

急性缺血性卒中患者血脂与认知的相关性研究

马清科¹, 金香兰², 王莹³, 李施新³

摘要 **目的:**探讨急性缺血性卒中患者血脂水平与认知功能的关系。**方法:**回顾性分析北京中医药大学东方医院脑病科2015年至2018年期间住院的急性缺血性卒中患者96例,用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估其认知功能,MoCA评分<26分为认知障碍,分析比较认知障碍患者和认知正常患者临床资料,并分别按照血脂四分位数和年龄进行分层,采用pearson或spearman相关性和二元logistic回归分析等统计分析方法分析年龄、血脂水平与认知功能的关系。**结果:**急性缺血性卒中后认知障碍患者与认知正常患者比较,年龄较大($P<0.05$),卒中病史比例较高($P<0.05$)。相关性分析显示患者为老年(≥ 65 岁)、有卒中史、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高与有认知障碍呈正相关性($P<0.05$)。二元logistic回归分析结果显示高龄是急性缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素(OR 1.075, 95%CI 1.018 ~ 1.135, $P=0.01$)。老年患者MoCA评分在最高水平LDL-C分组低于非老年患者($P<0.05$)。老年患者h-LDL-C分组MoCA评分低于n-LDL-C分组($P<0.05$)。老年患者的MoCA评分和LDL-C水平呈负相关性($P<0.05$),非老年患者的MoCA评分和LDL-C水平无相关性。**结论:**高龄是急性缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素,LDL-C水平与老年患者的认知功能关系密切,对老年LDL-C升高的急性缺血性卒中患者应进行认知障碍干预治疗。

关键词 缺血性卒中;认知障碍;血脂;年龄

中图分类号 R741;R743.33 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210135

本文引用格式:马清科, 金香兰, 王莹, 李施新. 急性缺血性卒中患者血脂与认知的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(7): 409-412.

作者单位

1. 北京市第一中西医结合医院血管介入科

北京 100026

2. 北京中医药大学东方医院脑病科

北京 100078

3. 北京中医药大学研究生院

北京 100029

收稿日期

2021-02-06

通讯作者

马清科

MQK9912@163.

com

认知是机体认识和获取知识的智能加工过程,涉及到记忆、学习、思维、语言、判断等方面的大脑功能。认知障碍是上述认知功能受损,甚至影响个人日常生活能力的一类疾病,根据认知受损程度的不同可分为轻度认知障碍和痴呆。认知障碍严重影响老年人的生活质量和生存状况,给社会和家庭带来沉重的负担^[1,2]。

血脂是认知障碍的影响因素之一,有研究表明血液中高水平总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是老年人认知障碍的危险因素^[3],另有研究表明高水平总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇是防止老年人认知功能下降的一项保护因素^[4,5]。血脂水平对认知功能的影响尚无统一的意见。

高脂血症是心脑血管疾病的一项危险因素,《中国成人血脂异常防治指南》及《中国缺血性卒中及短暂性脑缺血发作预防指南》强调将LDL-C控制在1.8 mmol/L以下为血脂控制目标^[6,7],以降低卒中及心血管疾病的发病风险。但急性缺血性卒中后血脂与认知功能的关系如何,是否支持降脂治疗,目前尚缺乏这方面的研究。本研究的目的是探讨急性缺血性卒中患者血脂与认知功能的关系,为卒中后认知障碍的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例来源于北京中医药大学东方医院脑病科2015年至2018年期间住院的急性缺血性卒中患者,共96例,其中男66例,女30例;年龄43~87岁,平

均(63.75±10.02)岁。诊断标准:急性缺血性卒中诊断标准参照中华医学会神经病学分会脑血管病学组2018年制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》;卒中后认知障碍诊断标准参照2017年中国卒中学会、卒中后认知障碍管理专家委员会制定的《卒中后认知障碍管理专家共识》;血脂异常诊断标准参照2016年中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会制定的《中国成人血脂异常防治指南》(2016年修订版)。纳入标准:①符合急性缺血性卒中诊断标准;②病程≤14 d;③美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分≤5分;④意识清楚,有足够的视、听觉分辨力,能接受神经心理学测试。排除标准:①病灶在关键部位,如额叶、岛叶、海马、丘脑等影响认知的部位;②合并脑出血、蛛网膜下腔出血或合并脑外伤、脑肿瘤病史;③合并焦虑、抑郁及精神障碍疾病;④发病前诊断为痴呆或合并阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、帕金森病等疾病;⑤患有其他可引起认知损害的疾病,如甲状腺功能减低、维生素B12或叶酸缺乏者、严重贫血、梅毒、HIV等;⑥4周内服用促智类药物或抗精神病药物。

