

多种危险因素对老年脑卒中的协同作用

纪海涛¹, 赵颖馨^{1*}, 于锡巧¹, 张丛丛², 刘振东¹

¹山东第一医科大学基础医学院, 山东 济南

²济南市章丘区口腔医院, 山东 济南

收稿日期: 2022年5月21日; 录用日期: 2022年6月11日; 发布日期: 2022年6月23日

摘要

目的: 研究多种危险因素对脑卒中的作用及它们之间的协同作用。方法: 从医院健康体检者中, 选择3401名参与者, 经过筛查最终选择了2794名参与者。将他们分为患病组(病例组), 和未患病组(空白对照组), 分组的依据为是否患有脑卒中疾病, 两个组分别进行了相同的调查问卷, 以正常Hcy和正常血糖, 无颈动脉杂音和脉率正常为对照, 对指标进行哑变量设置。结果: 与未患病组相比, 患病组的HHcy、颈动脉杂音, 高血糖和脉率不齐的患病率都高, 两者在统计学上有差异($p < 0.05$)。通过Logistic回归分析, 对数据进行单、多因素(控制性别, 年龄, 血压, 饮酒, 锻炼, 心脏杂音等)的回归分析, 计算OR值, 虽经调整后的OR略下降, 但最后所得OR值都大于1。同时患有HHcy和高血糖, 患有颈动脉杂音和脉率不齐的人与对照相比OR值分别为2.20和3.62, 经因素控制分析后, OR值为1.80和3.08。结论: 同型半胱氨酸、颈动脉杂音、血糖与脉率不齐均为脑卒中的危险因素, 同时它们存在协同作用。

关键词

脑卒中, 血糖, 同型半胱氨酸, 脉率不齐, 颈动脉杂音

Synergistic Effect of Multiple Risk Factors on Senile Stroke

Haitao Ji¹, Yingxin Zhao^{1*}, Xiqiao Yu¹, Congcong Zhang², Zhendong Liu¹

¹School of Basic Medicine, Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Jinan Zhangqiu Stomatological Hospital, Jinan Shandong

Received: May 21st, 2022; accepted: Jun. 11th, 2022; published: Jun. 23rd, 2022

Abstract

Objective: To study the effects of multiple risk factors on stroke and their synergistic effects. Me-

*通讯作者。

文章引用: 纪海涛, 赵颖馨, 于锡巧, 张丛丛, 刘振东. 多种危险因素对老年脑卒中的协同作用[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5660-5666. DOI: 10.12677/acm.2022.126818

thods: 3401 participants were selected from the hospital physical examination, and 2794 participants were finally selected after screening. They were divided into the diseased group (case group) and the non-diseased group (blank control group). The grouping was based on whether they had stroke disease. The two groups conducted the same questionnaire. The indicators were set with dummy variables with normal Hcy and normal blood glucose, no carotid murmur and normal pulse rate as the control. Results: Compared with the control group, the incidence of HHcy, carotid murmur, hyperglycemia and uneven pulse rate in the case group were higher, which were statistically different ($p < 0.05$). Through Logistic regression analysis, the data were analyzed by single and multi factor regression analysis (controlling gender, age, blood pressure, drinking, exercise, heart murmur, etc.), and the OR value was calculated. Although the adjusted OR decreased slightly, the final OR value was greater than 1. The OR values of patients with HHcy and hyperglycemia, carotid murmur and uneven pulse rate were 2.20 and 3.62 respectively compared with the control group. After control analysis, the OR values were 1.80 and 3.08. Conclusion: Homocysteine, carotid murmur, blood glucose and pulse rate irregularity are the risk factors of stroke, and they have synergistic effects.

Keywords

Stroke, Blood Glucose, Hcy, Uneven Pulse Rate, Carotid Bruit

Copyright © 2022 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

脑卒中是最常见的脑血管疾病之一[1], 其特点是发病率较高, 并且其预后较差, 危及患者的健康和生命, 同时也是导致残疾的主要原因[2]。除了高血压、饮酒和吸烟等传统风险因素外, 有研究发现同型半胱氨酸(Hcy)也是心脑血管疾病的独立风险因素[3]。Hcy 是一种含硫氨基酸, 来源于蛋氨酸代谢, 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢的重要中间产物[4]。已有研究表明, 高同型半胱氨酸血症(HHcy)是阿尔茨海默病、血管性痴呆、认知障碍和中风等中枢神经系统疾病的独立危险因素[5]。现有研究结果表明, 高血糖是脑卒中的传统危险因素, 无论是 1 型还是 2 型糖尿病患者, 都与脑卒中的发病率有着相关性[6] [7]。其次, 心脏和血管等血液运输也会对颅内造成影响[8], 本次研究的目的是探究多种危险因素对脑卒中的协同作用, 为脑卒中的预防和诊断提供指导。

