

## 全身动脉粥样硬化斑块与脑梗死的关系： 北京血管病变评价研究结果

张颖怡<sup>1</sup> 刘金波<sup>1,2</sup> 刘欢<sup>1,2</sup> 赵娜<sup>1,2</sup> 赵红薇<sup>1,2</sup> 王宏宇<sup>1,2,3</sup>

(1. 北京大学首钢医院血管医学中心, 北京 100144; 2. 北京大学医学部血管健康研究中心, 北京 100144; 3. 分子心血管学教育部重点实验室(北京大学), 北京 100191)

**【摘要】目的** 探讨全身动脉粥样硬化斑块与脑梗死的关系。**方法** 本研究纳入 411 例患者[(66.3±13.5)岁, 男性 52.9%], 均进行全身血管超声检查。使用逻辑回归评估全身动脉粥样硬化斑块累及血管床数目、斑块部位与脑梗死的关系。**结果** 脑梗死组的 3~5 个部位斑块检出率和颈动脉合并其他部位斑块检出率高于无脑梗死组, 伴随白介素-6 和心-踝血管指数的明显升高。在未调整的模型中, 3~5 个部位粥样硬化斑块组、颈动脉合并其他部位粥样硬化斑块组发生脑梗死风险分别是无斑块组的 2.595 倍(95% CI 1.338~5.031,  $P<0.01$ ) 和 2.551 倍(95% CI 1.317~4.942,  $P<0.01$ )。调整了性别和年龄后, 斑块累及血管床数目和斑块部位与脑梗死的关系不显著。**结论** 在未调整的模型中, 与无斑块组相比, 3~5 个部位血管床粥样硬化斑块组和颈动脉合并其他部位粥样硬化斑块组发生脑梗死的风险更高。

**【关键词】** 脑梗死; 动脉粥样硬化; 斑块; 炎症

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.03.020

## Relationship Between Systemic Atherosclerotic Plaques and Cerebral Infarction: Results from Beijing Vascular Disease Evaluation Study

ZHANG Yingyi<sup>1</sup>, LIU Jinbo<sup>1,2</sup>, LIU Huan<sup>1,2</sup>, ZHAO Na<sup>1,2</sup>, ZHAO Hongwei<sup>1,2</sup>, WANG Hongyu<sup>1,2,3</sup>

(1. Department of Vascular Medicine, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China; 2. Vascular Health Research Center of Peking University Health Science Center, Beijing 100144, China; 3. Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences, Ministry of Education (Peking University), Beijing 100191, China)

**【Abstract】Objective** We aimed to clarify the relationship between systemic atherosclerotic plaques and cerebral infarction. **Methods** The study included a total of 411 patients [(66.3±13.5) years of age, 52.9% of men] into the study. All the subjects underwent a systemic vascular ultrasound examination. The relationship between the number of vascular beds affected, the plaque site and cerebral infarction was assessed using logical regression. **Results** The detection rate of plaques in 3~5 sites and plaques in the carotid artery with other arteries were higher in the cerebral infarction group than that in non-cerebral infarction group, with a significant increase in the level of interleukin-6 and cardio-ankle vascular index. In the unadjusted model, the risk of stroke was 2.595 times (95% CI 1.338~5.031,  $P<0.01$ ) and 2.551 times (95% CI 1.317~4.942,  $P<0.01$ ) higher in the atherosclerotic plaque group at 3~5 sites and in the carotid artery with other atherosclerotic plaque sites than that in the non-atherosclerotic plaque group. After Adjusted for sex and age, this relationship was not significant. **Conclusion** In unadjusted models, the risk of cerebral infarction was higher in atherosclerotic plaque group of 3~5 sites and carotid artery with other arteries than that in non-atherosclerotic plaque group.

**【Key words】** Cerebral infarction; Atherosclerosis; Plaques; Inflammation

脑梗死是目前威胁人类健康的主要疾病之一, 其引起的致死和致残事件给社会及家庭带来沉重的负担。动脉粥样硬化是脑梗死发生和发展中的重要机制, 包括颈动脉粥样硬化斑块的形成、颈动脉狭窄和不

**基金项目:** 教育部科技发展中心产学研创新基金——“智融兴教”基金(2018A02004); 2019 年度北京大学首钢医院内科科研项目(SGYQ201912); 2019 年度临床重点项目建设项目(2019-Yuan-LC-01); 2020 年首都卫生发展科研专项(自主创新)(首发 2020-2-6042)

**通信作者:** 王宏宇, E-mail: dr.hongyuwang@foxmail.com

稳定性斑块的破裂等,因而早期关注颈动脉粥样硬化斑块的发生和发展,可早期行干预治疗,避免终末期脑血管事件的发生。

随着医学的发展,目前认为动脉粥样硬化疾病是一种慢性全身性疾病,可发生在多个血管床,既往曾有研究提示多个血管床的动脉粥样硬化与脑梗死有关联<sup>[1]</sup>,而目前关于多个血管床动脉粥样硬化的特点以及与脑梗死的关系尚无明确报道,本研究通过超声检测技术,探讨全身多个血管床动脉粥样硬化与脑梗死的关系,期望为将来预防脑梗死的发生提供一定的理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究为横断面研究。连续入组 2018 年 1 月—2019 年 10 月北京大学首钢医院血管医学科住院患者,入选标准:(1)完善双侧颈动脉、腹主动脉和双侧下肢动脉超声检查;(2)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)心力衰竭、严重肝肾功能损害、全身炎症反应性疾病、传染病和癌症;(2)排除心源性脑梗死、腔隙性脑梗死和脑出血;(3)未签署知情同意书。本研究最终纳入 411 例研究对象进行分析,获得北京大学首钢医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均自愿签署知情同意书(NO. IRBK-2017-022-01)。

