

中国医科大学

硕士学位论文

脑梗死发病与动脉粥样硬化关系的研究

姓名：石晶晶

申请学位级别：硕士

专业：神经病学

指导教师：滕伟禹

20080601

## 脑梗死发病与动脉粥样硬化关系的研究

### 前 言

脑梗死是大部分西方国家和我国引起死亡和致残的头号杀手。我国每年脑血管死亡率占城市居民总死亡率的 40.72%，每年新发脑卒中 150 多万人，生存患者 75%有不同程度的劳动力丧失，生活质量下降和致残。而脑梗死发病年龄正在逐渐下降，中青年脑梗死发病率不断升高，给家庭社会带来巨大的负担。脑梗死是可以预防的，美国近 40 年来，每年脑血管病发生率减少 2%的主要原因是由于控制了脑梗死的危险因素，因此控制各种危险因素是预防脑梗死的关键。脑梗死的发生是由于多种危险因素共同作用于不同环节所引起的，最有效的防治措施是及早对危险因素的确定并加以控制。传统公认的危险因素有高血压、高血脂、吸烟和糖尿病等，随着分子生物学、检验医学、转基因技术、影像医学等学科的发展，逐渐发现一些新的危险因素与脑梗死的发生密切相关。这些新的危险因素的研究对于临床病人的危险分层，确定新的治疗干预靶目标，深入研究脑梗死的发病机制将会有很大的帮助。本研究通过对住院脑梗死患者行血清 CRP、半胱氨酸测定及行颈动脉彩色多普勒超声检查，以研究颈动脉硬化、血清炎性标记物、高同型半胱氨酸血症等是新的危险因素与脑梗死的关系。

### 材料与方 法

#### 一、临床病例资料。

对 200 例经临床查体和头颅 CT 或 MRI 确诊的急性脑梗死患者（A 组）和 50 例体检对照组（B 组）分别进行颈动脉彩超、血清 CRP、半胱氨酸测定。急性脑梗死患者根据颈动脉超声检查结果，又分为动脉粥样硬化性脑梗死组（A1 组 161 例）和非动脉粥样硬化性脑梗死组（A2 组 54 例）。通过颈动脉彩超检查了解各组患者颈动脉粥样斑块发生情况，同时对斑块性质进行判断，并对各组患者的血 CRP、半胱氨酸及其他脑血管病危险因素进行分析，以研究颈动脉粥样斑块、血 CRP、

半胱氨酸等因素与脑梗死的关系。

## 二、实验方法

分别对实验组和对照组进行血糖、血脂、血清 CRP、血清同型半胱氨酸及颈动脉彩色超声检查。

## 统计学分析

数据采用 SPSS13.0 软件进行统计处理。计量资料用平均数±标准差表示，两组均数之间比较用 t 检验；经单因素分析选出有意义 ( $P<0.05$ ) 的变量作为自变量，以颈动脉斑块形成为因变量，再进行多因素 Logistic 回归分析。

## 结 果

1. 200 例急性脑梗死患者中，161 例检出粥样硬化斑块，发生率为 80.50%，体检对照组动脉粥样硬化发生率为 24.00%，即急性脑梗死组粥样硬化斑块发生率高于体检对照组 ( $P<0.01$ )。200 例患者中仅 3 例发现颈动脉狭窄。

2. 161 例动脉粥样硬化性脑梗死患者中，39 例 (24.22%) 为不稳定斑块，122 例 (75.78%) 为稳定斑块。不稳定斑块患者中 11 例 (6.83%) 表现为进展性卒中，稳定斑块患者中 2 例 (1.24%) 表现为进展性卒中。161 例动脉粥样硬化脑梗死患者中，复发性脑梗死为 53 例 (32.91%)；39 例非动脉粥样硬化脑梗死患者中，复发性脑梗死 5 例 (12.82%)。

3. 颈动脉粥样斑块的好发部位以分叉处最常见，左侧高于右侧，且梗死部位多位于粥样斑块的同侧。

4. 脑梗死组患者血清 CRP，同型半胱氨酸明显高于体检对照组。

## 结 论

1、颈动脉粥样硬化斑块与脑梗死的发生密切相关，而不是颈动脉粥样硬化所致的动脉狭窄；并且也是脑梗死复发的主要原因。

2、不同性质的颈动脉粥样硬化斑块对缺血性卒中的影响不同，不稳定斑块是脑梗死的主要原因之一。

3、颈动脉粥样硬化的发生存在部位的差异且与血管的侧向有关：即颈动脉分叉处最常见；左侧高于右侧；斑块部位与梗死灶的部位存在明显的同侧相关性。

4、血清 CRP、同型半胱氨酸水平升高可能是颈动脉粥样硬化及脑梗死的危险因素之一。

## 关键词

颈动脉粥样硬化 颈动脉超声 血清 CRP 同型半胱氨酸 脑梗死

## **The study between cerebral infarction and atherosclerosis**

### **Infarction**

Cerebral infarction is greatly part of west nations and our country cause to die with with the result that remnants of leading cause. Our country annually cerebral death rate's sharing city residents be 40.72% of the total death rates, lately deliver a brain more than 150 myriad peoples in the soldier annually, the labor force which exists sufferer's 75% to have different degree lose and live quality to descend with with the result that cripple. But cerebral infarction outbreak the age is descending gradually, in youth cerebral infarction the outbreak rate continuously go up, give family society bring huge burden. The cerebral infarction can prevent from, about 40 in the last yearses in the United States, annually the incidence rate of cerebral disease's reducing 2% main reason be in order to controlling cerebral infarction the dangerous factor of the dead, so control various dangerous factor is the key which prevents cerebral infarction from die. The occurrence of the cerebral infarction is because various dangerous factor common functions are at what different link cause, most valid of prevention and cure the measure is to early make sure dangerous factor and take in to control. The tradition generally accepted dangerous factor includes high blood pressure, high Serum lipid, smoke cigarette and the glycouria be far-gone, along with the molecular biology, examine a medical science and turn the development of academicses, such as gene technique and image medical science...etc., discover that the occurrence of some new dangerous factors and cerebral infarction s is closely related gradually. The research of these lately dangerous factors is for the clinical patient's dangerous layering, assurance new of treatment intervention Ba target, go deep into an outbreak mechanism that study cerebral infarction will have a very great help. We discuss the relationship of

carotid artery, hyperhomocysteinemia and CRP to cerebral infarction by transcranial color Doppler and hyperhomocysteinemia, CRP detection. And then to provide new theory for the prevention and cure of cerebral infarction.

## Methods

The transcranial color doppler, hyperhomocysteinemia and CRP detection were performed on all 200 patients with acute cerebral infarction and 50 health examination persons regarded as control group, which diagnosed by physical examination and cranial examination with X-Ct or MRI. According to the ultrasound examination, all patients with acute cerebral were divided into atherosclerotic infarction group (161 subjects) and non-atherosclerotic infarction group (39 subjects). We were to carotid atherosclerotic plaques of each group by transcranial color Doppler, at the same time we assessed the plaques character, and analyzed hyperhomocysteinemia, CRP and other risk factors of cerebrovascular disease. The aim was to study and research the relationship of cerebral infarction and carotid atherosclerotic plaques, CRP and hyperhomocysteinemia.

## Statistics analysis

The SPSS13.0 of the data adoption carries on statistics and processing. Calculate the data uses to all be worth  $\pm$  Sigma to mean. The of 2 sets all counts to relatively use a t examination; Selecting to meaningfully ( $P < 0.05$ ) change to measure through the single factor analysis. Be from change to measure, with carotid artery spot piece formation is measure because of change, is carry on many the Logistic of the factor non- condition return to return analysis.

## Results

1. Carotid atherosclerotic plaques were found in 161 of all 200 patients with acute cerebral infarction, the incidence rate was 80.50%. The health examination group was 24.00%. The result was that the carotid atherosclerotic plaques incidence rate of acute cerebral infarction was higher than the health examination group ( $P < 0.05$ ).

2. Unstable plaques were detected in 39(24.22%) of all 161 patients who were atherosclerotic cerebral infarction, stable plaques were detected in 122 patients (75.28%). Eleven patients (6.83%) with unstable plaques was advancing stroke. Fifty-three patients (32.91%) was plindromic infarction of all 131 patients who were atherosclerotic cerebral infarction. The number was five (12.82%) of all 39 patients who were non-atherosclerotic cerebral infarction.

3. Carotid atherosclerotic plaques were more common in the bifurcation , especially in the left side .Furthermore the infarction and the atherosclerotic plaques was more common at the same side.

4. Hyperhomocysteinemia and CRP of patients with cerebral infarction was obviously highly than the health examination group.

## **Conclusions**

1. The relationship between the carotid atherosclerotic plaques and cerebral infarction is prominent, but not the arterial stenosis caused by atherosclerosis .The carotid atherosclerotic is also one of the major causes of recrudescence stroke.

2. There are different influence for ischemic cerebral stroke patients by the different carotid atherosclerotic plaques .Unstable plaques is one of the major causes of stroke .

3. The change of atherosclerosis is relevant to the location and the side of blood vessel.the change was more common in the bifurcation, especially in the left side.The relationship between plaques and the location of infarction was evident homolat.

4. The high level of hyperhomocysteinemia and CRP is may be one of the risk factors of the carotid atherosclerosis and cerebral infarction .

## **Key Words**

hyperhomocysteinemia      atherosclerosis    carotid    artery    atherosclerosis  
C-reactive protein      cerebral infarction    carotidather

·英文缩略语·

英文缩写	英文全称	中文全称
AS	atherosclerosis	动脉粥样硬化
CCA	common carotid artery	颈总动脉
CI	cerebral infarction.	脑梗死
CRP	C-reactive protein	反应蛋白
ECA	external carotid artery	颈外动脉
HCY	homocysteine	同型半胱氨酸
ICA	internal carotid artery	颈内动脉
IMT	intima-media thickness	颈动脉内-中膜厚度
TG	triglyceride	甘油三酯
TC	total cholesterol	总胆固醇
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
IL	interleukin	白细胞介素
L1	Lacunar infarction	腔隙性脑梗死
SBI	silent brain infarction	无症状脑梗死
TIA	transient ischemia attack	短暂性缺血发作
TNF	tumor necrosis factor	肿瘤坏死因子
VA	vertebral artery	椎动脉
MRI	magnetic resonance imaging	磁共振成像
PAF	platelet activated factor	血小板激活因子



## 中国医科大学研究生学位论文独创性声明

本人申明所呈交的学位论文是我本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得我校或其他教育机构的学位或证书而使用过的材料，与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

申请学位论文与资料若有不实之处，本人承担一切相关责任。

论文作者签名：Wan 日期：2008-10-9

## 中国医科大学研究生学位论文授权使用授权书

本人完全了解中国医科大学有关保护知识产权的规定，即：研究生在攻读学位期间论文工作的知识产权单位属中国医科大学。本人保证毕业离校后，发表论文或使用论文工作成果时署各单位为中国医科大学，且导师为通讯作者，通讯作者单位亦署名为中国医科大学。学校有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。学校可以公布学位论文的全部或部分内容（保密内容除外），以采用影印、缩印或其他手段保存论文。

