

小动脉硬化型脑小血管病总负荷与非高密度脂蛋白胆固醇相关性研究

王春雨 董爱勤 王文慧 张海柳

【摘要】 目的 初步探讨血清非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)与脑小血管病总负荷的相关性,并筛查脑小血管病总负荷严重程度的影响因素。**方法** 纳入 2024 年 12 月至 2025 年 2 月河北省沧州市中心医院诊断与治疗的 166 例小动脉硬化型脑小血管病(aCSVD)患者,采用 MRI 分析脑白质高信号、腔隙性梗死、脑微出血和扩大的血管周围间隙 4 种脑小血管病影像学标志物,计算脑小血管病总负荷评分。Spearman 秩相关分析探讨血清 non-HDL-C 水平与脑小血管病总负荷评分的相关性,单因素和多因素 Logistic 回归分析筛查脑小血管病总负荷严重程度的影响因素。**结果** 共 166 例 aCSVD 患者根据脑小血管病总负荷评分分为轻度总负荷(0~1 分)组(79 例)和中重度总负荷(2~4 分)组(87 例)。Spearman 秩相关分析显示,non-HDL-C 水平与脑小血管病总负荷评分呈正相关($r_s = 0.184, P = 0.018$)。Logistic 回归分析显示,年龄增长($OR = 1.046, 95\%CI: 1.001 \sim 1.094; P = 0.045$)、同型半胱氨酸水平较高($OR = 1.057, 95\%CI: 1.003 \sim 1.115; P = 0.040$)和 non-HDL-C 水平较高($OR = 1.376, 95\%CI: 1.026 \sim 1.846; P = 0.033$)是中重度脑小血管病总负荷的危险因素。**结论** 血清 non-HDL-C 水平与脑小血管病总负荷评分呈正相关,且是中重度脑小血管病总负荷的危险因素,有望成为 aCSVD 的潜在干预靶点。

【关键词】 大脑小血管疾病; 小动脉硬化; 胆固醇,HDL; 危险因素; Logistic 模型

Study on the relationship between the total burden of arteriosclerotic cerebral small vessel disease and non-high-density lipoprotein cholesterol

WANG Chun-yu, DONG Ai-qin, WANG Wen-hui, ZHANG Hai-liu

Department of Neurology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China

Corresponding author: DONG Ai-qin (Email: dong8aiqin@163.com)

【Abstract】 Objective A preliminary study on the correlation between serum non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) and the severity of total burden of cerebral small vessel disease (CSVD), and influencing factors of the severity of CSVD total burden were screened. **Methods** A total of 166 patients diagnosed with arteriosclerotic CSVD (aCSVD) admitted to Cangzhou Central Hospital from December 2024 to February 2025 were retrospectively enrolled. We evaluated white matter hyperintensity (WMH), lacunar infarct (LACI), cerebral microbleeds (CMBs) and enlarged perivascular space (EPVS) based on the cranial MRI to calculate the CSVD total burden score. Spearman rank correlation analysis was performed to analyse the relationship between non-HDL-C and CSVD total burden. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were further used to identify influencing factors for the severity of CSVD total burden. **Results** According to the CSVD total burden score, the patients were divided into the mild total burden (0-1 point) group ($n = 79$) and the moderate and severe total burden (2-4 points) group ($n = 87$). There was a positive correlation between non-HDL-C level and CSVD total burden score ($r_s = 0.184, P = 0.018$). Logistic regression analysis revealed that older age ($OR = 1.046, 95\%CI: 1.001-1.094; P = 0.045$), increased homocysteine ($OR = 1.057, 95\%CI: 1.003-1.115; P = 0.040$) and increased non-HDL-C ($OR = 1.376, 95\%CI: 1.026-1.848; P = 0.033$) were risk factors for the moderate and severe CSVD total burden. **Conclusions** Increased non-HDL-C is a risk factor for the moderate and severe CSVD total burden, or it may potentially serve as an target of intervention for aCSVD.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2025.05.006

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(项目编号:20251554)

作者单位:061000 河北省沧州市中心医院神经内科

通讯作者:董爱勤,Email:dong8aiqin@163.com

【Key words】 Cerebral small vessel diseases; Arteriolosclerosis; Cholesterol, HDL; Risk factors; Logistic models

This study was supported by Medical Science Research Project of Hebei (No. 20251554).

