

残余胆固醇联合超敏 C 反应蛋白与急性缺血性脑卒中患者发病的关系探讨

张晓冬 钟 平*

安徽医科大学附属宿州医院 安徽 宿州 234000

摘 要：目的：通过对比观察急性缺血性脑卒中患者与非急性腔隙性脑梗死患者残余胆固醇以及血清 CRP 水平，探讨残余胆固醇联合超敏 C 反应蛋白与急性缺血性脑卒中患者发病的关系。方法：观察 100 例急性缺血性脑卒中患者及 100 例非急性腔隙性脑梗死患者的传统血脂指标，计算残余胆固醇以及测定超敏 C 反应蛋白水平，分析比较残余胆固醇、超敏 C 反应蛋白、以及二者联合对患者发生急性脑卒中的预测价值。结果：急性缺血性脑卒中患者残余胆固醇、超敏 C 反应蛋白水平均高于非急性腔隙性脑梗死患者，差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析 RC、Hs-CRP、二者联合的 ROC 曲线下面积分别为 0.661、0.686、0.303，具有统计学意义 ($p < 0.05$)。结论：RC、Hs-CRP、以及二者联合对于缺血性脑卒中的发病有一定预测诊断价值。

关键词：缺血性脑卒中；残余胆固醇；超敏 C 反应蛋白；联合指标；预测价值

Study on the relationship between residual cholesterol combined with hypersensitive C-reactive protein and morbidity in patients with acute ischemic stroke

Xiaodong Zhang, Ping Zhong *

Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Suzhou, Anhui, 234000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between residual cholesterol combined with high-sensitivity C-reactive protein and the incidence of acute ischemic stroke by comparing the levels of residual cholesterol and serum CRP in patients with acute ischemic stroke and non acute lacunar cerebral infarction. Methods To observe the traditional blood lipid indexes of 100 patients with acute ischemic stroke and 100 patients with non acute lacunar cerebral infarction, calculate the residual cholesterol and measure the level of hypersensitive C-reactive protein, and analyze and compare the predictive value of residual cholesterol, hypersensitive C-reactive protein and their combination on the occurrence of acute stroke. Results The levels of residual cholesterol and hypersensitive C-reactive protein in patients with acute ischemic stroke were significantly higher than those in patients with non acute lacunar cerebral infarction ($P < 0.05$). ROC curve analysis: the area under the ROC curve of RC, Hs-CRP and their combination was 0.661, 0.686 and 0.303, respectively, with statistical significance ($P < 0.05$). Conclusion RC, Hs-CRP and their combination have certain predictive and diagnostic value for ischemic stroke.

Keywords: Ischemic stroke; residual cholesterol; hypersensitive C-reactive protein; combined index; predictive value

急性缺血性脑卒中 (Acute ischemic stroke) 是指由于脑的供血动脉 (颈动脉和椎动脉) 血流中断、缺血缺氧等导致的脑组织坏死的总称,它是脑血管疾病导致严重残疾的重要原因。血脂异常是发生急性缺血性脑卒中的重要危险因素,残余胆固醇 (remnant cholesterol, RC)是近年来新提出的非传统血脂指标,是指富含甘油三酯脂蛋白 (triacylglycerol-rich lipoproteins, TRLs) 的总胆固醇含量,在过去的十年中,富含甘油三酯的残余脂蛋白被证明在心血管疾病的发病中起着重要作用^[1],尽管

降脂治疗使得患者的血浆 LDL-C 浓度下降,但仍存在发生急性卒中的残余风险,其中部分归因于残余胆固醇 (remnant cholesterol, RC) 水平的升高。也有研究表明,RC 水平升高与低度炎症相关^[2],临床上,相比较于非急性腔隙性脑梗死患者,急性缺血性脑卒中患者的超敏 C 反应蛋白水平较高,缺血性卒中与全身炎症反应和血清炎症生物标志物浓度升高有关,如急性时相蛋白、细胞因子和细胞黏附分子,C 反应蛋白水平作为一种敏感炎症标志物,许多前瞻性流行病学研究表明,超敏 C

反应蛋白浓度高与中风风险增加有关^[3]。

本研究的目的是探讨残余胆固醇联合超敏 C 反应蛋白与急性缺血性脑卒中患者发病的关系。可以准确和早期地评估疾病的发病和转归，对于识别可能受益于治疗的卒中患者预后具有重要意义。