2. 资料与方法

2.1. 基线人群

选择了在我院进行健康体检者, 共计 3401 例。在筛选参与对象时, 排除满足下列任意一项要求的患者: 1) 先天性心脏病; 2) 严重的肝肾功能不全; 3) 各种急、慢性感染疾病; 4) 全身其他系统疾病; 5) 意识不清醒或有智力障碍; 6) 年龄未到规定的老年年龄限度。同时, 通过统计描述和相关知识, 对极端值和缺失数据进行删除, 血同半胱氨酸血症正常范围为 $5\sim 15 \mu\text{mol/L}$, 血糖正常范围为 $3.6\sim 6.1 \text{ mmol/L}$, 对数据进行处理时, 将 Hcy 大于 80, 空腹血糖大于 50 的视为极端值, 最终有 2794 名参与者纳入本次研究中。以是否患有脑卒中为依据, 将人群分为两组, 患病组(病例组) 361 例, 男性 211 例(58.4%), 女性 150 例(41.6%), 年龄(65.34 ± 9.76)岁; 未患病组(对照组) 2433 例, 男性 964 例(39.6%), 女性 1469 例(60.4%),

年龄(62.16 ± 10.79)岁。

2.2. 问卷调查

依据本次数据调查的目的，设计相应的研究问卷，对调查人员进行专门的培训后，对参与者进行调查和提问，问卷的详细内容主要包括人群基线特征，如性别，年龄，是否吸烟，是否饮酒，体育锻炼，心脏杂音，颈动脉杂音，脉率不齐，心律不齐，是否患有脑卒中，血同型半胱氨酸值，血糖值。根据世界卫生组织的规定一生中连续或累计吸烟 6 个月或以上者为吸烟：每周饮酒频率 ≥ 2 次并持续 6 个月或以上为饮酒：每周锻炼次数 ≥ 3 次，每次时间 ≥ 20 分钟，持续时长达到半年或半年以上的情况定义为体育锻炼。本问卷主要进行了基础信息及相关疾病的调查，在记录测量前多次询问，因目标对象人群为中老年人，用词简单明了含义准确。排列要有一定的逻辑次序，问卷形式为开放式和封闭式相结合。KMO 和巴特利特值在 0.7 左右。

2.3. 体格检查

2.3.1. 基础体征

对参与研究的调查人员进行专门的培训，对参与者进行身高，体重等基本信息的测量，并根据公式 Kg/m^2 计算出身体质量指数 BMI。同时对参与者进行两次左右两侧的收缩压和舒张压的测定，以减少测量误差。对参与者进行是否有颈动脉杂音和心脏杂音的检测，同时，记录心率与脉率，检查心律不齐和脉率不齐的情况。

2.3.2. 指标检验

对参与者的血同型半胱氨酸，和血糖进行测量。当血同型半胱氨酸 $> 15 \mu\text{mol/L}$ ，血糖 $> 6.1 \text{ mmol}$ 时定义为高血同型半胱氨酸和高血糖。

2.4. 统计学方法

对数据进行相应的研究分析的过程中，使用 SPSS 25.0 统计软件进行，定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 T 检验的统计方法进行定量资料的组间比较：定性资料用所占比例(百分比)表示，采用 χ^2 检验的统计方法进行定性资料的组间比较。采用单因素与多因素 Logistic 回归分析分析 OR 值和相关性，对交互作用的分析，使用相乘模型进行。当 $p < 0.05$ 时，我们认为有差异，存在统计学意义。赋值见表 1。

Table 1. Study variables and their assignments

表 1. 各研究变量与其赋值

变量	赋值
性别	0 = 男 1 = 女
吸烟	0 = 否 1 = 是
锻炼	0 = 否 1 = 是
饮酒	0 = 否 1 = 是
心脏杂音	0 = 否 1 = 是
颈动脉杂音	0 = 无 1 = 有
心脏杂音	0 = 无 1 = 有
脉率不齐	0 = 无 1 = 有

