

炎性指标与颈动脉狭窄的相关性研究进展

杨慧洁, 胡全忠*

青海大学研究生院, 青海省人民医院神经内科, 青海 西宁
Email: 923426325@qq.com, *huquanzhong@163.com

收稿日期: 2021年7月11日; 录用日期: 2021年8月6日; 发布日期: 2021年8月13日

摘要

脑卒中为临床上的常见病及多发病, 致残率和致死率均较高, 颈动脉狭窄是脑卒中的主要病因之一。随着动脉粥样硬化炎症机制的研究进展, 与炎症反应密切相关的指标在颈动脉斑块病理机制研究中愈发重要。针对颈动脉狭窄病变, 充分了解参与动脉粥样硬化发病机制的多种炎性指标对于疾病的研究至关重要。以下对常见炎性指标及其比值在颈动脉狭窄病变过程中的研究进展做一综述。

关键词

脑卒中, 颈动脉狭窄, 炎症反应, 炎性指标

Research Progress of Correlation between Inflammatory Markers and Carotid Artery Stenosis

Huijie Yang, Quanzhong Hu*

Graduate School of Qinghai University, Department of Neurology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai
Email: 923426325@qq.com, *huquanzhong@163.com

Received: Jul. 11th, 2021; accepted: Aug. 6th, 2021; published: Aug. 13th, 2021

Abstract

Cerebral apoplexy is a common and frequently occurring disease in clinical practice, with high morbidity and mortality. Carotid artery stenosis is one of the main causes of cerebral apoplexy.

*通讯作者。

With the development of atherosclerotic inflammatory mechanism, indicators closely related to inflammatory response are becoming more and more important in the study of the pathological mechanism of carotid plaque. For carotid artery stenosis, it is very important to fully understand the various inflammatory indicators involved in the pathogenesis of atherosclerosis. The following is a review of the research progress of common inflammatory indicators and their ratios in the process of carotid artery stenosis.

Keywords

Stroke, Carotid Stenosis, The Inflammatory Response, Inflammatory Biomarkers

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

颈动脉是脑的重要供血血管, 颈动脉狭窄是严重脑卒中和死亡的重要病因。脑卒中在目前我国主要疾病死亡构成比中占较高比例, 成为中国城乡居民的首位死因。而缺血性卒中约占脑卒中患者的 80%, 其中 25%~30% 的缺血性脑卒中与颈动脉狭窄有着不可分割的关系[1]。目前, 我国脑卒中患者有逐渐年轻化趋势, 40~64 岁的患者占近 60%, 且危险因素的控制率很低[2]。随着年龄增长, 血管不断老化, 导致黏附于血管内皮形成像“水垢”一样的赘生物(常说的动脉粥样斑块), 造成管腔堵塞, 导致颈动脉狭窄。本文针对炎性指标与颈动脉狭窄的相关性做一综述。

2. 血清 C 反应蛋白与颈动脉狭窄炎症反应的研究进展

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种典型的急性时相反应蛋白, 可以反映机体非特异性炎症。炎性反应可引起血管狭窄、动脉粥样硬化以及血栓和血管的闭塞。粥样硬化形成的炎性反应对于脑梗死具有重要作用[3]。CRP 已被证明可以损害内皮祖细胞, 损害纤溶, 增加单核细胞中的胶原降解, 激活补体系统, 并可能参与巨噬细胞摄取 LDL-C 并将其转化为泡沫细胞[4]。当机体受到感染或组织损伤时, 血清中 CRP 的水平会急剧上升, 被经常应用于临床炎症性疾病的预后评估。而缺血性脑卒中属于典型的炎症性疾病, 多项研究显示, 血清 CRP 水平过高与脑卒中预后恶化显著相关, 提示 CRP 有望成为预测卒中预后的有效指标[5] [6]。Winbeck 等人[7]研究证实 CRP 是内膜增厚的独立预测因子。CRP 水平正常且有脑血管疾病的患者比无脑血管事件史且 CRP 正常的患者显示更大的 IMT。Arthurs 等人[8]研究证实, 持续升高的 CRP 水平与颈动脉狭窄进展的倾向存在时间关系, 他们的研究结果表明血清 CRP 水平是疾病进展的一个标志, 可能对颈动脉疾病的管理和全球颈动脉风险评估有用。在一项 600 名缺血性卒中患者和 600 名匹配对照组的病例对照研究中, 在急性期和 3 个月的随访检查中, 所有缺血性亚型的血清 CRP 浓度均显著高于对照组(急性期 $P < 0.001$ 和随访时 $P < 0.05$) [9]。