一、对象与方法

1.1 一般资料

本研究纳入从 2021 年 8 月至 2022 年 8 月收住于安徽医科大学附属宿州医院神经内科急性缺血性脑卒中患者 100 名为病例组，急性缺血性脑卒中患者入组诊断标准：急性起病、局灶或全面神经功能缺损、影像学出现责任病灶或症状及体征持续 24 小时以上新的缺血性脑梗塞^[4-5]，排除标准：有颅内出血的患者，有重大疾病患者，有精神疾病或意识障碍者。同时选取我科非急性腔隙性脑梗死患者 100 名为对照组。两组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义 (P>0.05)。

1.2 评价指标

观察两组受检者的各项检测结果。抽取晨起空腹（禁食>8h）静脉血，用全自动生化分析仪在标准实验室测定高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、甘油三酯。RC 定义:RC 为富含甘油单酯脂蛋白中的胆固醇含量，根据 2019 年欧洲动脉硬化协会(EAS) 发布的血脂异常管理指南推荐 RC 的计算方法为 RC = TC- (HDL-C+LDL-C)。超敏 C 反应蛋白应用免疫比浊法进行测定。

1.3 统计学分析

采用 SPSS26.0 统计学软件处理数据。计量资料以标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验；采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估各类血脂指标对患者发生急性卒中的灵敏度及特异度。以二元 Logistic 回归模型建立 RC 与 Hs-CRP 指标的联合预测因子，计算其 ROC 曲线下面积，评估其预测价值。以 p<0.05 为差异有统计学意义。

二、结果

2.1. 残余胆固醇与传统血脂指标的两组比较 急性缺血性脑卒中患者 RC 水平高于腔隙性脑梗死患者，差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 1。

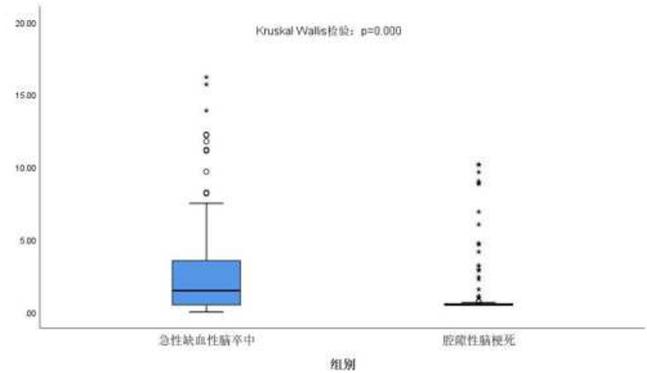
表 1 两组的血脂指标结果比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 急性缺血性脑卒中 (n=100) | 腔隙性脑梗死 (n=100) | t 值 | P 值 |
|----------------|------------------|----------------|--------|-------|
| TC (mmol/L) | 4.73 ± 1.22 | 4.37 ± 0.92 | 2.328 | 0.021 |
| TG (mmol/L) | 1.36 ± 0.69 | 1.28 ± 0.66 | 0.776 | 0.439 |
| HDL-C (mmol/L) | 1.21 ± 0.30 | 1.27 ± 0.28 | -1.369 | 0.173 |

| | | | | |
|----------------|-------------|-------------|-------|-------|
| LDL-C (mmol/L) | 2.63 ± 1.04 | 2.45 ± 0.75 | 1.389 | 0.167 |
| RC (mmol/L) | 0.88 ± 0.47 | 0.65 ± 0.28 | 4.235 | 0.000 |

2.2 两组患者超敏 C 反应蛋白比较 急性缺血性脑卒中、腔隙性脑梗死患者超敏 C 反应蛋白的水平分别为 1.48 (3.56-0.49)、0.49 (0.59-0.49)，比较差异有统计学意义 (p=0.000)。见图 1。

图 1. 两组超敏 C 反应蛋白检测结果比较



2.3 两组 RC、传统血脂指标以及 RC 联合 Hs-CRP 的 ROC 曲线分析 TC、TG、HDL-C、LDL-C、RC、Hs-CRP、联合预测因子的 ROC 曲线下面积分别为 0.575、0.543、0.424、0.542、0.661、0.0.689、0.287。TC、Hs-CRP、以及二者联合比较差异具有统计学意义 (p<0.05)。见图 2、表 2。