论文作者签名：Wan  
指导教师签名：Wan  
日期：2008-10-9

## 脑梗死发病与动脉粥样硬化关系的研究

### 前 言

脑梗死是大部分西方国家和我国引起死亡和致残的头号杀手。我国每年脑血管死亡率占城市居民总死亡率的 40.72%，每年新发脑卒中 150 多万人，生存患者 75% 有不同程度的劳动力丧失，生活质量下降和致残。而脑梗死发病年龄正在逐渐下降，中青年脑梗死发病率不断升高，给家庭社会带来巨大的负担。脑梗死是可以预防的，美国近 40 年来，每年脑血管病发生率减少 2% 的主要原因是由于控制了脑梗死的危险因素，因此控制各种危险因素是预防脑梗死的关键。脑梗死的发生是由于多种危险因素共同作用于不同环节所引起的，最有效的防治措施是及早对危险因素的确定并加以控制。传统公认的危险因素有高血压、高血脂、吸烟和糖尿病等，随着分子生物学、检验医学、转基因技术、影像医学等学科的发展，逐渐发现一些新的危险因素与脑梗死的发生密切相关。这些新的危险因素的研究对于临床病人的危险分层，确定新的治疗干预靶目标，深入研究脑梗死的发病机制将会有很大的帮助。近年来，在引起脑梗死的众多原因中，颈动脉粥样硬化已成为人们关注的热点，研究表明：在卒中的患者中，20%~25% 的病例是由于颈动脉颅外段粥样斑块引起的<sup>[1]</sup>。彩色多普勒超声检测颅外段粥样斑块硬化是反映全身动脉粥样硬化的一个可靠标志<sup>[2]</sup>。其在显示颅外段颈动脉管壁方面有很高的敏感性，可无创，动态观察颈动脉粥样硬化的发生，并且能有效地判定颈动脉管腔狭窄程度，不仅对已发生的脑梗死患者提供诊断和治疗指标，并且能将无症状性动脉粥样硬化检出，而且操作简单，费用低廉。实验和临床研究证实，及早发现动脉粥样硬化并采取治疗，可减缓甚至逆转其发生和发展<sup>[3]</sup>。高血压、糖尿病、高血脂、肥胖等是动脉粥样硬化的常见危险因素；然而，动脉粥样硬化及脑梗死的发生尚有其他未明确的因素参与。现在医学技术证实动脉粥样硬化是一种血管内膜的炎症反应性疾病，C-反应蛋白是一种反映各种急、慢性炎症的指标蛋白，和动脉粥样硬化的发生、进展及血栓形成有着密切的关系<sup>[4]</sup>。发现新的危险因素并

尽早加以控制，对改变脑梗死的防治现状显得十分重要。本研究通过对住院脑梗死患者行颈动脉彩色多普勒超声检测、血清 CRP、同型半胱氨酸测定，探讨颈动脉硬化及血清 CRP、同型半胱氨酸与脑梗死的关系，进而为脑梗死的防治提供新的理论依据。

## 资料与方法

### 一、研究对象及主要仪器设备

#### 1、研究对象

##### 1. 1 急性脑梗死组（A 组）：

2007 年 7 月至 2008 年 3 月在沈阳市第一人民医院神经内科住院的急性脑梗死患者 200 例。根据颈动脉超声检查结果，200 例急性脑梗死患者又分为动脉硬化性脑梗死组（A1 组 161 例）和非动脉粥样硬化性脑梗死组（A2 组 39 例）。

其中男性 132 例，女性 68 例，年龄范围 45~80 岁；200 例中包括 58 例复发性卒中。A1 组男 108 例，女 53 例，平均年龄  $68.88 \pm 8.55$ ；A2 组男 24 例，女 15 例，平均年龄  $62.19 \pm 9.12$ 。入选标准：1，年龄 45~80 岁；2，符合全国第四届脑血管病会议制定的诊断标准。<sup>[5]</sup>并经头颅 CT 或 MRI 检查证实；3，所有患者自发病至入院时间为 48 小时内；4，能配合颈动脉超声检查。排除标准：1，有明显的肝、肾或心功能衰竭及其他器官功能不全者；2，并存肿瘤、严重的感染者；3，近期（3 个月内）有潜在感染症状及体征、外科手术和外伤史者；4，患风湿性心脏病、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病者；5，房颤、感染性心内膜炎、周围血管性疾病等有明确栓子来源的脑栓塞者；6，昏迷等严重意识障碍者；7，近期（3 个月内）服用他汀类降调药物及维生素 E 等抗炎，抗氧化作用药物等患者；8 癫痫及甲状腺疾病者。

##### 1. 2 体检对照组（B 组）

2007 年 7 月至 2008 年 3 月在沈阳市第一人民医院门诊体检者 50 例。入选标准：年龄 45~80 岁，男 26 例，女 24 例。（平均年龄  $61.00 \pm 7.98$ ）；既往“身体健康”；神经系统查体正常；通过测血压、血液学的相关化验及心电图检查发现部分

体检者有高血压、高血糖、冠心病及血脂异常等。各组研究对象均记录年龄、性别以及高血压病、冠心病、吸烟史等。既往无明确高血压病史而入院时血压升高或中风后诊断有高血压病者，既往无明确糖尿病史而入院时血糖升高或中风后诊断有糖尿病者不计算在内。对体检发现高血压、高血糖者，符合高血压病及糖尿病诊断标准的给予明确诊断。（高血压病诊断标准按照 WHO1999 高血压防治指南：收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$  和（或）舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ ；糖尿病按照美国糖尿病协会所制定的标准：空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$  或餐后 2 小时血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 。）吸烟为现在或曾经规律吸烟，每天 $\geq 10$  支、持续 1 年以上，现戒烟 $< 20$  年<sup>[6]</sup>。

## 2 主要仪器

飞利浦公司生产 HD11 型彩色多普勒超声诊断仪，探头频率 7.5MHz。日本产 OLYMPUS-AU640 检测仪；德国产 IMAGE-800 检测仪。

## 二、实验方法

### 1、动脉彩色超声检查：

受检者取仰卧位，颈后置一低枕，头略向后仰，面部偏向检查的对侧，充分暴露检查侧的颈部，分别纵向（前后位、左右侧位、后前位）和横断面二维超声扫描显示颈动脉。检测部位一般分为三个点，即颈总动脉（CCA）远端（颈内、外动脉分叉水平连线下方 1~1.5cm 处），颈内动脉（ICA）起始部（分叉水平上 1~1.5cm 处）和颈总动脉分叉处。对颈内动脉（ICA）监测范围为 4~6cm。观察血管解剖形态、内膜情况、有无斑块、斑块回声性质及大小、管腔是否狭窄及狭窄程度。

### 2、颈动脉 IMT 测定：

颈动脉内-中膜厚度（IMT）是直径动脉内膜和中膜平滑肌层的厚度。其测定方法为：距颈总动脉膨大 1 厘米处，纵切颈总动脉断面上，彩色多普勒超声测定颈总动脉后壁两条平行亮线之间的距离，内侧亮线为内膜与管腔的分界线，外侧亮线为中外膜的分界线。

### 3、颈动脉异常的判定标准：

2004 年中国高血压防治指南中将 IMT 增厚定义为：颈动脉系统任一点  $IMT \geq 0.09cm$ ；颈动脉粥样斑块定义为： $IMT > 0.11cm$ 。颈动脉狭窄程度的判断<sup>[7]</sup>：在最大斑块位置，以  $(1 - \text{残留血管截面积} / \text{血管的截面积}) * 100\%$  来判断。(1) 轻度狭窄：狭窄率为  $1\% \sim 49\%$ ，管腔相对缩小，血流无明显变化；(2) 中度狭窄：狭窄率为  $50\% \sim 69\%$ ，狭窄段血流出现加速，狭窄远端形成病理性涡流；(3) 重度狭窄：狭窄率为  $70\% \sim 99\%$ ，狭窄段血流速度进一步加快，而狭窄近端流速相对减慢，远端出现涡流和湍流混杂的血流信号；(4) 血管闭塞：血流信号消失，无血流通过。

根据斑块的形态学及声学特性，颈动脉硬化斑块可分为 4 型：(1) 内膜不光滑，增厚，局部隆起为扁平斑块；(2) 斑块突出于管腔，回声强弱不等，表面光滑连续为软斑；(3) 斑块较大，基底较宽，表面出现凹陷，边缘回声较低为溃疡斑；(4) 斑块高低不平，呈强回声，部分伴声影为硬斑<sup>[8]</sup>。符合以下标准者为易损斑块<sup>[9, 10]</sup>：低回声（富含脂质）和不规则低回声暗区（斑块内出血）；薄薄的高反射亮区（纤维帽）厚度  $< 0.7mm$ ，或纤维帽不完整，表面不光滑，回声不连续，有火山口样龛影。

#### 4、实验室检查：

所有病例均在入院后次日晨留取空腹肘静脉血，根据不同检测项目分别至于无菌采血管中送检，并于当日由本院检验科检测。

血糖血脂是由日本产 OLYMPUS-AU640 型自动生化分析仪对本标本进行测定，试剂盒由北京九强生物技术有限公司提供；采用酶法检测，高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C），低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）采用遮蔽法检测。

CRP 检测采用免疫比浊法，由德国产 IMMAGE-800 型自动生化分析仪对本标本进行测定，试剂盒由美克贝曼公司提供。

血清同型半胱氨酸采用微粒子酶免（MEIA）分析测定，在美国雅培公司的 AXSYM 免疫分析仪上自动检测，试剂盒由雅培公司配套提供，严格按试剂盒说明书进行操作。（空腹肘静脉血 3mL，注入含抗凝剂 EDTA  $30\mu L$  的一次性试管中， $4^{\circ}C$ 、 $3000r \cdot min^{-1}$  离心 10min，30min 内分离血浆，置  $-20^{\circ}C$  保存待测。）正常血浆血清同型半胱氨酸 为  $6.25 \sim 15\mu mol \cdot L^{-1}$ ，高于此值称为高血清同型半胱氨酸 血

症。

5、统计学处理

数据采用 SPSS13.0 软件进行统计处理。计量资料用均值±标准差表示，两组之间均数比较用 t 检验；经单因素分析选出有意义（P<0.05）的变量作为自变量，以颈动脉斑块形成为因变量，在进行多因素非条件 Logistis 回归分析。

结 果

一、各组患者临床基线特征

200 例急性脑梗死患者（A 组）根据颈动脉超声检查结果，分为动脉粥样硬化性脑梗死组（A<sub>1</sub>组 161 例）和非动脉粥样硬化性脑梗死组（A<sub>2</sub>组 39 例）。A<sub>1</sub>组男 108 例，女 53 例，平均年龄 68.88±8.55，有吸烟史 59 例，高血压病史 114 例，糖尿病病史 52 例；A<sub>2</sub>组男 24 例，女 15 例，平均年龄 62.19±9.12，有吸烟史 12 例，高血压病史 26 例，糖尿病病史 6 例。

