

# 载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A1 比值及 CD4<sup>+</sup>T 细胞因子在颅内外大动脉粥样硬化性狭窄中的作用\*

常红恩 苏天佑 安红伟

(柳州市中医医院神经内科, 广西 柳州 545001)

**【摘要】** 目的 探讨血清载脂蛋白 B(ApoB)与载脂蛋白 A1(ApoA1)比值以及 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞分泌的多种细胞因子水平与缺血性脑血管病(ICVD)患者颅内外大动脉粥样硬化性狭窄之间的相关性。**方法** 纳入 2023 年 1 月—2023 年 9 月在本院接受数字减影血管造影(DSA)检查的 ICVD 患者 163 例,记录患者的基础临床数据、DSA 检查结果以及血清 ApoB、ApoA1 及 CD4<sup>+</sup>T 细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-21)水平。研究分析 ApoB/ApoA1 比值和 CD4<sup>+</sup>T 细胞因子水平与脑动脉狭窄程度、侧支循环代偿分级、随访 3 个月 mRS 评分以及临床危险因素之间的相关性。**结果** 狭窄组患者的血清 ApoB/ApoA1 比值、IL-4、IL-6 水平显著高于正常组,而 IL-10 水平显著低于正常组(均  $P < 0.05$ );中度和重度狭窄组患者的血清 ApoB/ApoA1 比值显著高于轻度狭窄组,重度狭窄组 IL-4、IL-6 水平显著高于中度狭窄组,且重度狭窄组的 IL-10 水平显著低于轻度和中度狭窄组(均  $P < 0.05$ );预后不良组患者的血清 ApoB/ApoA1 比值、IL-6 水平显著高于预后良好组。多因素回归分析表明 ApoB/ApoA1 比值、IL-4、IL-6 是 ICVD 患者发生颅内外动脉狭窄的独立危险因素。ROC 曲线分析显示 ApoB/ApoA1 比值、IL-4、IL-6 及其三者联合对 ICVD 患者颅内外大动脉粥样硬化性狭窄有一定的预测价值,且三者联合预测效果更优。**结论** ApoB/ApoA1 比值、IL-4、IL-6 水平与 ICVD 患者颅内外大动脉粥样硬化性狭窄密切相关,可作为 ICVD 患者颅内外大动脉粥样硬化性狭窄的预测生物标志物。

**【关键词】** 颅内外动脉狭窄;动脉粥样硬化;载脂蛋白 B;载脂蛋白 A1;CD4<sup>+</sup>T 细胞因子

**【中图分类号】** R743.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2026. 01. 020

## The role of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and CD4<sup>+</sup>T cytokines in intracranial and extracranial large artery atherosclerotic stenosis

CHANG Hongen, SU Tianyou, AN Hongwei

(Department of Neurology, Liuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Liuzhou 545001, Guangxi, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the correlation between serum apolipoprotein B (ApoB) to apolipoprotein A1 (ApoA1) ratio and the levels of multiple cytokines secreted by CD4<sup>+</sup>T lymphocytes and ischemic cerebrovascular disease (ICVD), intracranial atherosclerotic stenosis in patients. **Methods** This study included 163 ICVD patients undergoing digital subtraction angiography (DSA), including basic clinical data, DSA findings, and serum ApoB, ApoA1, and CD4<sup>+</sup>T cytokines (IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-21) levels. The studies analyzed the correlation between the ApoB/ApoA1 ratio and CD4<sup>+</sup>T cytokine levels and the degree of cerebral artery stenosis, grade of collateral circulatory compensation, mRS score at 3 months of follow-up, and clinical risk factors. **Results** The study found that serum ApoB/ApoA1 ratio and IL-6 were significantly higher in the stenosis group, while IL-4 and IL-10 levels were significantly lower than the normal group, and ApoB/ApoA1 ratio and IL-6 in patients with the mild stenosis group, and IL-4 and IL-10 were significantly lower than the mild and moderate stenosis group. ApoB/ApoA1 levels were significantly higher than the good prognosis group. Multivariate regression analysis indicated that ApoB/ApoA1 ratio, IL-4, and IL-6 were independent risk factors for intracranial and external intracranial artery stenosis in patients with ICVD. ROC curve analysis

基金项目:广西自然科学基金项目(2023GXNSFAA026207);广西壮族自治区卫生健康委自筹课题(Z20210514)

通信作者:安红伟,主任医师,E-mail:ahw0305@163.com

引用本文:常红恩,苏天佑,安红伟.载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A1 比值及 CD4<sup>+</sup>T 细胞因子在颅内外大动脉粥样硬化性狭窄中的作用[J].西部医学,2026,38(1):120-126. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2026. 01. 020

showed that the ratio of ApoB/ApoA1, IL-4, IL-6, and (the) three had some predictive value for intracranial atherosclerotic stenosis in ICVD patients, and the combination of the three was better. **Conclusion** ApoB/ApoA1 ratio, IL-4 and IL-6 levels are closely related to intracranial and extracranial large artery atherosclerotic stenosis in patients with ICVD, which can be used as predictive biomarkers for intracranial and extracranial large artery atherosclerotic stenosis in patients with ICVD.