### 1.2 疾病诊断标准

(1)脑梗死:既往有明确脑梗死病史,入院后脑 CT 或磁共振成像诊断为脑梗死。(2)高血压:高血压定义为非同日三次平均收缩压 $\geq 140$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)或平均舒张压 $\geq 90$  mm Hg,和/或目前接受降压治疗。(3)糖尿病:空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L,或随机血糖 $\geq 11.0$  mmol/L,或餐后 2 h 血糖 $\geq 11.0$  mmol/L,或有口服降糖药或使用胰岛素史。(4)高脂血症:根据中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)<sup>[2]</sup>,正常水平为血清总胆固醇 $< 5.2$  mmol/L,甘油三酯 $< 1.7$  mmol/L,低密度脂蛋白(LDL)胆固醇 $< 3.4$  mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇 $> 1.0$  mmol/L,测定水平高于上述指标诊断为高脂血症。(5)高同型半胱氨酸血症:高同型半胱氨酸血症定义为血浆中同型半胱氨酸 $\geq 15$   $\mu$ mol/L。

### 1.3 生化检查

由北京大学首钢医院检验科专业人员使用自动分析仪(日立,日本东京,HITACHI-7170),所有患者取肘静脉血 4 mL,静置于生化真空管 30 min 后,2 500 r/min 离心 10 min,取血清分装,做好标记,置 4  $^{\circ}$ C 冰箱冻存用于统一检测。通过比色酶法测定血清总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、LDL 胆固醇、脂蛋白 a、载脂蛋白 A1 和载脂蛋白 B 的浓度。采用免疫散射比浊法检测患者的血清免疫指标白介素-6(IL-6),

以上检验均由医院检验科工作人员进行测定,严格按照说明书操作标准进行。

### 1.4 超声检查

由经验丰富的超声医师使用多普勒超声仪(GE Vingmed Ultrasound AS 和 EUB-7500,日本日立)检查。根据曼海姆标准<sup>[3]</sup>,斑块定义为局灶性结构至少侵犯动脉管腔 0.5 mm,或为周围内-中膜厚度的 50%,或从外膜到内膜腔界面测量厚度 $> 1.5$  mm。颈动脉探查范围:颈总动脉近端和远端、颈动脉分叉以及颈外动脉和颈内动脉。超声医师使用 7.0~12.0 MHz 的线性阵列探头纵向和横向扫描。下肢动脉探查:参与者在检查前应躺下并充分暴露下肢,探头频率为 7.5~12.0 MHz。测量范围包括股总动脉、股深动脉、股浅动脉、胫前动脉、胫后动脉和腓动脉。动脉狭窄程度采用 4 级量表进行分级:1 级,轻度狭窄 $< 50\%$ ;2 级,中度狭窄 50%~69%;3 级,重度狭窄 70%~99%;4 级,完全闭塞 100%。腹主动脉探查:要求参与者在检查前禁食 8 h,并仰卧在床上休息。超声检查者使用 2.0~5.0 MHz 多平面探头,将其放在剑突下侧面的中线(左右 1~2 cm),扫描腹主动脉。

### 1.5 动脉硬化检测

采用福田医疗公司血管功能检测仪(Va Sera VS-1500, Japan)检测心-踝血管指数(cardio-ankle vascular index, CAVI)。受试者保持平静呼吸,全身自然放松,测量过程中患者避免手臂移动,选用相应规格的感应器测试袖套。由有经验的专业人员操作,受试者平躺休息 3 min,放置心电电极于双手腕处,双肘部和双踝部缠绕血压袖带,胸骨旁右缘第 2 肋放心音麦克。测量仪根据公式自动计算出 CAVI 值。

### 1.6 统计分析

使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料描述为 $\bar{x} \pm s$ ,组间比较采用  $t$  检验。而偏态分布的计量资料则表示为中位数和四分位间距(25%、50%和 75%),脑梗死与无脑梗死组的组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料描述为例数( $n$ )和百分比(%),采用卡方检验进行组间比较。使用方差分析进行多组之间右侧 CAVI(R-CAVI)和左侧 CAVI(L-CAVI)水平的比较。所有  $P$  值均为双向,统计显著性定义为  $P < 0.05$ 。按照斑块部位分 4 组:无斑块组(0 组,  $n = 61$ );仅颈动脉粥样硬化斑块组(1 组,  $n = 74$ );非颈动脉粥样硬化斑块组(2 组,  $n = 19$ );颈动脉合并其他部位粥样硬化斑块组(3 组,  $n = 257$ )。按照斑块累及血管床数目分为 3 组:无斑块组( $n = 61$ )、1~2 个部位粥样硬化斑块组( $n = 98$ )和 3~5 个部位斑块组( $n = 252$ )。取 5 个部位动脉狭窄最大值并按照狭窄程度进行分组。由于

