

# 缺血性脑卒中患者血清瘦素水平与颈动脉粥样硬化的研究

宋新建 卢红建 马丹 王兴山 沈晓明

**【摘要】** 目的 探讨急性缺血性脑卒中患者血清瘦素水平与颈动脉粥样硬化(CAS)的关系。方法 选择急性缺血性脑卒中患者476例,根据颈动脉彩色超声结果分为CAS组322例和非CAS组154例。CAS组根据CAS的严重程度分为:轻度CAS 161例、中度CAS 114例和重度CAS 47例;根据超声检查分为:硬斑块127例、软斑块65例和混合斑块130例。分析组间血清瘦素水平与颈动脉斑块严重程度、斑块性质的相关性。**结果** CAS组血清瘦素水平明显高于非CAS组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Logistic回归分析,血清瘦素水平升高是CAS形成的独立危险因素。中度和重度CAS患者血清瘦素水平明显高于轻度CAS患者( $P<0.01$ )。Spearman等级相关分析,CAS严重程度与血清瘦素水平呈正相关( $r=0.366, P<0.01$ )。**结论** 血清瘦素水平的升高能预测CAS的发生,并能评估CAS的严重程度,但尚不能作为评估CAS斑块稳定性的可靠指标。

**【关键词】** 卒中; 瘦素; 颈动脉疾病

**Relation between leptin and carotid atherosclerosis in ischemic stroke patients** Song Xinjian, Lu Hongjian, Ma Dan, Wang Xingshan, Shen Xiaoming. Department of Neurology, The Second People's Hospital of Nantong, Nantong 226001, China

Corresponding author: Lu Hongjian, Email: 13813732222@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between the serum level of leptin and carotid atherosclerosis(CAS) in patients with ischemic stroke. **Methods** 476 acute ischemic stroke patients were divided into CAS group ( $n=322$ ) and non-CAS group ( $n=154$ ) according to carotid color ultrasonographic findings. Patients in CAS group were further divided into mild CAS group ( $n=161$ ), moderate CAS group ( $n=114$ ), severe CAS group ( $n=47$ ) according to the severity of CAS, and into hard plaque group ( $n=127$ ), soft plaque group ( $n=65$ ), mixed plaque group ( $n=130$ ) according to the findings of ultrasonography. Relation of serum level of leptin with severity of CAS and nature of plaque were analyzed. **Results** The serum leptin level was significantly higher in CAS group than in non-CAS group ( $P<0.05$ ). Logistical regression analysis showed that elevated serum leptin level was an independent predictor for CAS. The serum leptin level was significantly higher in moderate CAS group and severe CAS than in mild CAS group ( $P<0.01$ ). Spearman rank correlation analysis revealed that the severity of CAS was positively related with the serum leptin level ( $r=0.366, P<0.01$ ). **Conclusion** Elevated serum leptin level can predict the occurrence of CAS and assess its severity, but is not a reliable indicator for the stability of carotid artery plaques.

**【Key words】** Stroke; Leptin; Carotid artery diseases

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是导致缺血性脑血管疾病的主要原因,而颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)斑块形成是全身AS

的明显特征,它可以反映AS的程度。CAS造成颈总动脉、颈内动脉狭窄,使短暂性脑缺血发作(TIA)复发及发展为脑梗死的危险性显著增高<sup>[1]</sup>。Windham等<sup>[2]</sup>研究发现,瘦素水平与腹型肥胖和动脉硬化有关。本研究通过分析缺血性脑卒中患者血清瘦素水平与CAS之间的关系,为探讨瘦素与脑血管病之间的联系提供一定的临床参考。