3. 白蛋白与颈动脉狭窄炎症反应的研究进展

白蛋白(albumin, ALB)作为血清总蛋白的重要组分, 是经肝脏合成的血浆蛋白质, 具有维持血浆渗透压、体内营养供给、代谢物质转运等功能, 随着颈动脉粥样硬化程度的逐步增加, 白蛋白呈现下降趋势[10]。ALB 是决定血浆癌压的主要因素, 也是体内腔室间液体分布的主要调节器, 并具有抗氧化特性[11]。

有研究发现[12], 脑卒中患者 ALB 水平与其预后密切相关, 其水平越低, 神经功能损伤越严重。ALB 水平降低与血液粘度升高、内皮功能受损、血小板活化以及血小板衍生性颈动脉狭窄重要介质的合成增加有关[13]。Ronit [14]在研究中观察发现, 炎症与较低的血浆白蛋白有关, 血浆白蛋白降低与 CRP 升高相关。这些可能是联系血清 ALB 和颈动脉疾病严重程度的潜在机制。

4. C 反应蛋白/白蛋白比率(CAR)与颈动脉狭窄炎症反应的研究进展

C 反应蛋白(CRP)与白蛋白(ALB)比率(C-reactive protein to albumin ratio, CAR)被认为是一种近期的生物标志物, 它不仅与炎症有关, 而且还与非 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉疾病(CAD)的程度有关[15]。最近的研究报道了 CAR 对 ST 段抬高型心肌梗死或稳定型 CAD 患者的预后意义, 认为 CAR 提示动脉粥样硬化引起的较高的炎症[16]。在 Yildirim 等人[17]的回顾性研究中, 重症颈动脉狭窄患者的 CRP 水平与上述研究相似。这些发现提示炎症状态可能是严重颈动脉狭窄的决定因素之一, 与未发生严重颈动脉狭窄的患者相比, CAR 显著增高。在他们的研究中还发现 CAR 的升高与颈动脉狭窄的严重程度独立相关。另有研究发现[18], CRP、ALB 及 CAR 被广泛应用于炎症反应相关性疾病的预后评价, 并两者在研究中均呈良好的负相关关系。以上结果均表明, 血清 CRP、ALB 参与炎症反应的发生、发展及转归过程。另外, 国内外研究大多提示, 在炎症相关性疾病中血清 CRP、ALB 变化较为灵敏, 但预测该类疾病近远期预后或活动性的特异性欠佳, 如果将两者联合可能会对提高预测特异性有所帮助, 这一点值得思考与进一步研究。目前国内外有关 CAR 对于颈动脉狭窄程度的报道很少见, 相关研究非常少。

5. 中性粒细胞与颈动脉狭窄炎症反应的研究进展

中性粒细胞具有肾上腺素能受体, 交感神经末梢刺激中性粒细胞的数量和功能[10]。中性粒细胞可能通过炎症反应、蛋白水解和氧应激反应参与并加速动脉粥样硬化的发生[19]。Nasr 等人[20]发现, 在有症状的颈动脉狭窄患者中, 中性粒细胞计数和脑微栓塞之间存在相关性。Ionitaetal [21]也证实了斑块内的中性粒细胞数与易破裂动脉粥样硬化的组织病理学特征有关; 颈动脉粥样硬化病变的严重程度与基底中性粒细胞计数之间的相关性。长期升高的白细胞计数与缺血性卒中、心肌梗死或血管性死亡的长期风险增加有关[22]。一项动物实验证实, 中性粒细胞可能在动脉粥样硬化斑块的进展中发挥作用。在显微镜下观察动脉粥样硬化小鼠的斑块, 结果显示: 与动脉粥样硬化内皮细胞相互作用的白细胞主要是中性粒细胞[23]。

6. 淋巴细胞与颈动脉狭窄炎症反应的研究进展

淋巴细胞代表了体内的免疫反应, 数目减少往往提示体内的炎症反应。有研究表明, 淋巴细胞减少与动脉粥样硬化的发生呈反比, 其原因可能为在动脉粥样硬化发展的过程中, 单核细胞与淋巴细胞渗入到斑块中, 从而导致淋巴细胞减少[24]。也有可能为应激诱导的淋巴细胞再分配到淋巴器官以及淋巴细胞凋亡, 导致淋巴细胞减少, 从而促进斑块的发展[25]。另一方面, 淋巴细胞具有胆碱能受体, 淋巴细胞的数量和功能受到副交感神经末梢 NLR 的刺激, 能够反映交感神经和副交感神经末梢活动的平衡。因此, 自主神经系统的失衡可能参与了动脉粥样硬化的发生发展[26]。