各组狭窄人数较少,笔者进一步按照严重程度合并分组:<50%狭窄组合并 50%~69%狭窄组为轻中度狭窄,共 21 例(5.1%);70%~99%狭窄组合并动脉闭塞组为重度狭窄,共 56 例(13.6%)。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

本研究共纳入 411 例研究对象,总体人群平均年

龄为(66.3±13.5)岁,男性占 52.9%。其中脑梗死患者 134 例(32.6%)。按照有无脑梗死进行分组,比较脑梗死组与无脑梗死组的一般临床资料,如表 1 所示,与无脑梗死组相比,脑梗死组的年龄、男性比例、吸烟、R-CAVI、L-CAVI 和血清 IL-6 水平更高,高血压、高脂血症和冠心病患病率均显著高于无脑梗死组(均为  $P < 0.05$ )(表 1)。

表 1 脑梗死组与无脑梗死组的一般基线资料

变量	总体人群( $n=411$ )	脑梗死组( $n=134$ )	无脑梗死组( $n=277$ )	$P$ 值
年龄(岁)( $\bar{x} \pm s$ )	66.3±13.5	70.4±13.3	64.3±13.2	<0.01
男性[ $n(\%)$ ]	221(52.9)	82(61.2)	137(49.5)	<0.05
吸烟[ $n(\%)$ ]	179(43.6)	74(55.6)	105(38.9)	<0.01
收缩压(mm Hg)( $\bar{x} \pm s$ )	138.7±21.8	138.9±22.6	138.6±21.5	>0.05
舒张压(mm Hg)( $\bar{x} \pm s$ )	82.6±11.6	82.1±10.6	82.9±12.1	>0.05
脉压(mm Hg)( $\bar{x} \pm s$ )	56.5±15.3	58.1±16.9	55.7±14.4	>0.05
疾病[ $n(\%)$ ]				
糖尿病	157(38.2)	41(41.1)	102(36.6)	>0.05
高血压	297(72.3)	109(81.4)	188(67.9)	<0.01
高脂血症	295(71.8)	107(80.0)	188(67.9)	<0.05
高同型半胱氨酸血症	55(13.4)	24(18.0)	31(11.2)	>0.05
冠心病	249(60.6)	93(69.7)	156(56.3)	<0.01
脂质[中位数(四分位数间距)]				
总胆固醇(mmol/L)	4.1(3.4~5.0)	3.9(3.2~4.6)	4.2(3.5~5.1)	<0.05
甘油三酯(mmol/L)	1.2(0.9~1.8)	1.3(0.9~1.8)	1.2(0.9~1.8)	>0.05
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.0(0.9~1.8)	1.0(0.8~1.2)	1.0(0.8~1.2)	>0.05
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.3(1.8~2.7)	2.1(1.6~2.7)	2.3(1.9~2.8)	<0.05
脂蛋白 a(mg/L)	118.7(52.9~253.3)	116.3(54.0~245.6)	119.0(50.3~265.9)	>0.05
载脂蛋白 A1(g/L)	1.2(1.1~1.3)	1.2(1.0~1.3)	1.2(1.1~1.3)	>0.05
载脂蛋白 B(g/L)	0.8(0.7~1.0)	0.8(0.6~1.0)	0.9(0.7~1.0)	<0.05
炎症指标[中位数(四分位数间距)]				
IL-6(pg/mL)	6.2(3.3~15.2)	8.7(4.6~24.4)	5.1(2.7~10.9)	<0.05
动脉僵硬度( $\bar{x} \pm s$ )				
R-CAVI	8.8±1.9	9.3±2.1	8.6±1.7	<0.05
L-CAVI	8.8±2.0	9.5±2.3	9.4±2.3	<0.05

在脑梗死组中,颈动脉、腹主动脉和下肢动脉粥样硬化斑块的检出率均显著高于无脑梗死组(左侧颈动脉:82.8% vs 63.9%, $\chi^2 = 15.444$ , $P < 0.01$ ;右侧颈动脉:85.8% vs 73.3%, $\chi^2 = 8.106$ , $P < 0.01$ ;腹主动脉:

41.0% vs 28.2%, $\chi^2 = 6.851$ , $P < 0.01$ ;左侧肢动脉:73.9% vs 52.7%, $\chi^2 = 16.816$ , $P < 0.01$ ;右侧肢动脉:70.9% vs 51.3%, $\chi^2 = 14.258$ , $P < 0.01$ )(表 2 和图 1)。

