

# 青年脑卒中风险预测因素相关研究

范中沿<sup>1</sup>, 刘宇鹏<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>承德医学院研究生学院, 河北 承德

<sup>2</sup>秦皇岛市第一医院急诊科, 河北 秦皇岛

收稿日期: 2023年10月11日; 录用日期: 2023年11月3日; 发布日期: 2023年11月10日

## 摘要

随着时代发展, 青年脑卒中的发病率逐年增加, 其复发风险, 预后情况, 身体残疾等对家庭生活造成较大影响。本综述收集关于青年脑卒中风险因素的相关研究成果。分析发现: 各种因素在青年脑卒中的发生发展过程中均起到重要作用, 可能参与到细胞的损伤、炎症反应、血液凝固、血栓形成等。

## 关键词

脑卒中, 青年, 危险因素

# Research on Predictive Factors of Stroke Risk in Young People

Zhongyan Fan<sup>1</sup>, Yupeng Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Chengde Medical College, Chengde Hebei

<sup>2</sup>Emergency Department of Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao Hebei

Received: Oct. 11<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 3<sup>rd</sup>, 2023; published: Nov. 10<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

With the development of the times, the incidence rate of stroke in young people has increased year by year, and its recurrence risk, prognosis, physical disability, etc. have a greater impact on family life. This review collects relevant research findings on risk factors for stroke in young people. Outcomes: Various factors play an important role in the occurrence and development of stroke in young people, which may be involved in cell damage, inflammatory reactions, blood coagulation, thrombosis, etc.

\*通讯作者。

## Keywords

### Stroke, Youth, Risk Factors

Copyright © 2023 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. 引言

青年脑卒中一般是指年龄在 18~45 岁发生的脑卒中, 这类患者通常有更长的预期寿命、更高的卒中复发风险, 再结合卒中带来的身体残疾及精神心理等问题, 给社会和家庭造成的影响更为严重。在过去的十余年里, 脑卒中患者为青年的发病率增长了约 40%左右[1]。亚洲青年人脑卒中的患病率最高, 可达 38%左右。

青年脑卒中的危险因素, 可能有细胞损伤, 炎症反应, 血栓形成等多种机制参与其中[2]。大量研究表明, 血清脂蛋白 a、同型半胱氨酸、单核细胞、血小板等因素在青年脑卒中的发生发展中, 扮演着至关重要的角色。这些因素与血管的平滑肌细胞增生、机体凝血与纤溶功能、脂质的代谢、血栓的形成有关。本综述旨在探讨常见风险预测因素与青年脑卒中的关系。

## 2. 脂蛋白相关磷脂酶 A2

脂蛋白相关磷脂酶 A2 作为一种新型的血管内皮炎症反应的独立标志物, 其机制为通过与体内的低密度脂蛋白相结合, 使血小板活化因子水解失活, 进而产生炎性介质, 对血管内皮细胞造成损伤, 最终形成动脉粥样硬化斑块, 引发脑卒中发生[3]。以往的研究中发现, 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与青年脑卒中患者入院时的严重程度呈独立相关[4] [5]。且脂蛋白相关磷脂酶 A2 与青年脑卒中短期预后、神经功能恶化、复发有关, 并对其有预测价值。有研究发现, 脂蛋白相关磷脂酶 A2 的水平或活性升高会增加卒中风险[6]。一些研究者通过对青年患者的随访发现, 脑梗死预后良好组血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平低于预后不良组。这些研究表明, 脂蛋白相关磷脂酶 A2 是青年脑卒中的高危因素。

## 3. 同型半胱氨酸

近年来, 相关研究表明, 同型半胱氨酸参与青年脑卒中发生发展, 而高同型半胱氨酸是青年脑卒中的独立危险因素[7]。同型半胱氨酸的升高, 引起体内氧化应激反应, 导致血管内皮细胞受损, 平滑肌细胞增生, 内皮素分泌增加, 致使血液出现凝固, 导致血液纤溶系统出现紊乱, 导致血栓的形成, 进而导致血管动脉硬化, 致使管腔狭窄, 最终引发青年脑卒中的发生[8]。有关研究表明, 高同型半胱氨酸促进颈动脉粥样硬化, 与青年脑卒中密切相关。另有研究指出性别差异和雌激素的高低与脑卒中有关, 青年脑卒中患者中, 女性同型半胱氨酸测定水平及阳性率均显著低于男性[9]。因此不难发现, 在青年脑卒中的发生发展中, 同型半胱氨酸发挥着重要作用。通过监测青年患者的同型半胱氨酸水平来预防青年脑卒中的发生具有一定意义。

