

文章编号:1003-2754(2019)05-0412-04

非高密度脂蛋白与腔隙性脑梗死 认知障碍的相关性研究

杨兴东¹, 曾一君², 唐晓梅¹, 冯研¹, 史冬梅¹, 刘磊¹, 余秋瑾¹, 于逢春¹

摘要: **目的** 探讨非高密度脂蛋白(non-HDL-C)与腔隙性脑梗死(LI)认知障碍的关系。**方法** 回顾性分析2017年1月~2018年11月就诊于我院神经内科符合LI诊断标准的患者171例,参照MoCA量表进行评分,分为认知障碍组和非认知障碍组,测量总胆固醇及高密度脂蛋白,并计算non-HDL-C水平。对non-HDL-C与LI认知障碍之间的关系进行Logistic多因素回归分析。**结果** 调整潜在混杂因素后,与non-HDL-C最低四分位组相比,non-HDL-C最高四分位组患者认知障碍患病率较高[OR=3.806(95%CI):1.475~9.822,P=0.006]。随着non-HDL-C的增高,患者认知障碍可能进一步增加(P for trend=0.004)。**结论** Non-HDL-C与认知障碍呈现正相关,且随着non-HDL-C水平增高,认知障碍可能会出现增加的趋势。

关键词: 腔隙性脑梗死; 认知功能障碍; 缺血性卒中; 胆固醇; 非高密度脂蛋白
中图分类号:R743 **文献标识码:**A

Correlation between non-high-density lipoprotein and cognitive impairment in lacunar infarction YANG Xingdong, ZENG Yijun, TANG Xiaomei, et al. (Department of Neurology, Beijing Haidian Hospital, Beijing 100080, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between non-high-density lipoprotein (non-HDL-C) and cognitive impairment in lacunar infarction (LI). **Methods** A retrospective analysis of 171 patients with neurological diagnostic criteria in our department of neurology from January 2017 to November 2018 was performed. The scores were classified according to the MoCA scale and divided into cognitive impairment and non-cognitive disorders. Total cholesterol and high density lipoprotein were measured and non-HDL-C levels were calculated. Logistic multivariate regression analysis was performed on the relationship between non-HDL-C and LI cognitive impairment. **Results** After adjusting for potential confounders, the prevalence of cognitive impairment was higher in the highest quartile of non-HDL-C compared with the lowest quartile of non-HDL-C [OR=3.806(95%CI):1.475~9.822,P=0.006]. With the increase in non-HDL-C, the patient's cognitive impairment may increase further (p for trend=0.004). **Conclusion** Non-HDL-C is positively correlated with cognitive impairment, and with the increase of non-HDL-C level, cognitive impairment may increase.

Key words: Lacunar infarction; Cognitive impairment; Ischemic stroke; Cholesterol; Non-HDL-C

腔隙性脑梗死(lacunar infarction LI)为颅内深穿支小血管闭塞所致的直径小于1.5 cm的小囊性脑部病灶,见于内囊、基底神经节、放射冠、丘脑、小脑或脑干中的皮质小梗死。荟萃分析表明LI与非腔隙性卒中有相近的认知障碍发生^[1,2]。血脂异常可能是缺血性卒中的独立且最重要的危险因素,其往往引起隐匿、进行性体细胞器质性损害,还会通过加速全身性动脉粥样硬化影响缺血性卒中患者的认知功能,被认为是诱发认知障碍甚至痴呆的危险因素^[3,4]。非高密度脂蛋白(non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)是指总胆固醇(Total cholesterol, TC)、高密度胆固醇(High density cholesterol, HDL)后的脂蛋白,表示所有可能致动脉粥样硬化的含载脂蛋白B颗粒携带的胆固醇总和,包括低密度脂蛋白(LDL),中等密度脂蛋白(IDL),脂蛋白(a),极低密度脂蛋白(VLDL)及VLDL残粒,乳糜微粒和残粒。大量证据表明non-HDL-C与动脉粥样硬化心血管疾病之间的风险关系比LDL-C更为相关^[5,6]。一些研究发现non-HDL-C分别与LI及认知障碍相关^[7-12]。但目前关于non-HDL-C与LI认知障碍的关系尚未明确,本文就此展开讨论。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2017年1月~2018年10月在我院神经内科住院治疗的171例LI患者的临床资料。患者均经颅脑MRI检查确诊,其中男111例、女60例,平均年龄(63.91±7.299)岁;根据认知功能分为对照组(无认知障碍组)和认知障碍组。无认知障碍组(86例)男58例、女28例,认知障碍组(85例)男53例、女32例。

