

低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值对缺血性卒中相关危险因素及结局的影响

毕欣伟 陈立云

【摘要】 探讨低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇(LDL-C/HDL-C)比值与缺血性卒中相关危险因素的关系及其对发病3个月时结局的影响。共150例非心源性急性缺血性卒中患者,根据入院时LDL-C/HDL-C比值分为LDL-C/HDL-C \leq 3组和LDL-C/HDL-C $>$ 3组,两组患者糖尿病史、冠心病史、吸烟史和颈动脉粥样硬化斑块等危险因素阳性检出率差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。经多因素逐步Logistic回归分析,LDL-C/HDL-C $>$ 3($OR = 1.781, 95\%CI: 1.343 \sim 2.374; P = 0.001$)和NIHSS评分($OR = 1.923, 95\%CI: 1.232 \sim 5.944; P = 0.032$)为影响患者发病3个月时预后的危险因素。提示LDL-C/HDL-C比值是一项具有临床价值的实验室预测指标,对急性缺血性卒中远期结局有一定预测价值。

【关键词】 卒中; 脂蛋白类, LDL; 脂蛋白类, HDL; 高脂血症; 危险因素; 回归分析

Impact of low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio on the risk factors for and outcome of ischemic stroke

BI Xin-wei, CHEN Li-yun

Department of Neurology and Psychiatry, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Corresponding author: CHEN Li-yun (Email: chenleeyun@263.net)

【Abstract】 This paper aims to investigate the relationship between the ratio of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) to high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and risk factors for acute ischemic stroke, and to investigate the effect of LDL-C/HDL-C on the 3-month outcome of acute ischemic stroke. Based on baseline characteristics and laboratory data on admission, 150 patients with non-cardiac acute ischemic stroke were divided into 2 groups (LDL-C/HDL-C \leq 3 and LDL-C/HDL-C $>$ 3). The outcome of 3 months after stroke was analyzed, and the risk factors were compared between 2 groups. There was significant difference in history of diabetes, history of coronary artery disease, history of smoking and atherosclerotic lesions between 2 groups ($P < 0.05$, for all). After using multifactor stepwise Logistic regression analysis, only the LDL-C/HDL-C ratio $>$ 3 ($OR = 1.781, 95\%CI: 1.343-2.374; P = 0.001$) and National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score on admission ($OR = 1.923, 95\%CI: 1.232-5.944; P = 0.032$) were significantly and independently predictive for 3-month outcome. Therefore, the ratio of LDL-C to HDL-C serves as a positive predictor of the 3-month clinical outcome of acute ischemic stroke.

【Key words】 Stroke; Lipoproteins, LDL; Lipoproteins, HDL; Hyperlipidemias; Risk factors; Regression analysis

随着社会老龄化的进展,急性缺血性卒中发病率呈逐年上升之趋势,受到多种因素的影响,高脂血症是动脉粥样硬化致急性缺血性卒中的重要原

因之一。血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高是动脉粥样硬化性脑血管病的主要危险因素^[1],其引起急性缺血性卒中的风险取决于LDL-C升高程度。近年研究表明,低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值(LDL-C/HDL-C)与心脑血管事件相关,是评价冠心病的一项重要指标^[2]。然而,关于该比值与急性缺血性卒中关系的研究较少见诸文献。本研究旨在探讨LDL-C/HDL-C比值与急性缺

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.10.014

作者单位:100038 首都医科大学附属北京世纪坛医院神经与精神科

通讯作者:陈立云 (Email: chenleeyun@263.net)

缺血性卒中相关危险因素之间的关系,以及其对急性缺血性卒中发病 3 个月时结局的影响。

资料与方法

一、观察对象

所有病例均为 2012 年 9 月–2013 年 12 月在首都医科大学附属北京世纪坛医院神经与精神病科住院治疗且诊断明确的急性缺血性卒中患者,发病前 3 个月内未服用调脂药物,并排除严重肝、肾功能衰竭和代谢性疾病、严重感染性疾病、肿瘤、严重心脏病病史,以及近期手术史。共 150 例非心源性缺血性卒中患者,男性 78 例,女性 72 例;年龄 55~84 岁,平均(69.35±12.20)岁;病程均<3 个月。根据德国脂质治疗协会(Germany Lipid Therapy Association)标准,以 LDL-C/HDL-C>3 和 ≤3 共分为两组。

