

血清低密度脂蛋白胆固醇水平与脑出血的相关性初探

王丹¹⁾, 黄琴²⁾, 张丽²⁾, 陶琦³⁾, 韦焘²⁾

(1) 云南省第三人民医院, 云南昆明 650011; 2) 昆明医科大学, 云南昆明 650500; 3) 弥勒市人民医院, 云南弥勒 652399)

[摘要] **目的** 探讨血清低密度脂蛋白胆固醇水平与脑出血的相关性。 **方法** 采用病例对照研究, 收集脑出血患者 142 例, 选取同期在同一医院进行健康体检的中老年人 201 例为对照组。所有入组脑出血患者接受 2 次 CT 扫描。第 1 次扫描在发病 6 h 内完成, 第 2 次扫描在发病 24 h 内完成。将脑出血组分为血肿扩大组及血肿无扩大组。将脑出血组与对照组 2 组间的血清甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、极低密度脂蛋白 (VLDL)、载脂蛋白 A-I (ApoA-I)、载脂蛋白 B (ApoB) 进行两样本均数比较的 *t* 检验, 将血肿扩大组与血肿无扩大组 2 组间的 TG、TC、HDL-C、LDL-C、VLDL、ApoA-I、ApoB 进行两样本均数比较的 *t* 检验。 **结果** 脑出血组 LDL-C 低于对照组, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。脑出血血肿扩大组 LDL-C 低于脑出血血肿无扩大组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** LDL-C 水平降低与脑出血发生及血肿扩大具有相关性。

[关键词] 低密度脂蛋白胆固醇; 脑出血; 血肿扩大

[中图分类号] R734.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 03-0079-04

Correlation of Serum Low Density Lipoprotein Cholesterol Level with Intracerebral Hemorrhage

WANG Dan¹⁾, HUANG Qin²⁾, ZHANG Li²⁾, TAO Qi³⁾, WEI Tao²⁾

(1) The 3rd People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650011; 2) Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 3) The People's Hospital of Mile, Mile Yunnan 652399, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation of serum low density lipoprotein cholesterol level with intracerebral hemorrhage. **Methods** A case-control study was applied. 142 patients with intracerebral hemorrhage were assigned as study group, and 201 healthy subjects as control group. The 142 patients underwent initial computed tomography (CT) within 6 hours and repeated CT within 24 hours of onset. Patients in the study group with intracerebral hemorrhage were divided into the hematoma expansion group and non-hematoma expansion group. The two sample *t* test was used to compare the serum levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), highdensity lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), very low density lipoprotein (VLDL), apolipoprotein AI (ApoA-I) and apolipoprotein B (ApoB) between intracerebral hemorrhage group and control group. The blood lipid levels were compared between intracerebral hemorrhage hematoma expansion group and non-hematoma expansion group. **Results** The serum level of low density lipoprotein cholesterol was lower in study group than that of control group ($P < 0.05$). The serum level of low density lipoprotein cholesterol was lower in hematoma expansion group than that of non-hematoma expansion group ($P < 0.05$). **Conclusion** Low density lipoprotein cholesterol level decrease is correlated with the occurrence of intracerebral hemorrhage and hematoma expansion.

[Key words] Low density lipoprotein cholesterol; Intracerebral hemorrhage; Hematoma expansion

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (2011Y171)

[作者简介] 王丹 (1977~), 女, 云南弥勒市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事神经内科临床工作。

[通讯作者] 韦焘. E-mail: weitao_ph@126.com

脑出血是神经内科的常见急症,病死率和致残率居所有卒中类型的首位。如何预防脑出血的发生日益受到重视。国外有研究报道,总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)与脑出血发生呈负相关,低血清 TC 及 LDL-C 的脑出血患者预后不良,其具体的发生机制仍不清楚^[1]。鉴于此,笔者设计了前瞻性的病例对照研究,对 2011 年 7 月至 2014 年 6 月在弥勒县人民医院神经外科病房住院的脑出血患者共 142 例进行研究,以探讨血清低密度脂蛋白胆固醇水平与脑出血发生以及急性期血肿扩大的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 脑出血组 选择 2011 年 7 月至 2014 年 6 月在弥勒县人民医院门诊和急诊科就诊并收入神经外科病房住院的脑出血患者共 142 例,所有患者符合 1995 年全国第四次脑血管病学术会议规定的诊断标准^[2],均为首次发病。入院后 6 h 内均经头颅 CT 证实,共 142 例,男 88 例,女 54 例,年龄 41~89 岁,平均(58.2±17.8)岁。发病 24 h 内进行第 2 次头颅 CT 扫描,分为脑出血血肿扩大组与血肿无扩大组。血肿无扩大组:共 83 例,男 49 例,女 34 例,年龄 41~87 岁,平均(60.2±14.8)岁;血肿扩大组:共 59 例,男 38 例,女 21 例;年龄 43~89 岁,平均(57.9±15.9)岁。

