

N-3 多不饱和脂肪酸水平与脑出血之间关系的研究

田冰锋, 魏小兵, 冯波

汉中市中心医院神经外科, 陕西省汉中市 723000

摘要:目的 探究 N-3 多不饱和脂肪酸水平与脑出血之间的关系。方法 选取 2013 年 5 月至 2014 年 12 月于本院确诊为急性期脑出血患者 70 例作为 A 组, 经年龄和性别匹配后的常规心脑血管病患者 70 例作为 B 组。记录患者的临床常规参数包括身高和血压等, 及血液生化参数包括血清谷草转氨酶 (AST)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、二十碳五烯酸 (EPA) 及花生四烯酸 (AA) 浓度等。二元 Logistic 回归分析方法用于识别脑出血的关键危险因素。结果 与 B 组相比, A 组患者具有较高的舒张压和酒精摄入量 (400 mL/d), 较低的体质指数、HDL-C、EPA (54.3 ± 3.2 vs 81.6 ± 4.9 mg/mL, $P < 0.001$)、EPA/AA 比 (0.33 ± 0.12 vs 0.49 ± 0.18 , $P < 0.001$)、蔬菜摄入 (< 100 g/wk) 及抗高血压药使用 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示较高的舒张压和酒精 (400 mL/d), 较低的 BMI、HDL-C、EPA/AA 比 (风险比: 0.06, $P < 0.05$) 及蔬菜摄入 (< 100 g/wk) 是患者颅内脑出血的显著危险因素。高水平 HDL-C 是性别亚组 (风险比: 0.93 和 0.85, $P < 0.05$ 和 $P < 0.001$) 和年龄 < 65 岁亚组 (风险比: 0.80, $P < 0.005$) 患者的共同危险因素, 而低水平 EPA (风险比: 0.96, $P < 0.001$) 是 ≥ 65 岁亚组患者的危险因素。结论 低水平 EPA 浓度和 EPA/AA 比是脑出血的关键危险因素, 尤其对于年龄 ≥ 65 岁老年患者。

关键词: N-3 多不饱和脂肪酸; 脑出血; 二十碳五烯酸; 花生四烯酸

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.03.009

Association between levels of N-3 polyunsaturated fatty acids and intracerebral hemorrhage

TIAN Bing-Feng, Wei Xiao-Bing, Feng Bo. Department of Neurosurgery, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: **Objective** To investigate the association between the levels of N-3 polyunsaturated fatty acids and intracerebral hemorrhage. **Methods** Seventy patients diagnosed with acute intracerebral hemorrhage between May 2013 and December 2014 in our hospital were selected as group A, and 70 other patients with general cardio-cerebrovascular diseases matched for age and sex were selected as group B. We measured their common clinical features including height and blood pressure and blood biochemical parameters including the levels of serum aspartate aminotransferase (AST), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), eicosapentaenoic acid (EPA), and arachidonic acid (AA). Binary logistic regression analysis was used to identify the key risk factors for intracerebral hemorrhage. **Results** Compared with those in group B, the patients in group A had significantly higher diastolic blood pressure and alcohol intake (400 mL/d), significantly lower body mass index (BMI), HDL-C, EPA (54.3 ± 3.2 vs 81.6 ± 4.9 mg/mL, $P < 0.001$), EPA/AA ratio (0.33 ± 0.12 vs 0.49 ± 0.18 , $P < 0.001$), and vegetable consumption (< 100 g/week), and significantly less use of antihypertensive drug ($P < 0.05$). The logistic regression analysis demonstrated that the significant risk factors for intracerebral hemorrhage included high diastolic blood pressure and alcohol intake (400 mL/d) and low body mass index, HDL-C, EPA/AA ratio (hazard ratio: 0.06, $P < 0.05$), and vegetable consumption (< 100 g/week). High HDL-C was a common risk factor in male and female subgroups (hazard ratios: 0.93 and 0.85, $P < 0.05$ and $P < 0.001$, respectively) and the < 65 -year-old subgroup (hazard ratio: 0.80, $P < 0.005$), but low EPA was a risk factor only in the ≥ 65 -year-old subgroup (hazard ratio: 0.96, $P < 0.001$). **Conclusions** Low EPA concentration and EPA/AA ratio are key risk factors for intracerebral hemorrhage, especially in patients aged 65 years or older.