**【Key words】** Intracranial and extracranial arterial stenosis; Atherosclerosis; Apolipoprotein B; Apolipoprotein A1; CD4<sup>+</sup> T cell cytokines

缺血性脑血管病(Ischemic cerebrovascular disease, ICVD)是中老年人群中常见的疾病,主要由脑部血液供应不足引起,包括短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attack, TIA)和缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)。ICVD的主要病理基础是颅内、外大血管狭窄或阻塞,常与动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)相关。AS是一种慢性炎症过程,其特点是动脉内壁脂质堆积、纤维组织增生和钙化,导致血管壁增厚和通道变窄<sup>[1-3]</sup>。载脂蛋白 A1(Apolipoprotein A1, ApoA1)和 B(Apolipoprotein B, ApoB)是脂蛋白的结构蛋白,它被认为是比普通血脂谱更好的中风预测因子。ApoA1是一种高密度脂蛋白(HDL)的结构蛋白,它将胆固醇从外周组织转移到肝脏进行最终排泄(具有抗动脉粥样硬化作用)。ApoB是一种极低-低密度脂蛋白(VLDL, LDL)的结构蛋白,它将脂质从肝脏转移到肠道和其他组织以供外周利用(致动脉粥样硬化效应)<sup>[4]</sup>。CD4<sup>+</sup> T 细胞是适应性免疫反应的关键调节因子,能够分化成不同 TH 细胞或 Treg 细胞亚型,每个 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群都有特定的转录程序和细胞因子分泌模式,可以加速或减轻动脉粥样硬化<sup>[5]</sup>。由此可见,载脂蛋白及淋巴细胞分泌的细胞因子与动脉粥样硬化有着密切的联系。本研究通过对本院神经内科收治的 ICVD 患者进行前瞻性研究,分析了血清中 ApoB 与 ApoA1 比值及 CD4<sup>+</sup> T 细胞因子水平,探讨了这些生物标志物与颅内、外大动脉粥样硬化性狭窄的严重程度、临床预后及侧支循环形成之间的相关性,旨在为脑血管狭窄的早期诊断、风险评估和治疗策略提供科学依据,为未来的临床实践和研究方向提供新的视角。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究前瞻性地纳入了 2023 年 1 月—2023 年 9 月期间在本院住院治疗的 163 例 ICVD 患者。包括 113 例 IS 患者和 50 例 TIA 患者。其中,男性 102 例,女性 61 例,年龄 40~76 岁,平均(62.12±9.44)岁。研究对象均自愿参与。纳入标准:①符合 ICVD 的诊断标准<sup>[6]</sup>。②住院期间接受了 DSA 脑血管造影检查。③从症状出现到入院时间不超过 72 小时。④具备完整的血液检验结果和影像学检查资料。

排除标准:①因非动脉粥样硬化因素(如血管炎、先天性血管发育异常、纤维肌发育不良等)导致的颅内、外动脉狭窄患者。②伴有心脏、肺部、肝脏、肾脏等重要器官功能障碍、血液系统相关疾病、恶性肿瘤等其他疾病的患者。③对抗血小板聚集药物有禁忌的患者。本研究经医院伦理委员会批准(2021MAY-KY-YN-011-01)。

## 1.2 方法

1.2.1 一般资料采集 收集研究对象包括人口学特征和卒中中潜在危险因素在内的基础资料,如高血压、糖尿病、冠心病、高尿酸血症、高脂血症、既往中风病史、实验室指标(血常规、血生化)及出院 3 个月后的改良 Rankin 量表(mRS)评分等。

1.2.2 DSA 结果采集 由经验丰富的副高级职称以上的专业神经介入医生完成对 ICVD 患者的脑血管造影检查,并评估脑动脉狭窄程度及侧支循环代偿分级。评估的颅内动脉包括颈内动脉颅内段、椎动脉颅内段、基底动脉及主要分支大脑前、中、后动脉;颅外动脉包括颈总动脉、颈内动脉颅外段、椎动脉颅外段、锁骨下动脉和颈外动脉。评估重点关注脑供血动脉狭窄的具体位置和程度,以及患者脑血流侧支循环代偿情况。

1.2.3 病例分组 脑血管狭窄分组:参照北美症状性颈动脉内膜剥脱术试验评估脑血管狭窄程度,并分为轻度狭窄(狭窄率<50%)、中度狭窄(50%≤狭窄率<70%)、重度狭窄(狭窄率≥70%)。对于存在脑血管多处狭窄情况,按照最为严重的分组,若脑血管完全闭塞则纳入重度狭窄组。脑血管正常组 33 例,颅内、外动脉狭窄组 130 例,其中轻度狭窄组 31 例,中度狭窄组 35 例,重度狭窄组 64 例。脑侧支循环分组:参照美国介入和治疗神经放射学会/介入放射学会提出的侧支循环评分标准(ASITN/SIR 血流分级系统),将重度狭窄组又分为两个亚组:侧支循环代偿良好组 34 例(3~4 级血流),侧支循环代偿不良组 30 例(2 级及以下血流)。3 个月预后分组:依据改良 Rankin 量表(mRS)对本研究的患者出院后的预后进行评分分组:预后良好组 143 例(mRS 0~2 分),预后不良组 20 例(mRS ≥3 分)。

