

高海拔地区急性脑梗死患者血清 RBP 水平与颈动脉斑块的关系

曾玮 胡全忠 侯倩 马志良

【摘要】 目的 探讨高海拔地区急性脑梗死(ACI)患者血清视黄醇结合蛋白(RBP)水平与颈动脉斑块的关系。**方法** 选择2016年12月-2017年12月在青海省人民医院住院治疗的135例ACI患者(ACI组)为研究对象,另选择98例健康者为对照(对照组);通过采用颈动脉彩色超声检测斑块,免疫增强比浊法检测血清RBP水平,同时采用酶偶联测定法测定血清UA水平;根据超声学检查,分为无斑块组(69例)、稳定斑块组(31例)、不稳定斑块组(35例),比较各组血清RBP水平。**结果** ACI组血清RBP、UA水平显著高于对照组($P<0.05$);在ACI患者中不稳定斑块组血清RBP水平显著高于无斑块组和稳定斑块组($P<0.05$);通过Logistic回归分析显示血清RBP与发生颈动脉粥样斑块关系密切($OR=2.318, 95\% CI=0.007\sim0.721$)。**结论** 高海拔地区ACI患者血清RBP水平很有可能成为预测颈动脉不稳定斑块的有效生物学标志物,并且可能与颈动脉斑块的稳定性有着密切的关系。

【关键词】 高海拔地区急性脑梗死 视黄醇结合蛋白 颈动脉斑块 颈动脉彩色超声

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)01-0033-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.007

The relationship between serum level of retinol-binding protein and carotid plaques in patients with acute cerebral infarction at high altitude localities Zeng Wei, Hu Quanzhong, Hou Qian, et al. Department of Neurology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the serum level of retinol-binding protein (RBP) and carotid plaques in patients with acute cerebral infarction (ACI) at high altitude localities. **Methods** 135 patients with acute cerebral infarction treated in our hospital were selected as the research object from December 2016 to December 2017. 98 healthy people were selected as healthy control group, namely ACI patients (ACI group) and 98 normal controls (control group). The plaque was detected by carotid artery color ultrasound, Serum RBP level was detected by immunoenhancement turbidimetry, and serum UA level was measured by enzyme linked coupling assay. the ACI patients were further divided into non-plaque subgroup(69 patients), stable carotid plaque subgroup(31 patients), and unstable carotid plaque subgroups(35 patients), the serum level of RBP was compared between the three groups. **Results** The serum levels of RBP and UA were significantly higher in the ACI group than those in the control group($P<0.05$). In the ACI group, serum level of RBP were significantly higher in the unstable carotid plaque subgroup than that in the non-plaque subgroup and stable carotid plaque subgroup($P<0.05$). The logistic regression analysis showed that RBP might be closely associated with the development of carotid plaque(odds ratio = 2.318, 95% confidence interval 0.007 ~0.721). **Conclusion** Serum RBP level might be an effective biomarker for predicting unstable carotid plaques, and might be closely associated with the stability of atherosclerotic plaques in patients with ACI at high altitude localities.

【Key words】 High altitude localities Acute cerebral infarction Retinol-binding protein Carotid artery plaque Transcranial Doppler

视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein,

RBP)是肝细胞合成并分泌的一种具有转运维生素功能的蛋白质,其广泛分布于血液、脑脊液、尿液及其他体液中。初始视黄醇结合蛋白水平测定能发现肾功能、肝功能早期损害和严重程度指标^[1]。近年

来,有研究发现 RBP 不仅可能参与了心血管疾病患者中血糖、血脂及尿酸的代谢,还有促进炎症反应作用^[2]。也有研究表明,RBP 可能参与心脑血管性疾病中动脉粥样硬化的发生、发展以及促进动脉内粥样斑块发生破裂^[3],最终导致急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)发生。本研究通过对高海拔地区的 ACI 患者行颈动脉彩超检查,并检测其血清 RBP 水平,通过探讨血清 RBP 水平能否成为预测 ACI 患者颈动脉不稳定性斑块的可靠生物标志物,为今后 ACI 的诊疗提供一定的参考依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料 经过医学伦理委员会同意,选取 2016 年 12 月-2017 年 12 月在青海省人民医院住院治疗的 ACI 患者 135 例,其中男 62 例,女 73 例;年龄 53~75 岁,平均年龄(64.1±11.5)岁;所有入选 ACI 病例均符合全国第四届脑血管病学术会议上制定的急性脑梗死诊断标准^[4],即(1)急性起病;(2)局灶神经功能缺损(一侧面部或肢体无力或麻木、语言障碍等),少数为全面神经功能缺损;(3)症状或体征持续时间不限(当影像学显示有责任缺血性病灶时)或持续 24 h 以上(当缺乏影像学责任病灶时);(4)排除非血管性病因;(5)脑 CT/MRI 排除脑出血。对照组 98 例,为本院同期体检健康的正常者,其中男 44 例,女 54 例;年龄 49~76 岁,平均年龄(62.7±13.6)岁。

