

# 脑血栓形成患者血脂水平 与遗传关系的研究

王尚武 刘焯霖 梁秀龄

(第一附属医院神经科、神经病学教研组、神经病研究室)

脑血栓形成最常见的病因是动脉粥样硬化,目前大多数人认为动脉粥样硬化是一种多基因遗传病<sup>[1]</sup>。脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化发生的重要因素之一。Давиденков 等对缺血性脑卒中先证者及其一、二级亲属血清胆固醇,甘油三酯和 $\beta$ -脂蛋白的研究表明,缺血性脑卒中患者脂质代谢紊乱与遗传因素有关<sup>[2]</sup>。

Barr(1951)首先证实冠心病患者有显著低的血清高密度脂蛋白胆固醇水平(HDL-C),冠心病发病率与血清 HDL-C 水平呈负相关。国外研究表明冠心病的家族聚集性与家族性低 HDL-C 水平有一定关系,认为家族性低 HDL-C 水平与遗传有关。有资料证实缺血性脑血管病有家族聚集性,该病患者有显著低的 HDL-C 水平<sup>[3]</sup>。但是,目前关于脑血栓形成患者血清 HDL-C 水平是否与遗传有关,尚未见文献报道。

本文通过对脑血栓形成患者及其配偶和一级亲属血脂水平的分析,对这一问题进行了初步的研究,目的在于探讨该病患者血脂水平与遗传的关系以及二者与动脉硬化化的关系。

## 材料与方 法

### 一、实验对象

1. 病例组 从1983.9~1984.7,我们按第二届全国神经精神病会议制定的标准确定诊断,共连续、随机地收集病人81例,年龄48~95,平均65.5岁,经CT、腰穿或脑血管造影,均排除各种原因的脑出血、脑栓塞,颅内感染和颅内肿瘤等非脑血栓形成的病因。

2. 一级亲属组 由患者子女及兄妹共76人组成,其中男41名,年龄7.5~54岁,平均32.5岁;女35名,年龄15~60岁,平均34.5岁。

3. 配偶组 由与患者长期共同生活的配偶共18人组成。其中女性16名,年龄41~72岁,平均63.3岁;男仅2名,未予统计。

一级亲属组和配偶组均无心、脑血管疾病和严重影响脂质代谢性疾病。

4. 正常对照组 由体检和脑血管病专科门诊对照组人员共247人组成,年龄20~73岁,平均41.3岁。对照组人员均经详细体格检查,肝功能和心电图检查。40岁以上人员作胸透和眼底检查,部份作脑血流图检查,对照组人员均否认有缺血性心脏病和脑血管病家族史。

以上实验对象都系汉族人,绝大多数在广州地区生活达5年以上。

### 二、测定指标和方法

清晨采空腹静脉血,取血清于4℃冰箱内密封保存。血清标本在3天内完成各指标测定。绝大多数患者在急性期抽取标本。

1. 血清总胆固醇(TC) 硫磷铁法。

2. 血清甘油三酯(TG) 异丙醇抽提、乙酰丙酮显色法。

3. 血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和非高密度脂蛋白胆固醇(NON-HDL-C) 肝素锰沉淀法稍加修改<sup>[4]</sup>。

4.  $\alpha$ -脂蛋白 按预染脂蛋白聚丙烯酰胺凝胶电泳法稍加修改<sup>[5]</sup>。

## 结 果

### 一、正常对照组血脂水平

如表 1 所示, 血清 TC、NON-HDL-C 水平男女无显著差异 ( $P>0.05$ ), 有随年龄增长而增高趋势; 血清 HDL-C 水平各年龄组男性低于女性, 有显著差异 ( $P<0.05\sim 0.01$ ), 男女血清 HDL-C 水平都随年龄而增高; TG 水平男女无显著性差异; 血清  $\alpha$ -脂蛋白男女 40 岁年龄组高于其它年龄组, 男女无明显差异 ( $P>0.05$ )。

**二、脑血栓形成患者血脂水平**

1. 男性患者血脂水平 如表 2 所示, 男性患者血清 TC、HDL-C 和  $\alpha$ -脂蛋白水平都极显著低于对照组; NON-HDL-C 低于对照组, 而 TG 则高于对照组, 但均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

2. 女性患者血脂水平 如表 3 可见, 女性患者仅血清 HDL-C 水平极显著低于对照组; TG 显著高于对照组; TC、NON-HDL-C 和  $\alpha$ -脂蛋白水平与对照组均无显著差异。