A<sub>1</sub>组中复发性脑梗死患者为 53 例，进展性卒中有 13 例，A<sub>2</sub>组中复发性脑梗死为 5 例，进展性卒中有 1 例。

B 组患者 50 例，男性 26 例，女性 24 例，平均年龄 61.00±7.98，有吸烟史 14 例，高血压病史 17 例，糖尿病史 5 例。

各组间年龄及高血压例数相比没有统计学意义，性别及吸烟，糖尿病例数有统计学差异。各组研究对象的临床基线情况见表 1。

表 1，各组患者临床基本特征

分组	例数	性 男	别 女	年龄（岁）	吸烟（例）	高血压 （%）	糖尿病 （%）
A <sub>1</sub> 组	161	108	53	68.88±8.55	59	114 (70.80% )	52 (32.30%)
A <sub>2</sub> 组	39	24	15	62.19±9.12	12	26 ( 66.67%)	6 (15.38%)
B 组	50	26	24	61.00±7.98	14	17 (34.00%)	5 (10.00%)

二、各组患者颈动脉超声结果比较

### 1、斑块检出率及类型

急性脑梗死组（A组）：200例患者中161例检出动脉粥样硬化斑块，斑块阳性率为80.50%。161例检出动脉粥样硬化斑块的患者中2例合并颈动脉狭窄：其中1例为重度狭窄（狭窄74%），1例为轻度狭窄（狭窄37%）。40例患者（24.84%）检出不稳定斑块（软斑及溃疡斑），临床表现进展性卒中的占11例；121例（75.16%）检出稳定斑块（硬斑及扁平斑），表现进展性卒中的2例。

体检对照组（B）：50例体检者中12例检出动脉粥样硬化斑块，斑块阳性率为24.00%，1例为不稳定斑块（软斑），11例为稳定斑块。各组患者斑块检出率及分类情况比较见表2：

表2，各组患者斑块检出率及类型比较

分组（例）	检出例数（%）	不稳定斑块例数	稳定斑块例数
A组 200	161（80.50%）	40（24.84%）	121（75.16%）
B组 50	12（24.00%）	1（8.33%）	11（91.67%）

与体检对照组相比  $P<0.01$ ；与体检对照组相比  $P<0.05$

### 2、颈动脉粥样硬化斑块与脑梗死的关系

161例急性动脉粥样硬化性脑梗死患者中118例（73.29%）双侧检出斑块。145例（90.06%）斑块位于梗死灶同侧（双侧检出斑块者按梗死灶同侧斑块计），其中不稳定斑块（软斑或溃疡斑）39例（26.90%）；14例（9.66%）于梗死灶对侧检出斑块，不稳定斑块1例。结果表明粥样硬化斑块与脑梗死有明显的同侧相关性（ $P<0.01$ ），梗死灶同侧不稳定斑块构成比明显高于非梗死灶侧（26.90%与9.66%）（ $P<0.01$ ）。

A1组161例患者中左侧颈动脉检出斑块141例（87.58%）：其中颈总动脉（CCA）为40例，颈内动脉（ICA）为14例，分叉部（BIF）为91例，椎动脉（VA）为6例；右侧颈动脉检出斑块131例（81.37%）：其中颈总动脉（CCA）为33例，颈内动脉（ICA）为16例，分叉部（BIF）为82例，椎动脉（VA）为7例（颈总动脉及颈内动脉或椎动脉均检出斑块按两个部位计算）。

B组50例体检者中12例检出动脉粥样硬化斑块，左侧检出斑块5例，其中

颈总动脉（CCA）为 2 例，颈内动脉（ICA）为 0 例，分叉部（BIF）为 3 例，椎动脉（VA）为 0 例；右侧检出斑块 9 例，其中颈总动脉（CCA）为 3 例，颈内动脉（ICA）为 0 例，分叉部（BIF）为 6 例，椎动脉（VA）为 0 例。

A1 组左侧粥样硬化斑块发生率略高于右侧，左侧与右侧粥样硬化斑块分布均以分叉部（BIF）最常见，其次为颈总动脉（CCA）和颈内动脉（ICA）；B 组因例数较少未进行统计。各组粥样硬化斑块分布情况见表 3：

表 3，各组粥样硬化斑块分布

	左侧（151）部位				右侧（138）部位			
	CCA	ICA	BIF	VA	CCA	ICA	BIF	VA
A1 组	40	14	91	6	33	16	82	7
161 例	26.49%	9.27%	60.26%	3.97%	23.91%	11.59%	59.42%	5.07%
B 组	2	0	3	0	3	0	8	0
50 例								

3、血清同型半胱氨酸，血清 CRP 及血脂水平与脑梗死的关系

A1 组血清同型半胱氨酸及 CRP 水平分别为 16.45±4.31 和 6.08±4.90，与 B 组相比（分别为 9.37±4.32 和 1.92±1.90）均有显著的统计学差异（P<0.001）；A2 组血清同型半胱氨酸水平 14.21±5.37 高于 B 组 9.37±4.32，有显著的统计学差异（P<0.05），CRP 水平（2.90±1.32）亦高于 B 组，二者间有统计学意义，（P<0.05）A1 组与 A2 组的血清同型半胱氨酸相比有统计学差异（P<0.05），A1 组与 A2 组的 CRP 比较实有显著的统计学意义（P<0.01）。

A1 组与 B 组 LDL-C 水平相比有统计学差异（P<0.01），A2 组 B 组 LDL-C 水平相比没有统计学差异（P=0.637）。各组间 HDL-C 水平没有明显差异（A1 组与 B 组比较 P=0.385）。TC 水平 A1 组与 B 组相比，有统计学意义（P<0.05），A2 组与 B 组相比没有明显差异（P=0.307）。各组间 TG 相比没有明显差异（见表 4）

表 4，各组血清同型半胱氨酸，血清 CRP 及血脂情况

分组	同型半胱氨酸 (mmol/L)	CRP (mg/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
A1 161 例	16.48±4.31	6.08±4.90 <sup>◆*</sup>	1.80±1.47	5.20±0.97 <sup>☆</sup>	1.11±0.31	3.36±0.8 <sup>*</sup>
A2 39 例	14.21±5.37	2.90±1.32 <sup>*</sup>	1.80±1.06	4.68±0.72	1.09±0.19	2.91±0.60
B 50 例	9.37±4.32	1.92±1.90	1.75±0.62	4.84±0.80	1.15±0.17	2.84±0.73



★与 A2 组相比  $P < 0.05$                       ◆与体检对照组相比  $P < 0.001$

★与体检对照组相比  $P < 0.05$               ☆与体检对照组相比  $P < 0.05$

●与体检对照组相比  $P < 0.01$

#### 4、常见危险因素与动脉粥样硬化性脑梗死的关系

在 161 例颈动脉粥样硬化性脑梗死 (A1 组) 患者中, 男 108 例, 女 53 例, 年龄 45 岁~60 岁的有 27 例, 所占的比率为 16.77%; 61 岁~70 岁的有 46 例, 所占的比率为 28.57%; 71 岁~80 岁的有 88 例, 所占的比率为 54.65%。动脉粥样硬化发生率随年龄增大而升高, 各年龄组间相比有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) 有吸烟史者 59 例, 合并高血压者 114 例, 合并糖尿病者 52 例。经 Logistic 分析, 年龄、吸烟史、高血压、糖尿病等是动脉粥样硬化发生的危险因素。200 例急性脑梗死患者中, 男性 132 例, 其中动脉粥样硬化者 108 例, 发生率为 81.81%, 女性 68 例, 其中动脉粥样硬化者 53 例, 为 77.94%, 男性略高于女性, 但无统计学意义, 考虑可能与男性吸烟比例高有关。见表 5:

表 5, 常见危险因素与动脉粥样硬化脑梗死关系

分 组 (例)	年 龄 ( 岁 )			性 别		吸 烟	高 血 压 (%)	糖 尿 病 (%)
	40-60	61-70	71-80	男	女			
A1 组 161 例	27 <sup>△</sup>	46 <sup>▽</sup>	88 <sup>■</sup>	108	53	59	114 (70.80%)	52 (32.30%)
A2 组 39 例	16	14	9	24	15	12	26 (66.67%)	6 (15.38%)
B 组 50 例	26	14	10	26	24	14	17 (34.00%)	5 (10.00%)

$P^{\Delta \nabla} < 0.01$ ;  $P^{\Delta \blacksquare} < 0.01$ ;  $P^{\nabla \blacksquare} < 0.01$

## 讨 论

### 一、颈动脉彩超在脑血管病中的应用

正常颈动脉管径左右对称, 管壁分内膜、中膜和外膜。内膜由内皮细胞和支撑其基底膜的少量结构疏松的结缔组织构成, 并含有少量顺轴排列的平滑肌细胞。中膜是动脉壁内最厚、而且是最坚韧的部分, 由环状排列的平滑肌和弹性纤维及不规则排列的胶原纤维所组成, 中膜由内外弹性板包围。内弹性板是内膜和中膜

的分界，但通常都将它看作是内膜的一部分。外膜由外弹力板和数量不等且排列疏松的结缔组织及邻近的外周组织交错而成。以上颈动脉三层结构均可显示在超声图象上，内膜和外膜为线样回声，并且互相平行，中间无回声是中膜。正常内膜的回声呈菲薄直线样，如明显弯曲或增厚常提示有斑块形成。

颈动脉粥样硬化是指双侧颈总动脉、颈总动脉分叉部及颈内动脉颅外段的管壁发生僵硬、内中膜增厚、内膜下脂质沉积、斑块或溃疡形成及管腔狭窄等，与脑血管病的发生显著相关。

目前检测颈动脉粥样硬化的无创性方法主要由颈动脉超声、超高速 CT 和多排螺旋 CT 以及磁共振成像（MRI），创伤性检查包括血管造影，血管内超声和血管内镜等。血管超声检查可以：（1）显示血管管腔是否均匀一致，有无局部膨大、变细、狭窄或阻塞；（2）测量血管的内径、外径、截面积、管壁厚度及管壁有薄厚不均；（3）反映血管壁回声强弱，血管内膜有无斑块形成，测量斑块大小；（4）判断血流方向，血流性质如层流，涡流等，并且测量血流速度；（5）判断颈动脉与邻近结构的关系、血管外结构，组织对血管压迫、侵犯、包绕等<sup>[11]</sup>。彩色多普勒超声检测的颅外颈动脉粥样硬化是反映全身动脉粥样硬化的一个可靠标志<sup>[2]</sup>，其在显示路外颈动脉管壁方面有很高的敏感性，可无创，动态观察颈动脉粥样硬化的发生，并且能有效地判定颈动脉管腔狭窄程度，不仅对已发生的脑梗死患者提供诊断和治疗指标，并且能将无症状期动脉粥样硬化检出。龚涛等研究结果表明血管超声与血管造影检查的相符率为 73.3%，且随颈部大动脉病变程度的加重，对病变检出的准确性逐渐增加<sup>[12]</sup>。由于血管超声检测方便、无创伤、费用低廉，所以已被患者所接受。因此，血管超声对检查颈动脉粥样硬化病变是非常有前途的，目前这一技术也已被越来越多的应用于临床。