## 4. 脂蛋白 a

有研究认为, 脂蛋白 a 可与体内清道夫受体相结合, 并且通过血管内皮细胞吞饮作用而进入细胞内膜下, 刺激平滑肌细胞增殖, 并分化成为巨噬细胞, 从而形成泡沫细胞, 引起结缔组织增生, 最终导致

动脉粥样硬化[10]。另一种观点认为, 脂蛋白 a 通过干扰体内的血液纤溶系统, 竞争性抑制纤溶酶原与它的激活物相结合, 促进纤溶酶原激活物抑制剂的表达, 从而抑制纤溶酶原的活性, 降低纤维蛋白的溶解作用, 导致血栓的形成[10]。在有关研究中发现, 与正常对照组相比, 青年缺血性脑卒中患者的血清脂蛋白 a 水平明显升高, 高密度脂蛋白明显降低。而与老年缺血性脑卒中者相比较, 青年缺血性卒中者的高密度脂蛋白与脂蛋白 a 水平均明显降低[11]。有研究证表明血清脂蛋白 a 水平的增高是青年人脑卒中, 特别是 34-45 岁青年人缺血性脑卒中重要的危险因素, 并建议将其作为临床诊断脑卒中的重要辅助指标[12]。血清脂蛋白 a 水平升高是青年缺血性卒中的危险因素, 特别在患者出现大动脉粥样硬化时, 发挥重要致病作用, 往往与病情严重程度呈正相关[2]。有研究表明, 近年来, 青年缺血性卒中的患病率和发病率逐渐上升, 而与老年患者相比, 青年患者病因更为复杂。关于脂蛋白 a 是否为青年缺血性脑卒中的独立危险因素, 目前具有较大争议[13]。因此通过以往的研究不难发现, 血清脂蛋白 a 水平升高可能是心脑血管疾病的危险因素, 但脂蛋白 a 作为青年脑卒中的独立危险因素尚存在差异。需要研究来进行辩证证明。

## 5. C 反应蛋白

C 反应蛋白是人体内敏感的炎性标志物, 参与缺血性脑卒中的发生发展。当机体出现急性炎症反应, 炎性因子介导 C 反应蛋白, 从而迅速增加, 是动脉发生粥样硬化和血栓形成的标志物[14]。相关研究表明, C 反应蛋白可能参与到青年缺血性脑卒中的首发与复发过程中[15] [16]。相关研究通过长期的随访, 发现 C 反应蛋白水平与缺血性卒中急性期及 3 个月随访不良预后相关[17]。而很多研究也表明, C 反应蛋白的升高与缺血性卒中不良预后及死亡相关[18] [19]。而关于 C 反应蛋白与青年脑卒中在一起的研究较少, 作为预后不良的独立因素尚不明确。在临床中, C 反应蛋白往往受到多方面多因素的影响, 至少不推荐作为单一指标对青年脑卒中的预后进行评价。需要进一步研究 C 反应蛋白与青年脑卒中之间的关系。

