

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.011

单核细胞/高密度脂蛋白比值和同型半胱氨酸与急性缺血性脑卒中的相关性研究

吴姗姗,刘寅,陶臣,井丰军[△]

安徽省芜湖市中医医院检验科,安徽芜湖 241000

摘要:目的 分析单核细胞/高密度脂蛋白比值(MHR)和同型半胱氨酸(Hcy)与急性缺血性脑卒中的相关性。方法 回顾性分析 2021 年 1 月至 2022 年 6 月芜湖市中医医院脑病科收治的急性缺血性脑卒中患者 164 例作为研究组,另选取同期健康体检者 136 例作为对照组。收集患者的各项实验室检查结果,根据血生化检查结果计算 MHR。采用多因素 Logistic 回归进行急性缺血性脑卒中的危险因素分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 MHR 及 Hcy 与急性缺血性脑卒中发生的关系和预测价值。结果 研究组年龄、男性、MHR、Hcy、白细胞计数、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均明显高于对照组,高密度脂蛋白胆固醇低于对照组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,MHR >0.28 、Hcy $>10.01 \mu\text{mol/L}$ 、LDL-C $>3.09 \text{ mmol/L}$ 、年龄较大是罹患急性缺血性脑卒中的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析发现,Hcy 与 MHR 2 项联合预测急性缺血性脑卒中的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.775,高于 Hcy、MHR 单独预测急性缺血性脑卒中的 AUC 为 0.585、0.740。结论 高水平 MHR 和 Hcy 是急性缺血性脑卒中患者发病的独立危险因素,且与疾病的发生发展有一定的相关性。

关键词:单核细胞/高密度脂蛋白比值; 同型半胱氨酸; 急性缺血性脑卒中

中图法分类号:R741

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)23-3465-04

Correlation of monocyte/high-density lipoprotein ratio and homocysteine with acute ischemic stroke

WU Shanshan, LIU Yin, TAO Chen, JING Fengjun[△]

Department of Clinical Laboratory, Wuhu Hospital of Traditional Chinese Medicine
in Anhui Province, Wuhu, Anhui 241000, China

Abstract: **Objective** To analyze the correlation of monocyte/high density lipoprotein ratio (MHR) and homocysteine (Hcy) with acute ischemic stroke. **Methods** A total of 164 patients with acute ischemic stroke admitted to the Department of Encephalopathy of Wuhu Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to June 2022 were retrospectively analyzed as study group, and 136 healthy people were selected as control group during the same period. The laboratory test results of the patients were collected, and the MHR was calculated according to the blood biochemical test results. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of acute ischemic stroke. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the relationship and predictive value of MHR and Hcy with acute ischemic stroke. **Results** Age, male, MHR, Hcy, white blood cell count and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in study group were significantly higher than those in control group, and high density lipoprotein cholesterol was lower than that in control group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that MHR >0.28 , Hcy $>10.01 \mu\text{mol/L}$, LDL-C $>3.09 \text{ mmol/L}$, and older age were independent risk factors for acute ischemic stroke ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of the combination of Hcy and MHR in predicting acute ischemic stroke was 0.775, which was higher than 0.585 and 0.740 of Hcy and MHR alone. **Conclusion** High levels of MHR and Hcy are independent risk factors for the onset of acute ischemic stroke, and have certain correlation with the occurrence and development of the disease.

Key words: monocyte/high-density lipoprotein ratio; homocysteine; acute ischemic stroke

急性缺血性脑卒中是最常见的卒中类型, 占有脑卒中总数的 60%~80%^[1]。在世界范围内, 其致死率位居第二, 致残率位居第三^[2]。随着人口老龄化进程加快, 脑卒中的发病率在国内也呈上升趋势。单核细胞是机体免疫系统主要结构之一, 可以促进炎症细胞因子和促氧化物质的产生, 导致动脉粥样硬化的形成。高密度脂蛋白对单核细胞活化、增殖及其他祖细胞的分化有抑制作用。因此, 单核细胞/高密度脂蛋白比值(MHR)可能是与动脉粥样硬化形成相关的一种新的促炎标志物, 且与各种心脑血管疾病的发病密切相关。已经证明 MHR 可以作为许多疾病的预测标志物, 特别是动脉粥样硬化和心脑血管疾病^[3-6]。同型半胱氨酸(Hcy)是一种含巯基的氨基酸, 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物, 可以直接或间接导致血管内皮细胞的损伤, 促进血管平滑肌增殖, 增强血小板功能, 促进血栓形成。本研究旨在明确 MHR 和 Hcy 与缺血性脑卒中的相关性, 以期为临床提供参考依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 1 月至 2022 年 6 月本院脑病科收治的急性缺血性脑卒中患者 164 例作为研究组。纳入标准: 发病 72 h 内; 临床、实验室检查、影像学资料等完整; 急性缺血性脑卒中的诊断参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》诊断标准; 均经头颅 MRI 检查确诊。排除标准: 外伤所致的脑部疾患; 既往有急性脑梗死病史; 患有严重心脏、肾脏、血液系统疾病; 既往有心理或精神疾病等。另选择本院同期健康体检者 136 例作为对照组。所有研究对