1.2 方法

采用Epidata 3.1建立数据库,记录患者的人口统计学资料,包括性别、年龄、受教育年限等;既往史,包括高血压、糖尿病、卒中、冠心病等病史;个人史,包括吸烟饮酒史;家族史,包括卒中、高血压、糖尿病等病史;神经心理测评结果,包括MoCA评分、BI评分、NIHSS评分等;血脂指标,包括TC、TG、

LDL-C、HDL-C等。

神经心理功能评定方法:在发病第10~14天内由接受过培训并具有相关资格证书的神经科医师采用北京版蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment,MoCA)评定患者的认知功能,满分30分,受教育年限≤9年加1分(纠正文化程度的偏移),≥26分为正常,<26分为认知障碍^[8];采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale,HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale,HAMA)、神经精神量表(the neuropsychiatric inventory,NPI)分别评价患者的情绪和精神状况,以排除合并抑郁、焦虑、精神疾病患者;采用Barthel指数评定量表(Barthel index,BI)和NIHSS评定患者的日常生活能力和神经功能。

血脂测定:入院第2天清晨空腹下采集肘静脉血5 mL,送至医院化验室,经3000转/min离心10 min,半径10 cm,留取上清,采用贝克曼库尔特AU5800型全自动生化分析仪测定血脂指标,包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白A1(ApoA1)、载脂蛋白B(ApoB)、脂蛋白a(Lp(a))。对TC、TG、LDL-C、HDL-C按照四分位进行分组。按照血脂异常诊断标准,定义高TC(h-TC)为TC≥5.2 mmol/L,正常TC(n-TC)为TC<5.2 mmol/L;高TG(h-TG)为TG≥1.7 mmol/L,正常TG(n-TG)为TG<1.7 mmol/L;高LDL-C(h-LDL-C)为LDL-C≥3.4 mmol/L,正常LDL-C(n-LDL-C)为LDL-C<3.4 mmol/L;低HDL-C(l-HDL-C)为HDL-C<1.0 mmol/L,正常HDL-C(n-HDL-C)为HDL-C≥1.0 mmol/L^[6]。

1.3 统计学处理

采用统计软件SPSS20.0进行统计分析,计量资料符合正态分布的以($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本t检验或单因素方差分析;不符合正态分布的以中位数或四分位数表示,采用非参数检验

(Mann-Whitney U)。计数资料以率或百分比(%)表示,采用卡方检验(χ^2)进行分析。相关性分析:符合正态分布的计量资料采用pearson进行分析,不符合正态分布的计量资料或等级资料采用spearman进行分析。运用二元logistic回归模型进行回归分析。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性缺血性卒中患者认知正常组及认知障碍组临床资料特征比较

急性缺血性卒中患者认知障碍组的年龄、有卒中病史的比例分别高于认知正常组(均 $P<0.05$),受教育年限、LDL-C水平分别有低于、高于认知正常组的趋势(均 $P<0.10$)。2组患者的性别、其他既往史、个人史、家族史、其他血脂指标、NIHSS评分、BI评分差异均无统计学意义,见表1。

2.2 急性缺血性卒中患者认知障碍的相关因素分析

将急性缺血性卒中患者的认知情况、年龄、卒中病史、LDL-C进行以下赋值:是否有认知障碍(0=否,1=是),是否为老年(年龄≥65岁)(0=否,1=是),是否有卒中史(0=否,1=是),是否LDL-C升高(0=否,1=是),并进行分组,将患者的认知情况与年龄、卒中史、LDL-C进行相关性分析,结果显示患者为老年、有卒中史、LDL-C升高与有认知障碍呈正相关性(均 $P<0.05$),老年、有卒中史和LDL-C升高的患者在急性缺血性卒中后易患有认知障碍,见表2。将患者是否有认知障碍作为因变量,年龄(岁),卒中史(0=否,1=是),LDL-C(mmol/L)作为自变量进行二元logistic回归分析,结果显示高龄是急性缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素,年龄每增加1岁,其发病风险增加0.075倍(回归系数0.072,Wals 6.743,OR 1.075,95%CI 1.018~1.135, $P=0.01$)。