1.2.4 标本采集及检测 所有纳入研究患者,抽取 3~5 mL 静脉血,静置 60~120 min 后将采血管放入 3000 转/min 的离心机离心 10 min。提取上清液分装至有序次编号的 1.5 mL 的离心管中,存于-80 °C 冰箱备用。采用 ELISA 法检测患者血清中 ApoB、ApoA1、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-21 等生物标志物的浓度水平。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 27.0 及 GraphPad Prism 8.0.2 软件对收集到的数据进行统计学分析。运用 Shapiro-Wilk 检验以确认定量的数据是否呈现出正常的分布特征,如果符合正态分布数据将采用  $(\bar{x} \pm s)$  作为统计并比较差异;否则使用  $[M(P_{25}, P_{75})]$  的方式来统计。根据 Mann-Whitney U 测试或 Kruskal-Wallis H 测试等方法去研究各个群体之间的差别。分类数据以实例的数量和百分率  $[n(\%)]$  予以说明,并通过卡方检验或 Fisher 精确概率检验来判断组间是否存在差异。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。在进行多元回归分析时,采用逐步回归法来筛选独立变量,旨在减少模型过拟合风险并确保模型中的变量对因变量有显著预测作用。该方法首先将所有潜在相关变量纳入模型,然后逐步剔除贡献最小的变量,直到所有保留变量都具有统计学意义。对于 ROC 曲线的分析,使用 AUC 作为评价标准,以确定生物标志物对疾病状态的区分能力。AUC 值越接近 1,表明生物标志物的诊断效能越高;而 AUC 值越接近 0.5,则表示区分能力越低。

## 2 结果

### 2.1 脑血管正常组与狭窄组临床基线资料比较

130 例脑血管狭窄组患者中男性、冠心病、高血压患者比例明显高于正常组 ( $P < 0.05$ ),同时狭窄组患者的血清 C 反应蛋白、胱抑素 C、空腹血糖水平显著增高 ( $P < 0.05$ );而狭窄组高密度脂蛋白水平明显低于正常组 ( $P < 0.05$ )。而在年龄、TIA 或卒中史、糖尿病、高尿酸血症、高脂血症比例、白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、血小板计数、纤维蛋白原、同型半胱氨酸、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平等指标方面,两组患者之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

2.2 脑血管正常组与狭窄组 APoB/APoA1、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-21 水平的比较 狭窄组患者血清 APoB/APoA1 比值、IL-4 和 IL-6 水平显著高于正常组,IL-10 显著低于正常组(均  $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 不同狭窄程度患者临床基线资料比较 130 例不同程度颅内大大动脉粥样硬化性狭窄的 ICVD 患者中,3 组患者在年龄、C 反应蛋白、空腹血糖方面差

表 1 正常组与狭窄组临床基线资料比较  $[n(\times 10^{-2})]$

Table 1 Comparison of clinical baseline data between the normal group and the stenosis group

观察指标	正常组 (n=33)	狭窄组 (n=130)	$\chi^2/Z$	P
男性	19(57.5)	89(68.4)	4.272	0.023
年龄(岁)	59.00(14.25)	64.00(11.50)	-0.871	0.233
TIA 或卒中史	4(12.1)	60(46.1)	3.122	0.089
冠心病	3(9.1)	19(14.6)	3.744	0.041
高血压病	10(33.3)	87(66.9)	14.981	<0.001
糖尿病	3(9.1)	33(25.4)	3.230	0.133
高尿酸血症	4(12.1)	23(17.6)	1.224	0.514
高脂血症	12(36.3)	49(37.6)	0.811	0.746
WBC( $\times 10^9/L$ )	6.53(2.44)	6.98(2.93)	-0.878	0.344
LC( $\times 10^9/L$ )	1.62(0.76)	1.58(0.82)	-0.306	0.737
NC( $\times 10^9/L$ )	3.25(2.47)	4.17(2.24)	-0.688	0.535
PLT( $\times 10^9/L$ )	256.00(68.5)	243.00(77.5)	-0.672	0.667
Hs-CRP(mg/L)	0.81(1.49)	1.29(3.31)	-1.636	0.012
Fg(g/L)	3.00(1.02)	3.21(0.99)	-1.358	0.371
Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	10.65(4.40)	11.80(4.60)	-1.772	0.216
Cys-C(mg/L)	0.88(0.23)	1.01(0.34)	-2.352	0.028
FPG(mmol/L)	4.52(0.61)	4.93(1.54)	-3.209	0.047
TC(mmol/L)	4.91(1.03)	4.77(1.46)	-0.203	0.833
TG(mmol/L)	1.19(1.22)	1.22(0.99)	-0.693	0.328
LDL-C(mmol/L)	2.77(1.20)	2.99(1.34)	-0.679	0.427
HDL-C(mmol/L)	1.23(0.47)	1.15(0.34)	-2.125	0.032

表 2 正常组与狭窄组 APoB/APoA1、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12 和 IL-21 水平比较  $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of APoB/APoA1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, and IL-21 levels between the normal and stenotic groups

检测指标	正常组 (n=33)	狭窄组 (n=130)	Z/t	P
APoB(g/L)	1.18±0.31	1.27±0.46	5.817	0.017
APoA1(g/L)	1.08±0.21	0.90±0.33	4.468	0.036
APoB/APoA1	1.13±0.59	1.58±0.68	3.350	0.001
IL-4(Pg/mL)	14.71±3.51	16.48±3.70	3.009	0.003
IL-6(Pg/mL)	13.72±5.22	17.16±4.72	3.536	0.005
IL-10(Pg/mL)	35.31±5.49	31.11±8.91	2.363	0.019
IL-12(Pg/mL)	15.72±4.66	16.15±5.34	0.407	0.684
IL-21(Pg/mL)	131.04±14.52	136.46±17.45	1.581	0.115

