

脑微出血患者血浆 1,25-(OH)₂D₃, sLRP1 水平与头颅 SWI 影像学特征的相关性*

刘 玥,唐 鹏,侯 辰,张 欣 (陕西省人民医院神经内三科,西安 710068)

摘要:目的 研究脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)患者 1,25-二羟维生素 D₃[1,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25-(OH)₂D₃],可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(soluble low density lipoprotein receptor related protein 1, sLRP1)水平与头颅 SWI 微出血病灶数量及部位等影像学特征的相关关系。方法 连续纳入 2017 年 1 月~2019 年 5 月就诊于陕西省人民医院的 CMBs 患者 196 例(男性 152 例,女性 44 例),正常对照组 99 例(男性 67 例,女性 32 例),采集人口学资料及病史。对两组人群进行血浆 1,25-(OH)₂D₃, sLRP1 水平的检查。比较两组间血浆 1,25-(OH)₂D₃ 和 sLRP1 水平的差异,并统计 CMBs 组各检验指标与 CMBs 病灶数量及部位的相关关系。结果 CMBs 组患者血浆 1,25-(OH)₂D₃, sLRP1 水平均低于对照组(23.32±18.91 mmol/L vs 39.60±18.58 mmol/L; 237.96±70.62 ng/ml vs 312.61±62.78 ng/ml),差异均具有统计学意义($t=7.07, -9.24$, 均 $P<0.01$)。CMBs 患者血浆 sLRP1 水平与脑皮质 CMBs 病灶数量呈负相关($r=0.239, P=0.001$),而与脑深部 CMBs 病灶数量无明显相关($t=-0.096, P>0.05$)。结论 CMBs 患者的血浆 1,25-(OH)₂D₃, sLRP1 水平均低于正常人群。高表达的 sLRP1 可能对脑皮质 CMBs 的发生具有一定的保护作用。

关键词:脑微出血;可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白 1;1,25-二羟维生素 D₃

中图分类号:R743.34;R446 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)05-019-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.05.006

Study on the Relationship between 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, Soluble Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein 1 and the SWI Imaging Features of Cerebral Microbleeds

LIU Yue, TANG Peng, HOU Chen, ZHANG Xin

(the Third Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Objective The purpose of this study was to investigate the relationship between low density lipoprotein receptor related protein 1 (sLRP1), 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [25-(OH)₂D₃] of hemoglobin and cerebral microbleeds in patients. **Methods** From January 2017 to May 2019, 196 CMBs patients (152 males and 44 females) and 99 normal control patients (67 males and 32 females) admitted to Shaanxi Provincial People's Hospital were consecutively. Demographic data and medical history were collected, plasma levels of 1,25-(OH)₂D₃ and sLRP1 were examined in both groups. The differences in plasma levels of 1,25-(OH)₂D₃ and sLRP1 between the two groups were compared, and the correlation between each test index and the number and location of CMBs diseases in the CMBs group was calculated. **Results** The plasma levels of 1,25-(OH)₂D₃ and sLRP1 in the CMBs group were lower than those in the control group (23.32±18.91 mmol/L vs 39.60±18.58 mmol/L; 237.96±70.62 ng/ml vs 312.61±62.78 ng/ml, respectively), and the differences were statistically significant ($t=7.07, -9.24$, all $P<0.01$). Plasma sLRP1 levels of CMBs patients were negatively correlated with the number of CMBs lesions in the cerebral cortex ($r=0.239, P=0.001$), but not significantly correlated with the number of CMBs lesions in the deep brain ($t=-0.096, P>0.05$). **Conclusion** The levels of 1,25-(OH)₂D₃ and sLRP1 in CMBs were lower than those in normal control group. High levels of sLRP1 may protect against the happens of CMBs in the cortex.

