

# 总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值与缺血性卒中复发关系研究

■ 王林玉, 韩坤强, 管生, 李振东

## 【摘要】

**目的** 探讨急性缺血性卒中90 d内复发与TC/HDL-C比值的联系。

**方法** 利用急性缺血性卒中患者氧化应激水平临床观察研究 (Study on Oxidative Stress in Patients with Acute Ischemic Stroke, SOS-Stroke) 数据库的3605例患者作为研究对象, 采用多因素Logistic回归分析急性缺血性卒中患者90 d内复发的影响因素。

**结果** 该研究人群中有231例 (6.40%) 患者90 d内卒中复发, 多因素Logistics回归结果显示: 年龄 ( $OR$  1.02, 95% $CI$  1.00~1.03,  $P=0.011$ )、糖尿病史 ( $OR$  1.44, 95% $CI$  1.00~2.07,  $P=0.048$ ) 是卒中复发的危险因素, 住院期间服用降脂药物 ( $OR$  0.60, 95% $CI$  0.40~0.90,  $P=0.012$ ) 则是卒中复发的保护因素, 急性缺血性卒中患者中TC/HDL-C比值不是卒中复发的预测因素。

**结论** TC/HDL-C比值不能预测急性缺血性卒中90 d内复发的风险。

**【关键词】** 急性缺血性卒中; 卒中复发; 胆固醇; 高密度脂蛋白胆固醇

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.08.006

## 作者单位

450000 郑州  
郑州大学第一附属医院  
神经介入科  
通信作者  
管生  
gsradio@126.com

## Correlation between Total Cholesterol / High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Recurrent Stroke in Patients with Acute Ischemic Stroke

WANG Lin-Yu, HAN Kun-Qiang, GUAN Sheng, LI Zhen-Dong. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Corresponding Author: GUAN Sheng, E-mail: gsradio@126.com

## 【Abstract】

**Objective** To investigate the correlation between TC/HDL-C ratio and recurrent stroke within 90 days after onset in patients with acute ischemic stroke (AIS).

**Methods** The data of 3605 patients from the Study on Oxidative Stress in Patients with Acute Ischemic Stroke (SOS-Stroke) were selected. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influence factors for recurrent stroke within 90 days after onset in patients with AIS.

**Results** Recurrent stroke within 90 days occurred in 231 patients (6.40%). Logistic regression analysis showed that age ( $OR$  1.02, 95% $CI$  1.00-1.03,  $P=0.011$ ), history of diabetes ( $OR$  1.44, 95% $CI$  1.00-2.07,  $P=0.048$ ) were the risk factors of recurrent stroke, and taking lipid-lowering drugs during hospitalization ( $OR$  0.60, 95% $CI$  0.40-0.90,  $P=0.012$ ) was the protection factor of recurrent stroke.

**Conclusions** TC/HDL-C ratio can't predict the risk of recurrent stroke within 90 days after onset in AIS patients.

**【Key Words】** Ischemic stroke; Recurrent stroke; Total cholesterol; High density lipoprotein cholesterol

据统计, 急性缺血性卒中后23.27%的患者会复发, 缺血性卒中的二级预防一直是各国卒中防治政策的重点, 对卒中复发因素的探索有助于针对性地进行卒中二级预防<sup>[1]</sup>。有研究显示, TC与HDL-C的比值可代替LDL-C作为降

脂治疗的评价指标, 是除LDL-C和非LDL-C外的另一种动脉粥样硬化脂质指标, 与冠状动脉粥样硬化进展显著相关<sup>[2]</sup>。动脉粥样硬化在缺血性卒中的发生和发展中发挥重要作用, Framingham研究表明TC/HDL-C比值升高,

缺血性卒中的风险增高<sup>[3]</sup>。本文探索AIS后卒中复发与TC/HDL-C的关系,为卒中复发监测提供依据。

## 1 研究对象与方法

**1.1 研究对象** 本研究为前瞻性队列研究,研究人群来源于2014年1-10月的急性缺血性卒中患者氧化应激水平的临床观察研究(Study on Oxidative Stress in Patients with Acute Ischemic Stroke, SOS-Stroke),共纳入3605例患者。SOS-Stroke研究是首都医科大学附属北京天坛医院牵头的多中心临床研究,患者的纳入标准:①年龄≥18岁;②经临床诊断确诊的急性缺血性卒中患者;③卒中发病时间≤14 d;④签署知情同意书;⑤90 d随访成功。排除标准:①根据头颅CT或MRI诊断为非缺血性脑血管病、TIA、血管成形术或血管外科手术导致的医源性卒中的患者;②TC、LDL-C、HDL-C、TG等数据缺失者;③有严重意识障碍及视听损害严重,无法完成相关测试的患者<sup>[4]</sup>。