表 2 脑梗死组与无脑梗死组不同血管床的动脉粥样硬化斑块基线资料

变量	总体人群 ( $n=411$ )	脑梗死组 ( $n=134$ )	无脑梗死组 ( $n=277$ )	$P$ 值
	$n$ (%)	$n$ (%)	$n$ (%)	
左侧颈动脉粥样硬化斑块	288 (70.1)	111 (82.8)	177 (63.9)	<0.01
右侧颈动脉粥样硬化斑块	318 (77.4)	115 (85.8)	203 (73.3)	
腹主动脉粥样硬化斑块	133 (32.4)	55 (41.0)	78 (28.2)	
左下肢动脉粥样硬化斑块	245 (59.6)	99 (73.9)	146 (52.7)	
右下肢动脉粥样硬化斑块	237 (57.7)	95 (70.9)	142 (51.3)	
斑块部位				<0.01
无斑块 (0 组)	61 (14.8)	13 (9.7)	48 (17.3)	
仅颈动脉粥样硬化斑块 (1 组)	74 (18.0)	13 (9.7)	61 (22.0)	
非颈动脉粥样硬化斑块 (2 组)	19 (4.6)	3 (2.2)	16 (5.8)	
颈动脉合并其他粥样硬化斑块 (3 组)	257 (62.5)	105 (78.4)	152 (54.9)	
斑块累及血管床数目				<0.01
0	61 (14.8)	13 (9.7)	48 (17.3)	
1~2	98 (23.8)	17 (12.7)	81 (29.2)	
3~5	252 (61.3)	104 (77.6)	148 (53.4)	
全身动脉狭窄最大值				<0.01
0	334 (81.3)	93 (69.4)	241 (87.0)	
轻中度狭窄	21 (5.1)	11 (8.2)	10 (3.6)	
重度狭窄	56 (13.6)	30 (22.4)	26 (9.4)	

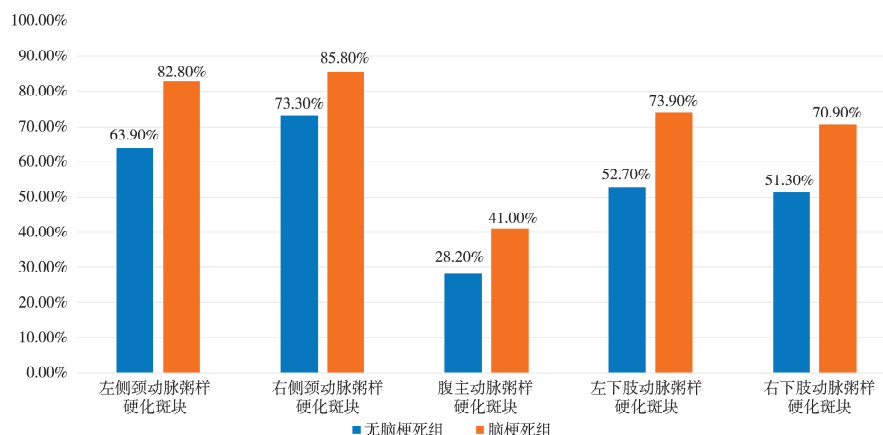


图 1 5 个部位动脉粥样硬化斑块检出率

## 2.2 脑梗死与全身动脉粥样硬化斑块累及血管床数目、累及部位和狭窄程度的卡方分析

结果显示,在脑梗死组,3~5 个血管床粥样硬化斑块检出率最高[3~5 个血管床:104 (77.6%) vs 无斑块:13 (9.7%),  $\chi^2 = 22.534$ ,  $P = 0.005$ ],颈动脉合并其他部位粥样硬化斑块检出率高于仅颈动脉粥样硬化斑块检出率[105 (78.4%) vs 13 (9.7%),  $\chi^2 = 21.563$ ,  $P < 0.01$ ]。卡方检验评估脑梗死与全身动脉狭窄程度的关系,结果提示,本研究任一期望频数均  $> 5$ , Cramer's  $V = 0.212$ ,  $\chi^2 = 18.386$ ,  $P < 0.01$ ,提示全身动脉狭窄程度与脑梗死之间存在弱相关性(表 2)。

## 2.3 逻辑回归分析全身动脉粥样硬化斑块累及血管床数目和斑块部位与脑梗死的关系

笔者进一步通过逻辑回归分析全身动脉粥样硬化斑块累及血管床数目和斑块部位与脑梗死的关系。结果提示,在未调整的模型中,3~5 个部位粥样硬化斑块组发生脑梗死风险是无斑块组的 2.595 倍,95%  $CI$  1.338~5.031,  $P < 0.01$ 。颈动脉合并其他部位粥样硬化斑块发生脑梗死风险是无斑块组的 2.551 倍,95%  $CI$  1.317~4.942,  $P < 0.01$ 。调整性别和年龄后,斑块累及血管床数目和斑块部位与脑梗死的关系不显著(表 3、图 2a 和图 2b)。

表 3 逻辑回归分析动脉粥样硬化斑块累及血管床数目与脑梗死的关系

变量	未经任何调整		模型 1 <sup>*</sup>	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
斑块累及血管床数目				
0	1.0		1.0	
1~2	0.775(0.346~1.734)	0.535	0.632(0.276~1.447)	0.278
3~5	2.595(1.338~5.031)	<0.01	1.489(0.698~3.175)	0.303
斑块部位				
无斑块(0 组)	1.0		1.0	
仅颈动脉粥样硬化斑块(1 组)	0.787(0.133~3.748)	0.583	0.621(0.257~1.499)	0.289
非颈动脉粥样硬化斑块(2 组)	0.692(0.175~2.744)	0.601	0.481(0.117~1.972)	0.309
颈动脉合并其他部位粥样硬化斑块(3 组)	2.551(1.317~4.942)	<0.01	1.441(0.683~3.042)	0.337

