

血脂水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的相关性

王世龙 赵 冬 许 晖 朱立仓 刘 祺 何学君 王业忠

【摘要】目的 探讨血脂水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)后迟发性脑缺血(DCI)的相关性。**方法** 回顾性分析2014年1月至2015年12月收治的74例aSAH的临床资料,采用多因素Logistic回归分析检验性别、年龄、动脉瘤位置、动脉瘤大小、世界神经外科医师联盟(WFNS)分级、改良Fisher分级、Hunt-Hess分级、治疗方式、总甘油三脂、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白(a)、载脂蛋白A、载脂蛋白B等因素与DCI的关系。**结果** 74例中,65例入院后检测血脂,20例出现DCI,45例未出现DCI,aSAH后DCI的发生率为30.8%。多因素Logistic回归分析显示高甘油三酯及改良Fisher分级是aSAH后DCI发生的独立危险因素。**结论** 及时检测aSAH患者的血脂水平和对患者进行改良Fisher分级对DCI的诊断治疗均有参考价值。

【关键词】 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;迟发性脑缺血;血脂;改良Fisher分级

【文章编号】 1009-153X(2016)11-0685-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.9

Relationship of serum lipid with delayed cerebral ischemia following the aneurysmal subarachnoid hemorrhage

WANG Shi-long, ZHAO Dong, XU Hui, ZHU Li-cang, LIU Qi, HE Xue-jun, WANG Ye-zhong. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital, Medical School, Shihezi University, Shihezi 832008 China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between delayed cerebral ischemia (DCI) following the aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) and serum level of lipid. **Methods** The clinical data of 74 patients with aSAH treated from January, 2014 to December, 2015 were analyzed retrospectively, including sex, age, location of aneurysms, size of aneurysms, World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) grade, modified Fisher grade, Hunt-Hess grade, treatment method, total and serum levels of triglyceride (TG), total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, lipoprotein(a), apolipoprotein A and apolipoprotein B. The relationship of the DCI with the above-mentioned factors was analyzed by single factor analysis and Logistic regression. **Results** Of 65 patients receiving the determination of serum lipid, 20 (30.8%) suffered from DCI and 45 did not. The single factor analysis showed that the serum level of TG was statistically higher and the percentage of the patients with modified Fisher grades 0, 1 and 2 was statistically lower in the patients with DCI than those in the patients without DCI ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that high serum TG level and low modified Fisher grade were risk factors of DCI following the aSAH. **Discussion** It is suggested that DCI easily occurred in the patients with high serum levels of TG and low modified Fisher grades following the aSAH.

【Key words】 Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Delayed cerebral ischemia; Serum level; Lipid, Modified Fisher grading

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)指脑底部或脑表面的病变血管破裂,血液直接流入蛛网膜下腔引起的一种临床综合征,是临床常见的脑血管疾病,主要原因是颅内动脉瘤破裂出血。动脉瘤性SAH(aneurysmal SAH, aSAH)致残率、病死率均较高,与迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI)、脑血管痉挛(cerebral vasospasm,

CVS)、早期脑损伤(early brain injury, EBI)等因素相关^[1]。有研究发现CVS在DCI的病理生理过程中起重要作用^[2]。高血脂被认为是冠状动脉疾病、周围血管病等重要危险因素^[3]。高水平低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、低水平高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、总甘油三酯(total triglyceride, tTG)是血管性疾病重要危险因素。近来研究发现脂蛋白(a)[lipoprotein (a), Lp (a)]也是血管性疾病包括脑血管病的独立危险因素^[4]。本研究探讨血脂水平与aSAH后CVS及DCI发生的相关性,为临床治疗aSAH后CVS及DCI发生提供参考。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.11.011
基金项目:国家科技支撑计划(2013BAI05B05)
作者单位:832008 新疆石河子,石河子大学医学院第一附属医院神经外科(王世龙、赵 冬、许 晖、朱立仓、刘 祺、何学君、王业忠)
通讯作者:王业忠, E-mail: Wangyezong2008@126.com

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入标准:发病48 h内入院;急性起病,有头痛、恶心、呕吐,脑膜刺激征阳性;CT未发现SAH时,腰椎穿刺术发现均匀血性脑脊液;头颅CT证实并排除血肿及脑实质出血。排除标准:水、电解质紊乱;肝肾功能障碍;再次出血;高脂血症或高脂血症服用降脂药物;肺炎、糖尿病等全身系统疾病;住院期间死亡或治疗不足7 d。