7. 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与颈动脉狭窄炎症反应的研究进展

中性粒细胞对炎症反应起诱导激活作用, 淋巴细胞则发挥抗炎、内皮功能保护作用, 一旦中性粒细胞、淋巴细胞间平衡被打破, 则为炎症反应出现打开“大门”, 中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)越大提示炎症反应越严重[27]。NLR 作为一种近年来被发现的新型炎症标志物之一, 具有廉价和易检测等优点, 目前已被广泛用于心脑血管疾病诊断、预后评估等研究中[28]。

Corriere 等人[29]发现 NLR 是颈动脉粥样硬化斑块存在和数量的一个强有力的预测因子。Jiang 等人[30]的研究发现 NLR 是颅外颈动脉狭窄的独立因素。在 Köklü 等人[31]的研究中, NLR 与颈动脉内膜-中膜厚度、症状性颈动脉狭窄程度密切相关, NLR 在确定颈动脉狭窄 50%~70% 患者的卒中风险方面具有重要意义。由于 NLR 既能反映中性粒细胞计数又能反映淋巴细胞计数, 因此 NLR 是显示颈动脉斑块引起中度狭窄是否有症状的更可靠的标志物。Dai 等人[32]发现, 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是颈动脉支架置入术后无症状性狭窄支架内再狭窄的预测因子。Hyunetal 等人[33]研究了颈动脉内膜-中膜增厚与 NLR 的关系, 他们发现 NLR 和年龄与男性颈动脉内膜-中膜增厚有显著的正相关, 而与女性没有正相关。颈动脉狭窄、急性和亚急性卒中最近被证明可以由 NLR 预测, 因此这一生物标志物作为动脉粥样硬化进程的免疫传感器的作用更加突出。刘晓昀等人[34]检测小卒中患者入院时的 NLR 发现, NLR 与颅内大动脉粥样硬化相关。

8. 小结与展望

脑卒中已严重威胁人类健康, 由于血流物理学变化及血脂异常, 颈动脉处易形成粥样斑块, 造成管腔狭窄, 导致脑缺血发作。因此, 积极寻找防治颈动脉斑块的方法尤为重要。在颈动脉斑块炎症反应各个阶段, 本文论述的常见炎症指标均起着重要作用。促炎与抗炎指标之间的平衡是决定颈动脉斑块进展和稳定及狭窄的重要因素。C 反应蛋白和中性粒细胞可导致颈动脉斑块的加重甚至斑块的破裂出血进而导致脑卒中的发生。由体内细胞分泌的白蛋白和淋巴细胞与炎症引起的颈动脉粥样硬化性狭窄呈负相关的作用, 可延缓斑块的进程或促进已形成斑块的稳定。有研究发现 CAR 与颈动脉狭窄独立相关, 但仍需大量实验研究证实。因此, 关于炎症细胞抗炎机制的多方面研究及广大医务人员对炎症因子更深的认知是目前科学研究的主要方向。当然, 斑块的炎症反应过程中还有其他细胞因子的参与, 例如: 白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 6 (IL-6)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等, 目前它们在动脉斑块中的作用仍不十分清楚, 有待进一步研究。通过对常见炎症指标的多个方面的研究, 提高科研人员及医务人员新的认知, 从而提出临床上更多的减轻及稳定颈动脉斑块的新方法。相信, 随着研究的不断深入, 将形成更多的治疗方案, 为患者带来更好的治疗效果。