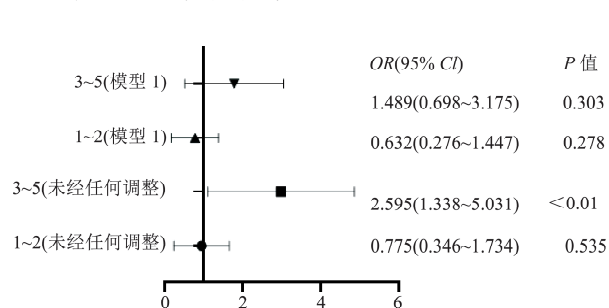
注:<sup>\*</sup>表示调整了年龄和性别。

图 2a 森林图显示斑块累及血管床数目与脑梗死的关系 (分类变量)

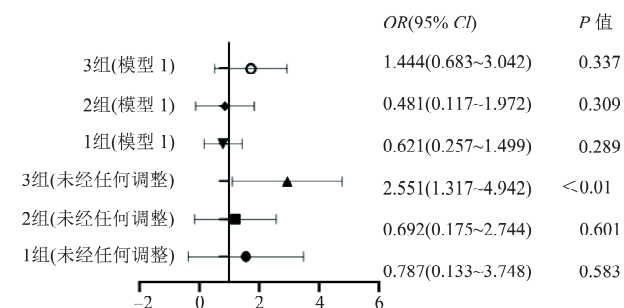


图 2b 森林图显示斑块部位与脑梗死的关系 (分类变量)

## 2.4 亚组分析

笔者按照是否吸烟和年龄为 65 岁作为临床分割点进行分组。结果显示,未调整任何危险因素,仅在年龄 $\leq 65$ 岁的人群和无吸烟史人群中发现斑块累及血管床数目与脑梗死发生风险的关系,在年龄 $\leq 65$ 岁和无吸烟史人群中,与无斑块组相比,3~5 个部位粥样硬化斑块组发生脑梗死的风险更高,OR(95% CI)分别为 2.400(1.062~5.422)( $P=0.035$ )和 2.296(1.013~5.205)( $P=0.047$ )。未调整任何危险因素,仅在无吸烟人群中发现斑块部位与脑梗死发生风险相关。颈动脉合并其他部位粥样硬化斑块发生脑梗死风险是无斑块组的 2.290 倍,95% CI 1.012~5.180, $P=0.047$ 。调整了性别和年龄后,斑块累及血管床数目和斑块部位与脑梗死的关系不显著(表 4 和图 3)。

## 3 讨论

本研究结果显示,脑梗死患者 3~5 个血管床部位粥样硬化斑块检出率和颈动脉斑块合并其他部位斑块检出率显著升高。在未调整的模型中,与无斑块组相比,3~5 个部位血管床粥样硬化斑块组和颈动脉合并其他部位粥样硬化斑块组发生脑梗死的风险更高,并且双侧 CAVI 和血清 IL-6 水平更高。调整了年龄和性别后,这种关系并不显著。按照年龄 65 岁作为临床分割点和有无吸烟史进行分组后,亚组

分析结果提示,在未调整模型中,仅在无吸烟史和年龄 $\leq 65$ 岁的人群中存在斑块累及血管床数目和斑块部位与脑梗死的关系。调整了年龄和性别后,这种关系并不显著。

颈动脉粥样硬化斑块的存在和数量与冠状动脉疾病和卒中的风险增加相关<sup>[4]</sup>。鹿特丹研究<sup>[5]</sup>显示,随着颈动脉斑块数量的增加,脑梗死的风险也随之增加,并且颈动脉斑块的存在增加了前循环的梗死风险。本研究发现,多血管床和多部位粥样硬化斑块的患者,脑梗死患病率更高。笔者发现此部分人群的年龄更大,男性比例和吸烟比例更高,并且传统危险因素患病率更高,包括糖尿病、高血压、高脂血症和高同型半胱氨酸血症(均为 $P<0.05$ )。脑梗死是全身性动脉粥样硬化疾病在脑部的表现,既往研究<sup>[1]</sup>显示,颅内动脉粥样硬化疾病常伴随有其他动脉粥样硬化病变,而颅内动脉粥样硬化的患病率随颅外颈动脉和冠状动脉病变的严重程度而增加。Nam 等<sup>[6]</sup>回顾分析了 922 例卒中患者,研究发现单纯主动脉斑块的存在是颅内动脉粥样硬化的独立预测因子,可能是晚期血管疾病的标志。既往研究<sup>[7]</sup>显示致死性卒中患者常合并冠状动脉粥样硬化,提示早期识别卒中患者冠状动脉疾病的重要性。REACH 研究<sup>[8]</sup>发现,随着患有冠状动脉、脑血管和外周动脉疾病的增加,心血管疾病死亡率、心

肌梗死或卒中发生率显著升高。下肢动脉不规则粥样硬化斑块以及溃疡斑块患者,未来发生严重心脑血管事件(包括不稳定型心绞痛、非致命性心肌梗死、血运重建或心血管事件死亡)的概率升高。这些研究提示随着全身动脉粥样硬化负担的增加,未来心脑血管事件发生率明显升高。本研究结果发现,与无斑块组相比,颈动脉合并其他部位粥样硬化斑块组发生脑梗死的风险增加,提示评估全身血管床动脉粥样硬化斑块的存在有助于识别罹患血管事件高风险的患者<sup>[1]</sup>。