Conflicts of interest: none declared

小动脉硬化型脑小血管病(aCSVD)是散发性脑小血管病(CSVD)的最常见病因类型,主要与衰老或血管危险因素有关^[1],通常发病隐匿,临床主要依靠神经影像学诊断疾病并监测进展,因此,早期快速识别有效的生物学标志物预测其发生发展具有重要意义^[2]。动脉粥样硬化促进脑小血管病进展^[3],血脂异常是动脉粥样硬化的重要危险因素。近年来,非传统血脂指标受到关注,非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)包含目前已知的所有导致动脉粥样硬化的脂蛋白胆固醇总和,在促进动脉粥样硬化发生和心脑血管病进展方面较低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等传统血脂指标更具预测价值^[4-5]。既往研究主要探讨 non-HDL-C 与缺血性卒中和心血管病的关系^[6-7],其与 aCSVD 的关系研究相对匮乏,特别是 non-HDL-C 水平与 aCSVD 严重程度的相关性目前尚不明确。基于此,本研究以河北省沧州市中心医院近 3 个月诊断与治疗的 aCSVD 患者为研究对象,初步探讨 non-HDL-C 水平与脑小血管病总负荷的相关性,筛查脑小血管病总负荷严重程度的影响因素,以为临床早期干预 aCSVD 提供依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)脑小血管病影像学诊断标准参照《2023 年欧洲神经影像学血管性改变报告标准(STRIVE-2)》^[8-9],至少存在 1 种脑小血管病影像学改变。(2)年龄 ≥ 45 岁。(3)至少存在 1 种动脉粥样硬化危险因素,包括体重指数(BMI) $> 28 \text{ kg/m}^2$,吸烟、大量饮酒,既往合并高血压、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、糖耐量减低(IGT)、糖尿病(包括新诊断的糖尿病)、冠心病。(4)至少存在 1 种脑小血管病常见症状,包括短暂性脑缺血发作(TIA)、急性腔隙综合征、认知功能下降、步态或姿势平衡障碍、睡眠或情绪障碍、大小便障碍。(5)本研究经河北省沧州市中心医院伦理委员会批准(审批号:2024-294-01)。(6)所有患者及其法定监护人充分知情临床研究方案并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)遗传性、代谢性、自身免疫性、感染性、中毒性、创伤性或肿瘤性病变等导致的脑小血管病。(2)大动脉粥样硬化(LAA)型或心源性栓塞(CE)型缺血性卒中、脑出血。(3)合并全身感染性疾病、自身免疫性疾病或恶性肿瘤。(4)严重神经功能障碍如视觉、听觉或理解障碍,或者重要器官功能衰竭。(5)甲状腺功能减退症、肾病综合征、肝脏疾病等影响血脂代谢的疾病。(6)不配合头部 MRI 检查或临床资料不完整。

3. 一般资料 纳入 2024 年 12 月至 2025 年 2 月在我院神经内科首次诊断并住院治疗的 aCSVD 患者共 166 例,男性 98 例,女性 68 例;年龄 46 ~ 87 岁,平均 (65 ± 8) 岁;体重指数 $17.97 \sim 36.33 \text{ kg/m}^2$,平均 $(25.95 \pm 3.45) \text{ kg/m}^2$;既往合并高血压占 76.51% (127/166)、糖尿病占 27.11% (45/166)、冠心病占 10.84% (18/166)、高脂血症占 9.64% (16/166)、高同型半胱氨酸血症占 16.27% (27/166),吸烟占 25.90% (43/166)、饮酒占 16.87% (28/166);23 例(13.86%)曾应用调脂药物。

二、研究方法

1. 临床资料采集 (1)临床指标:详细记录患者性别、年龄、体重指数及既往史,包括高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症,吸烟史、饮酒史及调脂药物应用史。(2)实验室指标:于入院第 2 天晨起空腹采集肘静脉血 3 ~ 4 ml,检测指标包括血清同型半胱氨酸(Hcy)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)及血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)],并计算 non-HDL-C、TC/HDL-C 比值、TG/HDL-C 比值、LDL-C/HDL-C 比值,其中 non-HDL-C (mmol/L) = TC - HDL-C。

2. 脑小血管病负荷评估 所有患者均采用美国 GE 公司生产的 Discovery MR750W 3.0T MRI 扫描仪行头部 MRI 检查,扫描序列包括横断面 T_1 WI、 T_2 WI、DWI、FLAIR 成像和磁敏感加权成像(SWI),检查结果由两位经验丰富、接受过统一培训的副高级影像科医师分别判读,意见存在分歧时通过协商

达成一致。参照 STRIVE -2 诊断标准^[9]分析 4 种脑小血管病影像学标志物,包括脑白质高信号(WMH)、腔隙性梗死(LACI)、脑微出血(CMBs)及扩大的血管周围间隙(EPVS),并采用脑小血管病总负荷评分系统^[10-12]量化 aCSVD 严重程度。(1)脑白质高信号:根据病变部位分为脑室旁白质高信号(PWMH)和脑深部白质高信号(DWMH)。采用 Fazekas 量表^[13]评估脑室旁白质高信号和脑深部白质高信号的严重程度。①脑室旁白质高信号,0 分,无病变;1 分,帽状或者铅笔薄层样病变;2 分,病变呈光滑晕圈;3 分,不规则脑室周围高信号,并延伸至脑深部白质。②脑深部白质高信号,0 分,无病变;1 分,散在点状病变;2 分,病变部分融合;3 分,病变大片融合。脑室旁白质高信号评分 3 分和(或)脑深部白质高信号评分 2~3 分,计 1 分。(2)腔隙性梗死:腔隙性梗死灶数目 ≥ 1 个,计 1 分。(3)脑微出血:脑深部或幕下微出血灶数目 ≥ 1 个,计 1 分。(4)扩大的血管周围间隙:基底节水平扩大的血管周围间隙(数目较多侧)数目 ≥ 11 个,计 1 分。(5)脑小血管病总负荷:总评分 4 分,评分越高、脑小血管病总负荷越严重,0~1 分为轻度总负荷[其中 0 分为仅有扩大的血管周围间隙或(和)脑白质高信号,但未达计分标准]、2 分为中度总负荷、3~4 分为重度总负荷^[14]。