表1 CAS组与非CAS组一般临床资料比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	男/女 (例)	吸烟史 [例, (%)]	饮酒史 [例, (%)]	高血压病 [例, (%)]	糖尿病 [例, (%)]	高脂血症 [例, (%)]	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$ )	瘦素 ( $\text{ng}/\text{ml}, \bar{x} \pm s$ )
CAS组	322	71.3±9.7	179/143	134(41.6)	96(29.8)	138(42.9)	97(30.1)	97(30.1)	27.6±3.3	8.83±4.17
非CAS组	154	68.2±9.5	82/72	47(30.5)	35(22.7)	48(31.8)	20(13.0)	27(17.5)	25.3±1.7	6.49±2.89
$t/\chi^2$ 值		3.177	2.231	5.442	2.623	5.322	16.504	8.574	7.872	6.264
P值		0.002	0.631	0.020	0.105	0.021	0.000	0.003	0.000	0.000

## 资料和方法

1. 研究对象: 选择2012年1月至2013年12月在南通市第二人民医院神经内科住院的急性缺血性脑卒中患者476例, 其中男261例, 女215例, 平均年龄(70.3±9.8)岁。所有患者均符合1995年全国第四届脑血管病学术会议通过的诊断标准, 并经头颅MRI证实。排除心源性栓塞、其他原因(如感染性、低灌注性等)引发的脑梗死以及不明原因的脑梗死, 所有患者均无自身免疫性疾病、肿瘤以及严重心、肝、肺功能不全和肾功能不全。临床资料包括年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白等。

根据颈动脉彩色超声结果分为CAS组322例, 其中男179例, 女143例, 平均年龄(71.3±9.7)岁; 非CAS组154例, 其中男82例, 女72例, 平均年龄(68.2±9.5)岁。CAS组根据CAS的严重程度分为: 轻度CAS 161例、中度CAS 114例和重度CAS 47例; 根据超声检查分为: 硬斑块127例、软斑块65例和混合斑块130例。

2. 超声检查: 应用彩色多普勒超声进行颈动脉检查。受检者取仰卧位, 颈部伸展, 头偏向检查对侧, 从颈动脉起始处沿血管走行检查, 依次观察颈总动脉、颈内动脉及颈动脉膨大处。斑块性质分类: 软斑呈中或弱回声, 内膜向腔内凸出, 内部结构均匀或不均匀; 硬斑呈强回声, 可伴有明显的声影; 混合斑呈强回声、等回声、弱或无回声混合存在, 形态不规则, 表面粗糙, 可有壁龛样影像。斑块严重程度评估标准: 轻度为单侧斑块≤2.0 mm, 中度为单侧斑块或双侧均有斑块, 并且其中至少一侧斑块>2.0 mm; 重度为双侧斑块均>2.0 mm。

3. 血液生化检查: 空腹抽取静脉血检测肝肾功能、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和血清瘦素。

4. 统计学分析: 全部数据采用SPSS 19.0统计

软件处理。计量资料组间比较采用 $t$ 检验和方差分析; 计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验; 各种危险因素对CAS的影响采用多元Logistic回归分析方法进行统计分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

1. CAS组与非CAS组一般临床资料比较: CAS组年龄、吸烟史、高血压、糖尿病、高脂血症、BMI以及瘦素水平明显高于非CAS组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 而在性别及饮酒史上两组之间无统计学差异( $P>0.05$ , 表1)。

2. CAS组不同严重程度及不同性质斑块患者瘦素水平比较: 与轻度CAS患者比较, 中、重度CAS患者瘦素水平明显升高[(7.81±4.04)ng/ml vs. (9.26±3.83)ng/ml vs. (11.27±4.32)ng/ml,  $P<0.01$ ]。Spearman等级相关分析表明, CAS严重程度与血清瘦素水平呈正相关( $r=0.366$ ,  $P<0.01$ )。而CAS组软斑块、硬斑块与混合斑块患者血清瘦素水平无统计学差异( $P>0.05$ )。

3. CAS危险因素的多元逐步Logistic回归分析: 为排除混杂因素的影响, 我们将在表1中 $P<0.05$ 的因素作为自变量, 以有无CAS为因变量, 进行多因素多元逐步Logistic回归分析。结果发现: 年龄、吸烟、高血压、糖尿病、BMI增高和血清瘦素水平升高是CAS的独立危险因素。见表2。