## 6. 白细胞介素 18 与热休克蛋白 65、和肽素

在脑卒中的发生发展中, 血管内粥样斑块破裂及血栓的形成, 炎性细胞发挥着重要作用。体内多种的炎症因子被白细胞介素 18 激活, 从而参与到机体的免疫调节中[20]。白细胞介素 18 通过诱导白细胞介素 1 $\alpha$ 、白细胞介素 8 的表达, 刺激细胞间质与单核细胞产生肿瘤坏死因子 C、一氧化氮合酶、集落刺激因子等促进炎症反应发生[21]。相关研究发现, 白细胞介素 18 能通过影响淋巴细胞分化和功能变化从而上调热休克蛋白 65 的表达, 参与机体免疫应答、肿瘤形成等病理生理过程因而白细胞介素 18 与热休克蛋白 65 表达具有一定相关性[20]。目前已经发现热休克蛋白 65 表达与进展性脑卒中有关[21]。另有研究发现, 和肽素是垂体后叶分泌的糖肽, 在心脑血管疾病的病情监测中具有一定作用, 与脑梗死、脑出血等脑血管疾病预后有关[22]。研究发现, NIHSS 评分、白细胞介素 18、热休克蛋白 65、和肽素的偏高及合并高血压病、高尿酸血症、高血脂血症、糖尿病、吸烟是影响患者预后不良的危险因素[20]。因此发现更多的青年脑卒中相关危险因素, 能够更好的预防和治疗青年脑卒中。

## 7. 尿酸

尿酸是人体内的核酸嘌呤代谢物质, 大多数被肾脏所代谢, 而体内游离的尿酸盐可通过肾小球进行过滤, 人体内的尿酸是否处于平衡状态, 是机体一系列生理病理变化的体现[23]。研究发现, 动脉粥样硬化与脑卒中密切相关, 在动脉粥样硬化过程中脂质发生沉淀时, 高尿酸在此时发挥重要的作用, 而血尿酸水平的升高则可能导致脑卒中发生率及病死率的增加[24]。有研究发现, 尿酸水平与颈动脉内膜厚度之

间具有相关性, 随着内膜厚度的增加, 尿酸水平明显升高[25]。高尿酸作为青年脑卒中的危险因素, 需要进一步探索尿酸与其他危险因素之间的关系, 对青年脑卒中的诊断与预后更有帮助。

## 8. D-二聚体、血小板/淋巴细胞比值

D-二聚体作为一种纤维蛋白降解产物, 其广泛存在于被纤维蛋白溶解后的血液中[26]。有关研究表明, D-二聚体水平与脑卒中的预后具有相关性[27]。相关研究表明, D-二聚体的水平反映了血栓栓塞活性[28]。此外 D-二聚体还具有诸多优点, 如可被体外激活、耐受性高、半衰期较长等, 因其在健康人的血脑屏障中很少升高, 从而被广泛应用于脑卒中的实验室检查中[26]。

炎症反应和血液凝固是缺血性脑卒中发生发展的主要过程。而血小板与淋巴细胞作为炎细胞的重要组成部分, 发病后, 迅速进入缺血的大脑组织, 通过产生炎症介质引起脑损伤加重, 当炎症介质被阻止或消耗时, 缺血性脑损伤后梗死面积减小[26]。研究发现, 血小板/淋巴细胞比值被认为是一种脑卒中预后预测的潜在标志物[29]。近些年的临床试验表明, 血小板/淋巴细胞比值越高, 对动脉粥样硬化和心血管疾病的预后、严重程度和死亡率越相关。因此 D-二聚体、血小板/淋巴细胞比值, 作为青年脑卒中的相关标志物, 是否有其他相关性, 需要进一步研究。

## 9. 吸烟与其他

通过以往的研究不难发现, 吸烟与青年脑卒中之间的机制可能是: 烟草中的某些有害物质, 通过损伤血管内皮细胞的功能, 引起体内发生炎症反应, 致使炎症因子增加、血小板聚集, 使血液呈现高凝状态, 进而形成动脉粥样硬化, 最终导致青年脑卒中的发生[30]。一些研究表明, 吸烟显著增加缺血性卒中的发生风险, 且吸烟与缺血性卒中存在强烈的剂量反应关系[31]。既往研究已经证实吸烟是脑卒中的独立危险因素, 吸烟与早发型卒中存在显著相关性[32]。研究发现, 中国人卒中的发生风险随着吸烟持续时间增加而升高[33]。一项孟德尔随机研究结果显示开始吸烟的遗传易感性与任何缺血性卒中、大动脉粥样硬化性和小血管闭塞性卒中呈正相关[34]。其他因素, 如高 BMI、饮酒史、高血压、糖尿病等参与青年脑卒中的发生发展, 是青年脑卒中的高危因素。因此我们应该大力倡导青年人减少吸烟饮酒, 积极锻炼身体, 规律作息时间, 合理健康饮食, 积极控制血压等一系列行为, 让青年更健康, 远离脑卒中风险。