图 2. 联合预测因子及传统血脂指标的 ROC 曲线分析

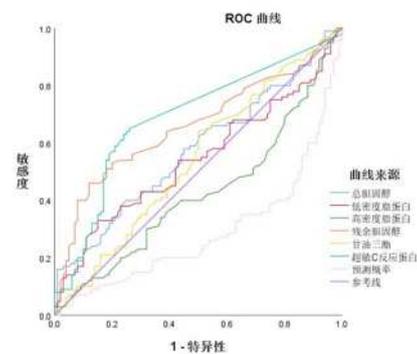


表 2. 相关指标的 ROC 曲线下面积比较

| 指标 | 曲线下面积 | 标准误差 | 95% CI | p |
|-------|-------|-------|-------------|-------|
| TC | 0.575 | 0.041 | 0.495~0.654 | 0.069 |
| TG | 0.543 | 0.041 | 0.463~0.623 | 0.295 |
| HDL-C | 0.424 | 0.041 | 0.344~0.504 | 0.063 |
| LDL-C | 0.542 | 0.041 | 0.461~0.623 | 0.306 |

| | | | | |
|--------|-------|-------|-------------|-------|
| RC | 0.661 | 0.039 | 0.584~0.738 | 0.000 |
| Hs-CRP | 0.689 | 0.038 | 0.614~0.764 | 0.000 |
| 联合预测因子 | 0.287 | 0.037 | 0.214~0.359 | 0.000 |

三、讨论

急性缺血性脑卒中 (Acute ischemic stroke) 可以引起脑血流中断的基本机制有：源自近心端的栓塞阻断下游动脉血流；局部闭塞；常有近端或远端的原位血栓形成所致；全脑低灌注^[6]。其病因为各种原因导致的颅内及颈部大动脉粥样硬化，目前的研究提示这部分动脉粥样硬化相关性疾病可能与 RC 的含量相关^[7]。2019 年欧洲动脉硬化协会(EAS)在的血脂异常管理指南中指出控制残余胆固醇 (RC)可以显著改善心脑血管疾病的临床预后^[8]。残余胆固醇 (RC)定义为富含甘油三酯的乳糜微粒残体、中密度脂蛋白和 VLDL，近似于从非 HDL 中减去 LDL。有证据证实，动脉粥样硬化形成的关键启动事件是低密度脂蛋白(LDL)、胆固醇(LDL-C)和其他富含胆固醇的载脂蛋白 (Apo)B 在动脉壁内的滞留^[9]，残余胆固醇能够穿过动脉壁进入动脉粥样硬化斑块，并已证明残余胆固醇可以独立预测缺血性中风的发病率。研究出现这种结果，一方面与 RC 致动脉粥样硬化作用有关^[10]；相比较于传统血脂指标，血清中的高浓度残余胆固醇可以加快泡沫细胞的形成^[11]，泡沫细胞堆积形成脂质条纹乃至脂质斑块，也可以通过抑制 NO 的产生，导致血管内皮功能障碍^[12]，从而能导致动脉粥样硬化，当动脉粥样硬化斑块突然破裂，并继发血栓，可导致供血器官急性血流中断，出现急性脑梗死、心肌梗死等。本研究发现急性卒中组患者 RC 水平高于腔隙性脑梗死患者，且其中 RC 的特异性在所有血脂指标中最高，这说明 RC 对患者发生急性缺血性脑卒中有重要的作用。目前，RC 已经被国内外多项研究证实了其是冠状动脉粥样硬化性心脏病的独立危险因素，其水平与主动脉瓣狭窄风险呈正相关^[13]，结合本研究结果，RC 相较于其他的血脂指标可能在疾病的预测方面具有更好的价值。

C-反应蛋白是脑血管疾病和外周血管疾病以及猝死的预测指标，因此，作为炎性标志物的 CRP 作为预测缺血性卒中的标志物引起了临床的广泛关注。有研究表明，在卒中发生后数小时内，与卒中发生之前，CRP 数值发生明显升高^[14]。并且在 Di Napoli 等人的研究中发现了在缺血性卒中后 24 小时内测量的 CRP 对预后的影响，并描述了 CRP 水平升高与不良预后之间的关系^[15]。同时也有实验数据表明 CRP 参与了动脉粥样硬化过程^[16]。同时，在我们的研究中，证明了超敏 C 反应蛋白与患者发生急性缺血性脑卒中的关联。

有实验数据表明，RC 通过多种机制参与动脉粥样硬化的形成和发展，如直接聚集在动脉壁和增强炎症反应^[17]。本研究首次将 RC 与 Hs-CRP 指标结合构建联合预测模型来评估相对于腔隙性脑梗死患者，发生急性脑卒中的风险。尽管串联试