入选标准:(1)发病 6 h 内就诊,并即刻完成 CT 检查;(2)CT 证实为幕上出血(包括基底节、脑叶、丘脑出血)。排除标准:(1)外伤导致脑出血;(2)有血液系统疾病或长期口服抗凝药物引起;(3)有肝脏疾病史且肝功能高于正常值 2 倍以上;(4)需要急诊手术的患者;(5)既往有症状性脑梗死或脑出血病史的患者;(6)脑动脉瘤;(7)单纯脑室出血。

1.1.2 正常对照组 选择同期在同一医院进行健康体检的中老年人 201 例,其中男 126 例,女 75 例,年龄 40~78 岁,平均(54.3±16.1)岁。分别记录脑出血组和对照组患者的年龄、性别、最高收缩压、最高舒张压及 PT、APTT、Fg、血小板计数、血糖进行对比分析,结果显示:2 组间的年龄、性别、最高收缩压、最高舒张压及 PT、APTT、Fg、血小板计数、血糖比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 CT 扫描 所有入组脑出血患者接受 2 次 CT 扫描。第 1 次扫描在发病 6 h 内完成,第 2 次在发病 24 h 内完成。所有 CT 扫描由 CT 室技师操作,按照每 10 mm 层厚进行。扫描完成后测量血肿的最长长径和与之垂直的最大横径,计算高度即血肿层数,按照多田公式计算血肿的量,以第 2 次 CT 测量的血肿量比第 1 次增加 33% 定义为血肿扩大^[3,4]。

1.2.2 血脂检测 脑出血急性发作 24 h 内采清晨空腹静脉血 4 mL,对照组采清晨空腹静脉血 4 mL,放入含有分离胶的采血管分离出血清,采用日立 7180 全自动生化分析仪,以酶法测定甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、载脂蛋白 A1(apolipoprotein A-I, ApoA-I)、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)及血糖。采用 ALC-top500 测定凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)。采用 sysmex XP-1800i 全自动血细胞分析仪检测血小板计数。

1.3 统计学处理

所有数据采用 SPSS 软件包进行分析。计量资料数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2 组间比较采用 t 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

脑出血组与对照组一般临床资料比较:2 组间的年龄、性别、最高收缩压、最高舒张压及 PT、APTT、Fg、血小板计数、血糖比较无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.1 2 组血脂水平比较

2.1.1 脑出血组与对照组血脂比较 2 组 TG、TC、HDL-C、VLDL、ApoA-I、ApoB 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。脑出血组 LDL-C 低于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.1.2 脑出血血肿扩大组与血肿无扩大组血脂比较 将 2 组的 LDL-C 水平进行两样本均数比较的 t 检验。结果显示,血肿扩大组 LDL-C 平均水平为

(1.7 ± 0.79); 非血肿扩大组 LDL-C 平均水平为 (2.4 ± 0.41); 2 组间 LDL-C 平均水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 脑出血组与对照组一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$) (1)

Tab. 1 Comparison of the clinical data of the study subjects between intracerebral hemorrhage group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	[n (%)]	平均年龄 (岁)	最高收缩压 (mmHg)	最高舒张压 (mmHg)
脑出血组	88(61.97)	58.2 ± 17.8	151 ± 30.1	90 ± 19.9
对照组	126(62.68)	54.3 ± 16.1	149 ± 31.3	91 ± 19.1

表 1 脑出血组与对照组一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$) (2)

Tab. 1 Comparison of the clinical data of the study subjects between intracerebral hemorrhage group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	PT (s)	APTT (s)	Fg (g/L)	血小板计数 ($10^9/L$)	血糖 (mmol/L)
脑出血组	13.0 ± 2.1	32.4 ± 3.1	3.1 ± 0.81	169 ± 73.1	6.6 ± 1.7
对照组	13.2 ± 2.0	33.1 ± 4.2	3.1 ± 0.77	170 ± 70.1	6.5 ± 1.8

表 2 脑出血组与对照组血脂比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of blood lipid level between intracerebral hemorrhage group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	VLDL(mmol/L)	ApoA-I(g/L)	ApoB(g/L)
脑出血组	1.71 ± 0.61	5.02 ± 0.81	1.06 ± 0.48	$2.0 \pm 0.49^*$	0.71 ± 0.41	1.41 ± 0.61	1.01 ± 0.39
对照组	1.73 ± 0.71	4.92 ± 0.99	1.01 ± 0.50	3.52 ± 0.83	0.69 ± 0.39	1.42 ± 0.79	1.02 ± 0.42

与对照组比较, $*P < 0.05$ 。

表 3 脑出血血肿扩大组与血肿无扩大组血脂比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of blood lipid level between intracerebral hemorrhage hematoma expansion group and non-hematoma expansion group ($\bar{x} \pm s$)

组别	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	VLDL(mmol/L)	ApoA-I(g/L)	ApoB(g/L)
脑出血血肿扩大组	1.77 ± 0.69	5.01 ± 0.91	1.07 ± 0.58	$1.7 \pm 0.79^*$	0.69 ± 0.43	1.42 ± 0.51	1.02 ± 0.81
脑出血血肿无扩大组	1.69 ± 0.71	5.04 ± 0.88	1.05 ± 0.49	2.4 ± 0.41	0.72 ± 0.78	1.48 ± 0.91	1.03 ± 0.69