二、观察方法

1. 病史采集 所有患者入院后均详细询问年龄、吸烟史、饮酒史,以及糖尿病、高血压、冠心病及其他既往疾病史。

2. 辅助检查 (1)实验室检查:空腹 12 h 后于入院次日采集肘静脉血 10 ml,采用德国 Siemens 公司生产的 Advia2400 型全自动生化分析仪以离子交换层析法检测糖化血红蛋白(HbA1c)、LDL-C、HDL-C、同型半胱氨酸(Hcy)等项指标,计算 LDL-C/HDL-C 比值。(2)颈部血管超声检查:入院 1 周内行颈部血管超声检查,以颈内动脉分叉部血管内-中膜厚度(IMT)>1.20 mm、颈总动脉 IMT>1 mm 视为粥样硬化斑块形成。

3. 预后评价 发病后 3 个月时,分别采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、Barthel 指数(BI)和改良 Rankin 量表(mRS)评价患者神经功能缺损程度和日常生活活动能力(ADL),以 mRS 评分 0~2 分且无心血管事件发生为预后良好、3~6 分为预后不良。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理与分析。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。各项危险因素与缺血性卒中预后的关联性采用多因素逐步法 Logistic 回归分析,以预后作为因变量(Y),分别将性别、年龄、高血压病史、糖尿病史、冠心病史、高脂血症史和吸烟史、饮酒史等自变量(X)进行单因素分析,将差异具有统计学意义的相关因素引入 Logistic

表 1 两组急性缺血性卒中患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of baseline characteristics between stroke patients of 2 groups

Item	LDL-C/HDL-C ≤ 3 (N = 80)	LDL-C/HDL-C > 3 (N = 70)	χ^2 or <i>t</i> value	<i>P</i> value
Sex case (%)				0.017 0.896
Male	42 (52.50)	36 (51.43)		
Female	38 (47.50)	34 (48.57)		
Age ($\bar{x} \pm s$, year)	68.70 ± 11.30	69.60 ± 13.10	2.178	0.399
Hypertension case (%)	48 (60.00)	43 (61.43)	0.032	0.858
Diabetes case (%)	29 (36.25)	44 (62.86)	10.579	0.001
Hyperlipidemia case (%)	47 (58.75)	51 (72.86)	3.280	0.070
Coronary artery disease case (%)	44 (55.00)	27 (38.57)	4.092	0.044
Smoking case (%)	26 (32.50)	49 (70.00)	21.000	0.000
Drinking case (%)	34 (42.50)	35 (50.00)	0.845	0.358
Carotid artery plaque case (%)	29 (36.25)	42 (60.00)	8.447	0.004
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.35 ± 0.66	2.97 ± 0.96	6.176	0.108
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.34 ± 0.34	1.27 ± 0.19	1.439	0.435
HbA1c ($\bar{x} \pm s$, %)	6.80 ± 1.80	6.60 ± 2.30	5.173	0.178
Hcy ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	12.00 ± 9.70	13.00 ± 7.90	1.817	0.413
NIHSS ($\bar{x} \pm s$, score)	2.83 ± 1.57	3.41 ± 2.43	2.437	0.262
BI ($\bar{x} \pm s$)	87.86 ± 18.93	84.97 ± 19.37	1.434	0.531

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; HbA1c, glycosylated hemoglobin, 糖化血红蛋白; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; BI, Barthel Index, Barthel 指数

回归方程。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料的比较

LDL-C/HDL-C ≤ 3 组共 80 例患者,男性 42 例,女性 38 例;年龄 57~80 岁,平均(68.70±11.30)岁;病程<3 个月。LDL-C/HDL-C > 3 组共 70 例患者,男性 36 例,女性 34 例;年龄 55~84 岁,平均(70±13.10)岁;病程<3 个月。两组患者性别、年龄、各项实验室指标、NIHSS 评分和 BI 比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);而糖尿病史($P = 0.001$)、冠心病史($P = 0.044$)、吸烟史($P = 0.000$)和颈动脉粥样硬化斑块($P = 0.004$)等危险因素之阳性检出率,组间差异具有统计学意义(表 1)。

二、临床结局预测因素的评价

对可能影响两组患者预后的因素进行单因素分析,无一例死亡,90 例预后良好、60 例预后不良,

其中冠心病史 ($P = 0.020$) 和颈动脉粥样硬化斑块 ($P = 0.028$) 阳性检出率、LDL-C/HDL-C > 3 ($P = 0.019$)、NIHSS 评分 ($P = 0.040$) 等因素可影响急性缺血性卒中发病 3 个月时的结局, 且差异具有统计学意义 (表 2)。进一步将上述变量带入 Logistic 回归方程, 结果显示, 仅 LDL/HDL > 3 ($P = 0.001$) 和 NIHSS 评分 ($P = 0.032$) 两项因素是影响急性缺血性卒中发病 3 个月时预后的独立危险因素 (表 3)。