Key words: N-3 polyunsaturated fatty acids; intracerebral hemorrhage; eicosapentaenoic acid; arachidonic acid

收稿日期: 2016-01-12; 修回日期: 2016-06-12

作者简介: 田冰锋 (1976-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事颅脑外伤和脑出血方面的研究。E-mail: tiebingfeng1976@163.com。

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 一般是指原发性非外伤性脑实质内出血, 主要原因为高血压, 其他原因包括脑动静脉畸形、动脉瘤、血液病、梗死后出血、淀粉样血管病等^[1]。N-3 多不饱和脂肪酸是人体不可缺少的一种脂肪酸, 包括二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA)、二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 及花生四烯酸 (arachidonic acid, AA)。大量研究表明, N-3 多不饱和脂肪酸可调节血脂、防止血栓形成及补脑健脑, 同时对于中风和心脏疾病具有良好的预防作用^[2-5]。但是, Pedersen 等^[6]发现 N-3 脂肪酸是出血性脑卒中之一大危险因素。Dyerberg 等^[7]也曾表示高剂量 EPA 和低剂量 AA 具有抗血栓形成的作用。由此可以推测, N-3 多不饱和脂肪酸诱导的血小板聚集抑制作用对脑出血很可能是不利的。本研究旨在阐明 N-3 多不饱和脂肪酸水平与脑出血之间的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 5 月至 2014 年 12 月于本院首次诊断为急性期脑出血患者 70 例 (A 组)。通过查阅病史, 行脑磁共振成像及计算机断层扫描, 70 例患者中有 35 例是壳核出血, 25 例是丘脑出血, 6 例是皮质下出血, 3 例是小脑出血及 1 例桥脑出血。排除有中风史、出血性脑梗死及因外伤致脑出血及脑动静脉畸形、动脉瘤、血液病、梗死、淀粉样血管病等引起脑出血患者, 仅纳入单纯的高血压脑出血患者。

经年龄和性别匹配后从门诊部纳入常规心脑血管病 (如高血压、糖尿病及血脂异常) 患者 70 例, 作为 B 组。该组患者均无中风病史且未服用任何含有不饱和脂肪酸的药物。

本研究中的 140 例患者均自愿参加本次实验并签署知情同意书, 且本院伦理委员会批准此次临床实验。

1.2 试验方法

测量患者的临床常规参数包括身高、体重及血压等; 血清谷草转氨酶 (aspartate amino transferase, AST)、谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、肌酐 (creatinine, Cr); 血脂包括低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和甘油三酯 (triglycerides, TGs); 糖化血

蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c); 血浆 EPA、DHA、AA 浓度。

血清 ALT、AST、LDL-C、HDL-C 及 TGs 含量采用日本 Olympus AU2700 全自动生化分析仪测定; Cr 使用酶法测定; HbA1c 采用日本 Tosoh 生产的 HLC-723G 设备结合离子交换高效液相色谱分析法测定; 血浆 EPA、DHA、AA 及 EPA/AA 由毛细管气相色谱法测定。

以问卷的形式调查患者的生活因素包括吸烟、饮酒 (酒精度为 5% ~ 10%)、鱼和蔬菜的摄入情况, 高血压史, 抗高血压、抗血小板及抗凝血药物的使用情况。

1.3 统计学分析

数据使用 SPSS 18.0 统计学软件进行分析。计量资料采用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料采用例数 (百分比) 表示。Mann-Whitney U 检验用于比较两组患者所记录的临床常规及生化指标参数。多元 Logistic 回归分析方法应用于 Mann-Whitney U 检验表现显著差异的因素, 以进一步识别脑出血的关键危险因素。当统计值 $P < 0.05$ 时, 表示两组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线特征

