

·论著·

载脂蛋白E基因多态性与脑出血血肿扩大CT预测征象相关性研究

吴楚粤,朱遂强,黄珊珊,叶晓东

作者单位
华中科技大学
同济医学院附
属同济医院神
经内科
武汉 430030
基金项目
国家自然科学基金
(No. 8200
1272)
收稿日期
2021-02-25
通讯作者
朱遂强
zhusuiqiang@
163.com

摘要 目的:分析自发性脑出血(ICH)患者的血肿扩大CT预测征象与载脂蛋白E(ApoE)基因型的相关性,以探究ApoE基因在脑出血发展过程中的可能作用。方法:纳入我科2018年6月至2020年4月符合急性ICH诊断且具有ApoE基因型检测结果的患者的临床资料和影像学资料。评估影像学资料,通过卡方检验及Logistic回归分析CT征象与ApoE基因的相关性。结果:发病12 h和18 h内的征象中,ApoE基因ε2携带与CT上的“黑洞征”征象有关($P=0.009,P=0.030$);发病24 h内的征象中,ApoE基因ε4携带与CT上的“血肿不均质密度”征象有关($P=0.009$)。Logistic回归分析结果显示,发病12及18 h内,ε2等位基因携带是CT“黑洞征”独立预测因素;发病24 h内,ε4等位基因是CT上“血肿不均质密度征”的独立预测因素。结论:ApoE不同等位基因可能参与血肿扩大,ApoE基因检测在脑出血患者诊治过程中具有重要意义。

关键词 载脂蛋白E;基因多态性;脑出血;血肿扩大;CT征象
中图分类号 R741;R741.02;R743.34;R814 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210180
本文引用格式:吴楚粤,朱遂强,黄珊珊,叶晓东.载脂蛋白E基因多态性与脑出血血肿扩大CT预测征象相关性研究[J].神经损伤与功能重建,2021,16(4):202-205.

Correlation between Apolipoprotein E Gene Polymorphisms and CT Imaging Signs for Predicting Hematoma Expansion WU Chu-yue, ZHU Sui-qiang, HUANG Shan-shan, YE Xiao-dong. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: We evaluated the CT imaging signs which could predict hematoma expansion of intracerebral hemorrhage (ICH) patients and analyzed the correlation between them and apolipoprotein E (ApoE) gene polymorphisms. We aim to explore the role of the ApoE gene in the development of ICH. **Methods:** We recruited patients diagnosed with acute ICH who were also genotyped for the ApoE gene in the Department of Neurology in our hospital from June 2018 to April 2020 and collected their clinical and imaging data. We evaluated the imaging data and performed the chi-square test and logistic regression analysis to examine the correlation between the CT imaging signs and the ApoE gene. **Results:** Our study found that the CT black hole sign within 12 hours and 18 hours of ICH onset was associated with the ε2 allele carrier ($P=0.009, P=0.030$). Heterogeneous density of the hematoma within 24 hours of onset was correlated with the ε4 allele carrier ($P=0.009$). Logistic regression analysis showed that, within 12 and 18 hours of onset, the ε2 allele carrier was an independent predictor of the black hole sign; within 24 hours, the ε4 allele carrier was an independent predictor of heterogeneous density of the hematoma. **Conclusion:** Different alleles of ApoE may be involved in hematoma enlargement, and ApoE gene detection is significant for the diagnosis and treatment of patients with ICH.