异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。而在男性、TIA 或卒中史、冠心病、原发性高血压病、糖尿病、高尿酸血症、高脂血症、纤维蛋白原、同型半胱氨酸、胱抑素 C、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等方面差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。进一步比较发现,重度狭窄组中合并高血压病显著高于中度狭窄组,重度狭窄组中 C 反应蛋白水平均显著高于轻度狭窄组和中度狭窄组,中度狭窄组中甘油三酯水平显著高于轻度狭窄组,中、重度狭窄组中高密度脂蛋白水平均显著低于轻度狭窄组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同狭窄程度 ICVD 患者临床基线资料比较 [ $n(\times 10^{-2}), (\bar{x} \pm s)$ ]

Table 3 Comparison of clinical baseline data of ICVD patients with different degrees of stenosis

观察指标	轻度狭窄组( $n=31$ )	中度狭窄组( $n=35$ )	重度狭窄组( $n=64$ )	$\chi^2/F/H$	$P$
男性	22(70.9)	24(68.5)	42(65.6)	0.219	0.836
年龄(岁)	63.18 $\pm$ 10.06	63.34 $\pm$ 6.35	62.67 $\pm$ 10.06	3.358	0.025
TIA 或卒中史	13(41.9)	15(42.8)	30(46.8)	3.370	0.276
冠心病	2(6.4)	4(11.4)	8(12.5)	3.210	0.149
高血压	21(67.7)	19(54.2)	43(67.1) <sup>②</sup>	0.854	0.776
糖尿病	10(32.2)	12(34.2)	17(26.5)	1.549	0.461
高尿酸血症	10(32.2)	9(25.7)	13(20.3)	1.154	0.591
高脂血症	15(48.1)	16(45.7)	30(46.8)	0.139	0.932
WBC( $\times 10^9/L$ )	6.90(2.33)	7.00(3.21)	6.89(3.05)	0.042	0.929
LC( $\times 10^9/L$ )	1.77(0.73)	1.78(1.21)	1.76(0.73)	0.144	0.826
NC( $\times 10^9/L$ )	4.14(1.68)	4.13(2.51)	4.31(3.37)	0.215	0.920
PLT( $\times 10^9/L$ )	231.00(82.0)	222.50(63.2)	246.50(78.5)	0.859	0.677
hs-CRP(mg/L)	0.99(1.73)	1.28(1.85)	2.41(4.84) <sup>②③</sup>	8.684	0.013
Fg(g/L)	3.05(1.10)	3.37(1.02)	3.16(0.92)	3.628	0.152
Hcy( $\mu$ mol/L)	12.50(4.25)	12.10(4.15)	11.50(3.25)	0.709	0.691
Cys-C(mg/L)	1.01(0.38)	1.00(0.32)	1.01(0.35)	4.695	0.693
FPG(mmol/L)	4.61(0.79)	5.22(1.54)	5.49(1.92)	6.709	0.035
TC(mmol/L)	4.62(1.34)	4.80(1.91)	4.92(1.55)	0.442	0.802
TG(mmol/L)	1.23(0.91)	1.53(1.22) <sup>①</sup>	1.25(0.88)	1.500	0.468
HDL-C(mmol/L)	1.26(0.46)	1.15(0.36) <sup>①</sup>	1.14(0.27) <sup>①</sup>	1.231	0.540

注:与轻度狭窄组同一指标比较,① $P<0.05$ ;与中度狭窄组同一指标比较,② $P<0.05$ 。

2.4 不同狭窄程度患者血清 APoB/APoA1 比值、IL-4、IL-6、IL-10 水平比较 脑血管狭窄组轻、中、重 3 组之间 APoB/APoA1 差异有统计学意义( $P<0.05$ ),中、重度狭窄组显著高于轻度狭窄组(均  $P<0.05$ )。重度狭窄组 IL-4、IL-6 水平显著高于中度狭窄组,而 IL-10 水平显著低于轻度和中度狭窄组(均  $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 不同狭窄程度患者 APoB/APoA1 比值、IL-4、IL-6 和 IL-10 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of APoB/APoA1 ratio, IL-4, IL-6 and IL-10 levels in patients with different degrees of stenosis

组别	APoB/APoA1	IL-4(Pg/mL)	IL-6(Pg/mL)	IL-10(Pg/mL)
轻度狭窄组	1.38 $\pm$ 0.85	11.34 $\pm$ 3.79	15.34 $\pm$ 6.07	35.42 $\pm$ 5.13
中度狭窄组	1.75 $\pm$ 0.88 <sup>①</sup>	15.55 $\pm$ 4.37	15.72 $\pm$ 7.11	34.07 $\pm$ 4.30
重度狭窄组	1.93 $\pm$ 0.71 <sup>①</sup>	16.71 $\pm$ 4.29 <sup>②③</sup>	19.62 $\pm$ 8.38 <sup>②③</sup>	28.34 $\pm$ 3.24 <sup>②③</sup>
$F$	5.115	21.13	4.649	39.39
$P$	0.007	<0.001	0.011	<0.001