1.2 病例纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 符合上述急性脑梗死诊断标准,均为发病 7 d 内入院,且有详细的病史资料。

1.2.2 排除标准 排除影响血清 RBP 水平的相关因素,包括(1)颅内出血;(2)入院前有外伤、手术以及各系统急慢性感染性疾病及应用抗感染、激素、免疫抑制剂;(3)严重心律失常、先天性心脏病、心肌病、心脏瓣膜病等器质性心脏病;(4)严重肝肾功能障碍者;(5)严重风湿免疫性疾病、严重呼吸系统疾病、内分泌系统异常等;(6)近 2~3 月内酗酒及长期服用避孕药者等。

1.3 方法

1.3.1 颈动脉彩色超声检测 所选研究对象均经超声诊断仪(飞利浦 5500 彩色超声成像仪,10MHz 探头)测定颈动脉内膜中层厚度(IMT),并注意探查有无斑块等。IMT 定义为管腔中膜、外膜交界面至内膜间的垂直距离;根据美国 2009 年彩超专家共识

指南:IMT<1.0 mm 为正常,1.0 mm≤IMT<1.3 mm 增厚,1.3 mm≤IMT<1.5 mm 斑块形成,IMT≥1.5 mm 为狭窄。斑块稳定性依据表面光滑、内部等回声纤维斑或内部强回声伴声影的钙化斑为稳定斑块;溃疡性斑块、脂质低回声软斑块、混合型回声不均斑块为不稳定性斑块^[5]。

1.3.2 实验室检查 所有研究对象均在入院次日晨起空腹状态下抽取肘静脉血 6 mL,使用日立、罗氏全自动大型生化分析仪,采用免疫增强比浊法检测血清 RBP 水平;同时采用酶偶联测定法测定血清 UA 水平;试剂购自南京诺尔曼生物技术有限公司,操作流程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件,计数资料用率(%)表示,采用卡方(χ^2)检验;正态分布计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组计量资料比较采用单因素方差分析;不同参数间的相关性分析采用 Pearson 线性相关分析或 Logistic 回归相关分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

急性脑梗死组与对照组在年龄、性别、高血压病、糖尿病、吸烟、饮酒等方面比较均无明显差异($P>0.05$),两组样本具有可比性。与对照组比较,ACI 组的血清 RBP、UA 水平明显增高($P<0.05$) (表 1)

2.2 ACI 组与对照组血清 RBP 水平比较

ACI 组的血清 RBP 水平(45.73±12.67) mg/L,要显著高于对照组血清 RBP 水平(37.02±10.13)mg/L($t=53.432, P<0.05$) (表 1)。

表 1 ACI 各组之间血清 RBP 水平比较

因素	对照组 (<i>n</i> = 98)	ACI 组 (<i>n</i> = 135)	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.7 ± 13.6	64.1 ± 11.5	0.556
性别(男/女, 例)	44/54	62/73	0.672
高血压病(<i>n</i>)	36	42	0.776
糖尿病(<i>n</i>)	18	25	0.571
吸烟(<i>n</i>)	25	32	0.403
饮酒(<i>n</i>)	27	36	0.397
RBP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	37.02 ± 10.13	45.73 ± 12.67	0.032
UA($\bar{x} \pm s$, umol/L)	262.37 ± 58.65	329.27 ± 83.16	0.023

2.3 ACI 各组之间血清 RBP 水平比较

不稳定斑块组(35 例)血清 RBP 水平要高于无斑块组(69 例)、稳定斑块组(31 例),($P<0.05$) (表 2)。

表 2 ACI 组与对照组一般临床资料比较

组别	例数(n)	RBP(mg/L)
无斑块组	69	39.38±6.23*
稳定斑块组	31	38.45±5.39*
不稳定斑块组	35	46.07±12.37

注:与不稳定斑块组比较,* P<0.05

2.4 ACI 组患者 RBP 与 UA 的直线相关性分析
直线相关分析显示,ACI 组患者的 RBP 水平与 UA 之间无明显相关性($r=0.372, P>0.05$)。

2.5 血清 RBP 水平和发生颈动脉粥样斑块的关系
以是否存在 ACI 与颈动脉粥样斑块为因变量,血清 RBP 水平、年龄等作为自变量,采用 Logistic 回归分析显示血清 RBP 水平与发生颈动脉粥样斑块关系密切,它是发生颈动脉粥样斑块的危险因素之一($OR=2.318, 95\% CI=0.007\sim0.721$)。