## 二、颈动脉粥样硬化与脑梗死的关系

颈动脉 IMT 增厚是一种反映早期动脉粥样硬化的无创性指标<sup>[13]</sup>，可做为早期动脉粥样硬化和预测卒中风险的标志<sup>[14]</sup>。有研究表明，在普遍人群中随颈动脉 IMT 厚度的增加卒中发病风险逐渐增加<sup>[15]</sup>。大量研究资料表明<sup>[16, 17, 18, 19]</sup>，脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块检出率及 IMT 增厚率均显著高于对照组，并且检出的斑块与脑梗死的部位存在明显的同侧相关性（ $P < 0.05$ ）。贺庆红等<sup>[20]</sup>研究所入选的 120

例脑梗塞和 TIA 患者中，颈动脉粥样硬化发生高达 95%，其中粥样硬化斑块发生率达 78%，而且经 CT 和 MRI 定位脑梗塞的部位与颈动脉超声检查斑块的发生侧向基本是符合的，提示颈动脉粥样硬化与脑梗塞的发生有显著的相关性。本研究通过颈部血管彩超检测发现，80.50%（161/200）的急性脑梗死患者存在颈动脉粥样硬化，明显高出体检对照组（24.00%）（ $P<0.05$ ），且经 CT 或 MRI 证实的脑梗死部位与颈动脉粥样硬化存在明显的同侧相关性，表明脑梗死的发生与颈动脉粥样硬化有明显的相关性。

脑梗死的病因很多，包括血流动力学改变、栓子堵塞脑动脉、动脉炎、红细胞增多症等等。传统观点认为动脉粥样硬化所致的颈动脉严重狭窄继发下游脑循环的低灌注是缺血性卒中的主要原因。近年来研究表明：在卒中患者中，20%-25% 的病例是由颈动脉颅外段粥样斑块引起的<sup>[1]</sup>。这使人们逐步认识到粥样斑块及其自身的稳定性在缺血性卒中致病机制中的作用地位。现认为颈动脉斑块得不稳定致破裂、血小板聚集及血栓形成是缺血性脑卒中的主要发病机制，其中斑块的破裂是最重要环节。已有研究表明<sup>[7]</sup>不稳定动脉硬化斑块都有相似的病理形态特征：薄的纤维帽；有大量炎症细胞特别是巨噬细胞浸润；平滑肌细胞少；较大的脂质核，多位偏心，薄弱的肩部等。该类斑块易在各种内外因素的作用下破裂。破裂的斑块可作为栓子直接栓塞下游血管，而裸露的富含高凝物质的脂质核心与血液接触，能迅速导致血栓形成及继发血栓栓塞。本研究发现急性脑梗死（A 组）200 例患者中 161 例（80.50%）检出动脉粥样硬化斑块，其中 40 例（24.84%）为不稳定斑块（软斑及溃疡斑），121 例（75.16%）为稳定斑块（硬斑及扁平斑）；正常对照组（B 组）50 例体检者中 12 例（24.00%）检出动脉粥样硬化斑块，与文献报道接近<sup>[15]</sup>。本研究中 161 例颈动脉粥样硬化性脑梗死患者仅 2 例合并有颈动脉狭窄，提示颈动脉狭窄并不是脑梗死的主要原因，而动脉粥样斑块可能与脑梗死的发生有一定的关系。

Hideaki 报道<sup>[21]</sup>，动脉粥样硬化程度和狭窄程度与进展型缺血性脑卒中的发生有密切关系。易兴阳等<sup>[22]</sup>的研究结果显示，伴中、重度颈动脉粥样硬化及颈动脉狭窄的缺血性脑卒中患者及颈动脉粥样斑块为软斑和溃疡斑的缺血性卒中患者，其进展性卒中的发生率明显高于未发现颈动脉粥样硬化改变及轻度颈动脉粥

样硬化的缺血性脑卒中患者。陈黔妹等<sup>[23]</sup>的研究结果为：进展性卒中患者和并颈动脉粥样斑块的比例为 69.0%，而非进展性卒中患者仅 39.3%，经 Logistic 回归分析显示，存在颈动脉粥样斑块的脑梗死患者发生进展的可能性为无斑块者的 3.44 倍，提示颈动脉粥样斑块为脑梗死早期进展的危险因素。本研究入选的 200 例急性脑梗死患者，14 例为进展性卒中，1 例入院第二日下午出现发热，且进食、水呛咳，考虑血栓进展与入液量不足，血液浓缩有关，该病例未检出粥样斑块。13 例合并颈动脉斑块，其中 11 例（84.61%）检出不稳定斑块；体检对照组中 12 例（24.00%）检出动脉粥样斑块，仅 1 例为不稳定斑块（软斑），11 例为稳定斑块；从而进一步提示颈动脉粥样斑块与脑梗死的发生有关，尤其是不稳定斑块与早期进展有关，因而及早发现不稳定斑块并对其进行干预，对脑梗死的防治至关重要。

曾桃伦等<sup>[24]</sup>通过颈动脉彩超检测颅外动脉发现：71.9%的脑梗死患者有颈动脉粥样硬化，而这些患者的脑梗死复发率（33.0%）明显高于无颈动脉粥样硬化患者（13.2%），在校正了年龄、血脂水平等因素后，显示颈动脉粥样硬化斑块是脑梗死复发的独立危险因素（ $P < 0.05$ ），提示颈动脉粥样硬化是引起脑梗死及其复发的重要原因。本研究 58 例为复发性脑梗死，占全部脑梗死的 29.00%，其中 53 例合并颈动脉粥样斑块（91.38%），明显高于无颈动脉粥样斑块者（8.62%），在校正了年龄、血脂水平、高血压、糖尿病等危险因素后，以显示颈动脉粥样斑块与脑梗死的复发独立相关。

本研究还发现，颈动脉粥样硬化斑块的发生率左侧高于右侧，（87.58%于 81.37%）并以颈动脉分叉部最常见，其次为颈总动脉和颈内动脉起始段，与文献报道相符<sup>[25]</sup>，考虑可能与颈动脉解剖特点及血流有关：主动脉弓发出 3 大分支，无名动脉与主动脉弓形成一角度，然后再发出右侧颈总动脉；而左侧颈总动脉直接起自主动脉弓，无缓冲角度，更易受到血流的冲击；且颈动脉分叉处血流不稳定，涡流、湍流较多，管壁最易受到血流冲击。

### 三、血清同型半胱氨酸、血清 CRP 与脑梗死的关系

血清同型半胱氨酸是一种含硫基氨基酸，为蛋氨酸代谢的中间产物，其在体内转化需特定的酶与辅因子(如叶酸、维生素B6、维生素B12)参与，由于酶的先天缺乏和后天营养缺乏致辅因子摄入不足，可导致体内血清同型半胱氨酸代谢障碍

而异常升高。Boysen等<sup>[26]</sup>对105例曾先后发生过脑梗死的患者的追踪观察研究,发现患者在发病前的血浆血清同型半胱氨酸水平明显高于对照组。Martinelli等<sup>[27]</sup>也观察了33例脑梗死患者,证实高同型半胱氨酸血症是脑梗死的一个危险因素。本研究结果表明动脉粥样硬化性脑梗死组血清同型半胱氨酸浓度明显高于体检对照组( $P<0.01$ ),非动脉粥样硬化性脑梗死组也明显高于体检对照组( $P<0.05$ )。提示血清同型半胱氨酸升高可促进脑梗死的发生。动脉粥样硬化性脑梗死组血清同型半胱氨酸亦高于非动脉粥样硬化组血清同型半胱氨酸的水平,两者之间相比有统计学差异( $P<0.05$ ),提示血清同型半胱氨酸水平升高可促进动脉粥样硬化的发生及进展,在动脉粥样硬化的基础上合并半胱氨酸水平升高可能更容易促进脑梗死的发生。

脑梗死可以导致炎性系统激活,梗死区域的大小可以影响到CRP的水平<sup>[28]</sup>。因此,CRP在脑梗死急性期的作用、意义受到越来越多的关注。CRP是一种典型的急性时相反应蛋白,是由肝细胞合成的非抗体性蛋白质,因能与肺炎球菌细胞壁C-多糖结合而得名。CRP含5个多肽链亚单位,非共价结合为盘形多聚体,是内源性免疫反应蛋白五聚环蛋白家族成员。正常人体中含量极微( $1\text{mg/L}$ ),当机体有发热性疾病、各种炎症、组织损伤和手术后,CRP浓度显著增高,在炎症开始后6-12h就可检测到血液中升高的CRP,48h即可达峰值。随着病变消退、组织结构和功能恢复,CRP浓度降至正常水平。此反应不受放疗、化疗、糖皮质激素治疗的影响。与其他许多急性时相蛋白相比,病理状态时的CRP浓度可升高几百倍至上千倍。CRP预测脑卒中<sup>[29]</sup>可通过以下机制:①CRP增加动脉粥样硬化的危险性;②增高凝血纤溶系统及血小板聚集功能;③CRP反映了与缺血性卒中病理学相关的炎症;④通过激活补体系统参与炎症反应和组织损伤,促进血栓形成。因此,CRP作为急性时相反应的一个极灵敏指标,在临床上得到广泛应用。CRP的生物学特性主要表现为能结合细菌、真菌等体内的多糖物质,在钙离子存在下,形成复合物作用于C1q,激活补体系统,释放炎症介质,促进细胞间粘附和吞噬细胞反应,溶解靶细胞。近年来还发现CRP在血小板介导的细胞毒性中也发挥作用,一方面可通过自身氧化激活血小板,另一方面与血小板激活因子(PAF)结合,抑制PAF刺激血小板聚集及释放花生四烯酸,从而抑制PAF诱导中性粒细胞脱颗粒和

产生过氧化物阴离子,发挥其在炎症反应中的调节作用<sup>[30]</sup>。此外,CRP 亦可作用于单核细胞和淋巴细胞膜表面受体,导致淋巴细胞活化,促进抑制性 T 淋巴细胞增生。在动脉粥样硬化斑块中 CRP 主要结合于部分降解的低密度脂蛋白。白细胞介素 6(IL-6)肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和白细胞介素 1(IL-1)对 CRP 的生成有调节作用。