Key words ApoE; gene polymorphisms; intracerebral hemorrhage; hematoma expansion; CT sign

在自发性脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)的早期,持续出血可引起血肿扩大(hematoma expansion, HE)。HE多发生在发病后3~6 h,24 h后罕见^[1],且不同出血部位HE的发生会有所不同^[2]。HE是病情恶化和预后不良的主要判断因素^[3]。早期预测HE有重要的临床意义。临床研究已发现及证实了一些HE早期识别、预测指标,包括血肿体积、与血管损伤及炎症相关的生物标记物^[4]及特定影像学征象等。影像学参数中,CT血管成像(computed tomography angiography, CTA)

上的“点征”^[5,6]和CT影像征象^[7-14](包括血肿不均质密度、血肿不规则形状、岛征、卫星征、漩涡征、黑洞征、混杂征、液平等)被证实对HE有良好预测能力。

载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)是人体血浆中重要的载脂蛋白之一,主要在肝脏合成、分泌和代谢,参与血液脂质的运输、转运和代谢过程^[15],亦可修复组织^[16]。ApoE有ε2、ε3和ε4这3种等位基因型,其中ε3为正常等位基因,ε2和ε4为突变等位基因,共组合形成3种纯合表型(ε2/ε2、ε3/ε3和ε4/ε4)和3种杂

合表型(ε2/ε3、ε2/ε4和ε3/ε4)。ApoE基因在脑出血的发生,发展和预后中都起着重要作用^[17]。但相关研究不多,目前仅有的研究表明 ApoE 基因的ε2 等位基因在欧洲人群中或能增加脑叶出血血肿扩大风险^[18]。

目前HE判别主要根据ICH早期连续CT血肿体积变化^[19]。但ICH患者动态CT检测在临床中并不具备普遍性,CT征象可一定程度上辅助判断HE。本研究拟通过单因素和多因素校正分析探究 ApoE 基因多态性与预测 HE 的 CT 征象之间的关系,探索 ApoE 基因背景在脑出血发生发展中的重要作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年6月至2020年4月于我科住院治疗的ICH患者,均符合2019中国脑出血诊治指南的ICH诊断标准,具有 ApoE 基因型资料,并在发病 24 h 内完成 CT 检查。CT 征象的判定由 2 位神经科医师和影像科专业人员完成,标准来源于既往对征象的发现与定义相关研究^[6-13]。所有临床基线资料来源于住院病历系统。

1.2 方法

收集入组患者的所有临床资料,进行回顾性分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件处理数据。分类变量用频数表示,连续性变量用($\bar{x}\pm s$)表示。将 8 大征象当作二分类的因变量,ApoE 基因的ε2 携带和ε4 携带 2 组(均以 ε3ε3 为比较标准)为二分类的自变量,收集 5 个不同时间点(3、6、12、18、24 h)内的 CT 征象结果,通过卡方检验及 Logistic 回归分析探究其相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析结果

本研究共纳入 ICH 患者 175 例,其中男 114 例,女

61 例;平均年龄(57.85 ± 11.77)岁;CT 检查距离发病的平均时间为(8.86 ± 6.42)h。ApoE 基因型为ε3ε3 120 例(68.6%),ε3ε4 27 例(15.4%),ε2ε3 22 例(12.6%),ε4ε4 3 例(1.7%),ε2ε4 2 例(1.1%),ε2ε2 1 例(0.6%)。换算成等位基因,ε3 占 82.6%,ε2 占 7.4%,ε4 占 10.0%。基因型及等位基因频率分布结果符合 Hardy-Weinberg 平衡。CT 征象为血肿不均质密度 72 例,血肿不规则形状 90 例,岛征 34 例,卫星征 36 例,旋涡征 102 例,黑洞征 19 例,混杂征 21 例,液平 4 例。

2.2 ApoE 基因多态性与 CT 征象的单因素分析

本研究发现,发病 12 h 内的征象中,ApoE 基因ε2 携带与 CT 上的“黑洞征”征象有关($OR=4.886, P=0.009$);发病 18 h 内的征象中,ApoE 基因ε2 携带与 CT 上的“黑洞征”征象有关($OR=3.630, P=0.030$);发病 24 h 内的征象中,ApoE 基因ε4 携带与 CT 上的“血肿不均质密度”征象有关($OR=0.309, P=0.009$),未发现 ApoE 任何等位基因与发病 3 h 及 6 h 内的 CT 征象具有相关性,见表 1-3。