表1 急性缺血性卒中患者认知正常组及认知障碍组临床资料比较

组别	例数	人口统计学			既往史[例(%)]					
		年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	性别(男/女)	受教育年限/(年, $\bar{x}\pm s$)	卒中	高血压	糖尿病	冠心病	高脂血症	
认知正常组	26	58.57±1.84	18/8	11.88±0.48	4(15.4)	12(46.2)	10(38.5)	2(7.7)	9(34.6)	
认知障碍组	70	65.67±1.16	48/22	10.62±0.36	28(40.0)	41(58.6)	21(30.0)	15(21.4)	25(35.7)	
t/χ^2 值		2.88	0.00	1.82	5.17	1.18	0.62	1.60	0.01	
P值		0.00	0.95	0.07	0.02	0.28	0.43	0.21	0.92	
组别	个人史[例(%)]		家族史[例(%)]				血脂水平/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)			
	吸烟史	饮酒史	卒中	高血压	糖尿病	冠心病	高脂血症	TC	TG	LDL-C
认知正常组	17(65.4)	11(42.3)	3(11.5)	11(42.3)	5(19.2)	1(3.8)	0(0.0)	4.02±0.26	2.12±0.32	2.19±0.13
认知障碍组	55(78.6)	27(38.6)	9(12.9)	24(34.3)	14(20.0)	2(2.9)	1(1.4)	4.25±0.13	1.70±0.10	2.80±0.12
t/χ^2 值	1.76	0.11	0.03	0.53	0.01	0.06	0.38	1.17	-0.71	1.78
P值	0.19	0.74	0.86	0.47	0.93	0.81	1.00	0.24	0.48	0.08
组别	血脂水平/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)					NIHSS 评分/		BI 评分/		
	HDL-C	ApoAI	ApoB	Lp(a)		(分, $\bar{x}\pm s$)		(分, $\bar{x}\pm s$)		
认知正常组	1.26±0.05	1.36±0.05	0.82±0.04	185.68±21.45		2.38±0.31		84.61±3.59		
认知障碍组	1.33±0.33	1.37±0.03	0.88±0.04	153.75±40.56		2.47±0.33		79.64±2.67		
t/χ^2 值	-0.39	-0.23	-1.11	1.43		-0.90		-0.81		
P值	0.70	0.82	0.27	0.15		0.37		0.42		

表2 急性缺血性卒中患者认知障碍相关因素分析

	相关系数	P值
老年(年龄≥65岁)	0.26	0.01
卒中史	0.23	0.02
LDL-C升高	0.26	0.01

2.3 急性缺血性卒中患者血脂、年龄与认知功能的关系

急性缺血性卒中后,在最高水平LDL-C的分组中,老年组(≥65岁)的MoCA评分比非老年组(<65岁)差($P<0.05$),其他血脂指标水平未见差异有统计学意义,见表3。老年组高LDL-C患者MoCA评分比正常水平患者差($P<0.05$),差异有统计学意义,而非老年组高LDL-C患者MoCA评分比正常水平患者差($P<0.10$),但差异无统计学意义;两个年龄段中的其他血脂指标水平差异均无统计学意义,见表4。老年组MoCA评分和LDL-C水平呈负相关关系($P<0.05$),在老年人群中,LDL-C水平越高,认知功能越差;非老年组MoCA评分和LDL-C水平无相关性,见表5。

3 讨论

本研究结果表明急性缺血性卒中后,老年(年龄≥65岁)、有卒中史和LDL-C升高的患者易患有认知障碍,高龄是急性缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素,年龄每增加1岁,其发病风险增加0.075倍。在老年人群中,LDL-C水平越高,认知功能越差,而在非老年人群中,LDL-C水平和认知功能没有相关性。

多项研究表明,高龄是卒中后认知障碍的独立危险因素^[9-11],并且是缺血性卒中后认知障碍发生的主要预测因素^[12,13],目前普遍认为,年龄越大,发生认知障碍的风险也越高,随着年龄的增长,机体的整体生理功能逐渐衰退。有研究表明,在中枢神经系统衰退过程中,存在一种慢性炎症,包括免疫炎症、血管炎症和神经炎症,炎症引起免疫功能、血管功能和脑功能的老化从而导致认知功能的下降^[14]。本研究结果与既往研究一致,急性缺血性卒中后,老年患者易于患认知障碍,高龄是认知障碍的独立危险因素。卒中病史也是认知障碍发生的一项危险因素^[9,15],Mellon等^[16]研究表明患有卒中或短暂性脑缺血发作病史的患者发生认知障碍的风险是无卒中或短暂性脑缺血发作病史患者的2.22倍,可能是多次卒中使脑梗死面积增大和病灶增多,破坏了脑组织神经纤维的连接,从而发生脑功能障碍,本研究发现有卒中史的患者在急性缺血性卒中后易于患有认知障碍,与此结果相一致。