3 讨论

急性脑梗死是各种相关危险因素共同作用于颅内动脉系统致脑血管急性闭塞,引起责任血管相应供血区域脑组织缺血、缺氧性坏死及脑功能障碍。动脉粥样硬化或动脉斑块的进展均为急性脑梗死发生、发展的重要机制^[6]。动脉粥样硬化是指血管内皮细胞受到各种有害危险因素的刺激后累及动脉发生慢性、进行性、系统性的血管壁损害。动脉粥样硬化常可累及颈部动脉,在心、脑血管性疾病各危险因素共同作用下硬化程度加重,致颈动脉斑块形成,受累管壁进行性缩小、狭窄并闭塞,斑块病变结局可导致相应部位缺血性脑血管病发生。此外,高血压病、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症等不仅是发生急性脑梗死的重要危险因素,更是颈动脉粥样硬化发生的重要因素。

有研究发现,血清 RBP 水平升高可能参与脑梗死患者中动脉粥样硬化的发生、发展^[7]。Li 等学者认为血清 RBP 水平是动脉粥样硬化性斑块形成的 1 个独立危险因素^[8]。其可能通过以下几种机制来促进动脉粥样硬化的形成及结局发生:(1)促进炎症反应。有研究发现,RBP 水平的升高可促进机体发生氧化应激反应,导致炎性因子大量生成,形成瀑布式连锁反应,最终促进动脉硬化斑块的破裂^[9-12];(2)增强胰岛素抵抗。研究发现 RBP 水平的升高可诱导葡萄糖转运子 4 水平不同程度的降低,从而使胰岛素抵抗者的葡萄糖代谢障碍或激活丝裂原活化蛋白激酶,进而导致血管平滑肌的增殖,最终促进动

脉粥样硬化的发生^[13];(3)加重脂代谢紊乱。有研究发现,RBP 水平的升高可能参与胆固醇、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白等的代谢,而促使脂代谢紊乱。脂肪因子为胰岛素抵抗的调整器,同时可间接促进胰岛素抵抗,进而促进动脉粥样硬化的发生、发展;(4)恶化尿酸代谢过程。有研究发现,RBP 水平的升高可能使尿酸生成显著增加,进而导致大、中动脉血管内皮细胞功能紊乱,可使颈动脉内膜中层厚度逐渐增加,最终促进动脉硬化斑块形成及破裂。因此,血清 RBP 水平升高和颈动脉斑块的形成和发展密切相关,很有可能成为颈动脉硬化患者发生急性缺血性脑血管病的预测指标之一。

本研究高海拔地区急性脑梗死患者血清 RBP 水平较对照组明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示血清 RBP 水平变化可能参与高海拔地区急性脑梗死的重要病理生理过程。同时,急性脑梗死患者颈动脉稳定性斑块组、无斑块组血清 RBP 水平均较不稳定斑块组明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示血清 RBP 水平变化可能参与高海拔地区急性脑梗死患者颈动脉斑块的发生、发展或结局。本研究同时通过 Logistic 回归分析显示,血清 RBP 水平很有可能是急性脑梗死颈动脉斑块形成的独立危险因素,并推测血清 RBP 水平变化有可能成为高海拔地区急性脑梗死或并发颈动脉斑块形成的重要生物学标志物。

目前可降低血清 RBP 水平的药物主要有两类^[14],一类是过氧化物酶增殖物活化酶受体 γ (PPAR- γ)激动剂,临床上主要有罗格列酮和吡格列酮;另一类为人工合成的维 A 酸类药物,如 Fenretinide,但此类药物应用于急性脑梗死患者的有效性及安全性有待临床进一步证实。

本研究存在不足之处:病例数量少,致使各组样本量少;其次颈动脉彩超受到操作者的主观性强,可能存在一定测量误差。目前有研究显示,血清 RBP-4 水平与女性脑卒中的发生无明显相关^[15]。因此,高海拔地区急性脑梗死患者血清 RBP 水平与颈动脉斑块的关系有待进一步研究,进而为高原地区脑梗死的临床防治工作提供科学依据。

总之,血清 RBP 水平变化可能参与了高海拔地区急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的发生、发展,不同水平的 RBP 可能反映出颈动脉斑块稳定性程度。血清 RBP 水平很有可能成为预测颈动脉不稳定斑
(下转第 46 页)

病杂志, 2012, 14(6): 670-672.