Keywords: cerebral microbleeds; soluble low density lipoprotein receptor related protein 1 (sLRP1); 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (25-(OH)₂D₃)

脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)是指脑基底核、丘脑区和皮质下白质等部位的微血管出血性病变导致的脑实质损害^[1]。CMBs 在无脑血管病史的老年人中发生率约为 5%,在存在脑血管病史的人群中发生率更高^[2]。CMBs 是老年人生

活能力和生活质量下降的重要原因^[3]。研究发现一种低密度脂蛋白受体家族成员的细胞表面受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(low density lipoprotein receptor related protein 1, LRP1)可参与 β 淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)在中枢神经系

* 基金项目:陕西省卫生健康科研基金(2018D023, 2018D024),陕西省重点研发计划 2018SF-028。

作者简介:刘 玥(1983—),女,硕士,神经内科主治医师,专业方向为缺血性脑血管病的病因及个体化防治的相关研究, E-mail: june0420@sina.com。

通讯作者:唐 鹏,副主任医师,陕西省人民医院神经内三科, E-mail: daimeng252@163.com。

统的清除^[4]。LRP1的 β 链跨膜区断裂,释放出可溶性形式sLRP1,A β 血浆浓度与sLRP1血浆水平相关^[5],提示LRP1可能通过清除A β 在脑内沉积,对CMBs产生保护作用。1,25-二羟维生素D3[1,25-dihydroxyvitamin D3, 1,25-(OH)₂D3]可以通过上调LRP1的表达促进A β 清除^[6],提示1,25-(OH)₂D3同样可能具有防治CMBs的作用。本研究选取我院CMBs患者及正常对照人群外周血浆1,25-(OH)₂D3和sLRP1水平进行检测,研究外周血1,25-(OH)₂D3和sLRP1水平在两组人群的关系。以进一步研究验证1,25-(OH)₂D3是否能介导上调LRP1的表达来影响CMBs病程。

1 材料与方法

1.1 研究对象 连续收集2017年1月~2019年5月就诊于我院的CMBs患者196例(男性152例,女性44例)。CMBs符合2014年中国脑小血管病诊治共识^[7]定义。对照组:选取年龄、性别匹配的健康人99例(男性67例,女性32例)作为对照组。受试前所有的受试者取得知情并签署知情同意书。

1.2 试剂和仪器 我们使用 Philips Ingenia 3.0T MR 成像仪采集影像,磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)图像采用3D梯度回波序列扫描后,进行最小密度投影重建(minimal intensity projection, MinIP)技术获得。检测血浆sLRP1和1,25-(OH)₂D3所用试剂由上海源叶生物科技有限公司提供。

海源叶生物科技有限公司提供。

1.3 方法 按照年龄性别匹配的方法选择健康志愿者99例。采集所有研究对象的基本资料(年龄、性别、吸烟史等)、血液检测结果[血浆sLRP1和1,25-(OH)₂D3]及头颅磁共振SWI检查。研究对象空腹8~10h,采空腹肘静脉血5ml,3000r/min离心10min后取血浆放置于-80℃深低温保存。在全自动分析仪(日本日立7020)上应用散射比浊法检测血浆sLRP1和1,25-(OH)₂D3水平,以上操作均由专业人员严格按照说明进行。颅脑磁共振SWI图像由一位神经放射学医师与两位神经内科高年资医师共同读取,记录并分析CMBs病灶的数量及部位。

1.4 统计学分析 采用SPSS12.0软件进行。组间计量资料的比较采用 t 检验,计数资料的比较应用卡方检验,不同研究指标间的相关性分析选择皮尔逊相关分析。所有统计学显著性水平设为0.05。

2 结果

2.1 CMBs组与对照组血浆sLRP1和1,25-(OH)₂D3水平的相关性 见表1。将CMBs组与对照组血浆sLRP1和1,25-(OH)₂D3等指标进行 t 检验。CMBs组的血浆sLRP1和1,25-(OH)₂D3水平均低于对照组,差异具有统计学意义(均 $P<0.01$)。

表1 CMBs组与对照组血浆sLRP1和1,25-(OH)₂D3水平

项 目	CMBs组($n=196$)	对照组($n=99$)	t	P
sLRP1(ng/ml)	237.96 \pm 70.62	312.61 \pm 62.78	-9.24	<0.01
1,25-(OH) ₂ D3(mmol/L)	23.32 \pm 18.91	39.60 \pm 18.58	-7.07	<0.01