注:与轻度狭窄组同一指标比较,① $P<0.05$ ;与中度狭窄组同一指标比较,② $P<0.05$ 。

2.5 不同侧支循环分级患者血清 APoB/APoA1 比值、IL-6、IL-4、IL-10、IL-12、IL-21 水平比较 侧支循环代偿良好组和不良组之间比较,血清 APoB/APoA1 比值、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-21 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 5。

2.6 随访 3 个月不同预后 ICVD 患者 APoB/APoA1 比值、IL-6、IL-4、IL-10、IL-12、IL-21 水平比较 与预后良好组比较,预后不良组患者血清 APoB/APoA1

表 5 侧支循环代偿良好组与不良组 APoB/APoA1 比值、IL-6、IL-4、IL-10、IL-12、IL-21 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Groups with good and poor collateral circulation compensation APoB/APoA1 ratio and levels of IL-6, IL-4, IL-10, IL-12 and IL-21 were compared

指标	代偿良好组( $n=30$ )	代偿不良组( $n=34$ )	$t$	$P$
APoB/APoA1	1.86 $\pm$ 0.64	1.97 $\pm$ 0.77	0.578	0.565
IL-6(Pg/mL)	19.55 $\pm$ 7.61	19.90 $\pm$ 9.04	0.156	0.876
IL-4(Pg/mL)	10.73 $\pm$ 5.31	12.04 $\pm$ 4.27	1.055	0.295
IL-10(Pg/mL)	29.13 $\pm$ 2.72	30.10 $\pm$ 3.38	1.174	0.245
IL-12(Pg/mL)	14.37 $\pm$ 4.94	17.31 $\pm$ 5.72	0.937	0.352
IL-21(Pg/mL)	133.42 $\pm$ 20.42	137.34 $\pm$ 16.72	0.813	0.419

比值和 IL-6 含量明显升高( $P<0.05$ ),两组在 IL-4、IL-10、IL-12、IL-21 的含量方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 6。

表 6 预后良好组与不良组 APoB/APoA1 比值、IL-6、IL-4、IL-10、IL-12、IL-21 水平比较

Table 6 Comparison of APoB/APoA1 ratio and levels of IL-6, IL-4, IL-10, IL-12 and IL-21 between good and poor prognosis groups

指标	预后良好组( $n=143$ )	预后不良组( $n=20$ )	$t$	$P$
APoB/APoA1	1.21 $\pm$ 0.67	2.08 $\pm$ 0.32 <sup>①</sup>	2.697	0.007
IL-6(Pg/mL)	14.37 $\pm$ 5.37	19.85 $\pm$ 4.15 <sup>①</sup>	3.506	<0.001
IL-4(Pg/mL)	15.71 $\pm$ 4.34	18.37 $\pm$ 6.01	0.651	0.515
IL-10(Pg/mL)	37.22 $\pm$ 6.04	38.16 $\pm$ 7.10	0.692	0.489
IL-12(Pg/mL)	15.12 $\pm$ 4.27	16.04 $\pm$ 6.17	0.911	0.363
IL-21(Pg/mL)	149.29 $\pm$ 25.81	152.2 $\pm$ 27.3	0.514	0.607

注:与预后良好组比较,① $P<0.05$ 。

2.7 颅内外大动脉粥样硬化性狭窄患者血清 APoB/APoA1 比值、IL-4 和 IL-6 水平的相关性分析 对患者血清中的 APoB/APoA1 比值以及 IL-6、IL-4 水平关联度进行 Spearman 相关分析。检验结果显示, APoB/APoA1 比值与 IL-4、IL-6 水平均显示正相关, IL-6 与 IL-4 水平之间也表现正相关(均  $P < 0.05$ )。见表 7、图 1。

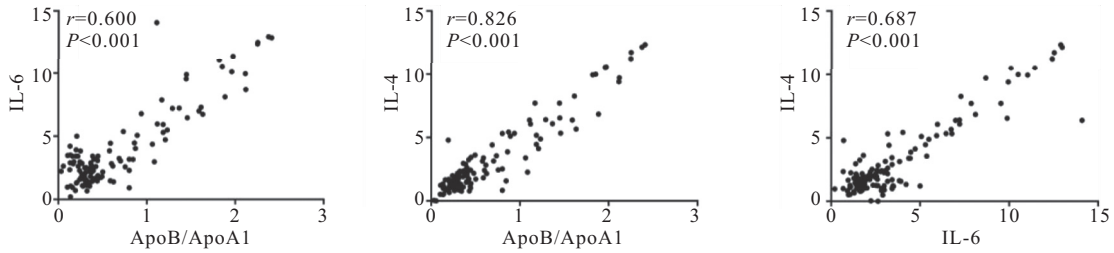


图 1 颅内外大动脉狭窄患者 APoB/APoA1 比值、IL-4、IL-6 水平的相关性

Figure 1 Correlation between APoB/APoA1 ratio, IL-4 and IL-6 levels in patients with intracranial and extracranial large artery stenosis

2.8 颅内外大动脉粥样硬化性狭窄患者危险因素的 Logistic 回归分析 采用二元 Logistic 回归统计方法,把是否出现颅内外主要血管的动脉粥样硬化引起的狭窄作为依赖变数(无=0,有=1),并选用性别、高血压、过往 TIA 或中风病史、冠心病、糖尿病、侧支血流代偿、IL-4(连续数据)、IL-6(连续数据)、APoB/APoA1(连续数据)等作为独立变数进行分析,在对年龄进行校正后的结果表明,APoB/APoA1 比值、IL-6 水平和 IL-4 水平均为 ICVD 患者脑大动脉发生狭窄的独立危险因素,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 8。