**三、脑血栓形成患者配偶和一级亲属血脂水平**

1. 女性配偶血脂水平 如表 4 所示, 女性配偶血脂各指标与同龄对照组比较, 均无显著性差异 ( $P>0.05$ )。

2. 一级亲属血脂水平 如表 5、6 可见, 脑血栓形成患者的男女一级亲属仅血清 HDL-C 水平显著低于正常对照组 ( $P<0.05\sim 0.01$ ), 其余各项指标均无显著性差异 ( $P>0.05$ )。

表 1 正常对照组血脂水平

| 年龄组 | 例数               | T-C   | non-HDL-C   | HDL-C      | Ratio     | TG       | $\alpha$ -Lipoprotein |          |
|-----|------------------|-------|-------------|------------|-----------|----------|-----------------------|----------|
|     |                  | (mg%) | (mg%)       | (mg%)      |           | (mg%)    | (unit)                |          |
| 男   | 20-              | 32    | 168.3±31.8  | 119.3±28.5 | 46.7±7.13 | 2.6±0.76 | 88.8±41.4             | 17.8±5.9 |
|     | 30-              | 28    | 180.0±29.2  | 130.9±30.3 | 47.1±7.0  | 2.8±0.97 | 108.8±46.2            | 17.8±4.9 |
|     | 40-              | 34    | 200.5±34.6  | 145.5±35.8 | 46.8±7.9  | 3.2±1.10 | 109.4±61.7            | 18.5±6.4 |
|     | 50+              | 48    | 207.0±35.9  | 151.7±36.5 | 49.3±11.0 | 3.29±1.2 | 132.6±80.7            | 16.8±6.6 |
|     | 142 <sup>b</sup> |       | 192.0±39.3* | 139.0±35.6 | 47.7±8.8  | 3.02±1.0 | 115.0±67.0            | 17.5±6.0 |
| 女   | 20-              | 24    | 173.5±28.4  | 119.0±27.2 | 51.9±10.2 | 2.4±0.74 | 101.2±37.3            | 17.4±4.7 |
|     | 30-              | 31    | 181.7±25.7  | 124.6±26.7 | 52.4±8.9  | 2.5±0.74 | 92.8±43.8             | 16.5±6.0 |
|     | 40-              | 24    | 205.7±34.4  | 142.6±35.0 | 55.6±10.5 | 2.7±0.97 | 103.2±59.2            | 20.9±9.4 |
|     | 50+              | 26    | 212.8±30.0  | 152.2±34.4 | 55.2±14.6 | 2.9±1.08 | 108.7±42.1            | 17.0±7.4 |
|     | 105 <sup>b</sup> |       | 193.0±33.2* | 134.3±33.2 | 53.7±11.1 | 2.6±0.91 | 101.0±45.8            | 17.8±7.5 |

b 总计数 \* Mean±SD

表 2 男性脑血栓形成组与对照组血脂水平比较

| 例数  | 年龄范围 | T-C   | non-HDL-C    | HDL-C      | T-G         | $\alpha$ -Lipoprotein |            |
|-----|------|-------|--------------|------------|-------------|-----------------------|------------|
|     |      | (mg%) | (mg%)        | (mg%)      | (mg%)       | (unit)                |            |
| 病人组 | 45   | 48-80 | 182.7±34.8** | 141.1±35.0 | 38.5±8.6*** | 159.4±119.7           | 12.7±5.7** |
| 对照组 | 48   | 51-79 | 207.0±35.9   | 151.7±36.5 | 49.3±11.1   | 132.6±80.7            | 16.8±6.6   |

\*\*  $P<0.01$  \*\*\*  $P<0.001$

表3 女性脑血栓形成组与对照组血脂水平比较

| 例数  | 年龄范围     | T—C<br>(mg%) | non-HDL-C<br>(mg%) | HDL—C<br>(mg%) | T—G<br>(mg%) | $\alpha$ —Lipoprotein<br>(unit) |
|-----|----------|--------------|--------------------|----------------|--------------|---------------------------------|
| 病人组 | 36 48—95 | 201.6 ± 43.6 | 152.4 ± 43.1       | 43.8 ± 12.4**  | 142.3 ± 93.1 | 15.8 ± 7.4                      |
| 对照组 | 26 51—79 | 212.8 ± 30.0 | 152.2 ± 34.4       | 55.2 ± 14.6    | 108.7 ± 42.1 | 17.0 ± 7.4                      |

\*\* P<0.01

表4 女性配偶组与对照组血脂水平比较

| 例数  | 年龄范围     | T—C<br>(mg%) | non-HDL-C<br>(mg%) | HDL—C<br>(mg%) | T—G<br>(mg%) | $\alpha$ —Lipoprotein<br>(unit) |
|-----|----------|--------------|--------------------|----------------|--------------|---------------------------------|
| 配偶组 | 16 45—65 | 202.3 ± 32.8 | 143.2 ± 35.9       | 52.5 ± 10.5    | 121.3 ± 54.0 | 17.3 ± 6.9                      |
| 对照组 | 26 51—79 | 212.8 ± 29.8 | 152.2 ± 34.4       | 55.2 ± 14.6    | 108.7 ± 42.1 | 17.0 ± 7.4                      |