基金项目

青海省科学技术厅应用基础研究计划项目基金(2019-ZJ-7051)。

参考文献

- [1] 陈忠, 杨耀国. 颈动脉狭窄诊治指南[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(3): 169-175.
- [2] 王陇德, 王金环, 彭斌, 许予明. 《中国脑卒中防治报告 2016》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(4): 217-224.
- [3] 涂志兰, 黄东雅. 不同脑动脉的炎症因子表达和粥样硬化形成及其对脑卒中发病的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(3): 236-237.
- [4] Bisoendial, R.J., Boekholdt, S.M., Vergeer, M., Stroes, E.S.G. and Kastelein, J.J.P. (2010) C-Reactive Protein Is a Mediator of Cardiovascular Disease. *European Heart Journal*, **31**, 2087-2091. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq238>
- [5] Ryu, M., Tetsuro, A., Jun, H., Wakisaka, Y., Kuroda, J., Kuwashiro, T., et al. (2016) Plasma C-Reactive Protein and Clinical Outcomes after Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study. *PLoS ONE*, **11**, e156790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156790>
- [6] 张祥云, 代燕丽, 邓嘉茵, 陈嘉诚, 胡春林, 李红枝. 缺血性脑卒中炎症标志物的研究现状[J]. 医学综述, 2015(15): 2697-2699.
- [7] Winbeck, K., Kukla, C., Poppert, H., Klingelhöfer, J., Conrad, B. and Sander, D. (2002) Elevated C-Reactive Protein Is Associated with an Increased Intima to Media Thickness of the Common Carotid Artery. *Cerebrovascular Diseases*, **13**, 57-63. <https://doi.org/10.1159/000047747>

- [8] Arthurs, Z.M., Andersen, C., Starnes, B.W., Sohn, V.Y., Mullenix, P.S. and Perry, J. (2008) A Prospective Evaluation of C-Reactive Protein in the Progression of Carotid Artery Stenosis. *Journal of Vascular Surgery*, **47**, 744-751. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.11.066>
- [9] Ladenvall, C., Jood, K., Blomstrand, C., Nilsson, S., Jern, C. and Ladenvall, P. (2006) Serum C-Reactive Protein Concentration and Genotype in Relation to Ischemic Stroke Subtype. *Stroke*, **37**, 2018-2023. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000231872.86071.68>
- [10] 周乐燕. 血清总蛋白、白蛋白及纤维蛋白原水平与颈动脉粥样硬化程度的关系[J]. 吉林医学, 2019, 40(12): 2767-2768.
- [11] Fanali, G., di Masi, A., Trezza, V., Marino, M., Fasano, M. and Ascenzi, P. (2012) Human Serum Albumin: From Bench to Bedside. *Molecular Aspects of Medicine*, **33**, 209-290. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.12.002>
- [12] Makris, K., Koniari, K., Spanou, L., Gialouri, E., Evodia, E. and Lelekis, M. (2016) Prognostic Significance of Serum Albumin Level Changes in Acute Ischemic Stroke: The Role of Biological and Analytical Variation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **54**, 143-150. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2015-0281>
- [13] Roche, M., Rondeau, P., Singh, N.R., Tarnus, E. and Bourdon, E. (2008) The Antioxidant Properties of Serum Albumin. *FEBS Letters*, **582**, 1783-1787. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.057>
- [14] Ronit, A., Kirkegaard-Klitbo, D.M., Dohlmann, T.L., Lundgren, J., Sabin, C.A., Phillips, A.N., et al. (2020) Plasma Albumin and Incident Cardiovascular Disease: Results from the CGPS and an Updated Meta-Analysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **40**, 473-482. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313681>
- [15] Tufan, Ç., Metin, Ç., İbrahim, R., Süleyman, K., Yavuz, K., Mahmut, Y., et al. (2019) Prognostic Efficacy of C-Reactive Protein/Albumin Ratio in ST Elevation Myocardial Infarction. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, **53**, 83-90. <https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1590628>
- [16] Karabağ, Y., Çağdaş, M., Rencuzogullari, I., Karakoyun, S., Artaç, İ., İliş, D., et al. (2018) Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Coronary Artery Disease Severity in Patients with Stable Angina Pectoris. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **32**, Article ID: e22457. <https://doi.org/10.1002/jcla.22457>
- [17] Yildirim, T., Kiris, T., Avci, E., Yildirim, S.E.D., Argan, O., Safak, Ö., et al. (2020) Increased Serum CRP-Albumin Ratio Is Independently Associated with Severity of Carotid Artery Stenosis. *Angiology*, **71**, 740-746. <https://doi.org/10.1177%2F0003319720926761>
- [18] Soshi, I., Ichiro, H., Takuya, S., Abe, Y., Nakaya, Y. and Nakanishi, H. (2014) Serum Albumin Levels Correlate with Inflammation Rather than Nutrition Supply in Burns Patients: A Retrospective Study. *The Journal of Medical Investigation*, **61**, 361-368. <https://doi.org/10.2152/jmi.61.361>
- [19] Soehnlein, O. (2012) Multiple Roles for Neutrophils in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **110**, 875-888. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.257535>
- [20] Nasr, N., Ruidavets, J.B., Arnal, J.F., Sie, P. and Larrue, V. (2009) Association of Neutrophil Count with Microembolization in Patients with Symptomatic Carotid Artery Stenosis. *Atherosclerosis*, **207**, 519-523. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.003>
- [21] Ionita, M.G., van den Borne, P., Catanzariti, L.M., Moll, F.L., de Vries, J.-P.P.M., Pasterkamp, G., et al. (2010) High Neutrophil Numbers in Human Carotid Atherosclerotic Plaques Are Associated with Characteristics of Rupture-Prone Lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **30**, 1842-1848. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.209296>
- [22] Coller, B.S. (2005) Leukocytosis and Ischemic Vascular Disease Morbidity and Mortality: Is It Time to Intervene? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, 658-670. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000156877.94472.a5>
- [23] Eriksson, E.E., Xie, X., Werr, J., Thoren, P. and Lindbom, L. (2001) Direct Viewing of Atherosclerosis *In Vivo*: Plaque Invasion by Leukocytes Is Initiated by the Endothelial Selectins. *FASEB Journal*, **15**, 1149-1157. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0537com>
- [24] Buyukkaya, E., Karakaş, M.F., Karakaş, E., Akçay, A.B., Tanboga, I.H., et al. (2014) Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with the Presence and Severity of Metabolic Syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **20**, 159-163. <https://doi.org/10.1177%2F1076029612459675>
- [25] Balta, S., Celik, T., Mikhailidis, D.P., Ozturk, C., Demirkol, S., Aparci, M., et al. (2016) The Relation between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **22**, 405-411. <https://doi.org/10.1177%2F1076029615569568>
- [26] Manabu, K., Hidenori, K., Masafumi, K., Kanzaki, A., Kakutani-Hatayama, M., Okazaki, H., et al. (2015) Sleep, Cardiac Autonomic Function, and Carotid Atherosclerosis in Patients with Cardiovascular Risks: HSCAA Study. *Atherosclerosis*, **238**, 409-414. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.032>
- [27] 杨波, 徐建银, 杨利杰. 中性粒细胞-淋巴细胞比值及 D-二聚体与急性脑梗死颈动脉狭窄的关系[J]. 中国实用