研究表明,动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,斑块内的炎症反应和免疫反应增强可使斑块表面纤维帽变薄,最终导致斑块破裂和血栓形成。CRP 的增高与斑块破裂密切相关<sup>[31]</sup>。将动脉粥样硬化的起因理解为一个炎症过程,在此过程中,活化的巨噬细胞分泌 IL-1、IL-6 等炎性细胞因子,强有力的刺激平滑肌细胞增殖和诱导肝细胞产生大量急性反应蛋白 CRP,CRP 与脂蛋白结合,由经典途径激活补体系统,继而产生大量终末复合物和终末蛋白 C5b-9,造成血管内膜受损;同时,单核细胞、粒细胞均含有 CRP 受体,CRP 的大量产生,可使其受体活化,通过直接(浸润、聚集)或间接(产生细胞因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  等)作用,造成血管损伤<sup>[32]</sup>;由于血管内皮功能障碍,促进了脂质和炎性细胞在动脉内膜下沉积,脂质浸润,巨噬细胞进入内皮下层,使一氧化氮(NO)功能降低失活,NO 很快分解并释放大量的自由基,引起血管痉挛;抗氧化物的减少致使氧化修饰低密度脂蛋白升高,从而导致对血管壁产生免疫样反应,刺激单核细胞吞噬沉积于内皮下的低密度脂蛋白,成为泡沫巨噬细胞,逐渐形成动脉壁的粥样斑块。CRP 增加了动脉粥样硬化的危险性。急性脑梗死患者无论有无感染的证据,早期都存在持久的炎症反应<sup>[33]</sup>,这是缺血诱导表达的细胞因子启动的、细胞因子通过各种机制加剧了脑缺血损伤并激活急相反应因子的合成。急性期反应以白细胞介素-6 (IL-6) 的激活为标志,IL-6 可诱导肝细胞产生大量急性反应蛋白 CRP。在动脉粥样硬化性脑梗死的不同时期中血清 CRP 浓度以第 6~8 天最高,这是由于在脑梗死伴发的炎症反应过程中,单核巨噬细胞浸润的高峰时期以 2~7 天为主,分泌炎性因子的高峰时期约在病后一周以内<sup>[34]</sup>。Pepys 等<sup>[35]</sup>认为 CRP 可是补体活化,进一步加重炎症反应并引起斑块不稳定性增加,这种不稳定可导致斑块破溃出血和血栓形成;此外,CRP 可减少血液中抗凝血因子而促进血栓形成<sup>[36]</sup>。曹红等研究认为,脑梗塞不同时期 CRP 浓度与病情的严重性及预后的关系不同,病后 2 周内 CRP 水平与患病当时疾病后 3 个月神经功能缺损的严重程度显著相关<sup>[37]</sup>。王振海等<sup>[38]</sup>的研究结果表明,

急性脑梗死患者血清 CRP 含量与出院时神经功能缺损程度呈显著正相关,亦有研究认为脑梗塞超早期如果 CRP 水平明显升高 ( $>12\text{mg/L}$ ) 可提示大面积或重型脑梗死,应给予紧急处理<sup>[39]</sup>。而 LarsMarquardt 等<sup>[40]</sup>研究发现缺血性卒中后 CRP 浓度比健康对照组升高,而和有卒中危险因素的对照组相比却没有明显变化,认为 CRP 浓度和脑梗塞无明显相关性。本研究发现动脉粥样硬化性脑梗死组血清 CRP 水平高于非动脉粥样硬化性脑梗死组,两组相比有统计学差异 ( $P<0.05$ ),并且 CRP 水平和颈动脉粥样硬化程度成正相关,与文献报道一致<sup>[41]</sup>;动脉粥样硬化性脑梗死组血清 CRP 水平及非动脉粥样硬化性脑梗死组水平均高于体检对照组,提示血清 CRP 和脑梗死及动脉粥样硬化有关。

本研究通过对血脂水平的研究显示动脉粥样硬化性脑梗死组(A1组)LDL-C 水平明显高于非动脉粥样硬化性脑梗死组(A2组)及体检对照组(B组)( $P<0.01$ ),A2组与体检对照组 LDL-C 没有明显差异( $P=0.637$ )。A1组血清 TC 水平的升高与体检对照组 TC 相比有统计学意义( $P<0.05$ ),A2组与体检对照相比没有明显差异( $P=0.307$ )。提示 LDL-C 及 TC 与动脉粥样硬化有明显的相关性,并在此基础上促进脑梗死的发生,这与多数文献报道一致。各组间 HDL-C 水平没有明显差异(A1组与体检对照组  $P=0.385$ ),和文献报道不同,有待进一步研究验证。各组间 TG 相比亦没有明显差异。

#### 四、血清同型半胱氨酸、血清 CRP 水平升高促进动脉粥样硬化的发生

血清同型半胱氨酸与动脉粥样硬化的发生过程有直接的关系,血清同型半胱氨酸可氧化修饰低密度脂蛋白(LDL)而直接损伤血管内皮,尚可与LP(a)共同作用于血管内皮细胞,促进动脉粥样斑块形成。高血清血清同型半胱氨酸水平致动脉硬化甚至脑梗死的原因可能为:(1)血清同型半胱氨酸 对内皮细胞的化学损伤作用:血清同型半胱氨酸 在氧化过程中产生的自由基对内皮细胞有很强的毒性作用,尚可间接影响细胞清除超氧化物的能力。(2)促进血管平滑肌细胞增生:血清同型半胱氨酸可增加平滑肌细胞内c2fos和my2b基因的表达,诱导静止期细胞进入分裂期,促进平滑肌细胞迅速增殖。在培养的脑血管平滑肌细胞中发现,血清同

型半胱氨酸升高可引起 $Mg^{2+}$ 异常，从而启动动脉粥样硬化进程并引起血管痉挛。

(3) 激活血小板并促进血栓形成: 高血清血清同型半胱氨酸水平可增加血小板黏附性和聚集性, 促进血小板衍生生长因子的生成, 激活V、X、XII因子, 抑制tPA与其受体结合, 从而干扰内皮纤溶活性。此外, 血清同型半胱氨酸还可使TXA<sub>2</sub>合成增加, 后者的缩血管和促血小板凝集作用均可加速动脉粥样硬化病变, 最终导致血栓形成。

总之, 半胱氨酸通过内皮细胞抑制及平滑肌细胞增生、弹性结构的断裂导致动脉病的病变, 引起动脉粥样硬化。彩超检测的颈动脉粥样硬化是反映全身动脉粥样硬化的一个可靠标志, 许多研究表明高半胱氨酸血症与外周血管病变、脑血管病、心血管病存在相关性<sup>[42]</sup>。我们研究表明高半胱氨酸与颈动脉粥样硬化密切相关。

动脉粥样硬化是一个由脂质和炎症途径共同作用的慢性系统性炎症性疾病<sup>[43]</sup>, 动脉硬化斑块或易损破裂斑块病理组织学研究发现斑块内有以巨噬细胞为主的炎症细胞的大量浸润。炎症反应是斑块不稳定及动脉粥样硬化进展的主要原因, 有不稳定斑块的患者是未来发病的高危人群, 提示炎症活动在动脉粥样硬化的发生、发展过程中起着重要作用<sup>[44]</sup>。动脉粥样硬化斑块的转归或是否变成不稳定斑块, 取决于弱化因素与稳定因素的消长。一方面斑块内平滑肌细胞等通过分泌细胞外胶原、促进平滑肌细胞迁移和增生, 来增加斑块硬度与纤维帽厚度, 稳定斑块。另一方面炎症反应刺激炎症细胞(巨噬细胞、T淋巴细胞、肥大细胞、中性粒细胞等)分泌血管内皮生长因子、信号物质、酶、自由基等各种生物活性物质, 直接或间接作用于粥样斑块内基质, 促进斑块基质的溶解, 抑制其合成, 弱化纤维帽, 从而破坏其稳定性, 使其易于破裂<sup>[45]</sup>。目前认为炎症活动以及由此触发的斑块不稳定、破裂是缺血性脑卒中的重要发病机制之一, CRP是动脉粥样硬化、心肌梗塞、缺血性脑卒中等炎性血管疾病的早期标记物<sup>[46, 47]</sup>。Torzewski等研究证明CRP存在于动脉粥样硬化斑块内, 并促进动脉粥样硬化的进展<sup>[48]</sup>, 另外, 它作为补体激活剂可以激活补体, 而活化的补体可以攻击粥样斑块, 从而启动血栓的形成<sup>[49]</sup>。

大量临床研究已证明年龄、高血压、血糖、血脂等是缺血性脑血管病的主要危险因素, 年龄是独立的无法干预的危险因素, 但缺血性脑血管病还可能存在其



他未明确的危险因素参与其发病过程。本研究通过对住院患者行颈动脉彩色多普勒超声及血清同型半胱氨酸、血清 CRP 测定，探讨颈动脉粥样硬化、血清同型半胱氨酸及血清 CRP 与脑梗死的关系，发现颈动脉粥样斑块与脑梗死的发生有显著的相关性，并且易导致脑梗死复发及早期进展，尤其是不稳定斑块；血清同型半胱氨酸及血清 CRP 水平升高与颈动脉粥样硬化及脑梗死有关。彩色多普勒超声可无创、动态观察颈动脉粥样硬化的发生，对有脑卒中危险因素的人群早期进行经部血管超声、血清同型半胱氨酸及血清 CRP 等检查，并给予及时地干预治疗，对脑卒中中的一级及二级预防意义重大。

## 结 论

1 颈动脉粥样硬化与脑梗死的发生密切相关，而不是颈动脉粥样硬化所致的动脉狭窄；并且也是脑梗死复发的主要原因。

2 不同性质的颈动脉粥样硬化对缺血性卒中的影响不同，不稳定斑块是脑梗死的主要原因之一。

3 颈动脉粥样硬化的发生存在血管部位的差异及与血管的侧向有关：即颈动脉分叉处最常见；左侧高于右侧；斑块部位与梗死灶的部位存在明显的同侧相关性。

4 血清同型半胱氨酸及血清 CRP 水平升高可能是颈动脉粥样硬化及脑梗死的危险因素之一。

### ·本研究创新性的自我评价·

血清炎性标记物，高同型半胱氨酸血症，颈动脉斑块等为脑梗死的独立危险因素。脑梗死是由于多种危险因素共同作用于不同环节所引起，最有效的防治措施是及早对危险因素的确定及控制。血清炎性标记物，高同型半胱氨酸血症，颈动脉斑块等是新的危险因素中具有较高评估价值的指标，在脑梗死的预防中具有重大意义。这些新的危险因素的研究对于临床病人的危险分层，确定新的治疗干预靶目标，对深入研究脑梗死的发病机制将会有很大的帮助。本研究把血清炎性标记物、高同型半胱氨酸血症、颈动脉斑块、血压、血脂、血糖几个危险因素联合研究探讨为近年国内少见，而且样本量较大，据有创新性。

## ·参考文献·

- 1 Kazmierski MK. Stenosis of the carteries. Wiad Lek.2003, 56(5~6): 260~265.
- 2 Crouse JR, Toole JF, McKinney WM, et al. Risk Factors for extracranial carotid artery atherosclerosis .Stroke, 1987, 18(6): 990~996.
- 3 Kang S, Wu Y, Li X.Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis .Atherosclerosis , 2004, 177(2): 433~442.
- 4 Jan Torzewski, Michael Torzewski, David E, et al. C-Reactive Protein Frequently Colocalizes With the Terminal Complement Complex in the Intima of Early Atherosclerotic Lesions of Human Coronary Arteries .Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998, 18: 1386~1392.
- 5 中华医学会神经科学会.各类脑血管疾病诊断要点.中华神经科杂志, 1996, 29: 379.
- 6 周晓辉, 贺春钰.缺血性脑血管病与颈动脉粥样硬化及其危险因素的关系.临床神经病学杂志, 2005, 18(5): 370~372.
- 7 华杨主编, 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学.北京: 科学技术出版社, 2002, 179.
- 8 王萍, 吴静, 赵逸, 等.彩色多普勒超声评价颈动脉硬化和脑梗塞的关系.中国医学影像技术, 2000, 16(6): 447~448.
- 9 韦立新, 不稳定斑块破裂的形态学及发生机制的病理学研究进展.国外医学生理、病理学与临床分册, 2003, 23: 441~443.
- 10 e J, Chirillo E, Schwedtmann J, et al. Screening of ruptured plaques in patients with coronary disease by intravascular ultrasound .Heart, 1999, 81: 621~627.
- 11 张挽时, 鲁晓燕, 温兆赢.颈动脉狭窄和颈动脉硬化斑块无创性影像学检查.空军总医院学报, 2004, 20(2): 106~108.
- 12 龚涛, 王荫华.血管超声检查在颈部动脉病变检测中的准确性.中国康复理论与实践, 2004, 10(3): 175~176.
- 13 Rosa EM, Kramer C, Castro I. Association between coronary atherosclerosis and the intima-media thickness of the common carotid artery measured on ultrasonography.Arq Bras Cardiol, 2003, 80(6): 589~592.
- 14 Tsivgoulis G, Vemmos K, Papamichael C, et al. Common carotid artery intima-media thickness and the risk of stroke recurrence.Stroke, 2006, 37(7): 1913~1916.