3. 统计分析方法 使用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验。采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验,呈正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用 Mann-Whitney U 检验。脑小血管病总负荷评分与 non-HDL-C 水平的相关性采用 Spearman 秩相关分析。中重度脑小血管病总负荷影响因素的筛查采用单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析($\alpha_{\text{入}} = 0.05, \alpha_{\text{出}} = 0.10$)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本研究 166 例患者血清同型半胱氨酸水平为 4.40~56.00 $\mu\text{mol/L}$, 中位水平为 13.75 (10.80, 17.53) $\mu\text{mol/L}$; 糖化血红蛋白 4.10~11.10 $\mu\text{mol/L}$, 中位水平为 6.00 (5.50, 6.82) $\mu\text{mol/L}$; 肌酐 20~140 $\mu\text{mol/L}$, 中位值 68.00 (56.75, 82.25) $\mu\text{mol/L}$; 尿酸 122~648 $\mu\text{mol/L}$, 中位值 284.00 (234.50,

334.50) $\mu\text{mol/L}$; TC 为 1.92~8.20 mmol/L, 中位值 4.50 (3.85, 5.30) mmol/L; TG 为 0.34~12.82 mmol/L, 中位值 1.44 (1.07, 1.93) mmol/L; LDL-C 为 0.49~5.54 mmol/L, 中位水平为 1.43 (1.06, 2.39) mmol/L; HDL-C 为 0.66~5.09 mmol/L, 中位值 1.81 (1.20, 2.68) mmol/L; non-HDL-C 为 0.98~6.12 mmol/L, 中位值 2.23 (1.63, 3.44) mmol/L; TC/HDL-C 比值为 1.32~7.94, 中位比值 2.28 (1.65, 3.58); TG/HDL-C 比值为 0.11~7.54, 中位比值 0.81 (0.49, 1.22); LDL-C/HDL-C 比值为 0.22~5.10, 中位比值 0.81 (0.42, 1.90)。根据脑小血管病总负荷评分分为轻度总负荷(0~1 分)组(79 例)和中重度总负荷(2~4 分)组(87 例),中重度总负荷组患者年龄($P = 0.009$)、高血压比例($P = 0.018$)、血清同型半胱氨酸($P = 0.001$)和 non-HDL-C 水平($P = 0.018$)均高于轻度总负荷组,其余各项指标组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 1)。

本组患者脑小血管病总负荷评分为 0~4 分,中位评分 2 (0, 2) 分。Spearman 秩相关分析结果显示, non-HDL-C 水平与脑小血管病总负荷评分呈正相关($r_s = 0.184, P = 0.018$)。以脑小血管病总负荷为因变量、各项临床资料为自变量建立 Logistic 回归模型,单因素 Logistic 回归分析显示,年龄($P = 0.010$)、高血压($P = 0.020$)、糖尿病($P = 0.043$)、同型半胱氨酸($P = 0.008$)、non-HDL-C($P = 0.025$)是中重度脑小血管病总负荷的影响因素(表 2, 3);将单因素 Logistic 回归分析中差异有统计学意义的因素纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄增长($OR = 1.046, 95\%CI: 1.001 \sim 1.094; P = 0.045$)、同型半胱氨酸水平较高($OR = 1.057, 95\%CI: 1.003 \sim 1.115; P = 0.040$)和 non-HDL-C 水平较高($OR = 1.376, 95\%CI: 1.026 \sim 1.846; P = 0.033$)是中重度脑小血管病总负荷的危险因素(表 4)。

讨 论

老年人 aCSVD 发病率较高,是脑卒中和痴呆的重要原因,故早期筛查高风险人群尤为重要。本研究探讨 non-HDL-C 水平与脑小血管病总负荷的关联性,结果显示, aCSVD 患者血清 non-HDL-C 水平与脑小血管病总负荷评分呈正相关,且是中重度脑小血管病总负荷的危险因素,与周祁惠等^[15]的研究结论相一致,支持 non-HDL-C 在 aCSVD 发生发展中的潜在作用。但本研究未发现传统血脂指标 TC、TG、