表2 CAS危险因素的多元逐步Logistic回归分析

影响因素	B	Wald	P值	OR值	95% CI	
					下限	上限
年龄	0.024	3.975	0.046	1.024	1.000	1.048
吸烟	0.765	10.066	0.002	2.149	1.340	3.447
高血压病	0.641	7.161	0.007	1.898	1.187	3.036
糖尿病	1.007	11.302	0.001	2.738	1.522	4.926
高脂血症	0.524	3.739	0.053	1.688	0.993	2.871
BMI	0.239	25.549	0.000	1.270	1.158	1.394
瘦素	0.135	12.596	0.000	1.145	1.062	1.234

## 讨 论

瘦素是由肥胖基因编码的一种由167个氨基酸组成的分泌型蛋白质<sup>[3]</sup>,具有降解脂肪堆积的作用,能将外周能量储存和释放的重要信息传递给大脑<sup>[4]</sup>,调节机体能量代谢,降低食欲,起到减轻体质量的作用<sup>[5]</sup>。瘦素在调控体内脂肪代谢中起重要作用,并可能诱发胰岛素抵抗,增加在肝脏中的脂肪酸浓度,并加强脂质过氧化<sup>[6]</sup>。Burguera等<sup>[7]</sup>研究了94例缺血性卒中与19例出血性卒中患者后发现,72%的男性与59%的女性患者瘦素水平升高,通过Logistic多元回归分析,认为瘦素是独立于其他危险因素的和卒中发病相关的危险标志物。近年来的研究表明<sup>[8-11]</sup>,高瘦素水平与血栓、高血压、动脉硬化的形成以及缺血性卒中有关,并且参与了胰岛素抵抗,引起机体脂代谢紊乱,从而参与和加重了脑血管病的发生发展。

瘦素主要是作为一种中介因素参与CAS的过程。瘦素水平增加可以促进脂肪细胞表达血管紧张素原增加,间接通过经典的肾素-血管紧张素系统,促使一系列脑血管的病变<sup>[12]</sup>。瘦素能引起交感神经兴奋,其慢性作用可促使血压升高<sup>[13]</sup>,并在脑血管病变中及血栓形成过程中起重要作用,同时血小板功能异常以及纤溶系统调节失衡也促进AS的发展。血小板上有瘦素受体表达,瘦素与受体结合后,使酪氨酸磷酸化,增强二磷酸腺苷诱导的血小板聚集,诱导巨噬细胞表达血管内皮生长因子,该因子能促进血管炎性细胞在动脉硬化损伤处聚集,并刺激新血管的形成<sup>[14]</sup>,导致血管纤溶酶原激活抑制因子作用增加,引起局部纤溶减弱,从而诱发血栓形成。

我们研究发现:年龄、吸烟史、高血压病、糖尿病、BMI增高及血清瘦素水平升高均是CAS发生的危险因素。在排除了其他六项危险因素,Logistic回归分析发现,瘦素水平升高仍是CAS形成的独立预测因素。在影响AS形成的各因素中,年龄和高血压是动脉硬化公认的危险因素<sup>[15-17]</sup>,本组研究资料显示,CAS组的患者的年龄均高于无CAS组,具有高血压病的患者发生CAS的风险明显增加。糖尿病一直被视为CAS的危险因素<sup>[18]</sup>,糖尿病患病率在CAS组和无CAS对照组间存在统计学差异,Logistic回归分析也得出它们对CAS的形成有作用的结论。其他研究也表明糖尿病是CAS

的危险因素<sup>[16]</sup>。我们的研究发现,BMI也是CAS发生的一个独立危险因素,而BMI是一个公认反映肥胖程度的指标,因此,肥胖有可能独立于年龄、高血压、瘦素水平增高等其他其他因素而成为AS的独立危险因素<sup>[19-21]</sup>。我们的研究结果还提示:随着瘦素水平的增高,CAS严重程度也呈现递增趋势,相关分析显示两者之间呈正相关。这说明,高瘦素患者易伴发CAS;而且血清瘦素水平越高,CAS程度可能越严重。但不同的CAS斑块性质患者,瘦素水平差异无统计学意义。根据本研究结果,瘦素水平并不能帮助评估CAS斑块的稳定性。