笔者的亚组分析发现,在无吸烟史人群和年龄 $\leq 65$ 岁的人群中,此种关系仍然存在,而在吸烟人群和年龄 $> 65$ 岁者中并不显著,分析可能由于年龄和吸烟在发生心脑血管事件中起主导作用而掩盖了多血管和多部位斑块与脑梗死的关系。但亚组分析的结果同样提示,即使无年龄和吸烟的危险因素,患者被检出多血管和多部位斑块发生脑梗死的风险更高,因此临床上更应对此类患者给予重视,这对于早期预防心脑血管事件发生具有重要意义。

表 4 按照年龄和是否吸烟进行亚组分析动脉粥样硬化斑块累及血管床数目和斑块部位与脑梗死的关系

变量	未经任何调整		模型 1 <sup>*</sup>		未经任何调整		模型 1 <sup>*</sup>	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
斑块累及血管床数目								
年龄 $\leq 65$ 岁					无吸烟			
0	1.0		1.0		1.0		1.0	
1~2	0.689 (0.263~1.799)	0.446	0.694 (0.251~1.920)	0.481	0.700 (0.137~3.578)	0.668	0.383 (0.129~1.138)	0.084
3~5	2.400 (1.062~5.422)	0.035	2.005 (0.738~5.448)	0.173	2.296 (1.013~5.205)	0.047	0.946 (0.344~2.604)	0.915
年龄 $> 65$ 岁					吸烟			
0	1.0		1.0		1.0		1.0	
1~2	0.700 (0.137~3.578)	0.668	0.643 (0.121~3.403)	0.603	0.632 (0.276~1.447)	0.278	0.835 (0.201~3.467)	0.804
3~5	1.565 (0.378~6.474)	0.536	1.089 (0.251~4.729)	0.910	1.489 (0.698~3.175)	0.303	1.344 (0.356~5.068)	0.663
斑块部位								
年龄 $\leq 65$ 岁					无吸烟			
无斑块(0组)	1.0		1.0		1.0		1.0	
仅颈动脉粥样硬化斑块 (1组)	0.668 (0.233~1.918)	0.454	0.644 (0.212~1.957)	0.438	0.561 (0.183~1.721)	0.312	0.369 (0.114~1.189)	0.095
非颈动脉粥样硬化斑块 (2组)	1.260 (0.292~5.442)	0.757	1.170 (0.251~5.452)	0.841	0.343 (0.039~2.969)	0.332	0.165 (0.018~1.558)	0.116
颈动脉合并其他部位粥样硬化斑块(3组)	2.133 (0.949~4.797)	0.067	1.626 (0.625~4.228)	0.319	2.290 (1.012~5.180)	0.047	0.949 (0.353~2.553)	0.918
年龄 $> 65$ 岁					吸烟			
无斑块(0组)	1.0		1.0		1.0		1.0	
仅颈动脉粥样硬化斑块 (1组)	0.706 (0.133~3.748)	0.683	0.658 (0.119~3.623)	0.630	1.132 (0.267~4.797)	0.866	0.829 (0.185~3.712)	0.807
非颈动脉粥样硬化斑块 (2组)	—	—	—	—	1.375 (0.178~10.650)	0.760	1.074 (0.136~8.504)	0.946
颈动脉合并其他部位粥样硬化斑块(3组)	1.640 (0.397~6.787)	0.495	1.124 (0.258~4.891)	0.876	2.298 (0.696~7.582)	0.172	1.275 (0.340~4.773)	0.719

注: \* 表示模型 1 调整了年龄和性别。

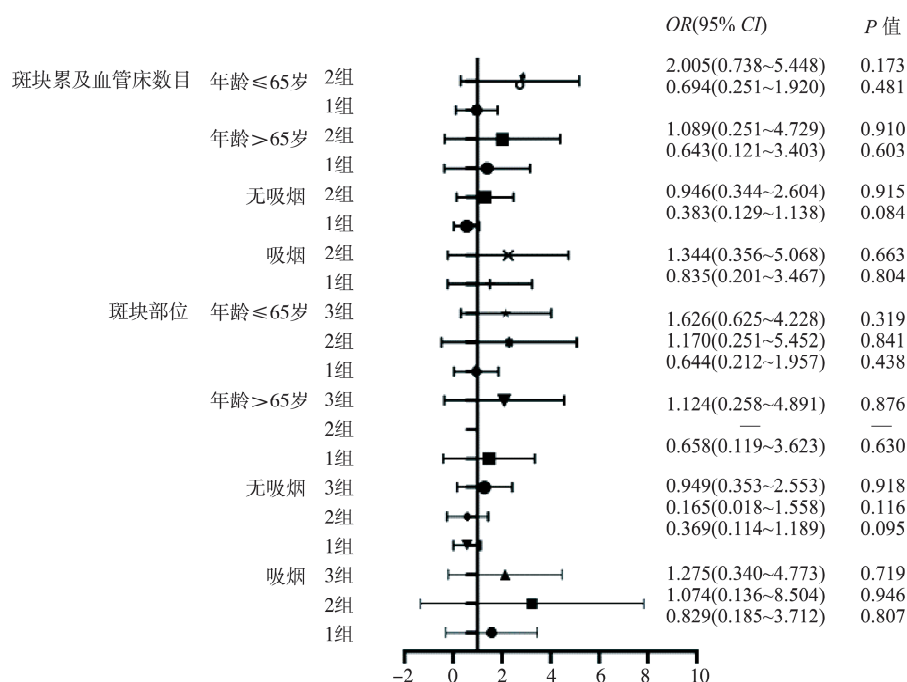


图3 森林图显示亚组分析斑块累及血管床数目和斑块部位与脑梗死的关系(分类变量)