**1.2 研究方法** 由经过训练的神经内科医师通过面对面访谈收集急性缺血性卒中患者的一般人口学资料(年龄、性别、身高、体重、吸烟、饮酒、运动情况和教育程度),既往病史(糖尿病、高血压、心肌梗死和心房颤动),住院期间降脂药物使用情况的资料,入院24 h内评价患者的NIHSS评分。BMI计算:体重(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>);吸烟定义为:每日至少1支;饮酒定义为:饮酒1年以上,至少3 d饮酒1次,每次饮酒≥100 mL;经常运动定义为:每周运动≥3次,且每次运动≥30 min。

使用水银血压计来测量患者的收缩压和舒张压,先测量一次,然后让患者静坐休息5 min再进行第二次测量,取两次测量的平均值,如果2次测量差值>5 mm Hg,进行第三次测量,然后取3次测量值的均数进行分析。

患者空腹8 h后采集静脉血,由各分中心医院实验室测量空腹血糖、TC、LDL-C、HDL-C

和TG的数值。

对患者进行90 d随访,按照90 d是否有缺血性卒中复发分为复发组和无复发组,比较两组的人口学资料、既往病史、降脂药物应用情况、血压和BMI等临床指标、血液生化检查及TC/HDL-C等数据。以卒中复发为因变量,以TC/HDL-C各组、年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、经常运动、教育程度、收缩压、舒张压、空腹血糖、TC、LDL-C、HDL-C、TG、NIHSS、糖尿病史、高血压病史、心肌梗死和心房颤动、服用降脂药物为自变量进行Logistic回归分析,分析90 d卒中复发的影响因素。

**1.3 统计学方法** 采用SAS 9.4软件对数据进行分析。服从正态分布的定量变量采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用完全随机设计两样本比较的 $t$ 检验或方差分析进行单因素分析;不服从正态分布的定量变量采用中位数和四分位数间距描述,采用Wilcoxon秩和检验或Kruskal-Wallis H检验进行单因素分析;分类变量用频数和构成比表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法进行单因素比较分析。急性缺血性卒中后卒中复发的影响因素分析采用多因素Logistic回归。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 人群基线情况** 研究共入组3605例急性缺血性卒中患者,男性2334例,女性1271例,平均年龄为(63.97±12.00)岁。90d随访卒中复发的患者为231例,复发率为6.41%,其中男性147例,女性84例,平均年龄为(65.80±11.03)岁。