2014年1月至2015年12月收治符合标准的aSAH 74例,其中男31例,女43例;年龄32~76岁,平均 (53.2 ± 10.4) 岁。动脉瘤位于颈内动脉7例、大脑前动脉8例、大脑中动脉13例、前交通动脉21例、后交通动脉22例、椎-基底动脉3例;瘤颈 <5 mm 28例,5~10 mm 43例, >10 mm 3例。发生DCI 22例、CVS 22例(症状性CVS 13例)。65例入院时检测血脂,其中男29例,女36例;年龄35~76岁,平均 (54.6 ± 11.2) 岁;发生DCI 20例,CVS 22例。

1.2 治疗方法 入院时按WFNSS分级、改良Fisher分级、Hunt-Hess分级、DSA明确诊断及判断有无出现CVS,确定动脉瘤部位、瘤颈大小,进一步选择治疗手段。47例行开颅动脉瘤夹闭术,27例行栓塞术治疗。术后均入住神经外科重症监护病房,根据患者病情行腰椎穿刺术或腰大池持续引流术。尼莫地平尽早使用,按 $0.5 \sim 1.0$ mg/(kg·h)静脉滴注,2~3 h后如血压未降低,可增至 $1 \sim 2.0$ mg/(kg·h)。

1.3 血脂检测方法 入院后检测空腹血清tTG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、HDL-C、LDL-C、Lp(a)、载脂蛋白A(apolipoprotein A, apo-A)、apo-B。采用上海科华生物工程公司提供试剂盒,采用日立式7170S全自动生化分析仪检测tTG、TC、HDL-C、Lp(a)、apo-A、apo-B,校正Friedewald公式($LDL-C$ 校正= $TC - [HDL-C + 0.2TG + 0.3LP(a)]$)计算出LDL-C。根据2001年美国第三份报告国家胆固醇教育计划及2014年中国胆固醇教育计划划定血脂水平^[5,6]。

1.4 DCI诊断标准^[7,8] ①SAH症状经治疗或休息好转后又出现或进行性加重,血白细胞持续增高,持续发热;②意识由清醒至嗜睡或昏迷;③局灶体征,如颈内动脉和大脑中动脉分布区缺血导致的偏瘫或偏盲,大脑前动脉受累出现的识别和判断能力减低、下肢瘫、不同程度意识丧失等,椎-基底动脉引起的锥体束征、颅神经征、小脑征、自主神经功能障碍、偏盲或皮质盲等。患者出现以上临床表现时,立即行头颅CT检测,排除再出血、血肿、脑积水等。

1.5 CVS诊断标准 TCD诊断标准^[9]:发病后7~10 d TCD监测出现1次或1次以上大脑中动脉平均血流速度 ≥ 120 cm/s,大脑前动脉平均血流速度 ≥ 90 cm/s, Lindegaard指数 ≥ 3 (Lindegaard指数=大脑中动脉平均血流速度/同侧颈内动脉平均血流速度),诊断为CVS。DSA诊断标准:严重痉挛为颅内大动脉管径缩小超过50%,中度痉挛为25%~50%,轻度痉挛为小于25%。

1.6 统计方法 使用SPSS 17.0软件进行分析,计量资料进行正态性检验,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;非正态分布计量资料使用中位数 \pm 四分位数间距描述;正态分布计量资料比较使用 t 检验,非正态分布计量资料比较使用Wilcoxon秩和检验;计数资料用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;使用多因素Logistic回归分析检验aSAH后发生DCI的危险因素;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂水平与DCI及CVS的相关性 发生DCI病人血清tTG水平明显高于未发生DCI的病人($P < 0.05$);tTG增高病人DCI发生率(61.9%)明显高于tTG未增高病人(15.9%; $P < 0.01$)。血脂水平与CVS的发生无相关性,见表1。

2.2 DCI发生的危险因素 多因素Logistic回归分析结果显示,血清tTG增高、改良Fisher分级3、4级是发生DCI的独立危险因素。见表2、3。

3 讨论

aSAH后,大脑会发生一系列病理生理变化,如CVS、DCI、EBI等,其中DCI的发生机制尚不明确,可能涉及多种因素,如EBI、微血栓形成、皮层弥漫性去极化、大脑的自我调节紊乱、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等,其中最主要的原因是CVS^[10]。

研究发现高血脂是缺血性血管病的高危因素,高血脂与SAH的发生是否存在相关性,尚存在争议。Sandvei等^[11]研究发现血脂水平与SAH没有关系。Tokuda等^[12]却认为tTG是SAH的保护性因素。有研究发现,SAH后高代谢综合征可能导致血脂异常,如tTG升高。也有学者测量SAH病人三角肌皮褶厚度来验证上述研究结果。目前,关于SAH后血脂水平与迟发性CVS或DCI的关系研究较少,仅有单中心小样本研究^[13]。临床认为,他汀类药物能减少SAH后DCI及CVS的发生率。然而有研究发现高水平LDL-C是DCI的保护性因素^[13],与我们所知的

