

非高密度脂蛋白胆固醇水平对动脉硬化性脑梗死患者预后的影响

刘秦 方勇涛 李少明

【摘要】 目的 探讨非高密度脂蛋白胆固醇水平与动脉硬化性脑梗塞的关系及其对发病 6 个月后预后的影响。**方法** 选取急性起病的动脉硬化性脑梗死患者 172 例为病例组,同时选取同时间在体检中心体检健康者 106 例为对照组,测定总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇,并计算出非高密度脂蛋白胆固醇水平,分析 2 组非高密度脂蛋白胆固醇水平情况;病例组发病后 6 个月根据改良 Rankin 残障量表(MRS)评分分为预后良好组及预后不良组,利用单因素相关分析及回归法分析 2 组非高密度脂蛋白胆固醇水平与预后的相关性。**结果** (1)病例组非高密度脂蛋白胆固醇水平明显高于对照组($P < 0.05$);(2)经单因素相关分析显示,非高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平、NIHSS 评分、年龄为影响病例组发病 6 个月时预后的因素。**结论** 非高密度脂蛋白胆固醇水平是动脉硬化性脑梗死患者发生发展的危险因素,可能是动脉硬化性脑梗死患者中远期结局的另一个预测因子

【关键词】 非高密度脂蛋白胆固醇 动脉硬化性脑梗死 预后

【中图分类号】 R743.32 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)04-0342-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.04.016

血脂异常是动脉粥样硬化性脑梗死患者的主要危险因素之一。既往的指南通过大量的循证医学研究认为高 LDL-C 血症是动脉粥样硬化(As)最重要的危险因素之一,推荐将 LDL-c 作为预防心脑血管疾病(CVD)首要的治疗目标^[1-2],但大剂量他汀控制 LDL-C 至达标的患者仍有 50% 发生心脑血管病^[3-5],即表明存在心血管血脂相关剩余风险。近年来的研究提示非高密度脂蛋白(non-HDL-C)水平对心脑血管病发生发展可能具有重要的预测价值,甚至可能优于传统血脂指标^[6],可作为缺血性心脑血管病及其高危人群调脂的第 2 治疗目标。本研究旨在探讨 non-HDL-C 与急性动脉硬化性脑梗死的关系,及其对发病 6 个月时患者预后的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

病例组为 2013 年 1 月~2014 年 6 月在广州医科大学附属第一医院神经内科住院治疗且诊断明确的急性动脉粥样硬化性脑梗死患者 172 例,诊断标准采用《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》,经头颅 CT 或 MR 检查确诊,发病前 3 个月内未服用调脂药物,排除心源性脑卒中、其他原因和原因不明

性脑卒中,并排除严重肝、肾功能衰竭、严重感染性疾病、肿瘤、心功能不全以及近期手术史病例;其中男 83 例,女 89 例,年龄 45~88 岁,平均年龄(69.76 ± 9.24)岁,病程均 < 3 个月。门诊随诊病例组 6 个月,根据改良 Rankin 残障量表(MRS)将病例组分为预后良好组及预后不良组。

对照组为体检健康者 106 例为对照组,其中男 62 例,女 44 例,年龄 40~79 岁,平均年龄(59.6 ± 16.41)岁,排除脑血管病、肝、肾、冠心病。

1.2 相关指标检测

病例组及对照组均在空腹 12 h 早晨抽取静脉血测定生化指标水平;采用胆固醇氧化酶法检测总胆固醇(TC)水平;直接一步法检测高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。2 个项目用 SIEMENS 公司提供的配套试剂盒,在贝克曼 AU2700 全自动生化分析仪上完成,non-HDL-C 值为总 Tc 和 HDL-c 两者的差值,同时检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

1.3 评分标准

病例组在入院后 1 周内采用美国国立卫生院卒中评分量表(NIHSS)评估患者的神经功能缺损程度;对出院患者嘱其进行定期门诊随访,发病后 6 个月采用改良 Rankin 残障量表(MRS)评估患者的预后。将病例组分为 2 组,即预后良好组:MRS 评分