2.2 CMBs组患者年龄、性别与血浆sLRP1和1,25-(OH)₂D3水平的相关性 见表2。将CMBs组患者按年龄、性别分组,分别将血浆sLRP1和1,

25-(OH)₂D3进行对比。CMBs组患者的血浆sLRP1和1,25-(OH)₂D3水平在CMBs患者不同年龄、性别组差异均无统计学意义(均 $P>0.01$)。

表2 CMBs患者年龄、性别分层后血浆sLRP1和1,25-(OH)₂D3水平比较

项 目	年 龄				性 别			
	<65岁($n=103$)	≥ 65 岁($n=93$)	t	P	男性($n=152$)	女性($n=44$)	t	P
sLRP1(ng/ml)	230.69 \pm 50.19	246.01 \pm 87.47	-2.03	0.081	242.72 \pm 71.67	221.49 \pm 64.96	1.37	0.149
1,25-(OH) ₂ D3(mmol/L)	25.14 \pm 20.13	21.30 \pm 17.34	1.15	0.216	24.10 \pm 17.75	22.19 \pm 18.20	0.62	0.574

2.3 CMBs组患者CMBs病灶部位及数量与血浆sLRP1和1,25-(OH)₂D3的相关性 见表3。CMBs组按照CMBs病灶部位的不同分为脑皮质CMBs组与脑深部白质CMBs组,并将CMBs病灶数量与血浆sLRP1和1,25-(OH)₂D3等检验值进

行皮尔逊相关性分析。结果发现,血浆sLRP1水平与病灶的数量具有负相关性($r=-0.216$, $P=0.002$),同时发现血浆sLRP1水平与脑皮质CMBs病灶数量呈负相关($r=-0.239$, $P=0.001$)。

表3 CMBs病灶部位及数量与血浆 sLRP1 和 1,25-(OH)₂D₃ 的相关性

项 目	CMBs 数量		脑皮质 CMBs 数量		深部白质 CMBs 数量	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
sLRP1	-0.216	0.002	-0.239	0.001	-0.096	0.082
1,25-(OH) ₂ D ₃	-0.030	0.676	-0.025	0.727	-0.032	0.653

3 讨论 与白种人相比,亚洲人群的 CMBs 与脑出血关系密切^[8]。CMBs 与认知障碍也具有明显相关关系,极大影响老年人生活质量^[9]。同时,缺血性卒中患者的 CMBs 明显增多^[2],也增加了该类患者抗栓治疗的出血风险^[10,11],影响抗栓药物的选择策略。因此,CMBs 受到了越来越多临床医师的关注和重视。LRP1 作为一种重要的细胞表面受体,参与细胞信号传导、胞内运输以及胆固醇代谢等众多的生理过程,对于神经元发育和突触可塑性具有非常重要的作用,同时参与神经元胶质细胞和脑微血管内皮细胞等的表达^[4]。相关机制研究表明 LRP1 可能通过下调脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein phospholipase A2, LPA2) 活性,参与血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)^[12]等途径在 CMBs 发生中起作用。本团队曾进行的研究证实 LPA2 在 CMBs 发生中可能起到重要作用^[13]。LRP1 的 β 链跨膜区断裂,释放出可溶性形式 sLRP1,最新研究发现 Aβ 血浆浓度与 sLRP1 血浆水平相关^[5]。血浆 Aβ 浓度升高提示脑脊液中 Aβ 被更多地转运至血浆中,从而导致脑脊液中 Aβ 浓度降低,可能会延缓 CMBs 发生。本研究发现 CMBs 患者的血浆 sLRP1 水平与脑皮质 CMBs 病灶数量负相关,提示高表达的 sLRP1 与脑内 Aβ 清除增多有关,对脑皮质 CMBs 的发生具有一定的保护作用。本研究中,CMBs 患者的血浆 sLRP1 水平与脑深部 CMBs 病灶数量无明显相关,可能因为脑深部 CMBs 的发生与高血压具有更高的相关性^[1]。