表 1 血脂水平与 aSAH 后 CVS、DCI 的关系

血脂水平		DCI	CVS
tTG (mmol/L)	<2.27	7/44 (15.9%)	15/40 (37.5%)
	≥2.27	13/21 (61.9%)*	7/25 (28.0%)
TC (mmol/L)	<5.18	14/50 (28.0%)	17/50 (34.0%)
	≥5.18	6/15 (40.0%)	5/15 (33.3%)
LDL-C (mmol/L)	<3.37	15/45 (33.3%)	16/42 (38.1%)
	≥3.37	5/20 (25.0%)	6/23 (26.1%)
HDL-C (mmol/L)	<1.04	9/33 (27.3%)	8/32 (25.0%)
	≥1.04	11/32 (34.4%)	14/33 (42.4%)
Lp(a) (mg/L)	<300	11/43 (25.6%)	16/45 (35.6%)
	≥300	9/20 (45.0%)	6/18 (33.3%)
apo-A (g/L)	<0.50	2/6 (33.3%)	2/6 (33.3%)
	≥0.50	18/59 (30.5%)	20/59 (33.8%)
Apo-B (g/L)	<1.60	2/6 (28.2%)	12/39 (30.8%)
	≥1.60	9/26 (34.6%)	10/26 (38.5%)

注：与血清 tTG<2.27 mmol/L 相应值比，* $P<0.05$ ；aSAH：动脉瘤性蛛网膜下腔出血；DCI：迟发性脑缺血；CVS：脑血管痉挛；tTG：总甘油三酯；TC：总胆固醇；LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C：高密度脂蛋白；Lp(a)：脂蛋白(a)；apo-A：载脂蛋白-A；apo-B：载脂蛋白-B；根据 2007 年我国成人血脂异常防治指南及 2014 年我国胆固醇教育计划划定血脂水平制定

他汀类药物作用即降低 LDL 相矛盾，故有学者认为虽然他汀类药物能降低 LDL，但在 SAH 中可能是对其他血脂指标或其他因子产生作用。余秀^[14]研究认为他阿托伐他汀是通过降低血管假性血友病因子、内皮素及人 S100B 蛋白水平控制 CVS 的发展。结合本研究结果，我们认为 SAH 后高 tTG 水平与 DCI 的发生率呈正相关。由于本研究样本量不大，需要进一步大样本病例调查及相关基础研究。

血脂谱中 tTG 与血管病，包括 aSAH 相关性较强^[15]。本研究发现高水平 tTG 与 aSAH 后 DCI 显著相关。我们推测高 tTG 引起 DCI 机制为，血清 tTG 的主要成分糜颗粒和极低密度脂蛋白，可以直接损伤血管内皮细胞，通过内皮屏障沉积在血管壁，并对血管内皮有直接毒性作用；高 tTG 还能诱导白细胞释放大量超氧阴离子，影响一氧化氮平衡来损害内皮依赖性血管舒张功能；加之炎症和泡沫细胞的形成和 tTG 分解生成的游离脂肪酸所致的脂质过氧化损伤^[16,17]。但本研究发现高水平 tTG 与 aSAH 后 CVS 无相关性。有流行病学及临床研究表明，高 tTG 是缺血

表 2 aSAH 后发生 DCI 危险因素单因素分析结果(例)

影响因素		发生 DCI	
		有	无
性别	男	8	23
	女	14	29
年龄	≥60 岁	6	21
	<60 岁	16	31
WFNS 分级	1~3 级	17	40
	4、5 级	5	12
改良 Fisher 分级	0~2 级	6 (16.2%)	31
	3、4 级	16 (43.2%)*	21
Hunt-Hess 分级	1~3 级	17	39
	4、5 级	5	13
治疗方式	夹闭术	15	35
	栓塞术	7	17
动脉瘤位置	颈内动脉	2	5
	大脑前动脉	2	6
	大脑中动脉	6	7
	前交通动脉	6	15
	后交通动脉	5	17
	椎基底动脉	1	2
	<5 mm	7	21
动脉瘤大小	5.0~10.0 mm	14	29
	>10 mm	1	2

注：与改良 Fisher 分级 0~2 级相应值比，* $P<0.05$ ；aSAH：动脉瘤性蛛网膜下腔出血；DCI：迟发性脑缺血；WFNS 世界神经外科医师联盟蛛网膜下腔出血分级

表 3 aSAH 后发生 DCI 危险因素的多因素 Logistic 回归分析结果

危险因素	P 值	OR	95% CI
改良 Fisher 分级	0.040	0.186	0.037~0.930
总甘油三酯	0.002	0.110	0.027~0.450