表 1 轻度总负荷组与中重度总负荷组临床资料的比较				
Table 1. Comparison of general data between mild total burden group and moderate and severe total burden group				
观察指标	轻度总负荷组 (n = 79)	中重度总负荷组 (n = 87)	统计量值	P 值
性别[例(%)]			2.871	0.090
男性	52(65.82)	46(52.87)		
女性	27(34.18)	41(47.13)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.00 $\pm$ 9.00	66.00 $\pm$ 8.00	-2.646	0.009
体重指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.95 $\pm$ 3.42	25.96 $\pm$ 3.51	-0.020	0.984
高血压[例(%)]	54(68.35)	73(83.91)	5.572	0.018
糖尿病[例(%)]	16(20.25)	29(33.33)	3.585	0.058
冠心病[例(%)]	5(6.33)	13(14.94)	3.177	0.075
高脂血症[例(%)]	7(8.86)	9(10.34)	0.105	0.746
高同型半胱氨酸血症 [例(%)]	11(13.92)	16(18.39)	0.607	0.436
吸烟[例(%)]	23(29.11)	20(22.99)	0.809	0.368
饮酒[例(%)]	18(22.78)	10(11.49)	3.764	0.052
应用调脂药物[例(%)]	8(10.13)	15(17.24)	1.756	0.185
Hcy [$M(P_{25}, P_{75})$, μ mmol/L]	12.10 (9.80, 15.30)	15.60 (11.90, 19.60)	-3.521	0.001
HbA1c [$M(P_{25}, P_{75})$, μ mmol/L]	5.90 (5.90, 6.50)	6.20 (5.60, 7.20)	-1.685	0.092
肌酐 [$M(P_{25}, P_{75})$, μ mmol/L]	68.00 (55.00, 82.00)	68.00 (59.00, 83.00)	-0.897	0.369
尿酸 [$M(P_{25}, P_{75})$, μ mmol/L]	290.00 (241.00, 324.00)	283.00 (233.00, 340.00)	-0.188	0.851
TC [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	4.31 (3.83, 5.20)	4.65 (3.85, 5.60)	-1.662	0.097
TG [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.37 (1.04, 1.87)	1.51 (1.12, 1.98)	-1.274	0.203
LDL-C [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.33 (1.05, 2.35)	1.52 (1.09, 2.70)	-1.356	0.175
HDL-C [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.06 (1.03, 1.14)	1.00 (0.97, 1.11)	-0.273	0.785
non-HDL-C [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.94 (1.59, 2.98)	2.37 (1.73, 3.81)	-2.357	0.018
TC/HDL-C [$M(P_{25}, P_{75})$]	2.05 (1.56, 3.38)	2.34 (1.70, 3.92)	-1.377	0.168
TG/HDL-C [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.82 (0.50, 1.11)	0.80 (0.49, 1.47)	-0.753	0.451
LDL-C/HDL-C [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.68 (0.41, 1.79)	0.83 (0.46, 2.05)	-1.090	0.276
Two-independent-sample <i>t</i> test for comparison of age and BMI, χ^2 test for comparison of sex, hypertension, diabetes, coronary heart disease, hyperlipidemia, hyperhomocysteinemia, smoking, drinking and taking lipid-lowering medications, and Mann-Whitney <i>U</i> test for comparison of others, 年龄和体重指数的比较行两独立样本的 <i>t</i> 检验, 性别、高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、吸烟、饮酒、应用调脂药物的比较行 χ^2 检验, 其余指标的比较行 Mann-Whitney <i>U</i> 检验。Hcy, homocystine, 同型半胱氨酸; HbA1c, glycosylated hemoglobin, 糖化血红蛋白; TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglyceride, 甘油三酯; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol, 非高密度脂蛋白胆固醇				