讨 论

研究显示, 在缺血性卒中的众多危险因素中, 高脂血症是动脉粥样硬化的重要原因之一, 血脂在动脉粥样硬化的发生和发展中起重要作用。正确评价缺血性卒中患者血脂变化对预测心脑血管事件的发生及预后具有重要意义^[3-4], LDL-C/HDL-C 比值作为评价动脉粥样硬化严重程度的一项重要指标, 与缺血性卒中密切相关。据文献报道, LDL-C/HDL-C > 2.23 即与溃疡型粥样硬化斑块的发生有关, 且该比值越高、溃疡型斑块发生率越高, 并对脱落型粥样硬化斑块致缺血性卒中具有一定预测价值^[5]。目前, 心血管病领域关于 LDL-C/HDL-C 比值与冠心病关系的文献报道较多, 认为该比值作为一项评价冠心病风险的有效指标较单一血脂指标更敏感、更全面^[6]。但是关于 LDL-C/HDL-C 比值与缺血性卒中的相关研究较少, 积极降低胆固醇预防卒中再发 (SPARCL) 研究表明, 近期发生缺血性卒中或短暂性脑缺血发作 (TIA) 的患者 LDL-C/HDL-C 比值基线值与再次发生缺血性卒中或首次发生心血管事件显著相关^[7]。本研究结果显示, 缺血性卒中患者 LDL-C/HDL-C 比值升高与颈动脉粥样硬化有关。也有研究表明, LDL-C/HDL-C 比值是颈动脉粥样硬化独立危险因素, 相对于单一 LDL-C, 该比值则更具临床预测价值^[8]。本研究 LDL-C/HDL-C ≤ 3 组与 > 3 组患者糖尿病史差异具有统计学意义, 后者合并糖尿病比例显著高于前者。有文献报道, 糖尿病患者多合并高脂血症, 相对于无糖尿病患者, 更易发生动脉粥样硬化性缺血性卒中, 可能与该类患者更易出现脂质代谢异常有关^[9]。此外, 吸烟与代谢综合征有关, 尤其与腹型肥胖有关^[10], 从而影响血脂结构, 本研究结果也显示, LDL-C/HDL-C > 3 组吸烟不良嗜好比例高于 LDL-C/HDL-C ≤ 3 组, 此与长期吸烟造成的血管内皮损伤和粥样硬化斑块形成有关。

表 2 急性缺血性卒中患者发病 3 个月时预后的单因素分析

Table 2. Single factor analysis of outcome 3 months after acute ischemic stroke

Item	Good outcome (N = 90)	Poor outcome (N = 60)	χ^2 or <i>t</i> value	<i>P</i> value
Sex case (%)			4.278	0.039
Male	53 (58.89)	25 (41.67)		
Female	37 (41.11)	35 (58.33)		
Age ($\bar{x} \pm s$, year)	68.97 \pm 11.20	69.75 \pm 10.90	1.764	0.437
Hypertension case (%)	55 (61.11)	35 (58.33)	0.116	0.734
Diabetes case (%)	45 (50.00)	28 (46.67)	0.160	0.689
Hyperlipidemia case (%)	60 (66.67)	38 (63.33)	0.177	0.674
Coronary artery disease case (%)	38 (42.22)	37 (61.67)	5.444	0.020
Smoking case (%)	46 (51.11)	29 (48.33)	0.111	0.739
Drinking case (%)	43 (47.78)	26 (43.33)	0.286	0.593
Carotid artery plaque case (%)	36 (40.00)	35 (58.33)	4.854	0.028
LDL-C/HDL-C case (%)			5.489	0.019
≤ 3	55 (61.11)	25 (41.67)		
> 3	35 (38.89)	35 (58.33)		
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.71 \pm 1.11	2.83 \pm 0.91	5.796	0.159
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.51 \pm 0.17	1.35 \pm 0.28	2.577	0.342
HbA1c ($\bar{x} \pm s$, %)	6.50 \pm 1.50	6.60 \pm 2.30	2.994	0.254
Hcy ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	11.40 \pm 9.50	12.60 \pm 8.80	3.176	0.196
NIHSS ($\bar{x} \pm s$, score)	2.06 \pm 1.08	4.20 \pm 1.64	21.477	0.040

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; HbA1c, glycosylated hemoglobin, 糖化血红蛋白; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表

表 3 急性缺血性卒中患者发病 3 个月时预后的多因素逐步法 Logistic 回归分析

Table 3. Stepwise Logistic regression analysis of 3-month outcome of acute ischemic stroke patients