单因素比较显示,与未复发组相比,复发组年龄较大、TC水平较高,糖尿病患病率高,服用降脂药物率较低,差异有统计学意义(表1)。

**2.2 多因素logistic回归分析** 多因素分析显示:年龄、糖尿病史是卒中复发的危险因素,服用降脂药物是卒中复发的保护因素。TC/HDL-C比值与急性缺血性卒中复发无明显关系(表2)。

表1 卒中复发与未复发患者的基线资料比较

| 变量                       | 卒中复发         | 卒中未复发        | P值    |
|--------------------------|--------------|--------------|-------|
| <i>n</i>                 | 231          | 3374         |       |
| 年龄 (岁)                   | 65.80±11.03  | 63.84±12.06  | 0.018 |
| 男性, <i>n</i> (%)         | 147 (63.64)  | 2187 (64.82) | 0.716 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.51±3.12   | 24.95±16.53  | 0.211 |
| 吸烟, <i>n</i> (%)         | 33 (14.29)   | 424 (12.57)  | 0.447 |
| 饮酒, <i>n</i> (%)         | 22 (9.52)    | 247 (7.32)   | 0.218 |
| 经常运动, <i>n</i> (%)       | 76 (32.90)   | 1262 (37.40) | 0.170 |
| 教育程度, <i>n</i> (%)       |              |              | 0.968 |
| 初中及以下                    | 209 (90.48)  | 3050 (90.40) |       |
| 高中及以上                    | 22 (9.52)    | 324 (9.60)   |       |
| 收缩压 (mm Hg)              | 149.40±20.96 | 148.12±22.32 | 0.246 |
| 舒张压 (mm Hg)              | 86.96±13.15  | 85.54±13.13  | 0.054 |
| 空腹血糖 (mmol/L)            | 6.70±2.60    | 6.51±2.81    | 0.051 |
| TC (mmol/L)              | 4.82±1.18    | 4.59±1.44    | 0.008 |
| LDL-C (mmol/L)           | 2.99±1.42    | 2.84±1.31    | 0.094 |
| HDL-C (mmol/L)           | 1.19±0.35    | 1.16±0.40    | 0.224 |
| TG (mmol/L)              | 1.69±1.22    | 1.77±1.31    | 0.784 |
| TC/HDL-C                 | 4.31±1.43    | 4.22±1.64    | 0.455 |
| NIHSS (分)                | 5 (2~7)      | 4 (2~8)      | 0.426 |
| 既往史, <i>n</i> (%)        |              |              |       |
| 糖尿病                      | 67 (29.00)   | 772 (22.88)  | 0.033 |
| 高血压                      | 161 (69.70)  | 2217 (65.71) | 0.216 |
| 心肌梗死                     | 7 (3.03)     | 80 (2.37)    | 0.528 |
| 心房颤动                     | 9 (3.90)     | 200 (5.93)   | 0.201 |
| 服用降脂药物, <i>n</i> (%)     | 196 (84.85)  | 3053 (90.49) | 0.006 |

表2 急性缺血性卒中复发的多因素Logistic回归分析

| 变量       | $\beta$ | S.E.  | OR   | 95%CI     | P值    |
|----------|---------|-------|------|-----------|-------|
| TC/HDL-C |         |       |      |           |       |
| Q2       | -0.19   | 0.22  | 0.82 | 0.54~1.26 | 0.376 |
| Q3       | -0.09   | 0.23  | 0.91 | 0.58~1.43 | 0.688 |
| Q4       | 0.12    | 0.27  | 1.13 | 0.67~1.91 | 0.651 |
| 年龄       | 0.02    | 0.01  | 1.02 | 1.00~1.03 | 0.011 |
| 性别       | 0.05    | 0.16  | 1.05 | 0.77~1.44 | 0.740 |
| BMI      | -0.003  | 0.01  | 1.00 | 0.98~1.01 | 0.704 |
| 吸烟       | 0.23    | 0.23  | 1.26 | 0.80~1.97 | 0.320 |
| 饮酒       | 0.25    | 0.27  | 1.29 | 0.76~2.20 | 0.350 |
| 经常运动     | -0.17   | 0.15  | 0.84 | 0.63~1.13 | 0.255 |
| 教育程度     | 0.01    | 0.25  | 1.01 | 0.62~1.64 | 0.966 |
| 收缩压      | -0.004  | 0.004 | 1.00 | 1.00~1.01 | 0.353 |
| 舒张压      | 0.01    | 0.01  | 1.01 | 1.00~1.03 | 0.068 |
| 空腹血糖     | -0.002  | 0.03  | 1.00 | 0.94~1.06 | 0.945 |
| TC       | 0.07    | 0.05  | 1.07 | 0.97~1.18 | 0.169 |
| LDL-C    | 0.03    | 0.04  | 1.03 | 0.95~1.12 | 0.491 |
| HDL-C    | 0.13    | 0.19  | 1.14 | 0.79~1.65 | 0.472 |
| TG       | -0.10   | 0.07  | 0.90 | 0.79~1.04 | 0.146 |
| NIHSS评分  | 0.01    | 0.01  | 1.01 | 0.98~1.03 | 0.615 |
| 既往史      |         |       |      |           |       |
| 糖尿病      | 0.36    | 0.18  | 1.44 | 1.00~2.07 | 0.048 |
| 高血压      | 0.09    | 0.16  | 1.10 | 0.80~1.50 | 0.556 |
| 心肌梗死     | 0.10    | 0.44  | 1.10 | 0.47~2.60 | 0.826 |
| 心房颤动     | -0.50   | 0.36  | 0.60 | 0.30~1.22 | 0.160 |
| 服用降脂药物   | -0.51   | 0.20  | 0.60 | 0.40~0.90 | 0.012 |