LDL-C、HDL-C 与脑小血管病总负荷评分之间的关联, 且 non-HDL-C 与脑小血管病总负荷评分的相关性较弱, 推测可能与样本量较小、研究对象地区来

源不同有关, 尚待后续扩大样本量进一步探究。

non-HDL-C 包含所有含载脂蛋白 B(ApoB) 的脂蛋白胆固醇, 均可以促进动脉粥样硬化的进展^[16]。既往曾将 LDL-C 用于心血管病风险分层及调脂疗效评估^[17]。尽管积极的调脂治疗可使 LDL-C 水平降至心脑血管病预防的目标值, 但仍存在发病风险^[18-19]。non-HDL-C 因涵盖除 HDL-C 外的所有脂蛋白胆固醇, 对心血管事件风险的预测优于 LDL-C, 已被美国国家脂质协会(NLA)和国际动脉粥样硬化学会(IAS)建议作为血脂异常管理的主要目标^[20-21]。多项研究探究血脂与脑小血管病影像学标志物之间的关系, 但结论不尽一致。Schilling 等^[22]基于两项大型法国人群队列进行血脂与脑白质高信号和腔隙性梗死的横断面研究, 发现血清 TG 水平升高与脑白质高信号体积增大呈正向线性相关关系($\beta = 0.0936, P = 0.0002$), 且是腔隙性梗死发生率增加的危险因素($OR = 1.630, 95\%CI: 1.180 \sim 2.250; P = 0.003$), 调整性别和年龄因素后, LDL-C 水平降低与脑白质高信号体积增大风险增加呈负向线性相关关系($\beta = -0.0243, P = 0.047$), 进一步调整血管危险因素后并未发现 LDL-C 与脑白质高信号体积之间存在关联性, 而 HDL-C 与脑白质高信号体积和腔隙性梗死发生率及调脂治疗亦无关联性。Li 等^[23]认为, 血清 LDL-C 水平每升高 1 mmol/L, 脑白质高信号风险降低约 16.8% ($OR = 0.832, 95\%CI: 0.702 \sim 0.986; P = 0.033$), 其他血脂指标则与脑白质高信号严重程度之间无关联性。2024 年的一项研究纳入以腔隙性梗死和脑白质高信号为表现的脑小血管病患者, 发现 HDL-C 水平降低 ($OR = 0.850, 95\%CI: 0.750 \sim 0.960; P = 0.007$)、TG 水平升高 ($OR = 1.160, 95\%CI: 1.020 \sim 1.320; P = 0.025$)、载脂蛋白 A1(ApoA1)水平降低 ($OR = 0.830, 95\%CI: 0.730 \sim 0.950; P = 0.005$) 是腔隙性梗死风险增加的危险因素, HDL-C 水平降低是脑白质高信号体积增大的危险因素 ($OR = 0.930, 95\%CI: 0.860 \sim 0.990; P = 0.032$), 而 LDL-C 水平与脑白质高信号体积之间无关联性^[24]。上述研究提示, 单一血脂指标不足以预测脑小血管病风险。non-HDL-C 作为综合性血脂指标, 其水平升高可以更好反映动脉粥样硬化风险增加。一项大型临床研究探究血脂对冠状动脉粥样硬化程度的影响, 发现血清 non-HDL-C 水平升高是冠心

表 2 中重度脑小血管病总负荷影响因素的变量赋值表**Table 2.** Variable assignment of influencing factors related to moderate and severe CSVD total burden

变量	赋值	
	0	1
脑小血管病总负荷	轻度总负荷	中重度总负荷
性别	女性	男性
高血压	否	是
糖尿病	否	是
冠心病	否	是
高脂血症	否	是
高同型半胱氨酸血症	否	是
吸烟	否	是
饮酒	否	是
应用调脂药物	否	是

病的危险因素 ($OR = 1.830, 95\%CI: 1.630 \sim 2.070; P = 0.000$), 且这种关联性高于 LDL-C ($OR = 1.730, 95\%CI: 1.540 \sim 1.950; P = 0.000$), 提示 non-HDL-C 相较传统血脂指标更有可能反映动脉粥样硬化总负荷^[25]。研究显示, 血清 non-HDL-C 水平降低是大动脉粥样硬化性闭塞的危险因素 ($HR = 2.050, 95\%CI: 1.070 \sim 3.930; P = 0.033$)^[26]; non-HDL-C 水平升高是无症状易损性颈动脉粥样硬化斑块形成的危险因素 ($OR = 1.500, 95\%CI: 1.230 \sim 1.820; P < 0.01$)^[27]。上述研究提示 non-HDL-C 可能参与动脉粥样硬化过程。Rao 等^[28]探究非传统血脂指标与脑小血管病的关系, 结果发现, 中重度脑白质高信号 (Fazekas 评分 > 2 分) 组血清 TC、LDL-C 水平高于轻度脑白质高信号 (Fazekas 评分 ≤ 2 分) 组, non-HDL-C 水平升高是中重度脑白质高信号的危险因素 ($OR = 2.030, 95\%CI: 1.352 \sim 3.050; P < 0.001$), 进一步证实了包括 non-HDL-C 在内的非传统血脂指标的潜在价值。但上述研究仅采用单一影像学标志物, 本研究基于脑白质高信号、腔隙性梗死、脑微出血、扩大的血管周围间隙这 4 项影像学标志物, 更全面、系统地反映出脑小血管病总负荷, 并发现 non-HDL-C 水平升高是中重度脑小血管病总负荷的危险因素, 提示临床应重视血清 non-HDL-C 表达变化, 特别是 non-HDL-C 与 aCSVD 之间的关系, 以期进行早期干预。

aCSVD 的发病机制目前尚未阐明, 推测与动脉粥样硬化、血脑屏障损伤、血管内皮功能障碍、炎症、慢性脑低灌注等多种机制有关^[29]。血管内皮功能障碍和血脑屏障损伤是 aCSVD 的重要病理生理

表 3 中重度脑小血管病总负荷影响因素的单因素 Logistic 回归分析**Table 3.** Univariate Logistic regression analysis of influencing factors related to moderate and severe CSVD total burden