象及其家属均知情同意本研究并签署知情同意书, 本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 收集两组临床资料, 包括年龄、性别、既往史(高血压、糖尿病、高脂血症等疾病史)等。采集所有研究对象入院后 24 h 内、体检当日空腹静脉血 4 mL 进行实验室指标检测。血常规检测所用仪器为 SYSMEX-2100E, 相关参数包括白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LYM)、单核细胞计数(MONO); 采用日立 7600 全自动生化分析仪检测空腹血糖、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、Hcy 等。MHR=MONO($\times 10^9$)/HDL(mmL/L)。

1.3 统计学处理 使用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归进行急性缺血性脑卒中的危险因素分析。应用受试者工作特征(ROC)曲线描述 MHR、Hcy 对急性缺血性脑卒中发病风险的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料及指标检测结果比较 研究组男性、年龄、MHR、Hcy、WBC、LDL-C、TC、NEUT、MONO 均高于对照组, LYM、HDL-C 低于健康对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组高血压、糖尿病、高脂血症、空腹血糖、TG、PLT 比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料及指标检测结果比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄	男性	高血压	糖尿病	高脂血症
研究组	164	71.77±13.13	101(61.6)	94(57.3)	72(43.9)	65(39.6)
对照组	136	59.04±12.46	58(41.6)	56(41.2)	43(31.6)	43(31.6)
<i>t</i> / χ^2		8.558	10.705	3.269	3.655	2.074
<i>P</i>		<0.001	0.001	0.059	0.056	0.150

组别	<i>n</i>	空腹血糖	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Hcy (μmol/L)
研究组	164	6.43±2.46	5.30±1.19	1.61±1.02	1.34±0.38	3.22±0.94	13.16±7.93
对照组	136	6.19±1.64	4.03±1.09	1.47±1.12	1.65±0.37	2.55±1.02	10.33±2.08
<i>t</i> / χ^2		0.956	7.524	1.151	—7.050	—5.872	4.051
<i>P</i>		0.340	0.001	0.251	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	WBC ($\times 10^9$ /L)	PLT ($\times 10^{12}$ /L)	NEUT ($\times 10^9$ /L)	LYM ($\times 10^9$ /L)	MONO ($\times 10^9$ /L)	MHR
研究组	164	7.57±3.05	200.10±66.69	5.29±2.93	1.60±0.77	0.51±0.23	0.41±0.24
对照组	136	5.85±1.24	205.66±50.56	3.20±0.90	2.05±0.60	0.41±0.13	0.26±0.10
<i>t</i> / χ^2		6.153	—0.801	7.993	—5.539	4.281	6.550
<i>P</i>		<0.001	0.424	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 急性缺血性脑卒中的多因素 Logistic 回归分析 以是否罹患急性缺血性脑卒中为因变量(否=0,是=1),以实验室检查结果中差异有统计学意义的指标为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。赋值见表 2。结果显示,MHR>0.28、Hcy>10.01 μmol/L、LDL-C>3.09 mmol/L、年龄较大是罹患急性缺血性脑卒中的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 多因素 Logistic 回归分析赋值表	
变量	赋值
MHR>0.28	否=0,是=1
Hcy>10.01(μmol/L)	否=0,是=1
WBC>5.72($\times 10^9$ /L)	否=0,是=1
TC>5.34(mmol/L)	否=0,是=1
LDL-C>3.09(mmol/L)	否=0,是=1
男性	否=0,是=1