注：aSAH：动脉瘤性蛛网膜下腔出血；DCI：迟发性脑缺血

性脑卒中与短暂性脑缺血发作的独立危险因素^[18]。tTG 不仅能引起内皮功能紊乱，沉积血管壁后还能促进细胞黏附、迁移和平滑肌细胞的增殖，伴随血浆凝血纤溶机制受损，形成粥样斑块使管腔堵塞、缩小甚至闭塞^[19]。在 aSAH 时，颅内动脉瘤的破裂，血管应激性的炎症反应可能进一步加重上述生理病理过程，从而发生 DCI。尽管有研究认为血脂其他指标如 LDL-C、Lp(a) 与血管疾病的发生有关，但本研究并未发现他们与 aSAH 后 DCI 或 CVS 的发生有关。

研究发现入院时 Fisher 分级与 DCI 的发生有关，

可能与改良Fisher分级系统侧重关SAH的量有关,高级别(3、4级)改良Fisher分级SAH较多,蛛网膜下腔血液裂解后的产物参与SAH后CVS及DCI的形成。有研究表明DCI的发生与蛛网膜下腔积血量的多少有关^[20]。故我们认为改良Fisher分级3、4级是aSAH患者发生DCI的独立危险因素。

总之,血清tTG水平增高、高改良Fisher分级是aSAH后发生DCI的独立危险因素。

【参考文献】

- [1] 姜睿璇,张娟,边立衡. 2013年欧洲卒中组织关于颅内动脉瘤及蛛网膜下腔出血的管理指南(第一部分)[J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(6): 508-515.
- [2] Ferguson S, Macdonald RL. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neurosurgery, 2007, 60(4): 658-667.
- [3] Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease [J]. Lancet, 2014, 384(9943): 626-635.
- [4] Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, *et al.* Lipoprotein (a): structure, pathophysiology and clinical implications [J]. Arq Bras Cardiol, 2014, 103(1): 76-84.
- [5] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) [J]. JAMA, 2001, 285(19): 2486-2497.
- [6] 2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组, 中华心血管病杂志编辑委员会, 血脂与动脉粥样硬化循证工作组, 中华医学会心血管病学分会流行病学组. 2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议[J]. 全科医学临床与教育, 2015, (1): 3-5, 10.
- [7] 周良辅. 现代神经外科学[M]. 复旦大学出版社, 2015. 1015-1016.
- [8] Bilt IA, Hasn D, Vandertop WP, *et al.* Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neurology, 2009, 22(7): 635-642.
- [9] 屠传建,柳建生,宋大刚,等. 经颅多普勒对外伤性脑血管痉挛的诊断价值[J]. 中华创伤杂志, 2011, 27(3): 221-223.
- [10] Tewari M, Aggarwal A, Mathuriya S, *et al.* The outcome after aneurysmal sub arachnoid hemorrhage: a study of various factors [J]. Ann Neurosci, 2015, 22(2): 78-80.
- [11] Sandvei MS, Lindekleiv H, Romundstad PR, *et al.* Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage-BMI and serum lipids: 11-year follow-up of the HUNT and the Troms Study in Norway [J]. Acta Neurol Scand, 2012, 125(6): 382-388.
- [12] Tokuda Y, Stein GH. Serum lipids as protective factors for subarachnoid hemorrhage [J]. J Clin Neurosci, 2005, 12(5): 538-541.
- [13] Tseng MY, Hutchinson PJ, Turner CL, *et al.* Biological effects of acute pravastatin treatment in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Neurosurg, 2007, 107(6): 1092-1100.
- [14] 余秀. 阿托伐他汀防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床观察[J]. 现代实用医学, 2010, 22(11): 1267-1268.
- [15] Sivashanmugam D, Ashish A, Anirudh S, *et al.* Serum lipid profile spectrum and delayed cerebral ischemia following subarachnoid hemorrhage: is there a relation [J]? Surg Neuro Intern, 2015, 6(22): S543-S548.
- [16] Neeraj B, David S, Amanda C, *et al.* Free Fatty acids and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage [J]. Stroke, 2012, 43(3): 691-696.
- [17] 向定成,张金霞,阮云军,等. 冠状动脉痉挛患者血脂与血管内皮功能的相关性研究[J]. 中国循环杂志, 2006, 21(4): 270-272.
- [18] 吴恩. 脑卒中患者急性期血糖、血脂浓度检测的意义[J]. 心血管康复医学杂志, 2008, 17(6): 544-546.
- [19] 肖健青,余杏军. 动脉粥样硬化性脑梗死患者血脂分析[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(22): 3495-3496.
- [20] Al-Tamimi YZ, Orsi NM, Quinn AC, *et al.* A review of delayed ischemic neurologic deficit following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: historical overview, current treatment, and pathophysiology [J]. World Neurosurg, 2010, 73(6): 654-67.

(2016-07-14收稿,2016-08-26修回)