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
性别	-0.540	0.320	2.851	0.091	0.583	0.311 ~ 1.091
年龄	0.051	0.020	6.572	0.010	1.052	1.012 ~ 1.094
高血压	0.881	0.379	5.407	0.020	2.414	1.148 ~ 5.074
糖尿病	0.729	0.360	4.108	0.043	2.072	1.024 ~ 4.193
冠心病	-0.956	0.551	3.004	0.083	0.385	0.131 ~ 1.133
高脂血症	-0.171	0.530	0.105	0.746	0.843	0.298 ~ 2.380
高同型半胱氨酸血症	-0.332	0.427	0.603	0.437	0.718	0.311 ~ 1.657
吸烟	0.319	0.355	0.806	0.369	1.376	0.686 ~ 2.761
饮酒	0.821	0.430	3.642	0.056	2.272	0.978 ~ 5.278
应用调脂药物	-0.615	0.469	1.720	0.190	0.541	0.216 ~ 1.355
Hey	0.071	0.027	7.087	0.008	1.074	1.019 ~ 1.131
HbA1c	0.113	0.123	0.837	0.360	1.120	0.879 ~ 1.426
肌酐	0.009	0.009	1.028	0.311	1.009	0.992 ~ 1.026
尿酸	0.000	0.002	0.000	0.990	1.000	0.997 ~ 1.003
TC	0.264	0.135	3.806	0.051	1.302	0.999 ~ 1.697
TG	0.167	0.131	1.629	0.202	1.182	0.914 ~ 1.529
LDL-C	0.237	0.159	2.230	0.135	1.267	0.929 ~ 1.729
HDL-C	-0.031	0.157	0.039	0.844	0.970	0.712 ~ 1.320
non-HDL-C	0.309	0.137	5.053	0.025	1.362	1.040 ~ 1.783
TC/HDL-C	0.178	0.119	2.235	0.135	1.195	0.946 ~ 1.509
TG/HDL-C	0.194	0.153	1.609	0.205	0.900	0.900 ~ 1.639
LDL-C/HDL-C	0.189	0.147	1.668	0.197	1.208	0.907 ~ 1.611

Hey, homocystine, 同型半胱氨酸; HbA1c, glycosylated hemoglobin, 糖化血红蛋白; TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglyceride, 甘油三酯; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol, 非高密度脂蛋白胆固醇

表 4 中重度脑小血管病总负荷影响因素的多因素逐步法 Logistic 回归分析**Table 4.** Multivariate stepwise Logistic regression analysis of influencing factors related to moderate and severe CSVD total burden

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
年龄	0.045	0.023	4.028	0.045	1.046	1.001 ~ 1.094
Hey	0.056	0.027	4.238	0.040	1.057	1.003 ~ 1.115
non-HDL-C	0.319	0.150	4.556	0.033	1.376	1.026 ~ 1.846
常数项	-3.848	1.598	5.796	0.016		

Hey, homocystine, 同型半胱氨酸; non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol, 非高密度脂蛋白胆固醇

学机制之一^[30]。LDL-C 可透过受损的血脑屏障, 激活血管周围小胶质细胞, 进一步破坏血脑屏障完整

性,损伤髓鞘^[31];小胶质细胞中胆固醇沉积可触发炎症反应,促进炎症因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)生成^[32],导致血管内皮损伤,进一步加剧血脑屏障损伤;此外,血管内皮功能障碍使脑灌注降低,导致髓鞘损伤和脑白质微结构改变^[31-33]。上述机制相互作用,使脑小血管病总负荷增加。血脂异常是动脉粥样硬化的重要危险因素之一,尤以脂蛋白胆固醇的作用最显著,non-HDL-C 包括潜在导致动脉粥样硬化的所有脂蛋白胆固醇,本研究发现,non-HDL-C 水平升高是中重度脑小血管病总负荷的危险因素,提示其在 aCSVD 发生发展中发挥重要作用,具有成为早期干预指标的潜力。

