

超敏 C 反应蛋白与出血性脑卒中的 1:2 匹配病例对照研究

贾 锋¹, 阮 舒², 伏林山¹

(¹盐城市第一人民医院神经外科, 江苏 盐城 224001; ²盐城市第三人民医院内分泌科, 江苏 盐城 224001)

[摘要] 目的:探讨超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平变化与出血性脑卒中的关系。方法:收集盐城市第一人民医院 2009 年住院的出血性脑卒中患者 149 例,同时选择同地区参与健康调查的社区人群作为对照,按同性别、同年龄(± 2 岁)进行 1:2 匹配,共选择了 298 例非脑卒中对象作为对照。采用统一的流行病学调查表收集基本资料、个人疾病史,同时检测血压和血糖、血脂和 hs-CRP 等生化指标,应用 Cox 回归模型进行分析。结果:病例组 hs-CRP 水平显著高于对照组($P < 0.001$);校正高血压史、糖尿病史、血糖和血脂升高危险因素后,hs-CRP 每升高 1 mg/L 的 OR 值(95%CI)为 1.386(1.230~1.563), $P < 0.001$;而 hs-CRP 升高(≥ 3 mg/L)的 OR 值(95%CI)为 6.599(3.141~13.867), $P < 0.001$ 。进一步按性别分层分析结果显示,男性 hs-CRP 升高(≥ 3 mg/L)者脑出血的患病风险高于女性,OR 值(95%CI)分别为 8.675(3.206~23.469)、3.836(1.106~13.308), P 值分别为 < 0.001 、 < 0.05 。结论:hs-CRP 升高与出血性脑卒中存在显著关联,且男女 hs-CRP 升高与出血性脑卒中的关联存在差异。

[关键词] 脑卒中;超敏 C 反应蛋白;病例对照研究

[中图分类号] R743.34

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)08-1099-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20130814

A case-control study of high sensitive C-reactive protein level and hemorrhagic stroke

Jia Feng¹, Ruan Shu², Fu Linshan¹

(¹Department of Neurology, the First People's Hospital of Yancheng, Yancheng 224001; ²Department of Endocrinology, the Third People's Hospital of Yancheng, Yancheng 224001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the association of plasma high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) level and hemorrhagic stroke (HS). **Methods:** A case-control study (1:2 matched) was conducted and 149 patients with acute cerebral hemorrhage from a county hospital and 298 age- and sex- matched controls from community-based population were selected in 2009. A unified questionnaire was managed to collect demographic information and history of disease. Blood pressure was measured and fasting glucose, plasma lipid and hs-CRP were detected. Cox model regression was applied to evaluate the association of hs-CRP level and hemorrhagic stroke. **Results:** The level of plasma hs-CRP in HS cases was significantly higher than that of controls ($P < 0.001$). The association of hs-CRP and HS was statistically significant and OR (95%CI) was 1.386 (1.230~1.563) for per 1 mg/L increasing ($P < 0.001$) after adjusted for histories of hypertension and diabetes, glucose and lipid. OR (95%CI) of hs-CRP elevation (≥ 3 mg/L) and HS was 6.599 (3.141~13.867) after adjusted for confounding factors ($P < 0.001$). Further stratification analysis by sex showed that men and women presented different associations of hs-CRP elevation and HS, and the ORs (95%CI) were 8.675 (3.206~23.469) and 3.836 (1.106~13.308) respectively. **Conclusion:** Our finding indicated that plasma hs-CRP elevation was significantly associated with increased risk of HS and the association was different between male and female.

[Key words] hemorrhagic stroke; high-sensitivity C-reactive protein; case-control study

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(8): 1099-1102]

脑卒中是西方国家的第三大致死性疾病,仅次于恶性肿瘤和心血管病^[1]。我国目前每年新发脑卒中约 200 万人,脑卒中死亡人数超过全国总死亡人数的 20%,已成为我国位居第一的死因^[2]。随着人口老龄化进程的加快,高血压、血脂异常、糖尿病人群

患病率不断上升,这些危险因素聚集性的增加,导致人群脑卒中发病率不断升高^[3]。因此,脑卒中发病机制以及人群防治研究已成为当前国内外学者关注的热点。但有关出血性脑卒中发病机制的研究相对较少。