- [2] Dharmasaroja PA, Muengtawepong S. Outcomes of patients with large middle cerebral artery infarct treated with and without intravenous thrombolysis [J]. J Neurosci Rural Pract, 2016, 7(1): 36-39.
- [3] Carpenter CR, Keim SM, Milne WK, et al. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke beyond three hours [J]. Emerg Med, 2011, 40(1): 82-92.
- [4] Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis [J]. Stroke, 2007, 38(3): 967-973.
- [5] Saqqur M, Molina CA, Salam A, et al. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study [J]. Stroke, 2017, 38(1): 69-74.
- [6] Zinkstok S, Beenen L, Majoie CB, et al. Early deterioration after thrombolysis plus aspirin in acute stroke: a post hoc analysis of the Antiplatelet Therapy in Combination with Recombinant t-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke trial [J]. Stroke, 2014, 30(10): 80-82.
- [7] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [8] Seners P, Turc G, Tisserand M, et al. Unexplained early neurological deterioration after intravenous thrombolysis [J]. Stroke,

2014, 45(7): 2004-2009.

- [9] Sugiura S, Iwaisako K, Toyota S, et al. Simultaneous treatment with intravenous recombinant tissue plasminogen activator and endovascular therapy for acute ischemic stroke within 3 hours of onset [J]. American Journal of Neuroradiology, 2008, 29(6): 1061-1066.
- [10] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson TA, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2018, 49(3): E46-E110.
- [11] Zinkstok SM, Beenen LF, Majoie CB, et al. Early deterioration after thrombolysis plus aspirin in acute stroke: a post hoc analysis of the Antiplatelet Therapy in Combination with Recombinant t-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke trial [J]. Stroke, 2014, 45(10): 3080-3082.
- [12] 王欢, 李玮, 刘承春, 等. 脑梗死静脉溶栓后 24 h 内选择性双联抗血小板治疗的安全性观察 [J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(10): 831-836.
- [13] Bohula E, Wiviott S, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT [J]. Circulation, 2017, 9(25): 69-74.

(2018-08-05 收稿)

(上接第 35 页)

块的有效生物学标志物, 以便预警颈部动脉粥样硬化的结局, 若及早干预血清 RBP 水平有可能预防高海拔地区的急性脑梗死的发生。

参 考 文 献

- [1] Misra S, Kumar A, Kumar P, et al. Blood-based protein biomarkers for stroke differentiation: A systematic review [J]. Proteomics Clin Appl, 2017, 11: 9-10.
- [2] Anthony D, George P, Eaton CB. Cardiac risk factors: environmental, sociodemographic, and behavioral cardiovascular risk factors [J]. FP Essent, 2014, 421: 16-20.
- [3] Lambadiari V, Kadioglou NP, Stasinou V, et al. Serum levels of retinol-binding protein-4 are associated with the presence and severity of coronary artery disease [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 121.
- [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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [5] Polak JF, Szklo M, O'Leary DH. Associations of coronary heart disease with common carotid artery near and far wall Intima-Media thickness: the Multi-Ethnic study of atherosclerosis [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28(9): 1114-1121.
- [6] Dahl A, Lund C, Russell D. Atherosclerosis and cerebral infarction [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2007, 127(7): 892-896.
- [7] 徐东升, 王引明, 殷晓菁, 等. 缺血性脑血管病患者血清 RBP 水平与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(2): 115-118.

- [8] Li F, Xia K, Sheikh M, et al. Involvement of RBP4 in hyperinsulinism-induced vascular smooth muscle cell proliferation [J]. Endocrine, 2015, 48(2): 472-482.
- [9] Liu Y, Wang D, Li D, et al. Associations of retinol-binding protein 4 with oxidative stress, inflammatory markers, and metabolic syndrome in a middle-aged and elderly Chinese population [J]. Diabetol Metab Syndr, 2014, 6(1): 25.
- [10] Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes [J]. Nature, 2005, 436(749): 356-362.
- [11] Meisinger C, Ruckert IM, Rathmann W, et al. Retinol-binding protein 4 is associated with prediabetes in adults from the general population: the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) F4 Study [J]. Diabetes Care, 2011, 24(7): 1648-1650.
- [12] Graham TE, Yang Q, Blüher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects [J]. N Engl J Med, 2006, 354(24): 2552-2563.
- [13] Lain KY, Daftary AR, Ness RB, et al. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 69(3): 407-411.
- [14] Rodondi N. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during cis-13-retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study [J]. Ann Intern Med, 2002, 136(8): 582-589.
- [15] Rist PM, Jiménez MC, Tworoger SS, et al. Plasma Retinol-Binding protein 4 levels and the risk of ischemic stroke among women [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(1): 68-75.

(2018-05-02 收稿)