通过统计患者的基线特征发现 A、B 两组患者在体质指数、舒张压、HDL-C、EPA、EPA/AA、酒精摄入 (400 mL/d)、蔬菜摄入 (<100 g/wk) 及服用抗高血压药指标上存在显著性差异 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 脑出血整体组患者的多元 Logistic 回归分析

基于上述 8 项指标对脑出血患者进行多元 Logistic 回归分析。可以看到, 较高的舒张压和酒精 (400 mL/d), 较低的 BMI、HDL-C、EPA/AA 比 (风险比: 0.06, $P < 0.05$) 及蔬菜摄入 (<100 g/wk) 是患者脑出血的相对危险因素。见表 2。

2.3 脑出血患者的亚组分析情况

根据年龄和性别对脑出血患者进行亚组分析, 较低的 EPA、体质指数及酒精 (400 mL/d) 是年龄 ≥ 65 岁亚组的相对危险因素; 而较低的 HDL-C、蔬菜摄入 (<100 g/wk) 及较低的抗高血压药使用是年龄小于 65 岁亚组的危险因素。男性亚组的相对危险因素与整体组相似。较低的 EPA/AA 比和体质指数是整体组的危险因素 (表 2), 但不是男性的危险因素。相反, LDL-C 及抗高血压药使用是男性亚组而非整体组的危险因素 (表 3)。

表 1 患者的人口统计学数据

指标	A 组(n=70)	B 组(n=70)	P 值
年龄(年)	63±4	66±3	>0.05
男/女	47/23	42/28	>0.05
体质指数(kg/m ²)	22.5±2.3	24.2±3.7	<0.01
收缩压(mmHg)	134±13	131±9	>0.05
舒张压(mmHg)	85±5	77±6	<0.01
AST(IU/L)	23±3	23±5	>0.05
ALT(IU/L)	29±6	24±4	>0.05
Cr(mg/dL)	0.93±0.12	0.77±0.11	>0.05
LDL-C(mg/dL)	113.4±12.3	118.5±13.2	>0.05
HDL-C(mg/dL)	42.1±4.6	55.8±5.3	<0.01
TG(mg/dL)	126.9±21.2	133.4±19.7	>0.05
HbA1c(%)	6.2±0.3	5.7±0.5	>0.05
EPA(g/mL)	54.3±3.2	81.6±4.9	<0.001
DHA(g/mL)	138.5±42.4	142.7±52.5	>0.05
AA(g/mL)	177.5±35.2	177.2±34.1	>0.05
EPA/AA 比	0.33±0.12	0.49±0.18	<0.001
尿酸(μmol/L)	321.47±45.18	294.38±28.83	>0.05
总胆固醇(mmol/L)	4.05±0.19	4.12±0.24	>0.05
吸烟[n(%)]	43(61.4%)	46(65.7%)	>0.05
酒精摄入(400mL/d)	45(64.3%)	32(45.7%)	<0.01
鱼摄入(times/wk)	11(15.7%)	17(24.3%)	>0.05
蔬菜摄入(<100g/wk)	41(58.6%)	15(21.4%)	<0.01
高血压史[n(%)]	8(11.4%)	6(8.6%)	>0.05
糖尿病史[n(%)]	4(5.7%)	3(4.3%)	>0.05
药物使用			
抗高血压药[n(%)]	34(48.6%)	23(32.9%)	<0.05
抗血小板药[n(%)]	3(4.3%)	6(8.6%)	>0.05
抗凝血药[n(%)]	3(4.3%)	1(1.4%)	>0.05

表 2 脑出血整体组患者的多元 Logistic 回归分析

指标	回归系数	风险比(95% CI)	P 值
体质指数(kg/m ²)	-0.27	0.76(0.63-0.92)	<0.01
舒张压(mmHg)	0.06	1.07(1.02-1.12)	<0.01
HDL-C(mg/dL)	-0.09	0.91(0.87-0.95)	<0.001
EPA/AA 比	-2.82	0.06(0.004-0.91)	<0.05
酒精(400mL/d)	3.65	38.60(4.02-371.03)	<0.01
蔬菜摄入(<100g/wk)	1.67	5.31(1.69-16.68)	<0.01