本研究还发现,CMBs 患者的血浆 sLRP1 水平与年龄、性别均无明显相关性,说明血浆 sLRP1 水平检测受年龄性别影响较小。CMBs 患者的血浆 sLRP1 和 1,25-(OH)₂D₃ 水平低于正常人群,1,25-(OH)₂D₃ 可以通过上调 LRP1 的表达促进 Aβ 清除^[6],提示补充活性维生素 D 可能有利于预防 CMBs 发生或减缓疾病进展。我国西部地区中老年人群普遍存在活性维生素 D 不足的情况^[14],下一步我们将对 CMBs 患者进行补充活性维生素 D 治疗,对比治疗前后 1,25-(OH)₂D₃ 和血 LRP1 水平的变化情况,并观察一年内两组间 CMBs 病灶部位及数量的变化。以进一步了解活性维生素 D 是否通过 LRP1 途径在防治 CMBs 发生中起到

保护作用。

综上所述,CMBs 患者的 sLRP1 和 1,25-(OH)₂D₃ 水平较正常人群偏低。sLRP1 水平与患者颅内 CMBs 数量具有相关性,尤其与脑深部白质 CMBs 数量更为相关。活性维生素 D 可能通过提高 sLRP1 的表达,对脑皮质 CMBs 的发生具有一定的保护作用。因此,临床上补充活性维生素 D 进行早期干预,将有助于 CMBs 的防治。本研究的局限性在于为单中心队列研究,存在选择偏倚及信息偏倚等可能,接下来有必要进行大样本的研究,并验证补充活性维生素 D 对预防 CMBs 的作用,希望能够得到更有意义的临床结果。

参考文献:

- [1] KIM B J, LEE S H. Cerebral microbleeds; their associated factors, radiologic findings, and clinical implications[J]. J Stroke, 2013, 15(3): 153-163.
- [2] YATES P A, VILLEMAGNE V L, ELLIS K A, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations [J]. Front Neurol, 2014, 4: 205.
- [3] MARTINEZ-RAMIREZ S, GREENBERG S M, VILSWANATHAN A. Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment[J]. Alzheimers Res Ther, 2014, 6(3): 33.
- [4] STORCK S E, MEISTER S, NAHRATH J, et al. Endothelial LRP1 transports amyloid-β(1-42) across the blood-brain barrier[J]. J Clin Invest, 2016, 126(1): 123-136.
- [5] WEI Meng, ZHAO Beiyu, HUO Kang, et al. Sleep deprivation induced plasma amyloid-β transport disturbance in healthy young adults [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 57(3): 899-906.
- [6] PATEL P, SHAH J. Role of vitamin D in amyloid clearance via LRP-1 upregulation in Alzheimer's disease; a potential therapeutic target[J]. J Chem Neuroanat, 2017, 85: 36-42.
- [7] 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病诊治专家共识[J]. 中国临床医生杂志, 2014, 42(1): 84-87, 90. Team of Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Small Cerebral Vascular Disease. Expert consensus on diagnosis and treatment of small cerebral vascular disease[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2014, 42(1): 84-87, 90.
- [8] CHARIDIMOU A, KAKAR P, FOX Z, et al. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts [J]. Stroke, 2013, 44(4): 995-1001.