低密度脂蛋白是所有血浆脂蛋白中首要的致动脉粥样硬化性脂蛋白,胆固醇大约占低密度脂蛋白的比重大约为50%,LDL-C基本反映血液中低密度脂蛋白的总量,血清中TC的升高主要由LDL-C所致。升高的LDL-C是动脉粥样硬化的主要危险因素之一,有项调查研究表明,升高的LDL-C也是老年人发生认知障碍的危险因素之一^[3]。一项病例对照研究表明,LDL-C水平越高,卒中后认知障碍患者认知功能评分越差,LDL-C是卒中后认知障碍的重要危险因素^[17]。急性缺血性卒中后,LDL-C升高的患者发生认知障碍的风险为LDL-C正常患者

表3 急性缺血性卒中患者不同年龄组血脂分层下MoCA评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TC/(mmol/L)				TG/(mmol/L)			
		<3.29	3.29 ~ 4.05	4.05 ~ 4.97	≥4.97	<1.05	1.05 ~ 1.55	1.55 ~ 2.06	≥2.06
非老年组	50	21.92±1.21	24.08±1.04	22.33±1.29	22.0±1.37	23.18±0.85	22.46±0.94	20.42±1.39	22.58±1.57
老年组	46	20.92±0.99	23.64±1.15	22.58±0.99	18.77±1.36	21.00±1.13	21.17±1.99	21.54±1.62	21.52±1.28
t值		0.62	-0.41	-0.84	1.66	-1.46	1.57	-0.53	-0.64
P值		0.54	0.69	0.41	0.11	0.15	0.13	0.60	0.55

组别	LDL-C/(mmol/L)				HDL-C/(mmol/L)			
	<1.86	1.86 ~ 2.48	2.48 ~ 3.30	≥3.30	<1.10	1.10 ~ 1.27	1.27 ~ 1.49	≥1.49
非老年组	21.85±1.21	24.72±0.97	21.90±1.46	22.21±1.25	22.50±1.50	22.93±0.87	22.73±1.31	22.00±1.15
老年组	20.44±1.34	23.53±0.93	21.21±1.20	18.50±1.76	23.72±0.90	20.40±1.28	22.50±0.98	20.13±1.19
t值	0.76	-1.08	0.37	-2.06	-0.69	1.39	0.13	1.05
P值	0.46	0.30	0.71	0.04	0.50	0.16	0.90	0.31

表4 急性缺血性卒中患者不同年龄组血脂正常患者与血脂异常患者MoCA评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TC		t值	P值	TG		t值	P值
		n-TC	h-TC			n-TG	h-TG		
非老年组	50	22.52±0.70	23.17±1.07	0.04	0.97	23.20±0.73	21.70±1.03	1.14	0.26
老年组	46	21.74±0.68	19.42±1.30	-1.67	0.10	20.89±0.71	21.47±1.14	-0.68	0.49

组别	LDL-C		t值	P值	HDL-C		t值	P值
	n-LDL-C	h-LDL-C			n-HDL-C	l-HDL-C		
非老年组	23.03±0.68	21.09±1.22	1.68	0.09	22.52±0.64	22.90±1.71	0.53	0.60
老年组	21.73±0.68	18.67±1.30	-2.10	0.04	20.85±0.69	23.00±1.06	1.17	0.25

表5 急性缺血性卒中患者不同年龄组 LDL-C 水平(mmol/L)与认知功能(MoCA 评分)的相关性分析

	相关系数	P值
非老年组	—0.03	0.80
老年组	—0.32	0.03

的3.48倍^[18]。但也有研究结果显示急性缺血性卒中后认知障碍患者和认知正常患者之间的LDL-C水平差异无统计学意义^[9]。本研究结果同样显示两组患者之间的LDL-C水平差异无统计学意义,但通过对年龄和血脂水平进行分层后发现在老年患者人群中,患者的LDL-C水平越高,认知功能越差($P<0.05$),而非老年患者的LDL-C和认知功能无相关性,各个研究中关于LDL-C水平与认知关系的差异性,可能是不同研究中纳入人群的年龄构成比不同导致的。

LDL-C引起认知障碍的原因可能是过量的LDL-C将携带的胆固醇沉积在动脉血管壁上,引起动脉粥样硬化,血管狭窄,血流受阻,血流减少,进而引起脑组织发生缺血缺氧性改变,从而导致认知功能受损^[19];或是过多的LDL-C导致淀粉样蛋白(A β)在细胞外沉积,阻碍中枢神经系统神经元突触的连接从而增加阿尔茨海默病(AD)的发病风险^[20]。Wingo等^[21]研究表明,LDL-C可能在早发性AD的发病机制上起作用。本研究结果表明LDL-C水平与老年人的认知关系密切,可能是升高的LDL-C损害的长时间累积效应和老年人生理机能衰退共同作用的结果,与既往研究相一致^[22]。

