results between control group and observation group

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	吸烟史 [ $n$ (%)]	HDL ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	LDL ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	ox-LDL [ $M(QR)$ , ng/L]
对照组	54	30/24	51.9 ± 4.9	14 (25.9)	1.44 ± 0.44	2.87 ± 0.58	4.59 ± 0.99	1.37 ± 0.45	1 258.41 (158.09)
观察组	60	34/26	62.5 ± 10.1	19 (31.7)	1.34 ± 0.36	2.92 ± 1.10	4.60 ± 1.12	1.59 ± 0.91	1 846.53 (120.77)
检验统计量值		0.014 <sup>a</sup>	7.227 <sup>b</sup>	0.455 <sup>a</sup>	1.048 <sup>b</sup>	12.696 <sup>b</sup>	2.388 <sup>b</sup>	2.088 <sup>b</sup>	-9.194 <sup>c</sup>
P值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注:HDL=高密度脂蛋白,LDL=低密度脂蛋白,TC=总胆固醇,TG=三酰甘油,ox-LDL=氧化型低密度脂蛋白;<sup>a</sup>为 $\chi^2$ 值,<sup>b</sup>为 $t$ 值,<sup>c</sup>为 $Z$ 值

组，与既往研究结果一致<sup>[11-12]</sup>，提示不同 CISS 分型 LAA 脑梗死患者血清 ox-LDL 水平存在差异。NIHSS 可评估神经功能缺损程度，且评分越高表明神经功能损伤程度越严重。本研究结果显示，A 组、B 组、C 组患者 NIHSS 评分低于 D 组，A 组患者 NIHSS 评分低于 C 组，与既往研究结果一致<sup>[13-14]</sup>，提示不同 CISS 分型 LAA 脑梗死患者神经功能缺损程度存在差异。本研究 Spearman 秩相关分析结果显示，血清 ox-LDL 水平与 LAA 脑梗死患者 CISS 分型无直线相关关系，但与 LAA 脑梗死患者神经功能缺损程度呈正相关，与既往研究结果一致<sup>[15]</sup>。

综上所述，血清 ox-LDL 水平与 LAA 脑梗死患者 CISS 分型无直线相关关系，但与神经功能缺损程度呈正相关；但本研究样本量较小，且未深入探讨 ox-LDL 参与神经功能损伤的具体机制，有待今后进一步深入研究。

作者贡献：舒伯辉、黄丽娜进行文章的构思与设计；舒伯辉进行研究的实施与可行性分析并撰写论文；舒伯辉、张灿飞、赛蕊进行数据收集、整理、分析；舒伯辉、曹春艳进行结果分析与解释；曹春艳进行论文修订；张灿飞进行英文修订；黄丽娜负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 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 2010 [J]. 中国全科医学, 2011, 14 (35) : 4013-4017.

[2] AVIRAM M. Modified forms of low density lipoprotein and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 1993, 98 (1) : 1-9.

[3] GOLDSTEIN J L, BROWN M S. The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis [J]. *Annu Rev Biochem*, 1977, 46: 897-930. DOI: 10.1146/annurev.bi.46.070177.004341.

[4] GAO S, WANG Y J, XU A D, et al. Chinese ischemic stroke subclassification [J]. *Front Neurol*, 2011, 2: 6. DOI: 10.3389/fneur.2011.00006.

[5] ANAN F, SHIMOMURA T, KAKU T, et al. High-sensitivity

C-reactive protein level is a significant risk factor for silent cerebral infarction in patients on hemodialysis [J]. *Metabolism*, 2008, 57 (1) : 66-70. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.08.007.

[6] YUN D D, ALPERT J S. Acute coronary syndromes [J]. *Cardiology*, 1997, 88 (3) : 223-237. DOI: 10.1159/000177335.

[7] HULTHE J, FAGERBERG B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22 (7) : 1162-1167.

[8] 翟永志, 晏沐阳. 动脉粥样硬化钙化与易损斑块 [J]. 心血管康复医学杂志, 2007, 16 (6) : 598-601. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2007.06.034.

[9] PELUSO I, MORABITO G, URBAN L, et al. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2012, 12 (4) : 351-360.

[10] 张谦, 李培华, 岳文峰, 等. 氧化型低密度脂蛋白促动脉硬化机制 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36 (3) : 382-385. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.03.041.

[11] 刘哲, 王晶. 急性脑梗死患者血浆氧化型低密度脂蛋白浓度与动脉斑块的关系 [J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25 (5) : 477-480. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2016.05.07.

[12] 生晓娜, 杨扬, 张晓炜, 等. 急性缺血性脑血管病患者血清 ox-LDL 及 PAPP-A 水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32 (5) : 402-405.

[13] 刘焕琥, 潘旭东, 马爱军, 等. 急性脑梗死患者血清氧化型低密度脂蛋白水平变化及其与 TOAST 分型的关系 [J]. 中华脑血管病杂志 (电子版), 2008, 2 (6) : 331-333. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9248.2008.06.002.

[14] 王洋, 胡诗雨, 韩漫夫, 等. 急性脑梗死 TOAST 分型与 ox-LDL 和 Lp-PLA2 相关性的研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26 (18) : 6-8. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2016.18.003.

[15] 黄廷富, 何永利, 潘小平. 急性脑梗死患者神经功能缺损与血清 PON-1 和 ox-LDL 水平的相关性研究 [J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23 (4) : 250-254. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.04.009.

(收稿日期: 2017-12-13; 修回日期: 2018-03-12)

(本文编辑: 李洁晨)