- 15 Dijk JM, vander Graaf Y, Bots ML, et al. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease : the SMART study .*Eur Heart*, 2006, 27(16): 1971~1978.
- 16 周斌,李晓双,梁庆丰. 颈动脉粥样硬化斑块及危险因素与脑梗死的关系.*实用临床医学*, 2006, 7(8): 35~38.
- 17 邵燕,, 章成国, 曾桃伦, 等. 颈动脉粥样硬化与缺血性脑血管病及其危险因素的相关性研究.*中国现代医学杂志*, 2002, 12(12): 36~38.
- 18 香玉, 马巧玲, 杨卉, 等. 颈动脉粥样硬化与脑梗死及其危险因素的相关性研究.*中国老年心脑血管病杂志*, 2005, 7(2): 111.
- 19 于燕菲, 徐书雯, 叶瑞繁, 等. 老年人颈动脉粥样硬化与脑梗死的相关性研究.*现代临床医学生物工程学杂志*, 2005, 11(5): 40 . Benef40~441.
- 20 贺庆红, 李治安, 章新新, 等. 应用彩色多普勒超声初步探讨脑梗塞与颈动脉粥样硬化病变的关系.*中国医学影像技术*, 2003, 19(2): 1679~1681.
- 21 Hideaki Tei, Shinichiro Uchiyama, Kuniko Ohara, et al. Deteriorating Ischemic Stroke in 4 Clinical Categories Classified by the Oxfordshire Community Stroke Project.*Stroke*, 2000, 31: 2049~2054.
- 22 易兴阳, 陈存木, 池丽芬, 等. 颈动脉粥样硬化与进展性缺血性卒中的关系.*中华神经科杂志*, 2006, 39(6): 388 ~391.
- 23 陈黔妹, 沈扬, 樊东升. 颈动脉粥样硬化与进展性卒中的相关因素研究 .*中国康复理论与实践*, 2004, 10(12): 731~732.
- 24 曾桃伦, 邵燕, 章成国. 颈动脉粥样硬化与脑梗死复发的关系.*临床神经病学杂志*, 2005, 18(1): 61~62.
- 25 钱建林, 宣丽敏, 周卫华. 彩色多普勒超声对脑梗死患者颈动脉硬化斑块特点的观察.*中国超声诊断杂志*, 2006, 7(1): 41~43.
- 26 Boysen G, Brander T, Christensen H, et al. Homocysteine risk restroke (J). *Stroke* , 2003 , 34(5) : 1258~1261.
- 27 Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, et al. Hyperhomocysteine in cerebral vein thrombosis (J). *Blood* , 2003 , 102(4) : 1363~1366.

- 28 郭毅,周志斌,姜昕等.急性脑梗死患者颈动脉斑块与血清 C 反应蛋白及白细胞计数的关系.临床神经病学, 2003, 16(5): 266~268.
- 29 温红梅. C 反应蛋白与缺血性卒中 (J) .国外医学·脑血管疾病分册, 2002 , 10 (4) : 298~300
- 30 Volanakis JE Human C-reactive protein: expression, structure, and function, Mol Immunol, 2001, 38(2-3): 189~197.
- 31 刘海波, 高润霖, 陈纪林等 C-反应蛋白与冠心病患者冠状动脉斑块形态的关系.中国循环杂志, 2002, 17: 130~132.
- 32 Patrick L. Uzzick M. Cardiovascular disease: C-reactive protein and the inflammatory disease paradigm: HMG-CoA reductase inhibitors ,  $\alpha$ -tocopherol, red yeast rice, and olive oil polyphenols. A review of the literature. Afern med Rev.2001, 6(3): 248~271.
- 33 Emsley HC, Smith CJ, Gavin CM, et al. An early and sustained Peripheral inflammatory response in acute ischemic stroke: Relationships with infection and atherosclerosis. J Neuroimmunol, 2003, 139: 93~101.
- 34 张国瑾,赵增荣.主编. 国外脑血管疾病研究进展.北京: 中国医药科技出版 2000: 123~125.
- 35 Pepys MB, Hirschfield GM.C-reactive protein: a critical update.J Clin Invest, 2003, 111(12): 1802~1812.
- 36 Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein a procoagulant. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(10): 2216~2221.
- 37 曹红, 赵狄毅, 孙长凯等. 血清 C-反应蛋白水平与脑梗塞病情的关系.中国误诊学杂志, 2005, 5(1): 8~10.
- 38 王振海, 方永鹏, 谢鹏, 等. C-反应蛋白对初发急性脑梗死患者神经功能康复预测的相关性研究.重庆医科大学学报, 2004, 29, (4): 471~473.
- 39 乔兴茂, 王雷, 姜文洲, 等.C-反应蛋白与缺血性卒中的相关性研究.实用临床医学, 2005, 6(3): 20~23.
- 40 Lars Marquardt, Andreas Ruf, Ulrich Mansmann, et al. Inflammatory response after acute ischemic stroke.Journal of the Neurological Sciences, 2005, 236, 65~71.

- 41 张俊, 罗开良, 刘增长, 等. 原发性高血压颈动脉粥样硬化、肱动脉内皮功能与内皮素 1 、 C-反应蛋白关系的研究.中国循环杂志.2003, 18(4): 288~291.
- 42 郭健, 肖飞, 唐志敏. 高效液和色谱法测定血浆同型半胱氨酸(J)中华检验医学杂志, 2000, 23(4): 217~219.
- 43 Aghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions risk assessment strategies: Part 1.Circulation, 2003, 108(14): 1664~1672.
- 44 Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nat Rev Immunol.2006, 6(7): 508~519.
- 45 Edoardo Casiglia, Vale'rie Tishonoff. Inflammatory and coagulative markers of atherosclerosis .European Heart Journal.2007, 28(3): 271~273.
- 46 Elgharib N, Chi DS, Younis W, et al. C-reactive protein as a novel biomarker. Reactant can flag atherosclerosis and help predict cardiac events .Postgrad Med.2003, 114(6): 39~44.
- 47 Woodward M, Lowe GD, Campbell DJ, et al. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke. Stroke, 2005, 36(10): 2143~2147.
- 48 Jan Torzewski, Michael Torzewski, David E, et al. C-Reactive Protein Frequently Colocalizes With the Terminal Complement Complex in the Intima of Early Atherosclerotic Lesions of Human Coronary Arteries. Arterioscler Thromb Vase Biol, 1998, 18: 1386~1392.
- 49 Wolfgang Miesbath, Buket Gokpinar, Andreas Gilzinger, et al. Predictive role of hs-C-reactive protein in patients with antiphospholipid syndrome. Immunobiology, 2005, 210: 755~760.

## 中青年脑梗死危险因素

脑梗死是大部分西方国家和我国引起死亡和致残的头号杀手。我国每年脑血管死亡率占城市居民总死亡率的 40.72%，每年新发脑卒中 150 多万人，生存患者 75% 有不同程度的劳动力丧失，生活质量下降和致残。脑梗死是可以预防的，美国近 40 年来，每年脑血管病发生率减少 2% 的主要原因是由于控制了脑梗死的危险因素，因此控制各种危险因素是预防脑梗死的关键。传统公认的危险因素有高血压，高血脂，吸烟和糖尿病等，随着分子生物学，检验医学，转基因技术，影像医学等学科的发展，逐渐发现一些新的危险因素与脑梗死的发生密切相关。这些新的危险因素的研究对于临床病人的危险分层，确定新的治疗干预靶目标，深入研究脑梗死的发病机制将会有很大的帮助。

脑梗死的危险因素分为不可改变危险因素和可以改变危险因素。

不可改变危险因素包括：(1)年龄：男性>45 岁，女性>55 岁；(2)遗传，种族和家族史：家族中有一级亲属有早发脑梗死史即男性<55 岁，女性<65 岁；(3)心脑血管病史：即先前有过心肌梗死，PTCA 或 CABG 史及脑中风病史；(4)性别，过去认为男性脑梗死发病危险高于女性，现在发现性别差异主要在于男性脑梗死发病年龄早于女性，女性绝经后发病危险明显增加。世界卫生组织去年发布一项研究结果显示，妇女比男子更容易患脑梗死而死亡，妇女因中风而死亡的数字是其他各种癌症致死数字总和的两倍。女性发生脑中风的危险高于男性，合并有妊娠，口服避孕药，吸烟和高血压时女性脑梗死危险尤为增高。以上这些危险因素是无法干预的，事实上许多具有以上危险因素的人都合并有至少一种其它危险因素，从而使脑梗死发病危险增加，因此控制其它危险因素对于具有不可改变危险因素的人就更为重要。

可以改变的危险因素包括：高血压，吸烟，糖尿病，高 LDL，低 HDL，肥胖，低体力活动等。由于这些传统危险因素只可以解释 50% 的脑梗死的发病危险，因此近十年来许多研究致力于发现新的脑梗死危险因素或遗传因素。研究发现与脑梗死密切相关的新的危险因子主要有血清炎性标记物(如 C-反应蛋白，CRP)，高

同型半胱氨酸血症，以及一些遗传标志如基因多态性等。脑梗死的危险因素还有颈动脉斑块或外周血管病，房颤，可能引起血栓栓塞的其他心脏病如扩张性心脏病，心脏瓣膜病和一些先天性心脏病，以及短暂脑缺血发作(TIA)史和血液的高凝状态。血清炎性标记物，高同型半胱氨酸血症，颈动脉斑块等是新的危险因素中具有较高评估价值的指标，在脑血管病的预防中具有重大意义。