2.3 ApoE 基因多态性与 CT 征象的多因素分析

Logistic 回归分析结果显示,发病 12 及 18 h 内,ε2 等位基因携带是 CT“黑洞征”独立预测因素,见表 4;发病 24 h 内,ε4 等位基因是 CT 上“血肿不均质密度征”的独立预测因素,见表 5。

3 讨论

既往研究发现,ApoE 基因的 2 种突变型等位基因 ε2 和 ε4 均与脑出血的发生风险相关,然而结论的一致性欠佳^[20-23];且针对中国人群的研究常因地区和民族的不同结果有所差异^[17]。截至目前,ApoE 基因只在欧洲和美裔人群中发现与血肿扩大有关,缺乏在中国人群中的研究。因此,针对中国人群的研究对地域性人群的脑出血预防和治疗有重要意义。

本研究发现,12 及 18 h 内的首次 CT“黑洞征”与ε2

表1 发病12 h内CT征象与ApoE基因多态性分析(n=129)

CT 征象	ε2+			ε4+			ε3ε3
	例数	P 值	OR 值	例数	P 值	OR 值	例数
血肿不均质密度	6	0.592	0.743	7	0.427	0.667	42
血肿不规则形状	7	0.760	0.847	12	0.325	1.633	45
岛征	4	0.759	1.510	3	0.995	0.799	17
卫星征	5	0.224	2.059	4	1.000	1.132	17
旋涡征	10	0.764	1.182	8	0.131	0.473	55
黑洞征	5	0.009	4.886	2	1.000	1.194	8
混杂征	3	0.802	1.577	2	1.000	0.759	12
液平	0	1.000	1.121	1	1.000	2.421	2

表2 发病18 h内CT征象与ApoE基因多态性分析(n=151)

CT征象	ε2+			ε4+			ε3ε3
	例数	P值	OR值	例数	P值	OR值	例数
血肿不均质密度	8	0.632	0.789	7	0.080	0.436	49
血肿不规则形状	10	0.969	0.981	14	0.757	1.145	54
岛征	5	0.515	1.450	4	0.913	0.791	20
卫星征	7	0.128	2.205	6	0.695	1.229	21
旋涡征	13	0.608	1.297	14	0.641	0.815	63
黑洞征	5	0.030	3.630	2	1.000	0.907	9
混杂征	3	1.000	1.172	2	0.673	0.554	14
液平	0	1.000	1.029	1	1.000	2.100	2

表3 发病24 h内CT征象与ApoE基因多态性分析(n=175)

CT征象	ε2+			ε4+			ε3ε3
	例数	P值	OR值	例数	P值	OR值	例数
血肿不均质密度	8	0.156	0.520	7	0.009	0.309	57
血肿不规则形状	14	0.808	1.114	14	0.335	0.681	64
岛征	7	0.321	1.640	4	0.538	0.602	23
卫星征	8	0.155	1.985	6	0.957	0.973	23
旋涡征	15	0.938	0.966	15	0.155	0.568	73
黑洞征	5	0.157	2.250	2	0.758	0.600	12
混杂征	3	1.000	0.886	2	0.427	0.433	16
液平	0	1.000	0.975	1	1.000	1.258	3

表4 黑洞征与ε2等位基因Logistic回归分析结果

时间	因子	B	SE	Wals	df	Sig.	Exp(B)	EXP(B)的95% CI
发病12 h内	ε2	1.690	0.729	5.365	1	0.021	5.417	1.297, 22.629
发病18 h内	ε2	1.412	0.688	4.212	1	0.040	4.103	1.066, 15.803

表5 血肿不均质密度征与ε4等位基因Logistic回归分析结果

时间	因子	B	SE	Wals	df	Sig.	Exp(B)	EXP(B)的95% CI
发病24 h内	ε4	1.146	0.518	4.895	1	0.027	3.147	1.140, 8.687