1.2 病例纳入标准 认知障碍组:(1)均符合全国第四届脑血管病学术会议通过的腔隙性脑梗死诊断标准且经临床MRI确诊^[13];(2)无意识障碍;(3)临床资料完整;(4)能配合完成认知功能评定;(5)不伴有严重临床症状,美国国立卫生院神经功能缺失量表(NIHSS)评分≤3分;(6)蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分<26分。

收稿日期:2019-01-23;修订日期:2019-05-10

基金项目:海淀医院院级科研基金面上项目

作者单位:(1.北京市海淀医院,北京大学第三医院海淀区区神经内科,北京100080;2.北京市丰台医院神经内科,北京100070)

通讯作者:于逢春,E-mail:yufckui@163.com

无认知障碍组:符合 LI 诊断标准,无认知功能障碍主诉,NIHSS≤3分,MoCA 评分≥26分。

1.3 病例排除标准 符合下列任何一项排除标准的患者不纳入检测病例:(1)有精神病史、药物或酒精依赖者;(2)合并甲状腺疾病、恶性肿瘤、免疫系统疾病及有严重肝肾功能障碍;(3)排除其他一些心血管疾病,如严重心衰、急性冠状动脉综合征、严重心律失常等;(4)既往严重认知功能障碍、神经系统变性疾病或非血管性因素所致的认知障碍(如阿尔茨海默病、帕金森病、肿瘤、脑炎、脱髓鞘疾病、颅脑损伤、癫痫等);(5)严重的颅脑创伤史、脑卒中及脑出血病史,糖尿病伴严重并发症及严重的心、肝、肾功能障碍等。

1.4 方法 收集并整理两组患者的一般资料及临床资料,包括性别、年龄、高血压、糖尿病、房颤、高脂血症、冠心病史等,整理 MoCA 量表评分。

1.5 认知功能评价 由神经内科医师使用 MoCA 量表评分对患者进行认知功能评价。包括视空间/执行功能 5 分,命名 3 分,注意 6 分,语言 3 分,抽象 2 分,延迟回忆(记忆力)5 分,定向力 6 分,总分 30 分,≥26 分为正常,<26 分为认知功能障碍,为校正受教育程度的偏倚,受教育年限≤12 y 则加 1 分,10 min 内完成测评。

1.6 标本采集及血脂含量测定 患者取清晨空腹静脉血,采用终点测试法测定总胆固醇(Total cholesterol TC),直接测试法测定高密度脂蛋白 HDL-C 水平。Non-HDL-C 计算方法为 TC 减去

HDL-C 求得。

1.7 统计学处理 应用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验;服从正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示、采用独立样本 *t* 检验。非正态分布的计量资料以中位数(上下四分位数)表示、采用非参数检验;相关因素做 Logistic 多因素回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。多因素 Logistic 回归分析 LI 患者 non-HDL-C 与认知障碍之间的关系,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LI 认知障碍组与无认知障碍组间临床基线资料比较 表 1 显示了认知障碍组与无认知障碍组相比,两组间年龄、性别构成差异无显著意义($P > 0.05$),高血压病、糖尿病、高脂血症、冠心病、房颤发生率比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。与无认知障碍组比较,认知障碍组观察到更高的 non-HDL-C 水平($P < 0.05$)。