## 一、血清炎性标记物

脑梗死可以导致炎性系统激活，梗死区域的大小可以影响到CRP的水平<sup>[1]</sup>。因此，CRP在脑梗死急性期的作用、意义受到越来越多的关注。CRP是一种典型的急性时相反应蛋白，是由肝细胞合成的非抗体性蛋白质，因能与肺炎球菌细胞壁C-多糖结合而得名。CRP含5个多肽链亚单位，非共价结合为盘形多聚体，是内源性免疫反应蛋白五聚环蛋白(Pentraxin)家族成员。正常人体中含量极微(1mg/L)，当机体有发热性疾病、各种炎症、组织损伤和手术后，CRP浓度显著增高，在炎症开始后6-12h就可检测到血液中升高的CRP，48h即可达峰值。随着病变消退、组织结构和功能恢复，CRP浓度降至正常水平。此反应不受放疗、化疗、糖皮质激素治疗的影响。与其他许多急性时相蛋白相比，病理状态时的CRP浓度可升高几百倍至上千倍。Ridker<sup>[2]</sup>等对1086名健康男性进行了8年随访研究，观察到发生脑梗死患者的CRP浓度较无脑梗死患者显著升高。CRP预测脑卒中<sup>[3]</sup>可通过以下机制：①CRP增加动脉粥样硬化的危险性；②增高凝血纤溶系统及血小板聚集功能；③CRP反映了与缺血性卒中病理学相关的炎症；④通过激活补体系统参与炎症反应和组织损伤，促进血栓形成。因此，CRP作为急性时相反应的一个极灵敏指标，在临床上得到广泛应用。CRP的生物学特性主要表现为能结合细菌、真菌等体内的多糖物质，在钙离子存在下，形成复合物作用于C1q，激活补体系统，释放炎症介质，促进细胞间粘附和吞噬细胞反应，溶解靶细胞。近年来还发现CRP在血小板介导的细胞毒性中也发挥作用，一方面可通过自身氧化激活血小板，另一方面与血小板激活因子(platelet activated factor, PAF)结合，抑制PAF刺激血小板聚集及释放花生四烯酸，从而抑制PAF诱导中性粒细胞脱颗粒和产生过氧化物阴离子，发挥其在炎症反应中的调节作用<sup>[4]</sup>。此外，CRP亦可作用于单核细胞和淋巴细胞膜表面受体，导致淋巴细胞活化，促进抑制性T淋巴细胞增生。在动脉粥样硬化斑块



中CRP主要结合于部分降解的低密度脂蛋白。白细胞介素6 (interleukin-6, IL-6)肿瘤坏死因子。(tumor necrosis factor, TNF-a)和白细胞介素I (IL-I)对CRP的生成有调节作用。

研究表明,动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,斑块内的炎症反应和免疫反应增强可使斑块表面纤维帽变薄,最终导致斑块破裂和血栓形成。CRP 的增高与斑块破裂密切相关<sup>[5]</sup>。将动脉粥样硬化的起因理解为一个炎症过程,在此过程中,活化的巨噬细胞分泌 IL-1、IL-6 等炎性细胞因子,强有力的刺激平滑肌细胞增殖和诱导肝细胞产生大量急性反应蛋白 CRP, CRP 与脂蛋白结合,由经典途径激活补体系统,继而产生大量终末复合物和终末蛋白 C5b-9,造成血管内膜受损;同时,单核细胞、粒细胞均含有 CRP 受体,CRP 的大量产生,可使其受体活化,通过直接(浸润、聚集)或间接(产生细胞因子 IL-6 和 TNF-a 等)作用,造成血管损伤<sup>[6]</sup>;由于血管内皮功能障碍,促进了脂质和炎性细胞在动脉内膜下沉积,脂质浸润,巨噬细胞进入内皮下层,使一氧化氮(NO)功能降低失活,NO 很快分解并释放大量的自由基,引起血管痉挛;抗氧化物的减少致使氧化修饰低密度脂蛋白升高,从而导致对血管壁产生免疫样反应,刺激单核细胞吞噬沉积于内皮下的低密度脂蛋白,成为泡沫巨噬细胞,逐渐形成动脉壁的粥样斑块。此外,CRP 与一些细胞黏附分子有关,这些黏附分子在白细胞通过动脉内皮壁时黏附和移行中起重要作用,此过程是动脉硬化形成的关键步骤<sup>[7]</sup>。CRP 增加了动脉粥样硬化的危险性。急性脑梗死患者无论有无感染的证据,早期都存在持久的炎症反应<sup>[8]</sup>,这是缺血诱导表达的细胞因子启动的、细胞因子通过各种机制加剧了脑缺血损伤并激活急相反应因子的合成。急性期反应以白细胞介素-6 (IL-6) 的激活为标志,IL-6 可诱导肝细胞产生大量急性反应蛋白 CRP。在动脉粥样硬化性脑梗死的不同时期中血清 CRP 浓度以第 6~8 天最高,这是由于在脑梗死伴发的炎症反应过程中,单核巨噬细胞浸润的高峰时期以 2~7 天为主,分泌炎性因子的高峰时期约在病后一周以内<sup>[9]</sup>。梗死区域的大小也可以影响到 CRP 的水平。

## 二、高同型半胱氨酸血症

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种从蛋氨酸代谢衍生的含巯基氨基酸,于 1932 年由 DeVgneaud 首次发现。1962 年在先天性智能障碍儿童中发现同型半

胱氨酸尿症(homocystinuria), 此后人们逐渐认识到导致该病的病因为胱硫醚  $\beta$ -合成酶( cystathionine-  $\beta$  -synthase, CBS), 且该酶缺陷者易患血栓栓塞性疾病, 而严重的 N5, N10-亚甲基四氢叶酸还原酶(N5 N10--methylene tetrahydrofolate

reductase, MTHFR)缺陷及 VitB12 缺乏均可引起与同型半胱氨酸尿症相似的临床表现。1969 年 McCully<sup>[10]</sup>报道 1 例少见的先天性异常病例, 患儿表现出严重的动脉硬化征象, 同时指出, 无论患儿代谢障碍存在于哪一个环节, 高同型半胱氨酸血症(homocysteinemia, Hcy)可能是导致其出现动脉硬化的最终决定因素。随着研究的深入, 许多学者相继提出, Hcy 与动脉粥样硬化、冠心病及外周血管病等血栓栓塞性疾病的发生关系密切。近来一些研究表明, Hcy 可能是缺血性脑卒中发病的独立危险因素<sup>[11, 12, 13]</sup>, 并已成为国内外神经病学领域研究方面一个新的热点问题。

文献研究证实, 可能导致 Hcy 的因素有: (1)营养因素<sup>[13, 14]</sup>: 如叶酸、VitB12 VitB6 缺乏。(2)遗传因素<sup>[15]</sup>: MTHFR 基因及 CBS 基因等纯合及杂合型突变。(3)其他因素: 性别<sup>[16]</sup>、种族<sup>[17]</sup>、甲状腺功能低下、抗癫痫药、左旋多巴、肾功能损害、年龄较大、饮酒以及吸烟、饮咖啡等<sup>[18]</sup>。

关于 Hcy 致脑血管病毒性作用的机制目前尚不明了, 据研究以下机制可能参与其致病过程: (1)脑血管内皮及平滑肌功能受损<sup>[19, 20, 21, 22]</sup>。(2)纤溶抑制<sup>[23]</sup>。(3)凝血机制激活<sup>[24]</sup>。(4)增加血液中血小板的粘附性<sup>[25]</sup>等。(5) Hcy 可减少内源性血管扩张剂(如前列腺环素、NO 等)的产生或生物利用度<sup>[26]</sup>, 从而抑制了与前列腺环素、NO 等相关的脑血管反应, 导致脑血管疾病。VitB12、叶酸缺乏是导致 Hcy 的主要营养性因素。

大量研究表明, 高同型半胱氨酸(Hcy)血症在动脉粥样硬化和血栓栓塞性疾病如脑血管病和静脉血栓等的发病机制中起重要作用, 已被认为是独立的危险因素之一。普通人群中血浆 Hcy 水平高于 15 $\mu$ mol/L 者只有不到 5%, 而在脑卒中和其他血栓栓塞性疾病中则可达 50%。许多因素可影响 Hcy 水平, 如年龄, 肌酐水平, 叶酸等, 因此维生素治疗和改变生活方式等有可能使 Hcy 水平降低。Hcy 水平升高与脑梗死相关, 同时二甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因的 C677T 突变, 也是脑梗死的危险因素<sup>[27]</sup>。高 Hcy 血症可导致自由基生成, 严重影响血管内皮及平滑

肌功能，可诱导动脉粥样硬化形成，血管痉挛和卒中。携带 MTHFR 基因 C677T 突变的个体血浆 Hcy 水平可能轻度升高，但发生血栓性脑中风的危险明显增加。

Bushnell 等<sup>[28]</sup>研究进一步证实 Hhcy 是缺血性脑血管病的一个独立危险因素，与高脂血症、糖尿病及吸烟等其他脑血管病危险因素无关。

### 三、颈动脉斑块

国内外研究表明，颈动脉粥样硬化与脑梗死的发生密切相关。有研究表明，引起脑梗死患者颈内动脉内不稳定斑块的数量明显比非脑梗死患者多<sup>[29]</sup>。患者颈动脉彩超研究，国外报道较多<sup>[30-31]</sup>，而国内这方报道较少，不同类型脑梗死患者颈动脉粥样发生率、特点，国内尚未见报道。既往认为，中国人颈动脉粥样硬化主要发生在颅内，颅外颈动脉粥样硬化少见，这与国外文献报道结果稍有差异，Tegeler 等报道了一组脑梗死病例<sup>[32]</sup>，严重的颈动脉狭窄高达 41%，明显高于国内患者，这可能与种族差异及地域分布有关。说明我国虽然颅外颈动脉粥样硬化较为常见，但严重的颈动脉狭窄可能多发生在颅内颈动脉<sup>[33]</sup>。

脑梗死患者颈动脉粥样硬化患病率可达 84.88%，粥样硬化斑块发生率为 70.93%，因此二者之间有密切相关性。对潜在脑梗死患者尽早进行颈动脉的超声检查，发现危险斑块，及早进行综合治疗，有可能避免脑梗死的发生，对降低死亡率避免残疾，提高生活质量具有重要的临床意义。卫华，王拥军等<sup>[34]</sup>研究结果表明：脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块总检出率 64.9%(63/251)，对照组正常健康人群的斑块检出率 36.5% (35/96)，脑梗死组与对照组有显著差异( $P < 0.01$ )。动脉粥样硬化是引发脑梗死的主要原因之一。在动脉粥样硬化的发生和发展过程中，动脉壁内膜是最早累及部位，当斑块形成并突入管腔时，由于新鲜的颈动脉粥样斑块内含大量脂质，并被一薄层纤维膜覆盖，在血流切应力下很容易破溃形成溃疡，溃疡表面血栓形成或斑块出血造成血管狭窄或闭塞，或发生栓子脱落形成栓塞，从而导致 TIA 或脑卒中。

颈动脉斑块好发部位以颈总动脉膨大处 BIF 最多见，其次为颈总动脉 CCA 及颈内动脉 ICA。其发生机制为动脉分叉部及成角处内膜表面不规则干扰层流，产生血流急而致旋涡流，使血管内膜受损，乳糜微粒及低密度脂蛋白聚集于这些粗糙区域内形成动脉粥样硬化，使成角处动脉伸长、扩张、原先角度发生改变，层