## 10. 结论

综上所述, 多种因素在青年脑卒中的发生发展过程中起到重要作用, 可能参与到细胞的损伤、炎症反应、血液凝固、血栓形成等。需要重视这些因素的变化, 及早预防干预青年卒中的发生。还要通过大量的循证学研究, 找到特异性更强、敏感度更高、科学性更强的指标, 为青年脑卒中的治疗和预后提供更多的帮助。

## 参考文献

- [1] 贾娇坤, 刘艳芳, 郭加欢, 等. 白细胞计数、中性粒细胞绝对值及相对值与青年卒中患者预后的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(8): 676-680.
- [2] 罗文平, 李小明, 骆嵩, 等. 血清脂蛋白(a)水平与青年缺血性卒中 CISS 分型及严重程度的关系[J]. 中华全科医学, 2021, 19(7): 1091-1094, 1102.
- [3] 张亚玲, 张顺清, 张芯蕾. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与青年缺血性脑卒中关系的临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(6): 505-510.
- [4] Zhou, F., Liu, Y., Shi, H., et al. (2018) Relation between Lipoprotein-Associated Phospholipase A<sub>2</sub> Mass and Incident Ischemic Stroke Severity. *Neurological Sciences*, 39, 1591-1596. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3474-3>
- [5] Li, X., Xu, L. and Xu, Z. (2021) The Diagnostic and Prognostic Performance of Lp-PLA2 in Acute Ischemic Stroke.