与脑出血血肿无扩大组比较, $*P < 0.05$ 。

3 讨论

脑出血是指非外伤性脑实质内出血, 发病率为每年 (60 ~ 80) / 万, 在我国约占全部脑卒中的 20% ~ 30%。脑出血是一个多因素、多机制的疾病。最常见病因是高血压合并细小动脉硬化。低血清 TC 及 LDL-C 水平也可能是脑出血的一个重要危险因素。目前血脂代谢异常与缺血性脑卒中的密切关系已成为医学界的共识, 血脂异常是缺血性脑卒中的可干预的危险因素之一。脑血管病的一级预防和二级预防都以 LDL-C 作为血脂的调控目标, 对 LDL-C 的目标值做了明确的界定^[5]。但血清 LDL-C 并不是越低越好。国外有研究报道, TC 和 LDL-C 与脑出血发生呈负相关, 低血清 TC

及 LDL-C 的脑出血患者预后不良, 其具体的发生机制仍不清楚^[1]。国内亦有研究发现急性脑出血患者血肿扩大与 TC、LDL-C 存在负相关性^[6]。本研究结果显示: 脑出血组 LDL-C 水平低于对照组, 且脑出血血肿扩大组 LDL-C 水平低于血肿无扩大组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 LDL-C 水平降低与脑出血发生及血肿扩大具有相关性。

低 LDL-C 水平与脑出血的发生密切相关, 低 LDL-C 水平可能是脑出血的预测因素, 也可能是脑出血血肿扩大的预测因素。国外最新的研究表明血清 LDL-C 水平可能与脑出血患者早期血肿增大有关^[7]。

血清脂质包括胆固醇、甘油三酯、磷脂和游离

脂肪酸。胆固醇是脂质的组成成分之一。胆固醇中 70% 为胆固醇酯，30% 为游离胆固醇，总称为 TC。脂蛋白是血脂在血液中存在、转运及代谢的形式。超高速离心法根据脂蛋白密度不同，将其分为 HDL-C、LDL-C、VLDL、中间密度脂蛋白 (IDL) 和乳糜微粒 (chylomicron, CM)。LDL 是富含胆固醇的脂蛋白，是动脉粥样硬化的危险性因素之一。临床上以低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的含量来反映 LDL 的水平。

胆固醇在人体内约含 140 g，广泛分布在全身各组织中，大约四分之一分布在脑及神经组织中，约占脑组织的 2%。胆固醇是人体细胞膜的基本结构成分之一，胆固醇含 C3 羟基而呈微弱的亲水性，在细胞膜中以 C3 羟基穿插在磷脂的极性端之间，而具疏水性的环戊烷多氢菲和 C17 侧链与磷脂的疏水端共存在于细胞膜之中。胆固醇因含环戊烷多氢菲环使得其比细胞膜中其他脂质成分更重要。因此，胆固醇是决定细胞膜性质的一种重要成分。胆固醇是生物膜的重要组分，参与细胞识别及信息传递，是多种生理活性物质的前体^[8]。胆固醇在人体中枢神经系统的发生发育，重建和修复神经突触的过程中起着非常重要的作用。

目前，低 LDL-C 水平导致脑出血机制尚不明确。脑出血的病理改变主要表现为小动脉内皮细胞变性坏死、中层平滑肌丢失，微动脉瘤形成，以致破裂出血。LDL-C 是细胞及细胞器膜的主要组成成分，适量的 LDL-C 有利于维持血管内膜的完整性，低 LDL-C 可以降低血管内皮功能，引起中层平滑肌的坏死，降低了血管壁的抗破裂强度，导致出血，低 LDL-C 水平还可影响血小板黏附和聚集，引起血肿扩大。

脑出血发病急，临床症状重，病死率高，预后差。临床工作中应全面评估患者的脑血管危险因

素，进行个体化的一级和二级预防。对于缺血性卒中的患者进行二级预防，降低血清 LDL-C 水平的下限目前尚无文献报道。临床工作者应注意血清 LDL-C 并非越低越好。急性脑出血具有复杂多元的致病途径，本研究结论有待扩大样本量研究进一步验证。

[参考文献]

- [1] NODA H, ISO H, IRIE F, et al. Low-density Lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki prefectural health study[J]. *Circulation*, 2009, 119(16): 2136-2145.
- [2] 中华神经科学会. 全国第四届脑血管病学术会议标准 (1995)[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380.
- [3] BROTT T, BRODERICK J, KOTHARI R, et al. Early hemorrhage expansion in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 1997, 28(1): 1-5.
- [4] KOTHARI R U, BROTT T, BRODERICK J P, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes[J]. *Stroke*, 1996, 27(8): 1304-1305.
- [5] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 200-201.
- [6] 程昭昭, 王国平, 任明山. 急性脑出血的血肿扩大与血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(6): 611-613.
- [7] RODRIGUEZ-LUNA D, RUBIERA M, RIBO M, et al. Serum low-density lipoprotein cholesterol level predicts hematoma expansion and clinical outcome after acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2447-2452.
- [8] 查锡良. 生物化学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 146-158.

(2015-01-03 收稿)