2.9 APoB/APoA1 比值、IL-4 和 IL-6 水平对 ICVD 患者颅内外大动脉硬化性狭窄的诊断效能 经 ROC 曲线研究发现,预测 ICVD 患者颅内外大动脉狭窄情况,见表 9、图 2。

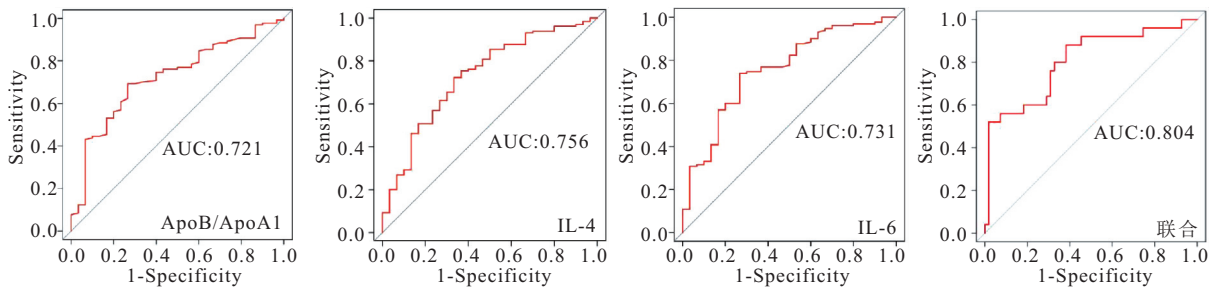


图 2 APoB/APoA1 比值、IL-4 和 IL-6 水平预测脑动脉狭窄的诊断效能 ROC 曲线

Figure 2 ROC curves of the diagnostic efficacy of APoB/APoA1 ratio, IL-4 and IL-6 levels in predicting cerebral artery stenosis

3 讨论

AS 是一种慢性炎症性疾病,其特点是脂质在动脉壁中的沉积和炎症细胞的浸润。ApoB 作为 LDL

表 7 颅内外大动脉狭窄患者 APoB/APoA1 比值、IL-4、IL-6 水平的相关性

Table 7 Correlation of APoB/APoA1 ratio, IL-4 and IL-6 levels in patients with intracranial and extracranial large artery stenosis

项目	APoB/APoA1		IL-6		IL-4	
	r	P	r	P	r	P
APoB/APoA1			0.600	<0.001	0.826	<0.05
IL-6	0.600	<0.001			0.687	<0.001
IL-4	0.826	<0.001	0.687	<0.001		

表 8 ICVD 患者颅内外动脉狭窄影响因素的 Logistic 回归分析

Table 8 Logistic regression analysis of influencing factors of intracranial and extracranial arterial stenosis in patients with ICVD

变量	$\beta$	SE	Wald	P	OR(95%CI)
APoB/APoA1	1.424	0.704	4.087	0.043	4.153(1.044~16.516)
IL-6	0.301	0.145	4.326	0.038	1.351(1.017~1.794)
IL-4	0.009	0.003	7.783	0.005	1.099(1.003~1.015)

表 9 APoB/APoA1 比值、IL-4 和 IL-6 水平预测颅内外大动脉狭窄的诊断效能

Table 9 Diagnostic efficacy of APoB/APoA1 ratio, IL-4 and IL-6 levels in predicting intracranial and extracranial large artery stenosis

指标	AUC(95%CI)	Cut-off	灵敏度	特异度	P
APoB/APoA1	0.721(0.401~0.637)	1.33	0.711	0.706	0.702
IL-6	0.731(0.364~0.667)	15.40	0.733	0.700	0.524
IL-4	0.756(0.384~0.692)	16.12	0.743	0.738	0.615
三者联合	0.804(0.711~1.267)	—	0.827	0.790	0.002

的主要载脂蛋白,在血液中的作用是结合脂质物质,主要存在于 LDL、VLDL 和 Lp(a) 等脂蛋白颗粒中。ApoB 分子作为 LDL 受体介导清除 LDL-C 的配体,

其在肝脏细胞及内皮细胞中的 LDL 受体功能受损和 ApoB 颗粒的增加是动脉粥样硬化发生的关键因素之一<sup>[7]</sup>。当血管内皮受损时, ApoB 分子能够与内皮细胞表面的特定受体结合, 导致 ApoB 颗粒在动脉壁中的捕获, 进而促进泡沫细胞的形成, 构成促进动脉硬化斑块发展的关键阶段<sup>[8-9]</sup>。相对的, ApoA1 作为构建高密度脂蛋白的主要成分, 能够协助将动脉壁及其周围组织的胆固醇送回肝脏分解代谢, 这个过程被称之为胆固醇逆向运输。在到达了肝后, 这些胆固醇会被重新转换或者排泄出去以降低血清里的总胆固醇含量并减少患上动脉硬化症的风险<sup>[10]</sup>。ApoA1 通过减少 AS 病变中的血脂含量、降低巨噬细胞数量、减轻炎症反应及减少免疫细胞积聚, 有效抑制 AS 的发展<sup>[11]</sup>。