表5 男性一级亲属与对照组血脂水平比较

| 例数  | 年龄范围      | T—C<br>(mg%) | non-HDL-C<br>(mg%) | HDL—C<br>(mg%) | T—G<br>(mg%) | $\alpha$ —Lipoprotein<br>(unit) |
|-----|-----------|--------------|--------------------|----------------|--------------|---------------------------------|
| 亲属组 | 41 7.5—54 | 179.2 ± 30.1 | 131.5 ± 30.6       | 43.2 ± 7.2*    | 93.5 ± 38.0  | 18.4 ± 6.7                      |
| 对照组 | 94 13—57  | 183.5 ± 34.6 | 133.8 ± 30.7       | 46.9 ± 7.3     | 98.2 ± 54.8  | 18.1 ± 5.7                      |

\* P<0.05

表6 女性一级亲属与对照组血脂水平比较

| 例数  | 年龄范围     | T—C<br>(mg%) | non-HDL-C<br>(mg%) | HDL—C<br>(mg%) | T—G<br>(mg%) | $\alpha$ —Lipoprotein<br>(unit) |
|-----|----------|--------------|--------------------|----------------|--------------|---------------------------------|
| 亲属组 | 32 15—60 | 176.6 ± 36.9 | 124.5 ± 35.2       | 45.7 ± 6.1**   | 81.4 ± 49.6  | 19.4 ± 6.4                      |
| 对照组 | 79 19—58 | 186.1 ± 31.8 | 128.4 ± 30.8       | 53.2 ± 9.8     | 98.5 ± 46.9  | 18.1 ± 7.1                      |

\*\* P<0.01

## 讨 论

关于脑血栓形成患者血脂水平的报道各家不一。西方作者报道该病患者血清TC与正常组比较有显著高的水平和水平无显著性差异的不同报道<sup>[6]</sup>。我国和日本的几位作者报道则仅男性患者血清TC显著低于正常对照组,女性患者血清TC与正常对照组无明显差异<sup>[7,8]</sup>。

多数文献报道该病患者血清TG增高,但程度不一。本文结果与国内和日本的几位作者报道一致。这些观察表明血清TC, TG与脑血栓形成发病机理的关系尚未明确,有待进一步研究。近年来大量研究证实血清HDL-C具有抗动脉粥样硬化的作用。国内外作者均报道脑血栓形成患者血清HDL-C水平显著低于正常对照组。本文结果显示脑血栓形成男女性患者血

清 HDL-C 水平都显著低于正常对照组 ( $P < 0.01 \sim 0.001$ ), 与上述作者的研究结果完全一致。这些研究进一步证实血清 HDL-C 抗动脉粥样硬化的作用, 表明低血清 HDL-C 水平在脑血栓形成的发病机理中占有重要地位。

关于脑血栓形成患者血脂水平, 特别是血清 HDL-C 水平与遗传关系的研究很少见于文献报道。遗传因素对于动脉硬化性心脏病和脑血管病的发生有重要关系。冠心病先证者的同胞死于同样疾病者比对照组高 4 倍<sup>[1]</sup>。有的研究显示脑血管疾病患者的父母死于脑血管疾病者比对照组高 4 倍<sup>[4]</sup>。Давиденков(1981)指出缺血性脑卒中在患者家族内的发病率符合多基因病的遗传规律, 即发病率随亲缘关系的远隔而降低, 但高于一般人群<sup>[2]</sup>。同样, 与动脉硬化性疾病有重要关系的血脂和脂蛋白水平在一定程度上受遗传控制。不同种族、双生子、冠心病患者及其子女血脂水平的研究均证实了这一点<sup>[1]</sup>。Давиденков 等的研究还发现, 缺血性脑卒中患者及其亲属的血脂水平符合多基因遗传规律, 认为缺血性脑卒中的发生与遗传素质有关<sup>[2]</sup>。本文结果显示脑血栓形者患者及其一级亲属血清 HDL-C 水平都显著低于正常对照组, 与冠心病、心肌梗塞病人及其一级亲属低血清 HDL-C 水平的报道一致。由此看来, 脑血栓形成患者一级亲属的低血清 HDL-C 水平似可作为这种疾病发生的家族性倾向的原因之一。