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种炎

症急性期蛋白,血浆 CRP 浓度可反映患者机体的炎症程度^[4];而 CRP 在炎症急性期持续增高是机体内急性炎症反应的敏感标志^[5]。研究显示,CRP 与脑卒中临床功能及预后显著关联,而超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)对脑卒中发生具有危险预测作用^[6-7]。近来研究表明,hs-CRP 浓度增高(≥ 3.0 mg/L)可作为中国汉族人群心血管疾病风险发生的潜在标志^[8]。目前研究多关注 hs-CRP 对缺血性脑卒中关系的研究,而对出血性脑卒中的研究相对较少^[9]。本研究旨在探讨 hs-CRP 水平变化与出血性脑卒中的关系,结果将有助于为进一步探讨出血性脑卒中发生及预后的分子机制提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象

以 2009 年盐城市第一人民医院住院的 149 例出血性脑卒中患者作为病例,所有对象均经头颅 CT 和(或)MRI 确诊。其中男 80 例,女 69 例。年龄 33~92 岁,平均年龄为(63.2 ± 13.6)岁。同时选择同地区参与健康调查的社区人群作为对照,按同性别、同年龄(± 2 岁)为匹配条件进行 1:2 匹配,共选择了 298 例非脑卒中对象作为对照,排除脑卒中、冠心病和慢性肾病患者。对照人群男 160 例,女 138 例,年龄(65.3 ± 8.9)岁。

1.2 方法

1.2.1 调查方法

用统一调查表对全部研究对象进行调查,内容包括:一般情况:年龄、性别、职业等;既往史:高血压、高血脂、糖尿病、心脏病和脑卒中等;测量并记录血压,同时在入院 72 h 内采集空腹静脉血检测血糖(GLU)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和血浆 hs-CRP 浓度等。本研究通过了医院伦理委员会的批准,并取得知情同意。

1.2.2 相关疾病诊断标准

高血压:根据《中国高血压防治指南》(2010 基层版)定义,即收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压(DBP) ≥ 90 mmHg 或经临床诊断为高血压服用降压药者;2 型糖尿病:根据 WHO 1999 年糖尿病诊断标准,空腹血浆葡萄糖(FPG)水平 ≥ 7.0 mmol/L 者或经临床诊断为 2 型糖尿病服用降糖药者;血脂异常:根据《中国成人血脂异常防治指南》(2007 修订版)标准,即 TC ≥ 6.22 mmol/L 和(或)LDL-C ≥ 4.14 mmol/L 和(或)HDL-C ≤ 1.40 mmol/L 和(或)

TG ≥ 2.26 mmol/L 者。

1.3 统计学方法

原始数据使用 EpiData3.1 软件双份录入并核查,使用 SPSS13.0 统计软件进行分析。借助 Cox 模型进行条件 Logistic 回归分析,对出血性脑卒中的危险因素分别进行单因素和多因素回归分析(变量进入模型的概率为 0.051,剔除概率为 0.1),将单因素分析有意义的变量进一步行多因素逐步回归分析(前进法:Wald χ^2 法)。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组研究对象基本特征比较

脑出血组与对照组的年龄、性别、血压、血糖、血脂和 hs-CRP 的分布如表 1。按成组比较结果显示,除年龄、性别和 TG 外,脑出血组高血压病史、糖尿病史和 hs-CRP 升高(≥ 3 mg/L)的比例以及 SBP、DBP、GLU、TC、LDL-C 和 hs-CRP 均显著高于对照组(P < 0.05),而 HDL-C 显著低于对照组(P < 0.01)。

2.2 脑出血危险因素的单因素分析

应用 Cox 回归模型,按 1:2 匹配设计对脑出血危险因素进行单因素分析。结果显示,高血压病史(是=1,否=0)、糖尿病史(是=1,否=0)、SBP 和 DBP 变化(1 mmHg)、GLU、TC、HDL-C 和 LDL-C 变化(1 mmol/L)以及 hs-CRP 变化(1 mg/L)和 hs-CRP 升高(≥ 3 mg/L=1, < 3 mg/L=0)均与脑出血存在显著关联,OR(95%CI)及相应的 P 值见表 2。

2.3 脑出血危险因素的多因素分析

将单因素分析结果有统计学意义的变量纳入模型进一步进行多因素分析(由于 TC 与 LDL-C 显著共线性,这里只纳入 LDL-C 分析),即校正高血压病史、糖尿病史、血糖和血脂升高等危险因素后,hs-CRP 平均升高 1 mg/L,OR 值(95%CI)为 1.386(1.23~1.563),P < 0.001 (表 3)。同样校正上述危险因素后,hs-CRP ≥ 3 mg/L 与 < 3 mg/L 比较的 OR 值(95%CI)为 6.599(3.141~13.867),P < 0.001 。

进一步按性别分层分析,结果显示男性患者 hs-CRP 升高(≥ 3 mg/L)者脑出血的患病风险高于女性,OR 值(95%CI)分别为 8.675(3.206~23.469)、3.836(1.106~13.308),P 值分别为 < 0.001 、 < 0.05 。