2.2 Non-HDL-C 与认知障碍的多因素回归分析 表 2 显示了 non-HDL-C 和认知障碍之间关联的多变量回归分析的结果。随着 non-HDL-C 的增高,患者认知障碍可能进一步增加(P for trend = 0.004)。调整混杂因素后,与 non-HDL-C 最低四分位组患者相比,最高四分位组患者的认知功能障碍患病率较高($OR = 3.806, 95\% CI: 1.475 \sim 9.822, P = 0.006$)。

表 1 两组一般资料及 non-HDL-C 水平比较

自变量[n(%)]	无认知障碍组(n=86)	认知障碍组(n=85)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.74 ± 7.026	64.08 ± 7.604	0.763
男/女	58(67.4%)/28(32.6%)	53(62.4%)/32(37.6%)	0.524
高血压病	56(65.1%)	60(70.6%)	0.513
糖尿病	29(33.7%)	28(32.9%)	1.000
高脂血症	76(88.4%)	72(84.7%)	0.510
冠心病	20(23.3%)	21(24.7%)	0.859
房颤	3(3.5%)	6(7.1%)	0.329
non-HDL-C	2.695(2.193,3.275)	3.08(2.375,3.910)	0.010

表 2 Non-HDL-C 与认知障碍的关系

	Non-HDL-C 分组				P for trend
	1 [△]	2 [△]	3 [△]	4 [△]	
病例数	42	43	43	43	
模式 1*		1.254(0.525 ~ 2.997)	1.702(0.712 ~ 4.069)	3.023(1.242 ~ 7.358)	0.011
模式 2**		1.418(0.577 ~ 3.485)	2.005(0.795 ~ 5.060)	3.806(1.475 ~ 9.822)	0.004

注: * 调整了年龄、性别。 ** 在模式 1 的基础上增加调整了高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、房颤。△第 1 四分位组 0 ~ 2.26 mg/L, △第 2 四分位组 2.26 ~ 2.89 mg/L, △第 3 四分位组 2.89 ~ 3.71 mg/L, △第 4 四分位组 > 3.71 mg/L

3 讨论

认知障碍是老年人常见的疾病,随着人口老龄化,患病率正在增加,认知障碍成为一个重要的公共卫生问题,影响患者的幸福感及其独立生活的能力^[14]。流行病学调查显示中国 65 岁老年人认知障碍患病率为 20.8%,而认知障碍是进行性且几乎不可逆的临床综合征^[15,16]。因此,早期干预对预防认知障碍疾病具有重要意义。

LI 由单个穿支动脉的闭塞引起,约占脑梗死四分之一,与西方人口相比,中国的 LI 有着更高的发生率。在一项基于医院的研究中,LI 占有所有脑梗死病例的比例为 38.2%。全国卒中人口流行病学调查发现 CT/MRI 影像上 19.9% 患者存在临床上无症状的 LI^[17-19]。有症状的 LI 的短期预后相比其他类型卒中是有利的——即早期死亡率低和出院时无症状患者比例高,但中期和长期预后并非有利,因为死亡风险、卒中复发和血管型痴呆会增加。这种不良预后的主要原因与小血管疾病的无症状进展有关,因此,将 LI 视为相对良性疾病是一种误导。超过 50% 的首次 LI 患者可能存在执行功能的认知障碍,符合血管型轻度认知障碍的标准。无症状 LI 本身会对认知功能产生独立的不利影响,不应被视为良性血管疾病,而是一种进行性认知衰退的危险因素^[20,21]。本文中 LI 认知障碍的发病率为 49.7%,与文献报道相近^[20,22]。