验可以提高诊断的特异度，并联试验可以提高试验的灵敏度，但是联合预测因子并非传统的串联和并联试验。本研究通过联合诊断以二元 Logistic 回归模型建立 RC 与 Hs-CRP 指标的联合预测因子，绘制 ROC 曲线，结果发现预测因子的曲线下面积为 0.303, P=0.000<0.05，差异有统计学意义。但是经 ROC 曲线分析后，联合预测因子的预测价值要低于残余胆固醇的预测效能，若在进一步增加样本量，其差异可能会更具有统计学意义。

目前多数的临床医生仍主要关注于传统血脂指标，对于 RC 以及一些非传统血脂指标的关注相对不足，而 RC 对于卒中发病预测价值的研究尚较为缺乏。临床医生在降脂药的选择上通常也是考虑传统的血脂指标，对于降低 RC 的治疗措施尚无统一论，有研究表明，辛伐他汀联合依折麦布可以有效降低患者的 RC 水平^[18]。通过控制降低患者的 RC 水平，这可以在一定程度上降低此患者日后发生急性缺血性脑卒中的风险。

本研究存在一定的局限性。首先，样本量小，未按梗塞部位、大小及是否合并其他血管疾病进行分组，有待于后续的大样本前瞻性研究证实。其次，降低 C 反应蛋白水平是否有有益于中风患者仍有待阐明。最后老年人的血浆 CRP 浓度以及血脂指标受多种疾病状态和生理因素的影响，且多数患者服用了降血脂药物，这可能会影响部分血脂指标的预测效能。

综上所述，本研究证实了 RC、Hs-CRP 以及两者联合对于卒中发病的预测价值，为临床上更早期的识别卒中高危人群提供了更多的可能性。RC 作为非传统的血脂指标，在卒中的发病中发挥着重要的作用，所以仍然需要更多的数据来进一步探索 RC 联合其他预测因子在卒中发展中的预测价值。

参考文献：

- [1] Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and risk of ischemic stroke in 112,512 individuals from the general population. *Ann Neurol* 2019;85:550-559.
- [2] VARBO A, BENN M, TYBJÆRG-HANSEN A, et al. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation[J]. *Circulation*, 2013, 128(12):1298-1309.
- [3] Huang X, Wang A, Liu X, Chen S, Zhu Y, Liu Y, Huang K, Wu J, Chen S, Wu S, Zhao X (2016) Association between high sensitivity C-reactive protein and prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis. *Atherosclerosis* 246:44 - 49.
- [4] 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*, 2015, 48:246-257.
- [5] Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack 2014-A guideline for

healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. *Stroke*,2014,45(7): 2160-2236.

[6] Franziska Herpich, MD, Fred Rincon, MD, Management of Acute Ischemic Stroke, (*Crit Care Med* 2020; 48:1654 – 1663.

[7] ZHANG M,GU J,ZHANG C. Hepatitis B virus X protein binding to hepsin promotes C3 production by inducing IL-6 secretion from hepatocytes[J]. *Oncotarget*,2016,7(7):7780- 800.

[8] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/ EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.

[9] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, etc, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*,2017;38:2459-2472.

[10] NORDESTGAARD B G, VARBO A. Triglycerides and cardiovascular disease[J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 626-635.

[11] MILLER YI, CHOISH, FANG L, et al. Lipoprotein modification and macrophage uptake: role of pathologic cholesterol transport in atherogenesis[J]. *Subcell Biochem*, 2010, 51:229-251.

[12] LIU L, WEN T, ZHENG X Y, et al. Remnant-like particles accelerate endothelial progenitor cells senescence and induce

cellular dysfunction via an oxidative mechanism[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(2): 405-414.

[13] Morten Kaltoft, Anne Langsted, et al. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study. *European Heart Journal* (2020) 0, 1 – 14.

[14] Montaner J, Alvarez-Sabin J, Barbera G, et al. Correlation between the expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinase in the acute phase of an ischemic stroke. *Rev Neurol* 2001;33:115-118.

[15] Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 2001;32:133-138.

[16] de Maat MP, Trion A: C-reactive protein as a risk factor versus risk marker. *Curr Opin Lipidol* 2005, 15:651 – 657.

[17] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128:1298 – 309.

[18] Ahmed O, Littmann K, Gustafsson U, et al. Ezetimibe in combination with simvastatin reduces remnant cholesterol without affecting biliary lipid concentrations in gallstone patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(24): e9876.

基金项目：2021 年度宿州市科技计划项目 (SZSKJJZC009)