缺血性脑卒中发病率、致残率高,而AS是卒中发生的重要因素。本研究探讨了血清瘦素水平与CAS发生的关系,发现血清瘦素水平可能是CAS和缺血性卒中的新的预测因素,有益于缺血性脑卒中的预防。临床筛选高危人群检测血清瘦素水平,早期干预,对减缓AS的发生、发展以及减少缺血性卒中的发生有重要的临床意义。

## 参 考 文 献

- [1] 唐震宇,周琳,杨期东,等.颈动脉粥样硬化斑块与短暂性脑缺血发作预后二年随访结果[J].中华神经科杂志,2007,40(9):614-615.
- [2] Windham BG, Griswold ME, Farasat SM, et al. Influence of leptin, adiponectin, and resistin on the association between abdominal adiposity and arterial stiffness[J]. Am J Hypertens, 2010, 23(5): 501-507.
- [3] Dieou E, Attoub S, Gressens P. Neuroprotective effects of leptin *in vivo* and *in vitro*[J]. Neuroreport, 2001, 12(18): 3947-3951.
- [4] Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 297(6): 1247-1259.
- [5] Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity[J]. Endocr Regul, 2009, 43(4): 157-168.
- [6] Pavlidis C, Panoutsopoulos GI, Tiniakos D, et al. Serum leptin and ghrelin in chronic hepatitis C patients with steatosis[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(46): 5097-5104.
- [7] Burguera B, Couce ME, Long J, et al. The long form leptin receptor(OB-Rb) is widely expressed in the human brain[J]. Neuroendocrinology, 2000, 71(3): 187-195.
- [8] Söderberg S, Stegmayr B, Ahlbeck-Glader C, et al. High leptin levels are associated with stroke[J]. Cerebrovascular Diseases, 2003, 15(1/2): 63-69.
- [9] Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population[J]. Am J Cardiol, 2007, 100(2): 234-239.
- [10] Pyzik M. Leptin level in ischemic stroke[J]. Pol Merkur Lekarski, 2010, 28(167): 371-375.
- [11] Kantorova E, Chomova M, Kurca E, et al. Leptin, adiponectin and



- ghrelin, new potential mediators of ischemic stroke[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2011, 32(5): 716-721.
- [12] Suter PM, Locher R, Häslér E, et al. Is there a role for the ob gene Product leptin in essential hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 1998, 11(11 Pt 1): 1305-1311.
- [13] Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure[J]. *Hypertension*, 1998, 31 (1 Pt 2): 409-414.
- [14] Kang SM, Kwon HM, Kim D, et al. Expression of leptin receptor in human atherosclerotic lesions: potential role in intimal neovascularization[J]. *Yonsei Med J*, 2000, 41(1): 68-75.
- [15] Maresca G, Di Blasio A, Marcellio R, et al. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(6): 1368-1377.
- [16] Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, et al. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(2): 529-533.
- [17] Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for health care professionals from the Stroke Council of the American Heart Association[J]. *Stroke*, 2001, 32(1): 280-299.
- [18] Chambless LE, Folsom AR, Davis V Risk, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study, 1987-1998[J]. *Am J Epidemiol*, 2002, 155(1): 38-47.
- [19] Czernichow S, Bertrais S, Oppert JM, et al. Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU. VI. MAX study)[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2005, 29(7): 826-832.
- [20] Cernes R, Zimlichman R, Shargorodsky M. Arterial elasticity in cardiovascular disease: focus on hypertension, metabolic syndrome and diabetes[J]. *Adv Cardiol*, 2008, 45: 65-81.
- [21] Dengo AL, Dennis EA, Orr JS, et al. Arterial destiffening with weight loss in overweight and obese middle-aged and older adults[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 855-861.

(收稿日期: 2014-06-16)  
(本文编辑: 戚红丹)

宋新建, 卢红建, 马丹, 等. 缺血性脑卒中患者血清瘦素水平与颈动脉粥样硬化的研究 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2014, 8 (18): 3270-3273.

中华医学会