研究发现年龄、性别、糖尿病、高脂血症、心房颤动、NIHSS 评分与认知障碍有关^[23],本研究中两组病例年龄、性别无显著差异,高血压、糖尿病、高脂血症、房颤的发生率亦无统计学差异,可能与人群选择不同、样本选择偏倚及样本量偏低有关,尚需进一步探讨。

血脂水平异常与大动脉粥样硬化型卒中及小动脉闭塞型梗死等卒中亚型均密切相关^[24]。既往血脂治疗指南优选 LDL-C 作为降脂治疗的主要目标^[25]。然而 non-HDL-C 除了包含 LDL-C,还包括其他所有可能导致动脉粥样硬化的胆固醇^[5]。当前大量证据表明 non-HDL-C 与动脉粥样硬化心血管疾病之间的风险关系比 LDL-C 更为相关。美国国家脂质协会(NLA)在 2015 年发布的国家脂质协会关于以患者为中心的血脂异常管理中建议将 non-HDL-C 作为优于 LDL-C 的目标^[5]。诸多研究发现 non-HDL-C 与缺血性卒中相关;Kurth 等发现缺血性卒中危险因素中,non-HDL-C 预测性较 LDL-C 更强^[26];Willey 等发现 non-HDL-C 与卒中风险增高有关^[27];Wu 等观察到 non-HDL-C 是所有类型卒中及缺血性卒中的独

立危险因素,并且较高的 non-HDL-C 与所有类型卒中和缺血性卒中的风险增加有关^[28];Gu 等发现 non-HDL-C 水平增加 30 mg/dl 缺血性卒中风险增加 12%^[8]。Imamura 等发现在调整年龄、性别的混杂因素后,LI 发生率随着 non-HDL-C 水平的升高而增加,并且在动脉粥样硬化血栓性梗死中亦发现这种趋势^[9]。对 21 个国家 68 项前瞻性研究的荟萃分析表明,调整后的 non-HDL-C 与缺血性卒中风险比为 1.12(95% CI, 1.04 ~ 1.20)^[6]。Wu 等发现与 LDL-C 相比,non-HDL-C 是与无症状颈动脉狭窄更为相关的独立危险因素^[7]。

本组资料中,与无认知障碍组相比,LI 合并认知障碍组有着更高的 non-HDL-C,具有统计学意义($P < 0.05$)。Rovio 等经过 31 y 随访,发现儿童期(6 ~ 12 岁),青春期(12 ~ 18 岁)和青年期(18 ~ 24 岁) LDL-C 水平升高与中年认知能力下降风险相关^[10];Niu 等观察到 non-HDL-C 在评估中国 2 型糖尿病患者认知障碍风险方面优于其他预测因子^[11]。研究表明高的 LDL-C 水平与脑 β 淀粉样蛋白沉积相关,而后者则似乎是阿尔茨海默病起始的关键^[29]。Lu 等在急性缺血性卒中患者中发现,non-HDL-C 高于正常者往往表现出明显的认知障碍,并伴有明显的精神行为和情绪障碍^[3]。

在排除混杂因子后,多因素回归分析提示 non-HDL-C 是 LI 合并认知障碍的独立危险因素。我们还发现,与 non-HDL-C 最低四分位组相比,non-HDL-C 最高四分位组 LI 患者认知障碍患病率较高($OR = 3.806, 95\% CI: 1.475 \sim 9.822, P = 0.006$)。随着 non-HDL-C 水平的增高,患者认知障碍有着增加的趋势(P for trend = 0.004)。卒中后 non-HDL-C 对认知功能的损害可能因其与动脉粥样硬化的发展密切相关^[3],发现与 LDL-C 最低四分位数相比,最高四分位数的个体患动脉粥样硬化性脑梗死的风险更高^[30],研究发现 MoCA 评分与 non-HDL-C 呈负相关^[11],Lu 等发现急性缺血性卒中后认知障碍的风险随着 non-HDL-C 水平的增加而增高^[3]。