- [9] SHAMS S, WAHLUND L O. Cerebral microbleeds as a biomarker in Alzheimer's disease? A review in the field[J]. *Biomark Med*, 2016, 10(1): 9-18.
- [10] AKOUDAD S, DARWEESH S K, LEENING M J, et al. Use of coumarin anticoagulants and cerebral microbleeds in the general population[J]. *Stroke*, 2014, 45(11): 3436-3439.
- [11] GREGOIRE S M, JÖGER H R, YOUSRY T A, et al. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based, case-control study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(6): 679-684.
- [12] OUYANG Liu, ZHANG Kun, CHEN Jie, et al. Roles of platelet-derived growth factor in vascular calcification[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 2804-2814.
- [13] 刘玥, 刘西玲, 张欣, 等. Lp-PLA2, Hcy, HbA1c 和 LDL-C 水平与脑微出血相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(6): 35-38.
- LIU Yue, LIU Xiling, ZHANG Xin, et al. Study on the relationship between lipoprotein-related phospholipase A2, homocysteine, beta-N-1-deoxy fructosyl component of hemoglobin and cerebral microbleeds[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(6): 35-38.
- [14] 席向红, 郭小龙, 王志伟, 等. 银川地区中老年人 25-羟维生素 D 检测结果分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(1): 144-146.
- XI Xianghong, GUO Xiaolong, WANG Zhiwei, et al. Analysis of vitamin D results of partial middle and old people in Yinchuan[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(1): 144-146.
- 收稿日期: 2019-06-05
修回日期: 2019-07-01
-
- (上接 18 页)
- [2] THYGESEN K, ALPERT J S, WHITE H D. Universal definition of myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(22): 2173-2195.
- [3] BURT C W. Summary statistics for acute cardiac ischemia and chest pain visits to United States EDs, 1995-1996[J]. *Am J Emerg Med*, 1999, 17(6): 552-559.
- [4] GLATZ J F, VAN DER VUSSE G J, SIMOONS M L, et al. Fatty acid binding protein and the early detection of acute myocardial infarction[J]. *Clin Chim Acta*, 1998, 272(1): 87-92.
- [5] CHO C M, LEE Y M. The relationship between cardiovascular disease risk factors and gender [J]. *Health*, 2012, 4(6): 309-315.
- [6] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2017》概要[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(1): 1-8.
- CHEN Weiwei, GAO Runlin, LIU Lisheng, et al. Summary of *China Cardiovascular Disease Report 2017*[J]. *Chinese Circulation Journal*, 2018, 33(1): 1-8.
- [7] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战—《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2): 105-119.
- WANG Longde, LIU Jianmin, YANG Yi, et al. The prevention and treatment of stroke still face huge challenges—*Brief report on stroke prevention and treatment in China*, 2018 [J]. *Chinese Circulation Journal*, 2019, 34(2): 105-119.
- [8] HJORTSHOJ S, DETHLEFSEN C, KRISTENSEN S R, et al. Kinetics of ischaemia modified albumin during ongoing severe myocardial ischaemia [J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 403(1/2): 114-120.
- [9] GURUMURTHY P, BORRA S K, YERUVA R K, et al. Estimation of ischemia modified albumin (IMA) levels in patients with acute coronary syndrome[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2014, 29(3): 367-371.
- [10] MEHTA M D, MARWAH S A, GHOSH S, et al. A synergistic role of ischemia modified albumin and high-sensitivity troponin T in the early diagnosis of acute coronary syndrome [J]. *J Family Med Prim Care*, 2015, 4(4): 570-575.
- [11] BHAKTHAVATSALA REDDY C, CYRIAC C, DESLE H B. Role of "Ischemia Modified Albumin" (IMA) in acute coronary syndromes [J]. *Indian Heart J*, 2014, 66(6): 656-662.
- [12] GEREDE D M, GÜLEC S, KILICKAP M, et al. Comparison of a qualitative measurement of heart-type fatty acid-binding protein with other cardiac markers as an early diagnostic marker in the diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2015, 26(6): 204-209.
- [13] HONG Y J, JEONG M H, CHOI Y H, et al. AS-275: Relation between high-sensitivity C-reactive protein and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome: virtual histology-intravascular ultrasound analysis [J]. *Korean Circ J*, 2011, 41(8): 440-446.
- [14] LUKIN A, NOVAK K, POLIC S, et al. Prognostic value of low and moderately elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome: a 2-year follow-up study[J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19: 777-786.
- [15] RIBEIRO D R, RAMOS A M, VIEIRA P L, et al. High-sensitivity C-reactive protein as a predictor of cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2014, 103(1): 69-75.
- [16] 周萍, 肖尧, 袁瑞丽, 等. 血清 Hcy 和 hs-CRP 水平检测在 AMI 早期临床诊断中的临床应用[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(6): 79-81.
- ZHOU Ping, XIAO Yao, YUAN Ruili, et al. Application value of serum Hcy and hs-CRP levels in early diagnosis of AMI[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2016, 31(6): 79-81.
- 收稿日期: 2019-07-17
修回日期: 2019-08-10