综上所述,血清 non-HDL-C 水平与脑小血管病总负荷评分呈正相关,且其水平升高是中重度脑小血管病总负荷的危险因素。与传统血脂指标相比,非传统血脂指标如 non-HDL-C 可以提供更全面的胆固醇代谢谱型,有望成为 aCSVD 的潜在干预靶点,为临床预测脑小血管病进展和制定诊断与治疗策略提供一定帮助。然而本研究是一项小样本研究,研究对象来源单一,后续尚待扩大样本量,开展多中心前瞻性研究,进一步证实血清 non-HDL-C 与 aCSVD 之间的关系。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Chen X, Wang J, Shan Y, Cai W, Liu S, Hu M, Liao S, Huang X, Zhang B, Wang Y, Lu Z. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication [J]. J Neurol, 2019, 266:2347-2362.
- [2] Kancheva AK, Wardlaw JM, Lyall DM, Quinn TJ. Clinical phenotypes associated with cerebral small vessel disease: an overview of systematic reviews [J]. Neurology, 2024, 102: e209267.
- [3] Hannawi Y. Cerebral small vessel disease: a review of the pathophysiological mechanisms [J]. Transl Stroke Res, 2024, 15: 1050-1069.
- [4] Zhao Z, Wang H, Hou Q, Zhou Y, Zhang Y. Non-traditional lipid parameters as potential predictors of carotid plaque vulnerability and stenosis in patients with acute ischemic stroke [J]. Neurol Sci, 2023, 44:835-843.
- [5] Henson SE, Urbina EM. Use of lipid ratios to predict vascular target organ damage in youth [J]. J Clin Lipidol, 2024, 18: e444-e451.
- [6] Wu F, Jacobs DR Jr, Daniels SR, Kähönen M, Woo JG, Sinaiko AR, Viikari JSA, Bazzano LA, Steinberger J, Urbina EM, Venn AJ, Raitakari OT, Dwyer T, Juonala M, Magnussen CG. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels from childhood to adulthood and cardiovascular disease events [J]. JAMA, 2024, 331:1834-1844.
- [7] Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. ApoB and non-HDL cholesterol versus LDL cholesterol for ischemic stroke risk [J]. Ann Neurol, 2022, 92:379-389.
- [8] Zhu YC. Interpretation of the Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging 2 (STRIVE-2) [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2023, 23:955-958. [朱以诚. 脑小血管病影像学诊断标准的更新解读 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2023, 23:955-958.]
- [9] Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE, Debette S, Frayne R, Jouvent E, Rost NS, Ter Telgte A, Al-Shahi Salman R, Backes WH, Bae HJ, Brown R, Chabriat H, De Luca A, deCarli C, Dewenter A, Doubal FN, Ewers M, Field TS, Ganesh A, Greenberg S, Helmer KG, Hilal S, Jochems ACC, Jokinen H, Kuijff H, Lam BYK, Leberberg J, MacIntosh BJ, Maillard P, Mok VCT, Pantoni L, Rudilosso S, Satizabal CL, Schirmer MD, Schmidt R, Smith C, Staals J, Thrippleton MJ, van Veluw SJ, Vemuri P, Wang Y, Werring D, Zedde M, Akinyemi RO, Del Brutto OH, Markus HS, Zhu YC, Smith EE, Dichgans M, Wardlaw JM. Neuroimaging standards for research into small vessel disease: advances since 2013 [J]. Lancet Neurol, 2023, 22:602-618.
- [10] Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden [J]. Neurology, 2014, 83:1228-1234.
- [11] Kwon HM, Lynn MJ, Turan TN, Derdeyn CP, Fiorella D, Lane BF, Montgomery J, Janis LS, Rumboldt Z, Chimowitz MI; SAMMPRIS Investigators. Frequency, risk factors, and outcome of coexistent small vessel disease and intracranial arterial stenosis: results from the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis (SAMMPRIS) trial [J]. JAMA Neurol, 2016, 73:36-42.
- [12] Huijts M, Duits A, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, de Leeuw PW, Staals J. Accumulation of MRI markers of cerebral small vessel disease is associated with decreased cognitive function: a study in first-ever lacunar stroke and hypertensive patients [J]. Front Aging Neurosci, 2013, 5:72.
- [13] Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities [J]. Neurology, 1993, 43:1683-1689.
- [14] Yin YY, Luo WG, Liu WH, Bu W, Xu YZ, Cao XY, Ren HL. Study on the relationship between triglyceride glucose index and cerebral small vessel disease and its different imaging markers [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2023, 23:993-1000. [尹园园, 罗伟刚, 刘万虎, 步玮, 徐玉珠, 曹晓芸, 任慧玲. 甘油三酯-葡萄糖指数与脑小血管病及其影像学标志物关系研究 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2023, 23: 993-1000.]
- [15] Zhou QH, Yang L, Hu WL. Collation between non-high density lipoprotein cholesterol and total MRI burden in CSVD patients [J]. Zhonghua Lao Nian Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2025, 27:76-79. [周祁惠, 杨磊, 胡文立. 非高密度脂蛋白胆固醇与脑小血管病影像总负荷的相关性研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2025, 27:76-79.]
- [16] Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis [J]. Circulation, 2004, 109(23 Suppl 1): III 2-III 7.
- [17] Clearfield M, Pearce M, Nibbe Y, Crotty D, Wagner A. The "New Deadly Quartet" for cardiovascular disease in the 21st century: obesity, metabolic syndrome, inflammation and climate change. How does statin therapy fit into this equation [J]? Curr Atheroscler Rep, 2014, 16:380.
- [18] Lu JM, Wu MY, Yang ZM, Zhu Y, Li D, Yu ZB, Shen P, Tang ML, Jin MJ, Lin HB, Shui LM, Chen K, Wang JB. Low LDL-C levels are associated with risk of mortality in a Chinese cohort