- 神经疾病杂志, 2018, 21(5): 511-514.
- [28] 丁新苑, 童宣霞, 方传勤. 中性粒细胞/淋巴细胞比值预测卒中相关性肺炎[J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25(11): 979-983.
- [29] Corriere, T., Di Marca, S., Cataudella, E., Pulvirenti, A., Alaimo, S., Stancanelli, B., *et al.* (2018) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Strong Predictor of Atherosclerotic Carotid Plaques in Older Adults. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, **28**, 23-27. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.022>
- [30] Hong, J., Jun, Z., Jian, W., Wei, G., He, Y. and Gao, X. (2017) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Correlates with Severity of Extracranial Carotid Stenosis—A Study Using Digital Subtraction Angiography. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **26**, 1182-1190. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.01.002>
- [31] Erkan, K., Öner, Y.İ., Şakir, A., Bayar, N., Çağırıcı, G., Gencer, E.S., *et al.* (2016) Is Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Predictor of Stroke in Patients with Intermediate Carotid Artery Stenosis? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **25**, 578-584. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.031>
- [32] Dai, Z., Li, R., Zhao, N., Han, Y., Wang, M., Zhang, S., *et al.* (2019) Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Restenosis after Angioplasty and Stenting for Asymptomatic Carotid Stenosis. *Angiology*, **70**, 160-165. <https://doi.org/10.1177%2F0003319718784805>
- [33] Hyun, S.H., Kwon, S.W., Cho, S.Y., Park, S.U., Jung, W.S., Moon, S.K., *et al.* (2015) Can the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Appropriately Predict Carotid Artery Stenosis in Patients with Ischemic Stroke?—A Retrospective Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **24**, 2646-2651. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.024>
- [34] 刘晓昀, 胡挺, 段振晖, 汪玲, 孙瑞, 黄菲虹, 等. 入院时中性粒细胞/淋巴细胞比值鉴别小卒中患者的大动脉粥样硬化与小血管闭塞[J]. 国际脑血管病杂志, 2018, 26(1): 9-14.