表 3 脑出血患者 Logistic 回归的亚组分析

亚组	指标	回归系数	风险比(95% CI)	P 值
≥65 岁	体质指数(kg/m ²)	-2.61	0.77(0.62-0.97)	<0.05
	酒精摄入(400mL/d)	2.56	12.85(1.14-144.65)	<0.05
	EPA(g/mL)	-0.04	0.96(0.94-0.98)	<0.001
	HDL-C(mg/dL)	-0.23	0.80(0.69-0.93)	<0.005
<65 岁	蔬菜摄入(<100g/wk)	3.31	27.17(2.10-351.38)	<0.05
	抗高血压药	-2.69	0.07(0.05-0.93)	<0.05
	舒张压(mmHg)	0.12	1.12(1.02-1.24)	<0.05
	LDL-C(mg/dL)	-0.04	0.96(0.93-0.99)	<0.01
男性	HDL-C(mg/dL)	-0.08	0.93(0.86-0.99)	<0.05
	酒精摄入(400mL/d)	6.38	591(18.34-692.23)	<0.001
	蔬菜摄入(<100g/wk)	2.14	8.56(1.39-52.83)	<0.05
	抗高血压药	-1.85	0.16(0.03-0.96)	<0.05
女性	舒张压(mmHg)	0.08	1.08(1.01-1.15)	<0.05
	HDL-C(mg/dL)	-0.16	0.85(0.78-0.93)	<0.001

3 讨论

脑出血根据出血部位常常可分为脑出血、蛛网膜下腔出血和硬膜下出血。该病主要由脑血管病变引起,即与高血脂、糖尿病、高血压、血管老化及吸烟等密切相关^[8-11]。脑出血患者往往由于情绪激动或用力过猛时突然发作,早期死亡率很高。即使幸存者,大多数也会留有不同程度的运动障碍、认知障碍、言语及吞咽障碍等后遗症。自然界中的多不饱和脂肪酸对心血管疾病具有良好的预防和治疗作用,主要包含 3 大类:以茶油所含油酸为代表的 N-9 系列多不饱和脂肪酸,以植物油中所含的亚油酸为代表的 N-6 系列多不饱和脂肪酸以及以鱼油所含的二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)及花生四烯酸(AA)为代表的 N-3 系列多不饱和脂肪酸^[12-15]。在本文中,笔者主要关注与脑出血最为相关的两种多不饱和脂肪酸,EPA 和 AA。

通过比较发现脑出血组(A 组)与非脑出血组(B 组)患者的 AA 水平相近,而前者的 EPA 及 EPA/AA 比低于后者,且差异具有显著统计学意义。对脑出血组的 70 例患者进行多元 Logistic 回归分析,结果显示较低的 EPA/AA 比是脑出血发生的显著危险因素。舒张压和 HDL-C 是两个性别亚组及 65 岁以下亚组患者的危险因素。男性亚组的分析结果与整体组相似,这可能归因于本研究纳入的男性患者人数几乎为女性的 2 倍。但是,EPA 和 EPA/AA 比均不是男性亚组的危险因素。在两个性别亚组中,无论 EPA 还是 EPA/AA 比都不是患者脑出血的危险因素。而在基于年龄的亚组分析中,结果得出 EPA 是 65 岁以上患者的显著危险因素,这暗示着低水平 EPA 是老年患者脑出血的危险因素,而与性别无关。高血压一直被认为引发脑出血的重要原因^[16]。在本研究开始前,A 组患者的抗高血压药物使用量显著低于 B 组而舒张压显著高于 B 组,意味着抗高血压药物的使用和血压控制对脑出血具有良好的预防作用。先前有研究显示酒精和蔬菜的摄入情况与脑出血相关^[17, 18]。类似地,在本研究中,A 组患者的酒精摄入量(≥400 mL/d)明显高于 B 组,蔬菜摄入量(<100 g/wk)明显低于 B 组,且逻辑回归分析结果显示酒精及蔬菜摄入与脑出血密切相关。这表示低酒精、高蔬菜的饮食对预防脑出血具有重要意义。大量研究报道过胆固醇尤其总胆固醇和 LDL-C 水平与脑出血的关系却很少关注到 HDL-C 作用。本研究结