- study[J]. *Endocrine*, 2021, 73:563-572.
- [19] Ma C, Gurol ME, Huang Z, Lichtenstein AH, Wang X, Wang Y, Neumann S, Wu S, Gao X. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of intracerebral hemorrhage: a prospective study[J]. *Neurology*, 2019, 93:e445-e457.
- [20] Expert Panel on Dyslipidemia. An International Atherosclerosis Society position paper. Global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232:410-413.
- [21] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA, Wilson DP, Brown WV. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia. Part 1: full report [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9:129-169.
- [22] Schilling S, Tzourio C, Dufouil C, Zhu Y, Berr C, Alperovitch A, Crivello F, Mazoyer B, Debette S. Plasma lipids and cerebral small vessel disease[J]. *Neurology*, 2014, 83:1844-1852.
- [23] Li S, Wang Y, Yu L, Gao Y, Yang Y, Zhu H, An L, Yuan W, Wu J, Zong C, Xu Y, Li Y. Association of blood lipid profile components with white matter hyperintensity burden in cerebral small vessel disease[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2023, 20:175-182.
- [24] Xie Y, Liu S, Wang X, Huang H, Wang M, Qu W, Yu Z, Wang W, Luo X. Lipids, apolipoproteins, lipid-lowering drugs, and the risk of cerebral small vessel disease: a Mendelian randomization study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13:e032409.
- [25] Björnsson E, Thorleifsson G, Helgadóttir A, Guðnason T, Guðbjartsson T, Andersen K, Grétarsdóttir S, Ólafsson Í, Tragante V, Ólafsson ÓH, Jónsdóttir B, Eyjólfsson GI, Sigurðardóttir Ó, Thorgeirsson G, Guðbjartsson DF, Thorsteinsdóttir U, Hólm H, Stefánsson K. Association of genetically predicted lipid levels with the extent of coronary atherosclerosis in Icelandic adults[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5: 13-20.
- [26] Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, Yatsuya H, Iso H, Sawada N, Inoue M, Tsugane S. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke subtypes and coronary heart disease: the Japan public health center-based prospective (JPHC) study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27:363-374.
- [27] Wu J, Zhang J, Wang A, Chen S, Wu S, Zhao X. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and asymptomatic vulnerable carotid atherosclerotic plaques[J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26:1433-1438.
- [28] Rao C, Zhu L, Yu C, Zhang S, Zha Z, Gu T, Zhang X, Wen M. Association of novel lipid indices with the white matter hyperintensities in cerebral small vessel disease: a cross-sectional study[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23:333.
- [29] Cai W, Chen X, Men X, Ruan H, Hu M, Liu S, Lu T, Liao J, Zhang B, Lu D, Huang Y, Fan P, Rao J, Lei C, Wang J, Ma X, Zhu Q, Li L, Zhu X, Hou Y, Li S, Dong Q, Tian Q, Ai L, Luo W, Zuo M, Shen L, Xie C, Song H, Xu G, Zheng K, Zhang Z, Lu Y, Qiu W, Chen T, Xiang AP, Lu Z. Gut microbiota from patients with arteriosclerotic CSVD induces higher IL-17A production in neutrophils via activating RORγt [J]. *Sci Adv*, 2021, 7:eabe4827.
- [30] Schreiber S, Wilisch-Nemann A, Schreiber F, Assmann A, Scheumann V, Perosa V, Jandke S, Mawrin C, Carare RO, Werring DJ. Invited review. The spectrum of age-related small vessel diseases: potential overlap and interactions of amyloid and nonamyloid vasculopathies [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2020, 46:219-239.
- [31] Zhou LQ, Chu YH, Dong MH, Yang S, Chen M, Tang Y, Pang XW, You YF, Wu LJ, Wang W, Qin C, Tian DS. LDL-stimulated microglial activation exacerbates ischemic white matter damage[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 119:416-430.
- [32] de Dios C, Abadin X, Roca-Agujetas V, Jimenez-Martinez M, Morales A, Trullas R, Mari M, Colell A. Inflammasome activation under high cholesterol load triggers a protective microglial phenotype while promoting neuronal pyroptosis [J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12:10.
- [33] Zhang Y, Sheikh AM, Tabassum S, Iwasa K, Shibly AZ, Zhou X, Wang R, Bhuiya J, Abdullah FB, Yano S, Aoki Y, Nagai A. Effect of high-fat diet on cerebral pathological changes of cerebral small vessel disease in SHR/SP rats[J]. *Geroscience*, 2024, 46:3779-3800.

(收稿日期:2025-03-27)

(本文编辑:许畅)

欢迎订阅 2025 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、技术与方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)、2020 年版(即第 9 版)和 2023 年版(即第 10 版)核心期刊以及国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行人。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2025 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 C 座二楼,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.cjcn.org(英文)。