ApoB/ApoA1 比值揭示了促进或预防动脉粥样硬化的动态平衡。相较于单一的生化指标, ApoB 与 ApoA1 的比率更能减少标志物个体差异, 尤其在诊断大脑内外血管粥样硬化性狭窄病变时, 显示出更高的临床价值。众多研究发现, ApoB/ApoA1 比值与其体内动脉内无硬化区域出现的频率及血管狭窄程度存在着密切且线性的关联<sup>[12-18]</sup>。这些发现与本研究结果相一致。在本研究中, 颅内外大动脉狭窄患者血清中的 ApoB/ApoA1 比值显现了不同狭窄程度之间的显著差异 ( $P < 0.05$ ), 大动脉狭窄组患者的血清 ApoB/ApoA1 比值显著高于血管正常组, 特别是中度与重度狭窄的患者其比率明显超出了轻度狭窄患者, 且随着狭窄程度的加重, 血清 ApoB/ApoA1 比值也显著升高。同时发现预后不良组患者的血清 ApoB/ApoA1 比值显著高于预后良好组, 这提示 ApoB/ApoA1 比值可能作为预测 ICVD 患者预后的潜在生物标志物。Logistic 回归分析表明, ApoB/ApoA1 比值升高是 ICVD 患者颅内外动脉狭窄发生的独立危险因素, 这一发现对于临床风险评估具有重要意义。

AS 是一个复杂的多因素疾病, 涉及脂质代谢失衡、慢性炎症、免疫反应和内皮功能障碍。CD4<sup>+</sup> T 细胞是适应性免疫反应的关键调节者, 在 AS 性狭窄的病理机制中扮演着重要角色<sup>[19]</sup>。CD4<sup>+</sup> T 细胞涉及的亚群包含 Th1、Th2 和 Th17 细胞。其中, Th1 和 Th17 细胞主要产生促炎因子如 IL-6、IL-12 和 IL-21, 而 Th2 细胞生成的如 IL-4 和 IL-10 则是抗炎因子<sup>[20]</sup>。促炎细胞因子如 IL-6 的增加, 可能通过激活炎症信号通路, 促进血管内皮细胞的活化和黏附分子的表达, 从而促进单核细胞和 T 细胞的黏附和迁移, 加剧 AS 的发展。相反, 抗炎细胞因子如 IL-4 和 IL-10 的降低, 可能减弱了它们的保护作用, 这些因子通

常有助于减轻炎症反应, 稳定斑块, 降低斑块破裂的风险。本研究发现大动脉狭窄组患者的血清 IL-6 水平显著高于正常组, 而 IL-4 和 IL-10 水平显著低于正常组。这些结果表明, 促炎细胞因子 IL-6 的增加、抗炎细胞因子 IL-4 和 IL-10 的降低可能与 AS 性狭窄的发生及严重程度相关。这种促炎与抗炎细胞因子之间的失衡可能促进了 AS 的进展。研究中观察到随着大动脉狭窄程度的加重, IL-6 水平逐渐升高, 而 IL-4 和 IL-10 水平逐渐降低。证实了炎症因子在 AS 性狭窄中的重要作用。本研究在脑血流侧支循环代偿情况与血清细胞炎症因子水平的关系方面没有发现显著的差异, 可能与侧支循环代偿的复杂性有关, 需要更多的临床研究去探讨。随访研究中发现, 预后不良组患者的血清 IL-6 水平显著高于预后良好组, 而 IL-4 和 IL-10 水平则相反。本研究同时发现 ApoB/ApoA1 比值与 IL-4、IL-6 水平均显示正相关, 说明这些生物标志物在 AS 性狭窄中可能存在相互作用, IL-4 和 IL-6 也是 ICVD 患者颅内外动脉狭窄发生的独立危险因素, 细胞炎症因子也可作为预测 ICVD 患者预后的潜在生物标志物。

本研究结果显示, ApoB/ApoA1 比值和 IL-6 水平在不同狭窄程度的患者中存在显著差异, 且随着狭窄程度的加重, 这些生物标志物的水平逐渐升高。这表明, ApoB/ApoA1 比值和炎症因子水平可能与 AS 性狭窄的严重程度相关。在颅内与颅外动脉狭窄的比较中, ApoB/ApoA1 比值和 CD4<sup>+</sup> T 细胞因子水平在两组之间也存在差异, 提示这些生物标志物在不同病变部位的动脉狭窄中可能扮演不同的角色。这可能与颅内和颅外血管的解剖结构、血流动力学以及局部炎症环境的差异有关。为此, 在临床实践中, 对于不同狭窄程度和病变部位的患者, 应考虑采用不同的治疗策略。例如, 对于 ApoB/ApoA1 比值较高的患者, 可能需要更加积极的降脂治疗和炎症控制措施; 对于颅内动脉狭窄患者, 可能需要更加关注炎症因子的监测和管理, 以减缓病变进展。本研究还发现, 预后不良组患者的 ApoB/ApoA1 比值和 IL-6 水平显著高于预后良好组, 这强调了长期监测这些生物标志物的重要性。

本研究评估了 ICVD 患者的侧支循环代偿状态, 并探讨其与血清 ApoB/ApoA1 比值及 CD4<sup>+</sup> T 细胞因子水平的相关性。尽管初步分析未发现这两者具有显著相关性, 但不削弱这些生物标志物在疾病管理中的潜在价值。侧支循环的代偿能力是一个复杂的生理过程, 涉及多种血管生成和重塑机制; 细胞因子血清水平并不总是反映局部的生物学变化。此外, 侧