3 讨论

既往研究发现高血压、糖尿病和血脂异常是脑卒中的重要危险因素^[10-11]。脑出血患者中有 70%~90%由高血压病引起^[12]。高血压可引起细小动脉壁

表 1 脑出血组与对照组临床特征分布(成组比较)

Table 1 Clinical features distribution of cerebral hemorrhage group and control group (group comparison)

因素	脑出血病例	对照	t/χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.68 ± 11.86	65.39 ± 11.57	0.255	0.799
性别[男, $n(\%)$]	80(53.7)	160(53.7)	-	-
高血压[是, $n(\%)$]	102(68.5)	157(52.7)	10.139	0.001
糖尿病[是, $n(\%)$]	41(27.5)	55(18.5)	4.835	0.028
SBP[mmHg, $\bar{x} \pm s$]	156.33 ± 29.21	130.83 ± 17.16	9.689	<0.001
DBP[mmHg, $\bar{x} \pm s$]	93.16 ± 16.44	78.67 ± 11.45	9.500	<0.001
GLU[mmol/L, $\bar{x} \pm s$]	6.42 ± 2.23	5.94 ± 1.15	2.488	0.014
TC[mmol/L, $\bar{x} \pm s$]	4.28 ± 1.01	4.04 ± 0.87	2.554	0.011
TG[mmol/L, $\bar{x} \pm s$]	1.53 ± 1.08	1.63 ± 0.83	1.057	0.291
HDL-C[mmol/L, $\bar{x} \pm s$]	1.34 ± 0.32	1.42 ± 0.25	2.839	0.005
LDL-C[mmol/L, $\bar{x} \pm s$]	2.64 ± 0.88	2.29 ± 0.74	4.322	<0.001
hs-CRP[mg/L, $\bar{x} \pm s$]	4.95 ± 4.01	1.77 ± 2.23	8.899	<0.001
hs-CRP 升高[≥ 3 mg/L, $n(\%)$]	85(57.0)	45(15.1)	84.741	<0.001

表 2 脑出血危险因素的单因素 Cox 回归分析(1:2 匹配)

Table 2 Cox regression analysis of sigle factor in risk factors for cerebral hemorrhage(1:2 matched)

变量	B	S.E	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
高血压史	1.786	0.249	51.352	<0.001	5.964(3.660~9.720)
SBP	0.048	0.007	54.535	<0.001	1.050(1.036~1.063)
DBP	0.076	0.011	51.394	<0.001	1.078(1.056~1.101)
糖尿病史	0.530	0.241	4.834	0.028	1.699(1.059~2.725)
GLU	0.184	0.067	7.663	0.006	1.202(1.055~1.370)
TC	0.298	0.115	6.713	0.010	1.347(1.075~1.687)
TG	-0.121	0.115	1.108	0.292	0.886(0.706~1.110)
HDL-C	-1.143	0.383	8.909	0.003	0.319(0.150~0.675)
LDL-C	0.577	0.139	17.239	<0.001	1.781(1.356~2.339)
hs-CRP	0.335	0.047	50.886	<0.001	1.398(1.275~1.533)
hs-CRP 升高	2.159	0.284	57.629	<0.001	8.664(4.962~15.130)

变量赋值:高血压史(是=1,否=0);糖尿病史(是=1,否=0);hs-CRP 升高(≥ 3 mg/L=1, <3 mg/L=0);其他变量均为数值变量。

表 3 脑出血危险因素的多因素 Cox 回归分析(1:2 配对)

Table 3 Multi-factors Cox rgression analysis of risk factors of cerebral hemorrhage(1:2 matched)

变量	B	S.E	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
高血压史	0.848	0.402	4.457	0.035	2.335(1.063~5.133)
SBP	0.035	0.014	6.478	0.011	1.036(1.008~1.064)
DBP	0.007	0.022	0.09	0.764	1.007(0.965~1.05)
糖尿病史	0.569	0.505	1.271	0.260	1.767(0.657~4.752)
GLU	0.034	0.126	0.073	0.787	1.035(0.809~1.323)
HDL-C	-1.707	0.623	7.504	0.006	0.181(0.053~0.615)
LDL-C	0.842	0.232	13.175	<0.001	2.320(1.473~3.655)
hs-CRP	0.327	0.061	28.544	<0.001	1.386(1.23~1.563)