- Medicina Clinica*, **156**, 437-443. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.11.034>
- [6] Hu, G., Liu, D., Tong, H., *et al.* (2019) Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity and Mass as Independent Risk Factor of Stroke: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 8642784. <https://doi.org/10.1155/2019/8642784>
- [7] 陈哲周, 李美岩. 血清同型半胱氨酸和脂蛋白(a)与中青年缺血性脑卒中患者的相关研究[J]. 中国民康医学, 2016, 28(18): 11-13. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-0369.2016.18.005>
- [8] 黄振华, 张叶文, 黄惠琴, 等. 同型半胱氨酸与中青年缺血性脑卒中的关系[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(4): 17-19. <https://doi.org/10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.04.007>
- [9] 刘娟, 郑小军, 李会仓, 等. 同型半胱氨酸与青年脑梗死的关系研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015(23): 110-111.
- [10] 匡俊鑫, 阿力木·吾甫尔, 韩登峰. 血浆脂蛋白 a 浓度与新疆地区青年发生急性缺血性脑卒中的关联性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(11): 964-970.
- [11] 刘竞丽, 李劲频, 董为伟. 青年缺血性脑卒中与血脂、脂蛋白关系的研究[J]. 广西医科大学学报, 2003, 20(2): 231-232.
- [12] 陈宗羨, 田跃雷, 李冬梅. 青年脑卒中患者血清脂蛋白( $\alpha$ )与氧化低密度脂蛋白含量相关性分析[J]. 河北北方学院学报(医学版), 2006, 23(5): 24-25.
- [13] 常宇涛. 血清脂蛋白(a)与青年缺血性卒中关系的初步研究[J]. 航空航天医学杂志, 2015, 26(11): 1336-1338.
- [14] Bassuk, S.S., Rifai, N. and Ridker, P.M. (2004) High-Sensitivity C-Reactive Protein: Clinical Importance. *Current Problems in Cardiology*, **29**, 439-493. [https://doi.org/10.1016/S0146-2806\(04\)00074-X](https://doi.org/10.1016/S0146-2806(04)00074-X)
- [15] Rost, N.S., Wolf, P.A., Kase, C.S., *et al.* (2001) Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: The Framingham Study. *Stroke*, **32**, 2575-2579. <https://doi.org/10.1161/hs1101.098151>
- [16] Di Napoli, M., Papa, F. and Bocola, V. (2001) Prognostic Influence of Increased C-Reactive Protein and Fibrinogen Levels in Ischemic Stroke. *Stroke*, **32**, 133-138. <https://doi.org/10.1161/01.STR.32.1.133>
- [17] Ladenvall, C., Jood, K., Blomstrand, C., *et al.* (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>
- [18] Muir, K.W., Weir, C.J., Alwan, W., *et al.* (1999) C-Reactive Protein and Outcome after Ischemic Stroke. *Stroke*, **30**, 981-985. <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.5.981>
- [19] 贾娇坤, 刘艳芳, 郭加欢, 等. 超敏 C 反应蛋白和随机血糖与青年卒中患者预后的关系研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(29): 3627-3634.
- [20] 周丽坤, 马金珠, 张蕾, 等. 白细胞介素 18、热休克蛋白 65 和和肽素与中青年缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21(5): 465-468.
- [21] 梁春波, 李江, 黄带发. 老年男性缺血性脑卒中后睡眠障碍相关危险因素分析[J]. 创伤与急危重病医学, 2017, 7(5): 349.
- [22] Huang, Y.S., Koo, M., Chen, J.C., *et al.* (2017) The Association between Tinnitus and the Risk of Ischemic Cerebrovascular Disease in Young and Middleaged Patients: A Secondary Case-Control Analysis of a Nationwide, Population-Based Health Claims Database. *PLOS ONE*, **12**, e0187474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187474>
- [23] 王雯, 窦荣花, 黄静, 等. 尿酸、单核细胞趋化蛋白-1 及胱抑素 C 检测与青年脑卒中患者颅内动脉狭窄的关系研究[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(1): 23-26.
- [24] 汪文兵, 陈后勤, 徐钧, 等. 血清 AQP4、GFAP 联合检测对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血性转化的预测价值[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(5): 102-105.
- [25] 张楠, 郇铮铮, 潘思培, 等. 尿酸、MMP-3 水平与银杏达莫注射液治疗大动脉粥样硬化型缺血性脑卒中疗效的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(9): 7-12.
- [26] 王丽之, 胡灵芝, 吕美艳, 等. 血浆 D-二聚体及血小板/淋巴细胞比值对急性缺血性脑卒中青年患者预后的预测作用[J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(1): 11-14.
- [27] Yuan, W. and Shi, Z.H. (2014) The Relationship between Plasma D-Dimer Levels and Outcome of Chinese Acute Ischemic Stroke Patients in Different Stroke Subtypes. *Journal of Neural Transmission volume*, **121**, 409-413. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1113-y>
- [28] Decker, C.G., Levine, A.J., Maynard, H.D., *et al.* (2016) Fibroblast Growth Factor 2 Dimer with Superagonist *in Vitro* Activity Improves Granulation Tissue Formation during Wound Healing. *Biomaterials*, **81**, 157-168.

<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.12.003>

- [29] Altintas, O., Altintas, M.O., Tasal, A., *et al.* (2016) The Relationship of Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Clinical Outcome and Final Infarct Core in Acute Ischemic Stroke Patients Who Have Undergone Endovascular Therapy. *Neurological Research*, **38**, 759-765. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1215030>
- [30] 贾伟丽, 张玉梅, 贾茜. 开始吸烟年龄与青年卒中的相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(6): 489-492.
- [31] Bhat, V.M., Cole, J.W., Sorkin, J.D., *et al.* (2008) Dose-Response Relationship between Cigarette Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Women. *Stroke*, **39**, 2439-2443. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.510073>
- [32] Markidan, J., Cole, J.W., Cronin, C.A., *et al.* (2018) Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men. *Stroke*, **49**, 1276-1278. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018859>
- [33] Gan, Y., Wu, J., Li, L., *et al.* (2018) Association of Smoking with Risk of Stroke in Middle-Aged and Older Chinese: Evidence from the China National Stroke Prevention Project. *Medicine*, **97**, e13260. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013260>
- [34] Larsson, S.C., Burgess, S. and Michaelsson, K. (2019) Smoking and Stroke: A Mendelian Randomization Study. *Annals of Neurology*, **86**, 468-471. <https://doi.org/10.1002/ana.25534>