本研究存在一定的局限性,样本量相对较少,认知评估量表存在一定的主观性,另外,本研究为横断面描述性研究,无法提供本研究所涉及的高危因素与腔隙性脑梗死并发认知障碍相关性的直接证据。

总而言之,本研究发现 non-HDL-C 与 LI 认知障碍呈现独立的正相关,并且随着 non-HDL-C 水平增高,认知障碍可能会呈现增加的趋势;这也表明 non-HDL-C 水平在预测 LI 患者并发认知障碍方面可能

存在一定的价值。在全面评估 LI 认知障碍风险时要考虑 non-HDL-C 水平的影响并予以早期干预以减缓认知障碍的发生和发展。

[参考文献]

- [1] Patel B, Markus HS. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker[J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(1):47-59.
- [2] Makin SD, Turpin S, Dennis MS, et al. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes[J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(8):893-900.
- [3] Lu D, Li P, Zhou Y, et al. Association between serum non-high-density lipoprotein cholesterol and cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1):154.
- [4] Zou Y, Zhu Q, Deng Y, et al. Vascular risk factors and mild cognitive impairment in the elderly population in Southwest China[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2014, 29(3):242-247.
- [5] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2):129-169.
- [6] Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease[J]. *JAMA*, 2009, 302(18):1993-2000.
- [7] Wu J, Zhang Q, Yang H, et al. Association between non-high-density-lipoprotein-cholesterol levels and the prevalence of asymptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e65229.
- [8] Gu X, Yang X, Li Y, et al. Usefulness of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Disease in Chinese[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(7):1063-1070.
- [9] Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2):343-348.
- [10] Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the young finns study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(18):2279-2289.
- [11] Niu MJ, Yin FZ, Liu LX, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and other risk factors of mild cognitive impairment among Chinese type 2 diabetic patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(5):443-446.
- [12] Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, et al. Association of midlife lipids with 20-year cognitive change: A cohort study[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(2):167-177.
- [13] 中华神经科协会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经外科杂志*, 1996, 12(6):60-61.
- [14] Lal BK, Dux MC, Sikdar S, et al. Asymptomatic carotid stenosis is associated with cognitive impairment[J]. *J Vasc Surg*, 2017, 66(4):1083-1092.
- [15] Jia J, Zhou A, Wei C, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(4):439-447.
- [16] Ma C, Yin Z, Zhu P, et al. Blood cholesterol in late-life and cognitive decline: a longitudinal study of the Chinese elderly[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1):24.
- [17] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81(3):264-272.
- [18] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8):759-771.
- [19] Li W, Lu M, Feng SJ, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008, 88(13):892-897.
- [20] Arboix A. Lacunar infarct and cognitive decline[J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(9):1251-1254.
- [21] Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(4):238-245.
- [22] Grau-Olivares M, Arboix A, Bartres-Faz D, et al. Neuropsychological abnormalities associated with lacunar infarction[J]. *J Neurol Sci*, 2007, 257(1/2):160-165.
- [23] Wang A, Liu X, Chen G, et al. Association between carotid plaque and cognitive impairment in Chinese stroke population: the SOS-Stroke Study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3066.
- [24] Leritz EC, Mcglinchey RE, Salat DH, et al. Elevated levels of serum cholesterol are associated with better performance on tasks of episodic memory[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(2):465-473.
- [25] 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.
- [26] Kurth T, Everett BM, Buring JE, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women[J]. *Neurology*, 2007, 68(8):556-562.
- [27] Willey JZ, Xu Q, Boden-Albala B, et al. Lipid profile components and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study (NOMAS)[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(11):1400-1406.
- [28] Wu J, Chen S, Zhou Y, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol on the risks of stroke: a result from the Kailuan study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74634.
- [29] Reed B, Villeneuve S, Mack W, et al. Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(2):195-200.
- [30] Imamura T, Doi Y, Arima H, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study[J]. *Stroke*, 2009, 40(2):382-388.