果显示低水平 HDL-C 是脑出血的危险因素。对于 N-3 多不饱和脂肪酸影响脑出血的具体机制。脑出血多数是因高血压小动脉硬化的血管破裂引起,而 N-3 多不饱和脂肪酸可促进人体内胆固醇排泄及转化为胆汁酸,一定程度上达到降低血中胆固醇含量、推迟和减轻动脉硬化的目的。另外,N-3 多不饱和脂肪酸具有保护血管内皮细胞、减少脂质沉积及改善纤溶的功能。

本研究存在一定的局限性:首先脑出血患者的血液样本收集于亚急性期,未排除住院期间患者生活方式对血液生化数据的影响;其次,由于本研究纳入样本量有限,未对脑出血的具体病因如高血压性、动脉瘤性、血管畸形及脑肿瘤等分别进行亚组分析。因此,后期有必要扩大样本量对此类问题进行深入分析。总而言之,本研究结果表明低水平 EPA 浓度和 EPA/AA 比是脑出血的关键危险因素,尤其对于年龄大于 65 岁的老年患者,这对于未来脑出血患者的临床治疗方案的选择及饮食方案的确定具有一定的指导意义。

参 考 文 献

- [1] Wilson D, Charidimou A, Werring DJ. Advances in understanding spontaneous intracerebral hemorrhage: insights from neuroimaging. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(6): 661-678.
- [2] Zendedel A, Habib P, Dang J, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate neuroinflammation and mitigate ischemic stroke damage through interactions with astrocytes and microglia. *J Neuroimmunol*, 2015, 278(3): 200-211.
- [3] Wang J, Shi Y, Zhang L, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids enhance cerebral angiogenesis and provide long-term protection after stroke. *Neurobiol Dis*, 2014, 68(5): 91-103.
- [4] Tsai AC, Lucas M, Okereke OI, et al. Suicide mortality in relation to dietary intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and fish: equivocal findings from 3 large US cohort studies. *Am J Epidemiol*, 2014, 179(12): 1458-1466.
- [5] Yates CM, Calder PC, Rainger GE. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacol Therapeut*, 2014, 141(3): 272-282.
- [6] Pedersen HS, Mulvad G, Seidelin KN, et al. N-3 fatty acids as a risk factor for haemorrhagic stroke. *Lancet*, 1999, 353(6): 812-813.
- [7] Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet*, 1978, 2(4): 117-119.
- [8] Zhou Y, Wang Y, Wang J, et al. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation. *Prog Neurobiol*, 2014, 115(2): 25-44.
- [9] Akhigbe T, Okafor U, Sattar T, et al. Stereotactic-Guided Evacuation of Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*, 2015, 84(2): 451-460.
- [10] 张建荣,李燕,张金秀,等. 延续性护理在高血压脑出血患者中的实施及对生活能力的影响. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2015, 42(1): 37-40.
- [11] 孙红军,荔志云. 高血压脑出血引发缺血-再灌注损伤机制的再认识. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2015, 42(1): 55-59.
- [12] Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci*, 2014.
- [13] Salem NM, Lin YH, Moriguchi T, et al. Distribution of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids in the whole rat body and 25 compartments. *PLEFA*, 2015, 100(4): 13-20.
- [14] 廖佩娟. ω -3 多不饱和脂肪酸与血脂和心血管疾病的关系. *广西医科大学学报*, 2014, 31(4): 712-715.
- [15] 邱小文,韦娜,蒋薇,等. N-6/N-3 多不饱和脂肪酸不同比例对乳腺癌细胞膜脂组成和膜功能的影响. *实用医学杂志*, 2013, 28(15): 2493-2495.
- [16] Biffi A, Anderson CD, Battey TWK, et al. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA*, 2015, 314(9): 904-912.
- [17] He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*, 2006, 367(2): 320-326.
- [18] Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 2003, 289(5): 579-588.