0~3 级为无残障或轻-中度残障;预后不良组:MRS 评分为 4~6 级为中-重残障、疾病复发或死亡。6 个月后有 21 例失访,按 149 例计算,其中预后良好组 101 例,占 67.79%,预后不良组 48 例,占 32.32%。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行两独立样本的 t 检验;计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,行 χ^2 检验;采用单因素分析和 logistic 回归模型进行相关性分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

2 组年龄、高血压病史及糖尿病史有明显差异($P < 0.05$),而性别、吸烟史无明显差异($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 病例组与对照组的一般资料比较

指标	病例组($n = 172$)	对照组($n = 106$)	P
年龄(岁)	69.76 ± 9.24	59.6 ± 16.41	0.037
性别(男/女,例)	83/89	62/44	0.074
糖尿病史(%)	29.72	10.40	0.022
高血压病史(%)	58.39	22.68	<0.001
吸烟史(%)	66.23	60.75	0.068

2.2 病例组与对照组血脂指标水平比较

病例组与对照组比较,除高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平外,病例组非高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇均高于对照组($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 对照组与病例组血脂水平(mmol/L)

组别	HDL-C	TC	non-HDL-C	LDL-C
对照组($n = 106$)	1.39 ± 0.46	4.27 ± 1.18	3.27 ± 0.66	2.54 ± 0.19
病例组($n = 172$)	1.32 ± 0.28	5.32 ± 1.05*	3.90 ± 1.25*	3.01 ± 1.32*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 6 个月时脑梗死患者临床预后的单因素分析及 logistic 回归分析

6 个月后随访显示,non-HDL-C、LDL-C 水平、NIHSS 评分可影响急性动脉硬化性脑梗死患者发病 6 个月时的结局($P < 0.05$),而 2 组 TC、HDL-C、性别无明显差异($P > 0.05$) (表 3)。但进行危险因素与预后不良的回归分析显示,non-LDL-C 没有进入回归方程。

表 3 6 个月时病例组预后的影响因素

项目	预后良好组 (101 例)	预后不良组 (48 例)	P
年龄(岁)	69.82 ± 12.01	70.63 ± 11.90	0.421
non-HDL-C(mmol/L)	3.02 ± 0.56	3.39 ± 1.17	0.0372
LDL-C(mmol/L)	2.56 ± 1.25	2.98 ± 1.42	0.0446
NIHSS 评分(分)	2.17 ± 1.18	5.36 ± 1.24	0.001

3 讨论

脑卒中是危害人类健康的重要疾病,病死率和致残率较高。2010 年脑卒中成为中国第一位死亡原因^[7]。其中动脉粥样硬化性脑梗死是最常见的脑卒中,而血脂水平的异常是引起动脉粥样硬化(AS)重要的危险因素之一,正确的评价脑梗死患者血脂水平变化对预测脑血管事件的发生及预后具有重要意义^[8]。虽然在过去的 30 年指南一直将低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)作为评估心血管疾病风险的首要目标,但大量的临床研究发现,单纯的 LDL-C 水平达标仍不能完全实现控制动脉粥样硬化进行性发展,进而发生终点事件的目的^[3-4,9],且发现极低密度脂蛋白(VLDL)、中间密度脂蛋白(IDL)及脂蛋白 a(LPa)水平也与动脉粥样硬化的发生及发展相关,由此提出非高密度胆固醇脂蛋白(non-HDL-C)的概念。non-HDL-C 通过胆固醇(TC)减去高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)得到,由于 non-HDL-C 是除 HDL-C 以外的各种脂蛋白胆固醇的总和,包括了 LDL-C 与甘油三酯(TG)的因素在内,这就意味着使用降脂药物使 LDL-C 下降至正常范围后 non-HDL-C 仍可以反映高 TG 这一致动脉粥样硬化的危险因素的作用,从而进一步显示了 non-HDL-C 的重要作用。2001 年美国国家胆固醇教育计划中的成人治疗专家方案第 3 号报告(NCEP-ATP Ⅲ)首次提出将 non-HDL-C 作为冠心病及其高危人群防治调脂治疗的第二目标^[10],2013 年美国心脏病学会(American College of Cardiology,ACC)/美国心脏协会(American Heart Association,AHA)指南中再次明确 LDL-C 与 non-HDL-C 分别作为降脂治疗的第一、二目标^[11]。已有多项国内外大型临床研究显示,non-HDL-C 是发生冠状动脉粥样硬化性心脏病的强烈预测因子,相比于 LDL-C 水平,non-HDL-C 水平对于冠状动脉粥样硬化性心脏病的预测价值更大^[12-15]。