等位基因携带相关,24 h内的“血肿不均质密度征”与ε4等位基因携带相关。经过与征象具有相关性的临床资料多元回归分析后,ε2或ε4还能独立预测相应的CT征象。

黑洞征是指被包裹在血肿内部的低密度区域,有清晰的边界,较相邻的脑实质CT值≥28 HU。黑洞征反映的是新鲜活动性出血的出现。在非增强CT扫描中,新鲜液体血液在CT上是低衰减信号,血凝块收缩后,血清被隔离出血肿,使CT扫描上出现新的出血高信号。这可能是黑洞征能预测血肿扩大的原因之一^[24]。研究显示,脑叶出血患者中ε2等位基因携带者与较大血肿体积之间存在关系^[25]。Banerjee G等^[26,27]发现ε2促进血管发生继发纤维性坏死等结构性改变,可能导致更广泛的出血或微出血。推测ε2等位基因引起持续性出血更直接的原因可能与进展性血管破裂有关。初始

破裂的血管导致附近病变的小血管的级联损伤,携带有ε2等位基因的患者在破裂部位附近严重受损的血管,在出血初期继续破裂,导致更多的活动性出血^[18]。这可能是ε2能独立预测黑洞征的原因。

血肿不均匀密度征与出血年龄、出血时间、出血灶数及红细胞压积有关^[8-12,28-30]。有研究发现血肿密度可反映出血的时间过程^[8]。主动出血的液体血液相对于周围的大脑或组织的高衰减信号血栓在CT扫描上具有低饱和度。当凝块收缩时,低衰减血清被释放。后续随着血栓逐渐液化成分解产物,出血部位在CT上致密性减低^[28]。另外,在不同程度上,血肿周围区域的低衰减水肿变化至少部分是受红细胞溶血产物,如凝血酶和铁的影响,并与血脑屏障破坏相关^[29]。ε4等位基因似乎增加血管淀粉样蛋白沉积的严重程度,参与血管壁的慢性损伤过程,并且通过参与脑内炎症过程对

血脑屏障产生破坏^[26,30]。ε4能预测血肿的不均质密度一定程度上提示脑内出血的慢性、持续性出血过程。

综上所述,本研究发现ε2或ε4能独立预测一些预测血肿扩大CT征象,提示ApoE基因与血肿扩大有着紧密联系,但是其参与血肿扩大的具体机制需要进一步研究。建议脑出血患者应及早进行ApoE基因多态性的筛查,以期对ε2和ε4的携带者进行精准脑出血危险因素监测、预防和诊治。

参考文献

- [1] Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course[J]. *Stroke*, 1996, 27: 1783-1787.
- [2] Raphael Jakubovic, Richard I Aviv. Intracerebral hemorrhage:toward physiological imaging of hemorrhage risk in acute and chronic bleeding[J]. *Front Neurol*, 2012, 25: 86.
- [3] 唐洲平, 骆翔, 朱遂强, 等. 脑出血血肿扩大与肾功能及血压相关性的临床研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2007, 2: 157-159.
- [4] Yolanda Silva, Rogelio Leira, Javier Tejada, et al. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2005, 36: 86-91.
- [5] Morotti A, Jessel MJ, Brouwers HB, et al. CT angiography spot sign, hematoma expansion, and outcome in primary pontine intracerebral hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2016, 25: 79-85.
- [6] Zheng J, Yu Z, Xu Z, et al. The accuracy of the spot sign and the blend sign for predicting hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:2250-2257.
- [7] Barras CD, Tress BM, Christensen S, et al. Density and shape as predictors of intracerebral hemorrhage growth[J]. *Stroke*, 2009, 40: 1325-1331.
- [8] Blacquiere D, Demchuk AM, Al-Hazzaa M, et al. Intracerebral Hematoma Morphologic Appearance on Noncontrast Computed Tomography Predicts Significant Hematoma Expansion[J]. *Stroke*, 2015, 46: 3111-3116.
- [9] Li Q, Liu Q J, Yang W S, et al. Island Sign: An Imaging Predictor for Early Hematoma Expansion and Poor Outcome in Patients with Intracerebral Hemorrhage[J]. *Stroke*, 2017, 48: 3019.
- [10] Shimoda Y, Ohtomo S, Arai H, et al. Satellite Sign: A Poor Outcome Predictor in Intracerebral Hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 44: 105-112.
- [11] Selariu E, Zia E, Brizzi M, et al. Swirl sign in intracerebral haemorrhage: definition, prevalence, reliability and prognostic value[J]. *BMC Neurology*, 2012, 12: 109.
- [12] Li Q, Zhang G, Xiong X, et al. Black Hole Sign Novel Imaging Marker That Predicts Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage[J]. *Stroke*, 2016, 47: 1777-1781.
- [13] Li Q, Zhang G, Huang Y J, et al. Blend Sign on Computed