本研究采用分层研究对年龄和血脂水平分别进行了分层,排除了年龄对认知功能的干扰,进一步明确了急性缺血性卒中后血脂与认知功能的关系,为急性缺血性卒中后血脂水平的精细调控提供了参考依据。本研究也存在不足之处,首先,本研究为单中心横断面研究,不能确定血脂与认知障碍的因果关系;其次本研究样本量较小,易存在偏倚,统计分析方法受限;最后,本研究未能研究载脂蛋白E基因型,因其与血脂运输有关,可能影响血脂参数与认知障碍的关系。

综上所述,高龄是急性缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素,LDL-C水平与老年患者的认知功能关系密切,对老年LDL-C升高的患者应进行干预治疗。本研究通过采用分层研究的研究方法,探讨了急性缺血性卒中患者的血脂与认知的关系,初步明确了不同年龄段下血脂与认知的关系存在差异性,为卒中的二级预防和卒中后认知障碍的血脂管理提供了指导。

参考文献

[1] Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, et al. Mild cognitive impairment

and its management in older people[J]. Clin Interv Aging, 2015, 10: 687-693.

[2] 杨郑,孙颖,老年心血管病与认知功能障碍的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19: 97-99.

[3] Zhao BY, Shang SH, Li P, et al. The gender- and age- dependent relationships between serum lipids and cognitive impairment: A cross-sectional study in a rural area of Xi'an, China[J]. Lipids Health Dis, 2019, 18: 4.

[4] Zhou F, Deng W, Ding D, et al. High low-density lipoprotein cholesterol inversely relates to dementia in community-dwelling older adults: The shanghai aging study[J]. Front Neurol, 2018, 9: 952.

[5] Lv YB, Yin ZX, Chei CL, et al. Serum cholesterol levels within the high normal range are associated with better cognitive performance among Chinese elderly[J]. J Nutr Health Aging, 2016, 20: 280-287.

[6] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31: 937-950.

[7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 258-273.

[8] 中国卒中学会,卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12: 519-531.

[9] 张洁,李伟,张亚红,等. 急性缺血性脑卒中后患者认知功能障碍的相关因素研究[J]. 中国临床神经科学, 2019, 27: 259-266.

[10] 王莹,李施新,马清科,等. 急性缺血性脑卒中患者认知损害的危险因素分析[J]. 中国临床神经科学, 2020, 28: 35-40.

[11] 陈丹,伍能生. 脑梗死患者急性期认知功能损害的临床分析[J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10: 41-43.

[12] Tu QY, Ding BR, Yang X, et al. The current situation on vascular cognitive impairment after ischemic stroke in Changsha[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2014, 58: 236-247.

[13] Alexandrova ML, Danovska MP. Cognitive impairment one year after ischemic stroke: Predictors and dynamics of significant determinants[J]. Turk J Med Sci, 2016, 46: 1366-1373.

[14] Fard MT, Stough C. A review and hypothesized model of the mechanisms that Uderpin the relationship between inflammation and cognition in the elderly[J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 56.

[15] 李祥全,姜莹,丁华峰. 急性脑梗死患者认知功能障碍的危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 429-430.

[16] Mellon L, Brewer L, Hall P, et al. Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: A pro fi le from the ASPIRE-S study[J]. BMC Neurol, 2015, 15: 31.

[17] 权青云,赵敏,张贵云,等. 卒中后认知功能障碍患者血清低密度脂蛋白胆固醇测定的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33: 122-124.

[18] 熊益,蒋森,茹娜,等. 非糖尿病急性缺血性脑卒中患者认知功能障碍特点及其危险因素研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21: 3179-3183.

[19] Abete P, Della-Morte D, Gargiulo G, et al. Cognitive impairment and cardiovascular diseases in the elderly. A heart-brain continuum hypothesis [J]. Ageing Res Rev, 2014, 18: 41-52.

[20] Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, et al. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia[J]. Arch Neurol, 2004, 61: 705-714.

[21] Wingo TS, Cutler DJ, Wingo AP, et al. Association of early-onset Alzheimer disease with elevated low-density lipoprotein cholesterol levels and rare genetic coding variants of APOB[J]. JAMA Neurol, 2019, 76: 809-817.

[22] Ma C, Yin Z, Zhu PF, et al. Blood cholesterol in late-life and cognitive decline: A longitudinal study of the Chinese elderly[J]. Mol Neurodegener, 2017, 12: 24.

(本文编辑:雷琪)