但是目前 non-HDL-C 与缺血性脑血管病方面

的研究较少,结论争议较大,国内有学者针对城市人群进行大样本研究后提出 non-HDL-C 是脑卒中独立危险因素^[16]。一项关于美国及欧洲人群的 Meta 分析也发现,缺血性脑卒中的发病风险会随着 non-HDL-C 水平的增加而增加^[17];日本的一项大样本的临床研究却显示,不论男性或者女性,血浆 non-HDL-C 水平与总的脑卒中、缺血性脑卒中、脑出血、其他类型的脑卒中均无相关性^[18]。由于以上结论的不一致,而 non-HDL-C 水平与动脉粥样硬化有明确的相关性,因此本试验对动脉粥样硬化脑梗死患者与 non-HDL-C 水平的相关性进行分析,同时探讨其与脑梗死患者预后的关系。

本研究结果显示,与对照组比较,病例组不仅总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平高于对照组,非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)水平也明显高于对照组,差异均有统计学意义,证实高 non-HDL-C 血症是动脉硬化性脑梗死的主要危险因素之一,与既往的部分研究有一致性。另外,本研究进一步分析了 non-HDL-C 水平与脑梗死患者 6 个月预后的相关性,单因素分析显示基线 non-HDL-C 水平升高与预后不良相关,尽管回归方程未能显示其为预后不良的危险因素,但这可以提示 non-HDL-C 水平可能是动脉硬化性脑梗死发生发展的另一个预测因子,同时测定非高密度脂蛋白水平并没有提高相应的费用,在临床观察中易于检测,因此进一步更大型的针对 non-HDL-C 水平与缺血性脑血管疾病的临床研究有待开展。

参 考 文 献

- [1] 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) [J]. JAMA, 2001, 285(19): 2486-2497.
- [2] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(18): 5-15.
- [3] Cannon P, Braunwald Eugene, McCabe H, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2004, 350(15): 1495-1504.
- [4] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. Lancet, 2005, 366(9493): 1267-1278.
- [5] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney M, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 People with diabetes in 14 randomised trials of statins; a meta-analysis[J]. Lancet, 2008, 371(967): 117-125.
- [6] Sniderman Allan, McQueen Matt, Contois John, et al. Why is non-high-density lipoprotein cholesterol a better marker of the risk of vascular disease than low-density lipoprotein cholesterol? [J]. J Clin Lipidol, 2010, 4(3): 152-155.
- [7] Gonghuan, Yang Y. Rapid health transition in China [J]. findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet, 2013, 381(9882): 1987-2015.
- [8] Chei CL, Yamagishi K. CIRC investigators [J]. High density lipoprotein subclasses and risk of stroke and its subtypes in Japanese population; the Circulatory Risk in Communities Study. Stroke, 2013, 44: 327-333.
- [9] Ballantyne M, Raichlen S, Cain A. Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients; the Mercury II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(8): 626-632.
- [10] National Cholesterol Education Program Expert Panel. 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 (Adults Treatment Panel III) [J]. JAMA, 2001, 285: 2486-2497.
- [11] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25, B): 2889-2934.
- [12] Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men [J]. Circulation, 2005, 112(22): 3375-3383.
- [13] Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 55(1): 35-41.
- [14] 许海燕, 乔树宾, 张家芬. 非高密度脂蛋白胆固醇对冠状动脉病变的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(5): 409-411.
- [15] Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population; the Hisayama Study [J]. Atherosclerosis, 2014, 233(2): 343-348.
- [16] Wu Jianwei, Chen Shengyun, Zhou Yong, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol on the risks of stroke: a result from the Kailuan study [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74634.
- [17] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease [J]. JAMA, 2009, 302(18): 1993-2000.
- [18] Tanabe Naohito, Iso Hiroyasu, Okada Katsutoshi, et al. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events-the JALS-ECC- [J]. Circ J, 2010, 74(7): 1346-1356.