注: Q2、Q3和Q4分别是TC/HDL-C比值的第二、第三和第四分位数,以第一分位数为参照

### 3 讨论

在本研究中, TC/HDL-C与AIS后卒中复发无关,但年龄、曾患糖尿病与服用降脂药物与急性缺血性卒中患者90 d复发相关。高龄和曾患糖尿病是卒中复发的危险因素,而住院期间服用降脂药物则是卒中复发的保护因素。

Framingham队列研究建立了血脂综合指标TC/HDL-C,用来评价血脂与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系。该指标同时克服了TC与HDL-C单独评价个体危险性时可能存在的矛盾<sup>[5]</sup>。一些大型前瞻性研究已经证实TC/HDL-C指标对于冠状动脉粥样硬化性心脏病有独立预测作用,而且明显优于TC或HDL-C<sup>[6-7]</sup>。然而关于卒中复发和TC/HDL-C

的关系研究较少。Patricia de la Riva等<sup>[8]</sup>研究发现随着TC/HDL-C的增加,由栓塞引起的缺血性卒中复发增加,而Jong-Ho Park等<sup>[9]</sup>在2年随访中却发现TC/HDL-C的变化与缺血性卒中的复发无关,尚不能认为TC/HDL-C是预测缺血性卒中复发的敏感指标,与本研究结果一致。

本研究显示,高龄患者缺血性卒中复发的风险增加,这与Johanna Pennlert等<sup>[10]</sup>的研究结果一致,随着年龄的增长,人体血管壁发生退行性改变,特别是动脉粥样硬化,是发生卒中的病理基础,因此老年人卒中复发应引起临床医师的特别关注。

有糖尿病病史者卒中复发的风险增加,这与Juan Shou等<sup>[11]</sup>在2015年做Meta分析的研究结果一致。虽然糖尿病对卒中复发的影响机制尚不明确,但有以下2种可能原因:首先,糖尿病可能通过影响内源性心血管NO系统中NO依赖性的血管舒张引起血管损伤,而血管损伤可导致卒中<sup>[12-13]</sup>。其次,脑缺氧情况下,血液中的高血糖代谢为乳酸,加重细胞内酸中毒的积累,进一步加重缺血性损伤<sup>[14-16]</sup>。

住院期间服用降脂药物的缺血性卒中患者的卒中复发风险降低。2005年的一项Meta分析纳入了14项他汀类药物试验,结果发现降低LDL-C可以明显地降低缺血性卒中的发生率<sup>[17]</sup>。强化降低胆固醇水平预防卒中(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)试验是一项随机、双盲、安慰剂对照试验,结果表明,每天服用80 mg阿托伐他汀可以降低缺血性卒中再发的风险<sup>[18]</sup>。其他多项研究也表明,住院期间使用降脂药物可以改善急性缺血性卒中患者的短期预后<sup>[19-23]</sup>。机体血脂水平升高,可使血液中脂类物质聚集沉积在动脉管壁内膜处,引起动脉粥样硬化,使脑组织灌注受阻,进而形成梗死引起卒中复发。而针对缺血性卒中患者及时服用降脂药物,可以在有效降低血脂水平的同时,降低卒中复发的风险。因此,在临床工作中血脂与卒中的关系应引起我们的注意,可以通过服用降脂药物,测定血脂的水平来预测卒中的患病风险。

本研究也有存在不足之处,①本研究人群来源于参加SOS-Stroke的中国的43家医院,而不是随机抽取的研究中心;②本研究人群缺乏服用降脂药物剂量等详细用药信息,SOS-Stroke研究中未做相关记录;③本研究人群缺乏服用降脂药物后各项血脂指标的测量结果,无法判断患者服用降脂药物后血脂水平变化程度。因此,将来需要进行更精心设计的研究来进一步证实本研究的结论。