然而, 本组患者一级亲属低血清 HDL-C 水平是遗传因素, 还是共同环境因素抑或两者相互作用所致。为了探讨这一问题, 本文对患者的配偶血脂水平进行了研究。众所周知, 配偶间不具有相同遗传背景(近亲结婚除外), 但在同一环境中共同生活。如果环境因素及饮食类型对血脂水平的影响占主要地位的话, 则脑血栓形成患者的配偶的血脂水平, 特别是血清 HDL-C 水平应有与患者血脂水平相似的变化。本文将 16 名女性配偶的血脂水平与同龄对照组比较的结果显示, 两组各指标值均无显著性差异。该结果提示夫妻间长期、共同的生活

环境并未导致配偶间血脂水平有相似性改变。David(1978)等对配偶间几种冠心病危险因子的观察也得出相同的看法, 并认为配偶间如果有相似性也是由于配偶双方均具有相同危险因子的结果<sup>[9]</sup>。另一方面, 饮食类型对血脂和脂蛋白水平虽有一定的影响, 但根据 Carlson 等对 IV 和 V 型高脂血型的研究显示, 饮食的改变和药物的作用使患者血清 VLDL 水平急剧降低, 血清 HDL-C 水平却没有同时增加<sup>[10]</sup>, Schonfeld(1981)等对 20 名健康男性青年进行饮食胆固醇和脂肪酸对血清 LDL 和 HDL 作用的研究也表明: 饮食胆固醇明显地影响血清 TC 和 LDL-C 水平, 而对血清 HDL-C 水平的影响不显著。因此, 这些研究也可提示本组脑血栓形成患者及其一级亲属低血清 HDL-C 水平不能完全用共同生活环境和饮食的差异来解释, 而与遗传因素可能有密切关系。

综上所述, 脑血栓形成患者及其一级亲属均有显著低的血清 HDL-C 水平, 配偶血清 HDL-C 水平无相似性变化, 提示低血清 HDL-C 水平是脑血栓形成的重要危险因子之一, 低血清 HDL-C 水平的家族性倾向可能与遗传有关。同时, 由于脑血栓形成患者一级亲属有低血清 HDL-C 水平的早期脂质代谢紊乱, 因此将血清 HDL-C 水平作为该病患者一级亲属患脑动脉硬化易感性指标之一, 普查脑血栓形成患者一级亲属的血脂水平, 尤其是 HDL-C 水平, 对于预防脑血管疾病的发生将具有一定的积极意义。

#### 参 考 文 献

- [1] 许延康. 遗传与动脉粥样硬化. 国外医学(遗传学分册) 1980; 3(3):113.
- [2] Давиденков, идр. Наследственное Лредрасполож Лредрлположение Как Фактор Риска В Раввити, Ижемнеокоро Инсульта Журналневропатологии, И Психилтрии Том Лххх 1982; I:3.
- [3] Marshall J, et al. Causes and prognosis of stroke before 50 age. J Neurol Scand 1982; 53:473.

- [4] Warnick GR, et al: A comprehensive evaluation of the Heparin-Manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res* 1978; 19:65.
- [5] 湖南医学院第二附属医院检验室。临床生化检验。湖南科学技术出版社, 1981年2月第一版; 第218页。
- [6] Rossner KG, et al. Dyslipoproteinemia in patients with ischemic cerebrovascular disease. A study of stroke before 55 age. *Atherosclerosis* 1978; 30:199.
- [7] 李健斋, 等。脑血管病病人血脂与血脂蛋白改变的研究。中华医学杂志 1982。 62(3):142.
- [8] Atsushi N, et al. Lipoprotein abnormalities in the pathogenesis of cerebral infarction and transient ischemic attack. *Stroke* 1981; 12(2):167.
- [9] David L, et al. Concordance for coronary risk factors among spouses. *Circulation* 1975; 52:589.
- [10] Carlson LA, et al. Acute effect of dietary therapy of type II hyperlipoproteinemia on the serum lipoprotein concentration and relative composition. *Atherosclerosis* 1978; 30:79.

## Research for Relationship of Lipid levels in Patients with Cerebral Thrombosis to Inheritance

Wang Sanwun    Liu Zhuoli    Liang Xiuling

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital)

### Abstract

Lipid levels of 81 patients with cerebral thrombosis, their 18 spouses and their 76 first degree relatives were examined in order to study the relationship between lipid levels and inheritance of these patients with cerebral atherosclerosis. The results in our group provided evidence that there was significant low HDL-C level of these patients and their first degree relatives, and no significant difference of lipids level between the spouses of these patients and normal control group. These results suggest that (1) low HDL-C level be related to cerebral atherosclerosis; (2) low HDL-C level of these patients with cerebral thrombosis be possibly related to inheritance to a certain extent. So it is also possibly of certain significance to prevent this disease.

HDL-C = high density lipoprotein-cholesterol.