Tomography: Novel and Reliable Predictor for Early Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage[J]. *Stroke*, 2015, 46: 2119.

[14] Boulouis G, Morotti A, Brouwers HB, et al. Association between hypodensities detected by computed tomography and hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *JAMA neurology*, 2016, 73: 961-968.

[15] 韩瑞玲, 万自成, 孙思, 等. 武汉地区大动脉粥样硬化型缺血性脑卒中患者载脂蛋白E基因多态性分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 492-494, 533.

[16] Belloy ME, Napolioni V, Greicius MD, et al. A Quarter Century of APOE and Alzheimer's Disease: Progress to Date and the Path Forward[J]. *Neuron*, 2019, 101: 820-838.

[17] 张高祺, 杨琼, 樊东升. ApoE基因多态性与脑出血的关系研究进展[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11: 1-6

[18] HB Brouwers, Alessandro Biffi, Alison M Ayres, et al. Apolipoprotein E genotype predicts hematoma expansion in lobar intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2012, 43: 1490-1495.

[19] P Alan Barber, Timothy J Kleinig. INTERACT2: a reason for optimism with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]? *Int J Stroke*, 2014, 9: 59-60.

[20] Woo D, Kaushal R, Chakraborty R, et al. Association of apolipoprotein ε4 and haplotypes of the apolipoprotein E gene with lobar intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2005, 36: 1874-1879.

[21] Biffi A, Sonni A, Anderson C D, et al. Variants at ApoE Influence Risk of Deep and Lobar Intracerebral Hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68: 934-943.

[22] Kokubo Y, Chowdhury A H, Date C, et al. Age-dependent association of apolipoprotein E genotypes with stroke subtypes in a Japanese rural population[J]. *Stroke*, 2000, 31: 1299-1306.

[23] Duzenli S, Pirim I, Gepdirimen A, et al. Apolipoprotein E polymorphism and stroke in a population from eastern Turkey[J]. *J Neurogenet*, 2004, 18: 365-375.

[24] Frieder Schlunk, Steven M Greenberg. The Pathophysiology of Intracerebral Hemorrhage Formation and Expansion[J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6: 257-263.

[25] Devan WJ, Falcone GJ, Anderson CD, et al. Heritability estimates identify a substantial genetic contribution to risk and outcome of intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2013, 44: 1578-1583.

[26] Banerjee G, Carare R, Cordonnier C, et al. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88: 982-994.

[27] Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Shoamanesh A, et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage Evidence for different disease phenotypes[J]. *Neurology*, 2015, 84: 1206-1212.

[28] Zhiyuan Yu, Jun Zheng, Zhao Xu, et al. Accuracy of Shape Irregularity and Density Heterogeneity on Noncontrast Computed Tomography for Predicting Hematoma Expansion in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *World Neurosurg*, 2017, 108: 347-355.

[29] Hua Y, Keep RF, Hoff JT, et al. Brain injury after intracerebral hemorrhage: the role of thrombin and iron[J]. *Stroke*, 2007, 38: 759-762.

[30] Rebeck GW. The role of ApoE on lipid homeostasis and inflammation in normal brains[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58: 1493-1499.

(本文编辑:唐颖馨)