#### 参考文献

- [1] EL DAYEM S M, BATTAH A A, EL BOHY AEL M, et al. Relationship of plasma level of chemerin and vaspin to early atherosclerotic changes and cardiac autonomic neuropathy in adolescent type 1 diabetic patients[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28 (3-4) : 265-273.
- [2] ELSHAZLY M B, MARTIN S S, BLAHA M J, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol, guideline targets, and population percentiles for secondary prevention in 1.3 million adults: the VLDL-2 study (very large database of lipids) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (21) : 1960-1965.
- [3] PIKULA A, BEISER A S, WANG J, et al. Lipid and lipoprotein measurements and the risk of ischemic vascular events: Framingham Study[J]. *Neurology*, 2015, 84 (5) : 472-479.
- [4] YU P, PAN Y, ZHENG H, et al. Association of high waist-to-height ratio with functional outcomes in patients with acute ischemic stroke; a report from the ACROSS-China study[J/OL]. *Medicine*, 2017, 96 (13) : e6520. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006520>.
- [5] MADJID M, FATEMI O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update[J]. *Tex Heart Inst J*, 2013, 40 (1) : 17-29.
- [6] KANNEL W B, WILSON P W. Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease[J]. *Am Heart J*, 1992, 124 (3) : 768-774.
- [7] KINOSIAN B, GLICK H, GARLAND G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios[J]. *Ann Intern Med*, 1994, 121 (9) : 641-647.
- [8] DE LA RIVA P, ZUBIKARAI M, SARASQUETA C, et al. Nontraditional lipid variables predict recurrent brain ischemia in embolic stroke of undetermined source[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26 (8) : 1670-1677.
- [9] PARK J H, LEE J, OVBIAGELE B. Nontraditional serum lipid variables and recurrent stroke risk[J]. *Stroke*, 2014, 45 (11) : 3269-3274.
- [10] PENNLERT J, ERIKSSON M, CARLBERG B, et al. Long-term risk and predictors of recurrent stroke beyond the acute phase[J]. *Stroke*, 2014, 45 (6) : 1839-1841.
- [11] SHOU J, ZHOU L, ZHU S, et al. Diabetes is an independent risk factor for stroke recurrence in stroke patients: a Meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (9) : 1961-1968.
- [12] MATHER K J, STEINBERG H O, BARON A D.

- Insulin resistance in the vasculature[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (3) : 1003-1004.
- [13] SCHOCH H J, FISCHER S, MARTI H H. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain[J/OL]. *Brain*, 2002, 125 (Pt 11) : 2549. <https://doi.org/10.1093/brain/awf257>.
- [14] LUITSE M J, BIESSELS G J, RUTTEN G E, et al. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke[J]. *Lancet Neurology*, 2012, 11 (3) : 261-271.
- [15] HARATZ S, TANNE D. Diabetes, hyperglycemia and the management of cerebrovascular disease[J]. *Curr Opin Neurol*, 2011, 24 (1) : 81-88.
- [16] CAPE S E, HUNT D, MALMBERG K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview[J]. *Stroke*, 2001, 32 (10) : 2426-2432.
- [17] BAIGENT C, KEECH A, KEARNEY P M, 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.
- [18] AMARENCO P, GOLDSTEIN L B, SZAREK M, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial[J]. *Stroke*, 2007, 38 (12) : 3198-3204.
- [19] HONG K S, LEE J S. Statins in acute ischemic stroke: a systematic review[J]. *J Stroke*, 2015, 17 (3) : 282-301.
- [20] SONG B, WANG Y, ZHAO X, et al. Association between statin use and short-term outcome based on severity of ischemic stroke: a cohort study[J/OL]. *PloS one*, 2014, 9 (1) : e84389. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084389>.
- [21] CAPPELLARI M, DELUCA C, TINAZZI M, et al. Does statin in the acute phase of ischemic stroke improve outcome after intravenous thrombolysis? A retrospective study[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 308 (1-2) : 128-134.
- [22] KANO O, IWAMOTO K, IKEDA K, et al. Inpatient statin use predicts improved ischemic stroke discharge disposition[J]. *Neurology*, 2012, 79 (23) : 2294.
- [23] WEEKS D L, GREER C L, WILLSON M N. Statin medication use and nosocomial infection risk in the acute phase of stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25 (10) : 2360-2367.

(收稿日期: 2019-02-24)



**【点睛】**本研究对大样本、多中心临床研究数据库中急性缺血性卒中患者的数据进行多因素分析,结果显示高龄、糖尿病史是缺血性卒中复发的危险因素,住院期间服用降脂药物是缺血性卒中复发的保护因素,而在目前临床数据中,TC/HDL-C比值未显示出与缺血性卒中复发有关。