支循环的形成速度可能受到患者特定生物学特征的影响,如血管内皮功能、血流动力学变化以及血管重塑能力。这些因素可能与血清中的 ApoB/ApoA1 比值和 CD4<sup>+</sup>T 细胞因子水平相互作用,共同影响侧支循环的代偿效果。

#### 4 结论

本研究方法 ApoB/ApoA1 比值的测量相对简单,易于在临床实践中广泛应用。IL-4 和 IL-6 作为炎症因子,其水平的监测有助于评估患者的炎症状态和动脉粥样硬化的进展速度。定期检测 ApoB/ApoA1 比值和炎症因子水平,可以帮助医生评估病情,及时调整治疗方案,从而预防心脑血管事件的发生。虽然 ApoB/ApoA1 比值和本研究所关注的炎症因子显示了与颅内外大动脉粥样硬化性狭窄的相关性,但它们并不是唯一的危险因素。后续研究中将增加更多的炎症因子,如 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等,以进一步全面了解炎症在脑动脉硬化中的作用机制。同时未来的研究应该考虑将这些生物标志物与其他已知的危险因素(如血压、血糖、血脂等)结合起来,以构建一个更全面的动脉粥样硬化风险评估模型。

#### 【参考文献】

- [1] SOEHNLEIN O, LIBBY P. Targeting inflammation in atherosclerosis; from experimental insights to the clinic[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8): 589-610.
- [2] LIBBY P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13): 2525-2536.
- [3] 詹健,左强,刘芝修,等.多学科协作联合华生关怀干预冠状动脉粥样硬化性心脏病介入术患者的价值[J]. *中华全科医学*, 2024, 22(18):1428-1432.
- [4] FAHMY E M, EL SAYED EL AWADY M A, SHARAF S A, *et al.* Apolipoproteins A1 and B and their ratio in acute ischemic stroke patients with intracranial and extracranial arterial stenosis; an Egyptian study[J]. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*, 2020, 56(1): 115.
- [5] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7): 387-401.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国各类主要脑血管病诊断要点 2019 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9): 710-715.
- [7] 郑怡雯,黄晶.载脂蛋白 B 与急性冠状动脉综合征的相关性研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2024,40(3): 436-440.
- [8] BEHBODIKHAH J, AHMED S, ELYASI A, *et al.* Apolipoprotein B and cardiovascular disease; biomarker and potential therapeutic target[J]. *Metabolites*, 2021, 11(10): 690.
- [9] HAGSTRÖM E, STEG P G, SZAREK M, *et al.* Apolipoprotein B, residual cardiovascular risk after acute coronary syndrome, and effects of alirocumab[J]. *Circulation*, 2022, 146(9): 657-672.
- [10] DOONAN L M, FISHER E A, BRODSKY J L. Can modulators of apolipoproteinB biogenesis serve as an alternate target for cholesterol-lowering drugs? [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(7): 762-771.
- [11] 林良良,张志珍. ApoA- I 及其模拟肽在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(20): 3991-3997.
- [12] ZHOU Y, LIU H W, YANG H F, *et al.* The value of the apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio in predicting the rapid progression of non-culprit coronary lesions in acute coronary syndrome in patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention[J]. *Int Heart J*, 2023, 64(4): 562-569.
- [13] FU C, LIU D B, LIU Q, *et al.* Revisiting an old relationship; the causal associations of the ApoB/ApoA1 ratio with cardio-metabolic diseases and relative risk factors-a mendelian randomization analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 51.
- [14] LI Z Z, ZHANG D, SONG Z, *et al.* Elevated ApoB/ApoA-I ratio is associated with poor outcome in acute ischemic stroke [J]. *J Clin Neurosci*, 2023, 107: 138-143.
- [15] LIU D, ZHANG Y, WANG C C, *et al.* Association of the ApoB/ApoA-I ratio with stroke risk: findings from the China Health and Nutrition Survey (CHNS)[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(1): 203-209.
- [16] LITING P, GUOPING L, ZHENYUE C. Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and non-high-density lipoprotein cholesterol. Predictive value for CHD severity and prognostic utility in CHD patients[J]. *Herz*, 2015, 40(Suppl 1): 1-7.
- [17] WANG X T, WANG Z Y, LI B, *et al.* Prognosis evaluation of universal acute coronary syndrome: the interplay between SYN-TAX score and ApoB/ApoA1 [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 293.
- [18] QIN G M, TU J F, ZHANG C J, *et al.* The value of the apoB/apoAI ratio and the non-HDL-C/HDL-C ratio in predicting carotid atherosclerosis among Chinese individuals with metabolic syndrome: a cross-sectional study[J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14: 24.
- [19] HINKLEY H, COUNTS D A, VONCANON E, *et al.* T cells in atherosclerosis: key players in the pathogenesis of vascular disease[J]. *Cells*, 2023, 12(17): 2152.
- [20] OWCZAREK J, RYCHLIK-SYCH M, BARAŃSKA M, *et al.* The importance of the APOB gene expression as a marker in assessing the severity of atherosclerosis in coronary vessels[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2023, ;133(7-8):16540.

(收稿日期:2024-11-15; 修回日期:2025-10-21; 编辑:张翰林)