Continued

心率不齐	0 = 无 1 = 有
脑卒中	0 = 否 1 = 是
血同型半胱氨酸	0 = 正常 1 = 偏高
血糖	0 = 正常 1 = 偏高

3. 结果

3.1. 两组问卷调查情况比较

在研究对象中病例组 361 例，对照组 2433 例。病例组和对照组在生活习惯上(吸烟，饮酒，锻炼等)，差异没有统计学意义($p > 0.05$)。病例组中的 Hcy，高血糖。心律不齐，颈动脉杂音的人数所占比远高于对照组的人数所占比，差异存在统计学意义(均 $p < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of baseline data between the two groups
表 2. 两组问卷调查基线数据比较

变量	病例组($n = 361$ 例)	对照组($n = 2433$ 例)	p 值
男性/例(%)	211 (58.4)	964 (39.6)*	<0.05
吸烟/例(%)	111 (30.8)	647 (26.6)	0.10
饮酒/例(%)	53 (14.7)	425 (17.5)	0.20
锻炼/例(%)	203 (56.2)	1347 (55.4)	0.76
HHcy/例(%)	281 (77.8)	1687 (69.3)*	<0.05
高血糖/例(%)	89 (24.7)	439 (18.0)*	<0.05
颈动脉杂音	23 (6.4)	46 (1.9)*	<0.05
心脏杂音	19 (5.3)	65 (2.8)*	<0.05
脉率不齐	64 (17.7)	254 (10.4)*	<0.05
心律不齐	68 (18.8)	277 (11.4)*	<0.05

* $p < 0.05$.

变量	病例组($\bar{x} \pm s$)	对照组($\bar{x} \pm s$)	p 值
年龄(岁)	65.3 $\pm$ 9.7	62.2 $\pm$ 10.8*	<0.05
BMI	25.4 $\pm$ 4.2	26.2 $\pm$ 3.8*	<0.05
收缩压(mmHg)	151.0 $\pm$ 24.1	147.1 $\pm$ 23.0*	<0.05
舒张压(mmHg)	86.2 $\pm$ 12.1	85.0 $\pm$ 11.5	0.07

* $p < 0.05$.

3.2. Hcy、血糖两者和脑卒中的相关性

单因素 Logistic 回归分析结果显示，HHcy 和高血糖的 OR 值都大于 1，所以两者都是脑卒中的危险因素。HHcy 患者的患有脑卒中的风险是正常 Hcy 的 1.55 倍(95% CI: 1.19~2.02)。糖尿病患病者的风险是血糖正常的 1.49 倍(95% CI: 1.14~1.93)。在对混杂因素进行控制后，进行多因素 Logistic 回归分析，结果

显示, HHcy 和高血糖的 *OR* 值也都大于 1。HHcy 患者的患有脑卒中的风险是正常 Hcy 的 1.34 倍(95% *CI*: 1.02~1.77)。高血糖患病者的风险是血糖正常的 1.38 倍(95% *CI*: 1.06~1.80)。见表 3。

Table 3. Logistic regression analysis of the relationship between Hcy, blood glucose and stroke

表 3. Hcy 和血糖与脑卒中关联的 Logistic 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
HHcy				
否	1.00		1.00	
是	1.55*	1.19~2.02	1.34*	1.02~1.77
血糖				
正常	1.00		1.00	
偏高	1.49*	1.14~1.93	1.38*	1.06~1.80

**p* < 0.05.

3.3. Hcy 与血糖对脑卒中的共同作用

对 Hcy 和血糖指标进行哑变量的设置, 分为四组, Hcy 正常同时血糖正常, HHcy 同时血糖正常, Hcy 正常同时血糖偏高和 HHcy 同时高血糖, Hcy 正常同时血糖正常为对照进行比较。进行单因素 Logistic 分析, 结果显示, 有 HHcy 且高血糖的与对照相比, 患病风险增加到了 2.20 倍。调整混杂因素, 对其进行控制后, 多因素 Logistic 回归结果显示, HHcy 同时高血糖的患病风险是 1.80 倍, 见表 4。