动脉粥样硬化是卒中的发病机制,其中斑块不稳定导致的颈动脉斑块破裂是脑梗死的主要原因<sup>[9]</sup>,不稳定的颈动脉粥样硬化斑块可能存在斑块内出血和新生血管形成<sup>[10]</sup>。最近一项荟萃分析<sup>[11]</sup>结果显示,无论在有症状的颈动脉狭窄患者或无症状颈动脉狭窄患者,斑块内出血均增加未来同侧卒中风险。心血管健康研究<sup>[12]</sup>显示分叉处和颈内动脉粥样硬化斑块的危险性高于其他部位的斑块,而低回声的颈动脉粥样硬化斑块增加了缺血性卒中的风险。在笔者的研究中,由于技术的限制无法评估斑块内出血,仅能通过斑块回声粗略地评估斑块的稳定性,但并未发现斑块稳定性与脑梗死患病率的关系。笔者的研究观察到全身动脉狭窄程度与脑梗死存在弱相关性,笔者进一步比较了全身动脉有狭窄和无狭窄患者的一般资料,发现全身动脉有狭窄患者年龄偏大,虽然双侧 CAVI 和 IL-6 水平较全身动脉无狭窄患者升高,但差异不显著(R-CAVI:  $9.2 \pm 1.9$  vs  $8.7 \pm 1.7$ ,  $P=0.200$ ; L-CAVI:  $9.4 \pm 2.2$  vs  $8.8 \pm 1.9$ ,  $P=0.168$ )。

炎症是斑块不稳定的重要因素<sup>[13]</sup>。最新研究<sup>[14]</sup>发现,在卒中高危人群中,颈动脉斑块的检出率与内皮功能和炎症基因的变异有关。动脉粥样硬化早期伴随内皮细胞炎症改变,内皮细胞激活后,表达各种细胞因子,吸引单核细胞黏附于内皮并渗入动脉壁<sup>[15]</sup>。大量的 LDL 被修饰为氧化 LDL,并在血管内壁积聚,形成动脉粥样硬化斑块<sup>[16]</sup>。一项前瞻性研究<sup>[17]</sup>发现,冠心病患者的 IL-6 水平高于健康受试者,炎症水平随疾病的严重程度而升高,在斑块破裂的情况下,IL-6 水平

则显著升高。因此,IL-6 可能是预测动脉粥样硬化斑块易损性的潜在标志物<sup>[18]</sup>。本研究显示,脑梗死患者 IL-6 水平显著升高,并且随着斑块累及血管床数目的增加,IL-6 水平升高。

动脉硬化与斑块不稳定性相关<sup>[19-21]</sup>。动脉硬化水平升高,血管弹性功能降低,可能增加了斑块的不稳定性。动脉硬化可损害大中动脉的缓冲能力,导致内皮和平滑肌细胞的损伤,尤其是在大脑等高血流量的器官中<sup>[22]</sup>。而弥漫性钙化斑块的存在可能会引起动脉壁力学特性和切应力的变化,动脉壁反复的扩张和弹性回缩可引起斑块破裂和出血,诱发脑梗死的发生<sup>[19,23]</sup>。有研究<sup>[24]</sup>发现,大动脉硬化是冠心病和下肢动脉疾病的独立预测因素,年龄 < 61.7 岁的颈动脉斑块人群合并大动脉硬化,其冠心病或下肢动脉疾病的患病风险增加。笔者团队<sup>[25]</sup>研究发现,颈-股动脉搏波传导速度、颈-桡动脉搏波传导速度、踝臂指数和 CAVI 是冠心病和脑梗死的独立预测因子,其中 CAVI 是脑梗死较为稳健的预测指标,并且系统性动脉硬化与多部位动脉粥样硬化斑块独立相关,动脉硬化对于多部位斑块形成的早期识别和干预具有补充价值<sup>[26]</sup>。本研究中发现,3~5 个部位斑块组和颈动脉合并其他部位动脉斑块患者 CAVI 水平明显升高。这提示在临床诊治过程中,除了降脂稳定斑块外,还需关注动脉硬化这一治疗靶点,通过药物治疗将患者的动脉硬化水平降低,改善动脉弹性,进而稳定斑块,降低脑梗死的发生率,这也是笔者团队开展的北京京西人群的血管病变研究的系列研究结果之一<sup>[27]</sup>。

#### 4 局限

本研究具有一定的局限性。首先,本研究属于横断面研究,无法得出全身动脉粥样硬化和脑梗死的因果关系。其次,研究发现在脑梗死组中,13 例(9.8%)患者的全身动脉未检查出有斑块形成,回查病历均为多发小梗死灶。由于技术条件限制,笔者无法评估每一条动脉的斑块总长度和斑块成分,如是否富含脂质的坏死核心、出血和钙化等,因此笔者仅能粗略地通过斑块回声评估斑块的稳定性。最后,笔者未收集从脑梗死发作到出院的时间以及梗死部位的大小、位置和血管分布的信息,这可能会导致结果偏差。