流进一步扭转，结果旋涡流进一步损伤动脉，以致加速动脉粥样硬化的过程。同时，BIF 的湍流速度及压力会使血小板受到损害，最后在血管内膜上形成附壁血栓或使内膜斑块增厚，斑块破裂或血栓脱落进入颅内血管引起缺血性脑卒中。

脑梗死的发生与颈动脉斑块的类型密切相关。沈德根<sup>[35]</sup>，等研究表明，脑梗死患者与无心脑血管病的患者斑块的发生率相近，但斑块的结构有明显差异( $P < 0.05$ )。以无心脑血管病的患者为对照组，对照组硬斑块的发生率较高，脑梗死组扁平斑块略多于对照组，而软斑块和溃疡斑块的发生率较明显地多于对照组，表明脑梗死的发生与颈动脉斑块的类型有密切的关系。脑梗死中颈动脉重度狭窄 $>50\%$ 及严重狭窄 $>75\%$ 的发生率高于对照组。说明脑梗死患者可能因其颈动脉斑块中含有较多的脂质或炎性细胞，而平滑肌细胞及胶原纤维较少，在血流切应力作用下或者血管痉挛时容易破溃，引起斑块内或斑块肩部出血或在斑块表面形成溃疡，以致血栓形成，脱落的血栓随血流进入脑组织造成梗塞，出血或血栓形成使斑块体积增大并造成颈动脉严重狭窄甚至闭塞。而对照组其颈动脉斑块以扁平斑块或硬斑块为主，其表面被覆以相对较厚的纤维膜，斑块内脂质较少，不易破溃脱落或斑块内出血，因此发生脑梗死的机会较少，也较少引起血管腔的重度狭窄。

一般认为，ICA 颅外段硬化性斑块诱发同侧脑缺血症状发生主要通过两个途径：严重狭窄减少脑血供及斑块形态学改变产生微栓子。借助 Duplex 超声对 ICA 颅外段斑块进行狭窄度和形态学评价，其目的在于试图通过研究上述两个因素与脑缺血症状间的关系，制定更符合实际的颈动脉内膜切除术的指征。ICA 颅外段狭窄度与同侧脑缺血症状的发生有密切关系，这是一个被广泛接受的结论；但郭大乔<sup>[36]</sup>等研究结果中 28 条重度狭窄的 ICA 中，有 6 条(21.4%)同侧未发生脑缺血神经症状。因此，他们认为 ICA 颅外段斑块的狭窄度可能只是引起脑缺血性疾病的一个重要的危险因素。

对潜在脑梗死患者尽早进行颈动脉的超声检查，发现危险斑块，及早进行综合治疗，有可能避免脑梗死的发生，对降低死亡率避免残疾，提高生活质量具有重要的临床意义。

其他新的危险因素包括纤溶酶激活物抑制剂(PAI-1)，可溶性黏附分子(ICAM-1, P-selectin, VCAM-1)，白介素，基质金属蛋白酶和纤维蛋白原等。以

上这些因素毫无疑问都与动脉粥样硬化的发生发展有关，但在临床实践中对它们进行检测并作为危险评估的指标是否可行，尚需要进一步的研究。另外新近的研究发现，约 80%~90%的脑梗死病人存在传统危险因素<sup>[37]</sup>，在 40~59 岁年龄组，87%~94%发生致命脑梗死的病人存在至少一个传统危险因素<sup>[38]</sup>。这些研究提示，目前无论对传统危险因素还是新的危险因素，需要强化对脑梗死危险因素的评估及干预。

## 参考文献

1. 郭毅, 周志斌, 姜昕等. 急性脑梗死患者颈动脉斑块与血清 C 反应蛋白及白细胞计数的关系. 临床神经病学, 2003, 16(5): 266~268.
2. Ridker PM, Cushman M, Stamfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men (J). N Engl J Med, 1997, 336 (14): 937~979
3. 温红梅. C 反应蛋白与缺血性卒中 (J). 国外医学·脑血管疾病分册, 2002, 10 (4): 298~300
4. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function, Mol Immunol, 2001, 38(2-3): 189~197.
5. 刘海波, 高润霖, 陈纪林等. C-反应蛋白与冠心病患者冠状动脉斑块形态的关系. 中国循环杂志, 2002, 17: 130~132.
6. Patrick L, Uzick M. Cardiovascular disease: C-reactive protein and the inflammatory disease paradigm: HMG-CoA reductase inhibitors,  $\alpha$ -tocopherol, red yeast rice, and olive oil polyphenols. A review of the literature. Altern Med Rev. 2001, 6(3): 248~271.
7. Zouki C, Beauchamp M, Baron C, et al. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through Shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein J Clin Invest, 1997, 100(3): 522~529.
8. Emsley HC, Smith CJ, Gavin CM, et al. An early and sustained Peripheral inflammatory response in acute ischemic stroke: Relationships with infection and atherosclerosis. J Neuroimmunol, 2003, 139: 93~101.
9. 张国瑾, 赵增荣. 主编. 国外脑血管疾病研究进展. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 123~125.
10. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol, 1969, 56: 111~128.
11. Petra V, Frans JK, Dick ACM, et al. Plasma total homocysteine, B vitamins and risk of coronary atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17: 989~995.
12. Candito M, Bedoucha P, et al. Total plasma homocysteine determination by liquid

- chromatography before and after methionine loading. Results in cerebrovascular disease: J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1997 Apr 25; 692(1): 213~6.
13. Lalouschek W, Aull S, Serles W, et al. Genetic and nongenetic factors Influencing plasma homocysteine levels In patients with Ischemic cerebrovascular disease and In healthy control subjects. J Lab Clin Med, 1999, 133: 575~582
  14. Akar N, Akar E, Deda G, et al. Factor V1691 G-A, prothrombin 20210 G-A, and methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T variants In Turkish children with cerebral Infarct. J Child Neurol, 1999, 14: 749~751.
  15. 许海燕, 陈在嘉, 汤健等.冠心病患者同型半胱氨酸代谢相关酶基因多态性的研究.中华医学杂志, 1999, 79(6): 414-416.
  16. Madsen JS, Kristensen SR, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol. 2002 Jul, 187(1): 33~9
  17. Estrada DA, Billett HH. Racial variation in fasting and random homocysteine levels: Am J Hematol. 2001 Apr, 66(4): 252~6.
  18. Nygard O, Refsum H, et al. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. Am J Clin Nutr 1998 Feb, 67(2): 263~70.
  19. El Kossi MM, Zakhary MM. Oxidative stress in the context of acute cerebrovascular stroke. Stroke, 2000, 31(8): 1889~1892
  20. Li W, Zheng T, Wang J, et al. Extracellular magnesium regulates effects of vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> and folate on homocysteinemia-induced depletion of intracellular free magnesium ions in canine cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationship to [Ca<sup>2+</sup>], atherogenesis and stroke. Neurosci Lett, 1999, 22, 274(2): 83~86
  21. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, et al. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans [J]. Circulation, 1999, 100: 1091~1098.
  22. Daniel KW, Stanley JD, Baucer ES. Homocysteine stimulates MAP kinase in bovine aortic smooth muscle cells [J]. Surgery, 2000, 128: 59~66.

23. Kristensen B, Janmqm, Torbjorn K.Nilsson, et al. Hyperhomocysteinemia and Hypofibrinolysis in Young adults with Ischemic stroke.Stroke . 1999, 36: 974~980
24. Annu K, Donald SH. Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis [J]. Blood, 2000, 96: 966~972.
25. Selhub J, D Angelo A. Relationship between homocysteine and thrombotic disease [J] .Am J Med Sci, 1998, 316(2): 129~41
26. Demuth K, Atger V, Borderie D, et al. Homocysteine decreases endothelin-I production by cultured human endothelial cells [J] .Eur J Biochem, 1999, 263(2): 367~376.
27. Li ZH , Sun L, Zhang HY , et al. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke. Stroke, 2003, 34: 2085~2090.
28. Bushnell CD, Goldstein LB. Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. : Neurology 2002 Nov 26; 59(10): 1541~1546.
29. 石怀银, 韦立新, 孙璐, 等, 缺血性脑血管病患者颈内动脉斑块与形态学研究, 中华老年心脑血管病杂志, 2003, 2, 5 (1); 27)
30. Handa N , M atsumo to M , M aeda H , et al. Ischem ic st roke events and caro t id ather o sclero sis. St roke1995; 26: 1781~ 1786
31. Iannuzzi A , W ilco sky T , M ercur i M , et al. U lt ra2 sonograph ic co r relates of caro t id athero sclero sis in t ran2 sient ischem ic at tack and st roke. St roke1995; 26: 614~ 619
32. Tegeler CH, Sh i F, Mo rgan T. Caro t id steno sis inlacunar St roke, 1991; 22: 1124~ 1128
33. 刘芳龄, 张葆樽, 田玉旺等. 脑出血与脑梗塞时颈内外动脉形态定量的比较研究1.中华内科杂志1996; 35: 513~ 516
34. 卫华, 华杨, 王拥军, 颜振瀛, 王萍, 凌晨, 陈述, 吴静, 赵逸.脑卒中患者颈动脉超声检查 [J].中国医学影像技术, .2000, 4: 267~269.
35. 沈德根, 王亚芬, 张象贤.急性脑梗死患者颈动脉超声的研究[J].临床内科杂志, 2003, 3: 146~147.
36. 郭大乔, 王玉琦, 符伟国, 王文平.颅外颈动脉硬化斑块形态与脑缺血症状关系初探[J]. 中



国临床医学, 2000, 1: 26~28.

37. KHot UN ,Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease. JAMA, 2003, 290: 898~904.
38. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major Risk Factors as Antecedents of Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease Events. JAMA, 2003, 290: 891~897.

·在学期间科研成绩·

石晶晶，滕伟禹。与脑梗死相关性研究，中国医疗前沿，2008，3（16）：26

## ·致谢·

在我即将完成硕士论文答辩之际，衷心的感谢指导我学习的各位老师！首先要感谢我的导师滕伟禹教授，四年来在滕老师的悉心指导和殷切关怀下，得以顺利完成学业。本论文从实验选题、设计到论文撰写都倾注了导师大量的心血。滕老师严谨的科学态度、精益求精的科研作风以及兢兢业业、不辞劳苦的敬业精神，令我终身受益！

在此，谨向恩师表示深深的敬意和衷心的感谢！

谨此向所有关心、帮助和支持过我的老师、同学、朋友和家人表示最诚挚的谢意！

## ·个人简介·

石晶晶，女，1974年1月14日生于沈阳市。

1992年9月-1997年7月，就读于沈阳医学院

1997年-2004年，沈阳市第一人民医院 内科

2004年-至今， 沈阳市第一人民医院 神经内科

# 脑梗死发病与动脉粥样硬化关系的研究

作者：[石晶晶](#)  
学位授予单位：[中国医科大学](#)

本文链接：[http://d.g.wanfangdata.com.cn/Thesis\\_Y1416773.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Thesis_Y1416773.aspx)