表 3 多因素 Logistic 回归分析						
观察指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
WBC	-0.371	0.111	3.017	0.690	0.749~1.018	0.082
TC	-0.342	0.156	4.806	0.710	0.523~0.964	0.028
LDL-C	-1.990	0.471	17.835	0.137	0.054~0.344	<0.001
Hcy	-0.145	0.039	13.721	0.865	0.801~0.934	<0.001
MHR	-3.722	1.371	7.372	0.024	0.002~0.355	0.007
年龄	-0.066	0.013	26.158	0.936	0.914~0.960	<0.001
男性	-0.201	0.135	2.219	0.818	0.627~1.066	0.136

2.3 MHR、Hcy 单独及联合检测对急性缺血性脑卒中的预测价值 ROC 曲线分析发现,Hcy 与 MHR 2 项联合预测急性缺血性脑卒中的曲线下面积(AUC)为 0.775,高于 Hcy、MHR 单独预测急性缺血性脑卒中的 0.585、0.740。见表 4、图 1。

表 4 MHR、Hcy 单独及联合检测对急性缺血性脑卒中的预测价值						
指标	AUC(95%CI)	截断值	P	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
Hcy	0.585(0.520~0.650)	10.01	0.011	64.40	53.70	0.181
MHR	0.740(0.684~0.795)	0.28	<0.001	71.30	65.40	0.367
2 项联合	0.775(0.723~0.827)	—	<0.001	72.00	70.60	0.426

注:—表示无数据。

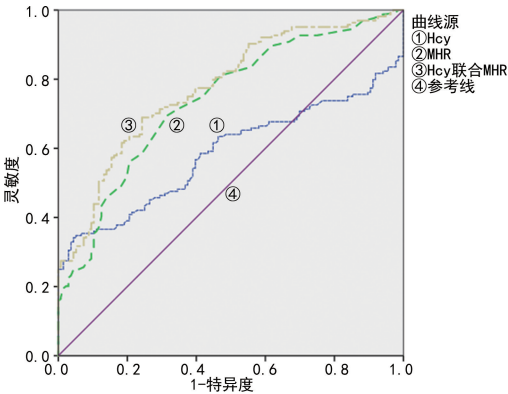


图 1 MHR、Hcy 单独及联合检测对急性缺血性脑卒中的预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

动脉粥样硬化是心脑血管疾病发生与发展的病理、生理基础,其发病机制主要涉及炎症、血管内皮损伤、氧化应激等,其中炎症贯穿整个阶段。单核细胞作为免疫系统的重要组成部分,在动脉粥样硬化性疾病的发生与发展中发挥重要作用。当血管内皮受损时,血液中的单核细胞被内皮细胞黏附分子及所分泌的趋化因子激活^[7],并迁移黏附与血管内皮,经内皮间隙浸润至内皮下,分化为巨噬细胞,通过清道夫受体摄取氧化型 LDL-C 及其他脂质,形成泡沫细胞^[8],最终形成动脉粥样硬化斑块。HDL-C 是由蛋白质、

脂质及调节因子所组成的一种复合微粒,可通过介导胆固醇逆转运、抗氧化、抗炎症、抗凋亡、抗血栓等功能,抑制动脉粥样硬化的进展。另外还可以通过抑制单核细胞与内皮的黏附,抑制单核细胞的活化和增殖,从而保护血管内皮细胞免受损伤。单核细胞和 HDL-C 在动脉粥样硬化的发生与发展中的作用相反,MHR 可作为动脉粥样硬化发生发展的危险因素,目前已被广泛用于心脑血管疾病的预测及评估。有研究表明,MHR 水平与缺血性中风风险呈线性关系,对疾病的发生及复发有一定的预测价值^[9]。陈飞群等^[10]研究发现,MHR 与急性脑梗死的病情严重程度和预后不良密切相关。在本研究中,研究组 MHR 明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,MHR 是急性缺血性脑卒中发生的独立危险因素($P<0.05$)。LDL-C 是血浆中胆固醇含量占比最高的一类脂蛋白,是由极低密度脂蛋白中的 TG 被水解代谢后转化而来,其主要功能是胆固醇存在于血液中的载体,若血液中 LDL-C 浓度过高,且未能被肝脏有效摄取,则可沉积于动脉内壁,促使动脉粥样斑块形成,为动脉粥样硬化的致病性危险因素,同时也与心脑血管疾病的发生和严重程度密切相关^[11]。