#### 5 结论

本研究结果显示,脑梗死患者颈动脉斑块合并其他部位斑块检出率显著升高,且存在 3~5 个血管床部位粥样硬化斑块时,脑梗死的患病率更高。在未调整的模型中,与无斑块组相比,3~5 个部位血管床粥样硬化斑块组和颈动脉合并其他部位粥样硬化斑块组发生脑梗死的风险更高,并且双侧 CAVI 水平和血清 IL-6 水平更高。

#### 参考文献

- [1] Hoshino T, Sissani L, Labreuche J, et al. Prevalence of systemic atherosclerosis burdens and overlapping stroke etiologies and their associations with long-term vascular prognosis in stroke with intracranial atherosclerotic disease[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(2):203-211.
- [2] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中华健康管理学杂志*, 2017, 11(1):7-28.
- [3] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus(2004—2006—2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 34(4):290-296.
- [4] Franceschini N, Giambartolomei C, de Vries PS, et al. GWAS and colocalization analyses implicate carotid intima-media thickness and carotid plaque loci in cardiovascular outcomes[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):5141.
- [5] Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study[J]. *Circulation*, 2002, 105(24):2872-2877.
- [6] Nam HS, Han SW, Lee JY, et al. Association of aortic plaque with intracranial atherosclerosis in patients with stroke[J]. *Neurology*, 2006, 67(7):1184-1188.
- [7] Gongora-Rivera F, Labreuche J, Jaramillo A, et al. Autopsy prevalence of coronary atherosclerosis in patients with fatal stroke[J]. *Stroke*, 2007, 38(4):1203-1210.
- [8] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis[J]. *JAMA*, 2007, 297(11):1197-1206.
- [9] Zhao X, Hippe DS, Li R, et al. Prevalence and characteristics of carotid artery high-risk atherosclerotic plaques in Chinese patients with cerebrovascular symptoms: a Chinese Atherosclerosis Risk Evaluation II Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8):e005831.
- [10] Olejarczyk W, Łacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):3946.
- [11] Schindler A, Schinner R, Altaf N, et al. Prediction of stroke risk by detection of hemorrhage in carotid plaques: meta-analysis of individual patient data[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(2 pt 1):395-406.
- [12] Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, et al. Hypochoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. Cardiovascular Health Study[J]. *Radiology*, 1998, 208(3):649-654.
- [13] Kashiwazaki D, Yamamoto S, Akioka N, et al. Inflammation coupling between unstable carotid plaque and spleen—A <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(11):3212-3217.
- [14] Kelly PJ, Camps-Renom P, Giannotti N, et al. A risk score including carotid plaque inflammation and stenosis severity improves identification of recurrent stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(3):838-845.
- [15] Tabas I, García-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis[J]. *J Cell Biol*, 2015, 209(1):13-22.
- [16] Chistiakov DA, Melnichenko AA, Grechko AV, et al. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 104(2):114-124.
- [17] Held C, White HD, Stewart RAH, et al. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10):e005077.
- [18] Madan M, Bishayi B, Hoge M, et al. Atheroprotective role of interleukin-6 in diet- and/or pathogen-associated atherosclerosis using an ApoE heterozygote murine model[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(2):504-514.
- [19] Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification[J]. *J Intern Med*, 2017, 281(5):471-482.
- [20] Yang EY, Chambless L, Sharrett AR, et al. Carotid arterial wall characteristics are associated with incident ischemic stroke but not coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Stroke*, 2012, 43(1):103-108.
- [21] Yang J, Pan X, Zhang B, et al. Superficial and multiple calcifications and ulceration associate with intraplate hemorrhage in the carotid atherosclerotic plaque[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(12):4968-4977.
- [22] Ding J, Mitchell GF, Bots ML, et al. Carotid arterial stiffness and risk of incident cerebral microbleeds in older people: the Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(8):1889-1895.
- [23] Beausseier H, Masson I, Collin C, et al. Carotid plaque, arterial stiffness gradient, and remodeling in hypertension[J]. *Hypertension*, 2008, 52(4):729-736.
- [24] 刘欢, 王宏宇, 刘金波, 等. 颈动脉斑块患者大动脉功能与冠心病和下肢动脉疾病的关系[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2017, 49(6):1027-1033.
- [25] 刘欢, 何映东, 刘金波, 等. 血管健康指标对新发心脑血管事件的预测价值: 北京血管健康分级标准的初步验证[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2020, 52(3):514-520.
- [26] Liu H, Liu J, Huang W, et al. Association between multi-site atherosclerotic plaques and systemic arteriosclerosis: results from the BEST study (Beijing Vascular Disease Patients Evaluation Study)[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2020, 18(1):30.
- [27] Liu H, Xie W, Liu J, et al. Comparison of vascular-related diseases in their associations with carotid femoral pulse wave velocity: from the Beijing Vascular Disease Patients Evaluation Study (BEST Study)[J]. *Int J Clin Pract*, 2019, 73(11):e13400.

收稿日期:2021-01-02