Table 4. Common effects of Hcy and blood glucose on stroke

表 4. Hcy 与血糖对脑卒中的共同作用

HHcy	高血糖	对照组		病例组		单因素分析		多因素分析	
		例	%	例	%	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
—	—	640	26.3	63	17.5	1.00		1.00	
—	+	106	4.4	17	4.7	1.63	(0.92~2.90)	1.60	(0.90~2.86)
+	—	1354	55.7	209	57.9	1.57*	(1.17~2.11)	1.38*	(1.01~1.87)
+	+	333	13.6	72	19.9	2.20*	(1.53~3.16)	1.80*	(1.23~2.63)

**p* < 0.05.

3.4. 颈动脉杂音、脉率两者和脑卒中的相关性

单因素 Logistic 回归分析和控制混杂因素后的多因素 Logistic 回归分析结果显示, 颈动脉杂音和脉率不齐的 *OR* 值都大于 1, 表现同血糖和 Hcy 一致。见表 5。

Table 5. Logistic regression analysis of the association between carotid murmur and pulse rate and stroke

表 5. 颈动脉杂音和脉率与脑卒中关联的 Logistic 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
颈部血管杂音				
否	1.00		1.00	
是	3.53*	2.11~5.90	2.73*	1.59~4.71

Continued

脉率				
正常	1.00		1.00	
不齐	1.85*	1.37~2.50	1.70*	1.25~2.31

* $p < 0.05$.

3.5. 颈动脉杂音与脉率对脑卒中的共同作用

对颈动脉杂音与脉率指标进行哑变量的设置,分为四组,无颈动脉杂音同时脉率正常,脉率不齐同时无颈动脉杂音,脉率正常同时有颈动脉杂音和脉率不齐同时有颈动脉杂音,脉率正常同时无颈动脉杂音为对照进行比较。进行单因素 Logistic 分析,调整混杂因素,进行多因素 Logistic 回归结果显见表 6。

Table 6. Common effects of carotid murmur and pulse rate on stroke

表 6. 颈动脉杂音与脉率对脑卒中的共同作用

脉率 不齐	颈动脉 杂音	对照组		病例组		单因素分析		多因素分析	
		例	%	例	%	OR 值	95% CI	OR 值	95% CI
—	—	2158	88.7	286	79.2	1.00		1.00	
—	+	21	9.4	11	3.0	3.95	(1.89~8.28)	3.71*	(1.74~7.91)
+	—	229	0.9	52	14.4	1.71*	(1.24~2.37)	1.50*	(1.07~2.09)
+	+	25	1.0	12	3.3	3.62*	(1.80~7.29)	3.08*	(1.51~6.29)

* $p < 0.05$.

4. 讨论

通过对参与调查的中老年人的统计分析,本次结果研究表明了 HHcy、高血糖、脉率不齐和颈动脉血管杂音等因素是脑卒中疾病的危险因素,同时血同型半胱氨酸和血糖、颈动脉杂音和脉率不齐不仅自身在脑卒中发病的风险上有一定的作用,其中两者对其还有共同的协调作用,当两者合并发作时,风险比值上升了 1 倍多。在控制了混杂因素后得到的 OR 值虽有些下降,但已经表明两者之间存在共同作用,导致风险比例上升。

随着生活水平的提高,脑血管病的发病率在人群中越来越高,尤其是在老年人群中[9],加之老年人患有高血压,糖尿病等基础性疾病,导致其严重率也大幅上升,尽管脑内血管疾病通常不被认为是糖尿病的典型微血管并发症,但越来越多的证据表明其是关键的潜在机制之一,有研究表明,可能是糖尿病驱动建立了一个“引发”的炎症微环境,导致脑血管发生炎症,并在引发疾病后进一步诱发严重的全身炎症[10]。

颈动脉杂音作为颈部血管疾病的前瞻性检测指标,可以提早和及时地发现潜在的颈动脉疾病风险,在之前就有研究表明,在继发于颈动脉疾病的事件患者中,颈内动脉狭窄部位周围的脂肪密度增加,随之导致一系列的脑血管疾病,这与本次研究结果相符,具有颈部血管杂音的患者风险值大幅度增高[11]。此外,最近的一项研究表明,心包脂肪的发生及其密度可作为颈动脉斑块不稳定性的间接标志物[12],而脉率与心率不齐这些都是心肌疾病最早的表象,本次调查和其结果一致。