Hcy 是一种含硫氨基酸,为蛋氨酸代谢过程中的

中间产物。其主要通过以下致病机制参与血管内皮损伤及动脉粥样硬化的发生发展:(1)通过氧化和亚硝化反应对血管内皮产生毒性;(2)刺激血管及心肌平滑肌细胞增生,参与动脉粥样硬化的发生;(3)酰化反应参与血栓、动脉粥样硬化的形成;(4)干扰谷胱甘肽合成等。高 Hcy 血症已被证实是急性缺血性脑卒中的独立危险因素^[12-14],而且与疾病的严重程度及预后密切相关^[15-18]。本研究结果显示,研究组 Hcy 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,高水平 MHR、Hcy、LDL-C 以及高龄是罹患急性缺血性脑卒中的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析发现,Hcy 与 MHR 2 项指标联合预测急性缺血性脑卒中的 AUC 为 0.775,高于 Hcy、MHR 单独预测急性缺血性脑卒中的 0.585、0.740。

综上所述,本研究结果显示,MHR >0.28 和 Hcy $>10.01\text{ }\mu\text{mol/L}$ 均为急性缺血性脑卒中的独立危险因素,且对疾病的发生有一定的预测价值,2 项指标联合检测的预测价值大于单独检测。但由于本研究标本量较小,没有对 MHR 和 Hcy 进行动态监测及没有进行长时间追踪随访,结果存在一定偏倚,因此还有待多中心、更大规模的临床研究进一步验证。

参考文献

[1] 何明月,陆箬箬.炎症与急性缺血性脑卒中出血转化研究进展[J].中华神经科杂志,2020,53(9):732-735.

[2] GBD 2016 STROKE COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(5): 439-458.

[3] LIU H B, LIU K, PEI L L, et al. Monocyte-to-high-density lipoprotein ratio predicts the outcome of acute ischemic stroke[J]. J Atheroscler Thromb, 2020, 27(9): 959-968.

[4] JIANG M, YANG J M, ZOU H Y Y, et al. Monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio(MHR) and the risk of all-cause and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study in the United States[J]. Lipids Health Dis, 2022, 21(1): 30.

[5] LI Y, CHEN D Q, SUN L F, et al. Monocyte/High-density lipoprotein ratio predicts the prognosis of large artery atherosclerosis ischemic stroke[J]. Front Neurol, 2021, 12: 769217.

[6] SPARTALIS M, SPARTALIS E, ATHANASIOU A, et al. The role of the endothelium in premature atherosclerosis;

molecular mechanisms[J]. Curr Med Chem, 2020, 27(7): 1041-1051.

[7] POUZNYAK A V, WU W K, MELNICHKO A A, et al. Signaling pathways and key genes involved in regulation of foam cell formation in atherosclerosis[J]. Cells, 2020, 9(3): 584.

[8] ACIKGOZ N, KURTOĞLU E, YAGMUR J, et al. Elevated monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and endothelial dysfunction in Behçet disease[J]. Angiology, 2018, 69(1): 65-70.

[9] OLINDO S, MARNAT G, CHAUSSON N, et al. Carotid webs associated with ischemic stroke. Updated general review and research directions[J]. Rev Neurol (Paris), 2021, 177(6): 627-638.

[10] 陈飞群, 颜展, 马蓓艳. 单核细胞高密度脂蛋白比值与急性脑梗死预后的关系研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(9): 1113-1116.

[11] YU X R, YU Y H, WEI C S, et al. Association between small dense low-density lipoprotein cholesterol and neuroimaging markers of cerebral small vessel disease in middle-aged and elderly Chinese populations[J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 436.

[12] 顾洁, 周思齐, 丁鼎, 等. MHR、HbA1c 和 HCY 联合预测急性脑梗死的价值[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(11): 128-132.

[13] LAN C, HUANG Z, LUO X, et al. The Correlations Between Serum Hcy Level and Seizures and Cognitive Function in Patients After Stroke[J]. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2022, 37: 15333175221146738.

[14] 宋昌军, 王建勃, 薛海龙. 同型半胱氨酸在急性脑梗死患者中的表达及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(10): 1437-1439.

[15] 王金松. 急性脑梗死血清 Hcy 和 hs-CRP 的变化及与病情的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(6): 3.

[16] 王玮, 张林叶, 刘冉. 血清 Hcy、Cys-C 水平与急性心肌梗死患者冠脉病变程度及预后的关系研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(1): 19.

[17] 朱红, 马丽娜, 刘川, 等. 老年冠心病慢性心力衰竭患者血浆同型半胱氨酸与心脏功能的相关性[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(12): 70-73.

[18] 张静苗, 鹏飞, 史志明, 等. 血清 Gal-3、Hcy 与急性心肌梗死患者心力衰竭程度及预后的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(6): 865-868.