Variable	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> value	OR value	95%CI
Male	0.435	0.867	39.449	0.861	30.291	0.091-0.901
Coronary artery disease	1.934	0.371	9.117	0.358	0.561	0.230-1.101
LDL-C/HDL-C > 3	-1.909	0.382	24.163	0.001	1.781	1.343-2.374
NIHSS	1.296	0.345	14.101	0.032	1.923	1.232-5.944
Constant	-4.705	0.278	19.305	3.080	—	—

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表

国内外各项关于血脂异常的防治指南均推荐, LDL-C 水平达标是预防和治疗心脑血管疾病的首要目标, 美国国家胆固醇教育计划成人高胆固醇血症

评价和治疗专家委员会第 3 次报告(NCEP ATP III)也将 LDL-C 作为临床调脂治疗的基石,故 LDL-C 深受重视。有学者认为,LDL-C/HDL-C 比值与发生缺血性卒中的危险性呈正相关关系^[11],本研究结果也提示:LDL-C/HDL-C 比值与缺血性卒中发病 3 个月时的结局相关,可以作为临床结局预测因素,同时可以作为缺血性卒中的有效预测指标。因此,在单一指标基础上评价缺血性卒中的发生和预后是不全面的,全面了解 LDL-C/HDL-C 比值及脂质代谢指标是缺血性卒中调脂治疗中进行风险评价和诊断的基础,也为缺血性卒中结局的判断提供了更多的选择。

参 考 文 献

- [1] Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y. Risk factors and clinical outcomes associated with intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23:1112-1117.
- [2] Tamada M, Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Nagai M, Nakamura M. Low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a useful marker for early-stage carotid atherosclerosis. *Metabolism*, 2010, 59:653-657.
- [3] Qian JQ, Zhang ZJ, Zhang P, Lin JK, Li QL, Wu BH. Study on the role of paraoxonase-1 and oxidative low-density lipoproteins in cerebral infarction pathogenesis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:275-278. [钱加强, 张志坚, 张萍, 林健康, 李秋兰, 吴宝花. 对氧磷脂酶-1 与氧化低密度脂蛋白在脑梗死发病机制中的作用. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6:275-278.]
- [4] Chei CL, Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Imano H, Ohira T, Cui R, Tanigawa T, Sankai T, Ishikawa Y, Sato S, Hitsumoto S, Iso H; CIRCS Investigators. 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.
- [5] Okuzumi A, Ueno Y, Shimada Y, Tanaka Y, Miyamoto N, Yamashiro K, Tanaka R, Hattori N, Urabe T. Impact of low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio on aortic arch atherosclerosis in unexplained stroke. *J Neurol Sci*, 2013, 326(1/2):83-88.
- [6] Fernandez ML, Webb D. The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuable tool to evaluate coronary heart disease risk. *J Am Coll Nutr*, 2008, 27:1-5.
- [7] Amarenco P, Goldstein LB, Callahan A 3rd, Silleen H, Hennerici MG, O'Neill BJ, Rudolph AE, Simunovic L, Zivin JA, Welch KM; SPARCL Investigators. Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Atherosclerosis*, 2009, 204:515-520.
- [8] Yi CC, Liu WW, Zhang YQ, Guo ZJ, Wang XY, Yuan ZZ, Zhou CL, Yin RF. Relationship of low- and high-density lipoprotein cholesterol with atherosclerosis. *Di Er Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2011, 32:224-226. [乙成成, 刘雯雯, 张颖秋, 郭志军, 王湘芸, 袁志忠, 周长林, 殷仁富. 低密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇的比值与动脉粥样硬化的关系. *第二军医大学学报*, 2011, 32:224-226.]
- [9] González Hernández A, Fabre Pi O, López Fernández JC, Díaz Nicolás S, Cabrera Hidalgo A. Risk factors, etiology and prognosis in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus. *Rev Clin Esp*, 2008, 208:546-550.
- [10] Shafique K, Mirza SS, Mughal MK, Arain ZI, Khan NA, Tareen MF, Ahmad I. Water-pipe smoking and metabolic syndrome: a population-based study. *PLoS One*, 2012, 7:E39734.
- [11] Mora S, Glynn RJ, Boekholdt SM, Nordestgaard BG, Kastelein JJ, Ridker PM. On-treatment non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, triglycerides, and lipid ratios in relation to residual vascular risk after treatment with potent statin therapy: JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59:1521-1528.

(收稿日期:2014-07-05)

欢迎订阅 2015 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、综述、短篇论著、临床医学图像、学术争鸣、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、技术改进、临床药学查房、药物与临床、会议纪要以及国外研究动态等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2015 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市河西区气象台路 122 号天津市环湖医院内,邮政编码:300060。

联系电话:(022)60367623;传真:(022)60367927。