Hcy 对脑内神经细胞有一定的作用,脑内细胞和神经对 Hcy 也较为敏感,可以影响细胞活力、增殖和分化能力的负调节,因此会导致慢性进行性神经疾病[13],但目前具体的作用机制尚不清楚。

其次, 生活习惯和饮食习惯上也会对疾病起到一定的作用, 之前就有相关调查说明低质量的饮食和营养与首次中风的风险密切相关, 但饮食质量与卒中复发风险和卒中类型之间的关联不太确定, 并且没有可靠的证据表明改善饮食质量或膳食补充剂可降低其复发和控制类型, 虽然本次调查中引入了饮酒和锻炼等生活饮食指标, 但没有发现有很大价值的意义, 这将会在后续调查中发现原因[14] [15]。

基金项目

山东省自然科学基金(NO. ZR2020MH043)。

参考文献

- [1] Chouchi, M., Klau, H., Ben-Youssef Turki, I., *et al.* (2019) *ABCB1* Polymorphisms and Drug-Resistant Epilepsy in a Tunisian Population. *Disease Markers*, **2019**, Article ID: 1343650. <https://doi.org/10.1155/2019/1343650>
- [2] Li, W.L., Sang, H., Xu, X., *et al.* (2021) The Correlation Study on Homocysteine, Blood Lipids and Blood Glucose Levels in Patients with Cerebral Infarction. *American Journal of Translational Research*, **13**, 5659-5664.
- [3] Welten, S.M.J., de Jong, R.C.M., Wezel, A., *et al.* (2017) Inhibition of 14q32 MicroRNA miR-495 Reduces Lesion Formation, Intimal Hyperplasia and Plasma Cholesterol Levels in Experimental Restenosis. *Atherosclerosis*, **261**, 26-36. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.011>
- [4] Wang, M., Liang, X., Cheng, M., *et al.* (2019) Homocysteine Enhances Neural Stem Cell Autophagy in *in Vivo* and *in Vitro* Model of Ischemic Stroke. *Cell Death & Disease*, **10**, 561. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1798-4>
- [5] Huang, X., Li, Y., Li, P., *et al.* (2017) Association between Percent Decline in Serum Total Homocysteine and Risk of First Stroke. *Neurology*, **89**, 2101-2107. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004648>
- [6] Cosentino, F., Grant, P.J., Aboyans, V., *et al.* (2020) ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, **41**, 255-323.
- [7] Georgakis, M.K., Harshfield, E.L., Malik, R., *et al.* (2021) Diabetes Mellitus, Glycemic Traits, and Cerebrovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *Neurology*, **96**, e1732-e1742. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011555>
- [8] Deking, S. and Liman, J. (2021) Interaktionen Zwischen Gehirn und Herz [Interactions between the Brain and Heart]. *Der Nervenarzt*, **92**, 977-985. <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01170-5>
- [9] Wardlaw, J.M., Smith, C. and Dichgans, M. (2019) Small Vessel Disease: Mechanisms and Clinical Implications. *The Lancet Neurology*, **18**, 684-696. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1)
- [10] Van Sloten, T.T., Sedaghat, S., Carnethon, M.R., *et al.* (2020) Cerebral Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: Stroke, Cognitive Dysfunction, and Depression. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8**, 325-336. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30405-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30405-X)
- [11] Nezu, T. and Hosomi, N. (2020) Usefulness of Carotid Ultrasonography for Risk Stratification of Cerebral and Cardiovascular Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **27**, 1023-1035. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17044>
- [12] Manea, M.M., Comsa, M., Minca, A., *et al.* (2015) Brain-Heart Axis—Review Article. *Journal of Medicine and Life*, **8**, 266-271.
- [13] Pierozan, P., Biasibetti-Brendler, H., Schmitz, F., *et al.* (2018) Synergistic Toxicity of the Neurometabolites Quinolinic Acid and Homocysteine in Cortical Neurons and Astrocytes: Implications in Alzheimer's Disease. *Neurotoxicity Research*, **34**, 147-163. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9834-6>
- [14] Diener, H.C. and Hankey, G.J. (2020) Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 1804-1818. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.072>
- [15] English, C., MacDonald-Wicks, L., Patterson, A., *et al.* (2021) The Role of Diet in Secondary Stroke Prevention. *The Lancet Neurology*, **20**, 150-160. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30433-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30433-6)