变量赋值:高血压史(是=1,否=0);糖尿病史(是=1,否=0);hs-CRP 升高(≥ 3 mg/L=1, <3 mg/L=0);其他变量均为数值变量。

透明样变性,纤维素样坏死,进而形成微小动脉瘤,当血压骤升时,这种已经变硬脆弱的血管破裂出血从而发生脑出血。糖尿病患者的血糖水平诱导的内质网功能不全加速了动脉粥样硬化的进程^[11]。脂代谢异常主要与动脉粥样硬化形成和动脉管壁损伤

有关,近来研究报道,升高 HDL-C 的临床治疗能够显著地改善脑出血患者的预后^[13]。本研究结果也证实了高血压史及血压升高、糖尿病及血糖升高和脂代谢异常与脑出血的关系,因此在进一步分析 hs-CRP 与出血性脑卒中关系时,对上述危险因素进行

了校正以控制其混杂作用。

前瞻性研究表明,急性炎症标志物 hs-CRP 在动脉粥样硬化发病机制中发挥重要作用,是心脑血管事件发生的独立预测因素^[14]。尤其是在颈动脉及皮质小血管疾病病理机制中的作用对脑卒中及其预后的预测具有重要意义因素^[15]。

本研究显示,脑出血患者血浆 hs-CRP 浓度显著高于对照组人群,校正高血压史、糖尿病史、血糖和血脂升高等危险因素后,hs-CRP 平均升高 1 mg/L,OR 值(95%CI)为 1.386(1.23~1.563),而 hs-CRP ≥ 3 mg/L 者脑出血患病风险更高,OR 值(95%CI)为 6.599(3.141~13.867),这与之前的研究报道相一致^[16],表明 hs-CRP 可能参与出血性脑卒中发病的相关分子机制。与相关研究结果进行比较发现,hs-CRP 与脑出血的关联强度高于脑缺血的关联强度^[17],提示 hs-CRP 升高在脑出血与脑缺血发病机制中的作用可能存在差异。而男女 hs-CRP 升高对脑出血患病风险的差异提示,不同性别人群对 hs-CRP 升高的反应性及其在出血性脑卒中相关分子机制中的作用可能也有所不同。

本研究初步证实 hs-CRP 变化与出血性脑卒中存在显著关联,有关 hs-CRP 在出血性脑卒中发病及其临床疗效和预后中的作用尚有待于进一步研究进行评价。

[参考文献]

- [1] 中国心血管病报告 2005[M]. 北京:中国大百科全书出版社,2006
- [2] 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告 2010[R]. 2011
- [3] Woodward M, Martiniuk A, Lee CM, et al. Elevated total cholesterol: its prevalence and population attributable fraction for mortality from coronary heart disease and ischaemic stroke in the Asia-Pacific region[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008, 15(4):397-401
- [4] Masia M, Bernal E, Padilla S, et al. The role of C-reactive protein as a marker for cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1):167-171
- [5] Khreiss T, Jozsef L, Filep LA, et al. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells [J]. *Circulation*, 2004, 109(16):2016-2022
- [6] Purroy F, Montaner J, Molina CA, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in transient ischemic attack patients[J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115(1):60-66
- [7] 张阳东,田亚平,董 矜,等. C 反应蛋白及其单个核苷酸多态性与冠心病的相关性 [J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32(8):926-928
- [8] Wu S, Li Y, Jin C, et al. Intra-individual variability of high-sensitivity C-reactive protein in Chinese general population[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157(1):75-79
- [9] Genest J. C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target? [J]. *Can J Cardiol*, 2010, 26 (Suppl A):41A-44A
- [10] Arnett DK, Tyroler HA, Burke G, et al. Hypertension and subclinical carotid artery atherosclerosis in blacks and whites. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. ARIC Investigators[J]. *Arch Intern Med*, 1996, 156(17):1983-1989
- [11] Rodgers H, Greenaway J, Davies T, et al. Risk factors for first-ever stroke in older people in the north East of England: a population-based study [J]. *Stroke*, 2004, 35(1):7-11
- [12] Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105(3):297-303
- [13] Makihara N, Okada Y, Koga M, et al. Effect of serum lipid levels on stroke outcome after rt-PA therapy: SAMURAI rt-PA registry[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(3):240-247
- [14] Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(21):2129-2138
- [15] Welsh P, Barber M, Langhorne P, et al. Associations of inflammatory and haemostatic biomarkers with poor outcome in acute ischaemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(3):247-253
- [16] den Hertog HM, van den Herik EG, Dippel DW, et al. Variation in the C-reactive protein gene is associated with serum levels of CRP in patients with acute ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(4):372-375
- [17] 姜玉章,王 兵,李前辉,等. C 反应蛋白基因多态性与超敏 C 反应蛋白的关系及其与缺血性脑卒中的关联研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(10):916-920

[收稿日期] 2012-12-27