

偏头痛患者内皮素-1 与血脂异常的相关性研究

张中菊 杨丽

【摘要】 检测偏头痛患者血脂和内皮素-1 表达水平,观察二者之间相关性。结果显示,偏头痛组患者,尤其是伴血脂异常者血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇及内皮素-1 水平均高于正常对照组($P < 0.05$);偏头痛组患者血清内皮素-1 与总胆固醇($r_s = 0.208, P = 0.043$)、甘油三酯($r_s = 0.331, P = 0.001$)、低密度脂蛋白胆固醇($r_s = 0.217, P = 0.035$)呈正相关关系,而与高密度脂蛋白胆固醇无关联性($r_s = -0.099, P = 0.341$)。提示血脂及内皮素-1 在偏头痛发作过程中起重要作用,了解血脂与内皮素-1 之间的相关关系,有效控制血脂水平,对预防偏头痛具有重要意义。

【关键词】 偏头痛; 内皮缩血管肽类; 高脂血症

The correlation of endothelin-1 and dyslipidemia in migraineurs

ZHANG Zhong-ju, YANG Li

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou, China

Corresponding author: YANG Li (Email: yangli1668@126.com)

【Abstract】 Objective To detect the levels of serum lipid and endothelin-1 (ET-1) in acute period migraine, and to observe the correlation between them. **Methods** The serum lipid level in healthy control group (N = 42) and migraine group (N = 95) was detected by automatic biochemical detector and serum ET-1 level of two groups was measured by radioimmunoassay method. **Results** Compared with healthy control group, the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and ET-1 in migraine group, especially patients with dyslipidemia, were significantly higher ($P < 0.05$, for all), while the difference of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level had no statistical significance ($P > 0.05$). Serum ET-1 content in migraine group was positively correlated with the levels of TC ($r_s = 0.208, P = 0.043$), TG ($r_s = 0.331, P = 0.001$), LDL-C ($r_s = 0.217, P = 0.035$), but was not correlated with HDL-C level ($r_s = -0.099, P = 0.341$). **Conclusion** The changes of serum lipid and ET-1 level play an important role in the process of migraine attacks. Serum ET-1 has positive correlation with TG, TC, LDL-C levels, suggesting the correlation of serum lipid and ET-1 in acute period migraineurs and effective control for serum lipid has important significance for the prevention of migraine and cardiovascular diseases.

【Key words】 Migraine disorders; Endothelins; Hyperlipidemias

偏头痛是一种原发性神经血管性头痛。根据血管源学说,偏头痛与颅内外血管舒缩功能障碍有关^[1-2]。我们的前期研究亦表明,偏头痛与血脂异常密切关系,血脂代谢紊乱可能是偏头痛发作的诱发因素之一^[3],并可增加心脑血管不良事件及脑卒中的发生风险^[4-6]。大量研究证实,内皮素-1(ET-1)为一种强有力的血管收缩因子,而偏头痛患者血清内皮素-1 表达水平升高在偏头痛发病过程中起至关重要的作用^[7]。鉴于此,我们对偏头痛患者血脂水

平与内皮素-1 之间的关系进行临床观察,以探讨二者之间的相关关系。

对象与方法

一、观察对象

1. 纳入与排除标准 所有患者均符合以下条件:(1)偏头痛的诊断符合 2004 年国际头痛协会(IHS)制定的标准^[8]。(2)发作次数为(1~3)次/月或(4~7)次/年。(3)处于偏头痛发作期(以检查时距发作开始 72 h 定义为发作期)。(4)至少 1 个月内未服用过任何抗偏头痛药物及预防偏头痛发作的药物。(5)排除经 CT 等检查有颅内肿瘤或中枢神经系统感染性疾病,以及伴心、肝、肾等重要脏器疾病

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.09.010

作者单位:563003 贵州省遵义医学院附属医院神经内科[张中菊(现在贵州省遵义市第一人民医院神经内科,邮政编码:563000)]

通讯作者:杨丽(Email: yangli1668@126.com)

者;妊娠期或哺乳期妇女;伴其他中枢神经系统疾病者。

2. 一般资料 (1) 偏头痛组:根据上述标准,选择 2011 年 12 月-2012 年 5 月在贵州省遵义医学院附属医院神经内科门诊就诊的偏头痛发作期患者共计 95 例,男性 42 例,女性 53 例;年龄 16~62 岁,平均(40.72±11.25)岁;病程 1 个月至 15 年,平均(3.68±3.45)年。临床主要表现为剧烈头痛反复发作,多以情绪紧张、疲劳、睡眠不足等诱发,安静环境及适度放松休息后症状稍缓解,无神经系统阳性体征。根据《中国成人血脂异常防治指南》的标准^[9],

以实验室检查出现以下一项或多项指标异常者视为血脂异常,即总胆固醇(TC)≥5.18 mmol/L、甘油三酯(TG)≥1.71 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)≥3.37 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)<1.04 mmol/L,并依据此分为两个亚组。①偏头痛血脂正常组(血脂正常组)。40 例患者,男性 21 例,女性 19 例;年龄 16~60 岁,平均(39.65±10.78)岁;病程为 2 个月至 15 年,平均为(3.49±3.31)年。②偏头痛血脂异常组(血脂异常组)。共 55 例患者,男性 21 例,女性 34 例;年龄 16~62 岁,平均(43.53±8.76)岁;病程为 2 个月至 10 年,平均为(4.12±3.47)年。(2)正常对照组(对照组):为同期在我院体检中心接受体格检查、性别和年龄相匹配的健康志愿者共计 42 例,男性 20 例,女性 22 例;年龄 23~59 岁,平均(39.86±9.86)岁。无心、肺、肾及血液系统疾病,无高血压、糖尿病病史,无个人及家族性偏头痛病史。

对各组受试者性别、年龄等社会人口学特征进行比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$,表 1),具有可比性。

二、研究方法

1. 标本采集及检测方法 所有受试者均于入组后采集清晨空腹肘静脉血 4 ml,其中 2 ml 不加抗凝剂即刻行血清分离,进行血脂(总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇)检测;其余 2 ml 置含乙二胺四乙酸(EDTA)-K2 的试管中,混匀,4℃、3202×g 离心 10 min,分离血清,于-70℃保存,以备检测内皮素-1 水平。其中血脂检测采用日本 Beckman 公司生产的 AU5400 全自动生化检测仪酶法检测;内皮素-1 检测采用科大创新股

表 1 各组受试者一般资料的比较*

Table 1. Comparison of general data of participants in different groups*

Group	N	Sex case (%)		Age ($\bar{x} \pm s$, year)	Duration ($\bar{x} \pm s$, year)
		Male	Female		
Control	42	20 (47.62)	22 (52.38)	39.86 ± 9.86	—
Lipidemia normal	40	21 (52.50)	19 (47.50)	39.65 ± 10.78	3.49 ± 3.31
Dyslipidemia	55	21 (38.18)	34 (61.83)	43.53 ± 8.76	4.12 ± 3.47
Statistical value		2.053		2.525	0.887
P value		0.358		0.084	0.325

* χ^2 test for comparison of sex; variance analysis for comparison of age; t test for comparison of duration

份有限公司中佳分公司生产的 GL-2010 型 γ 放射免疫计数器(误差:5%~10%),以放射免疫法直接测定。试剂盒均由北京北方生物技术研究所提供,实验步骤严格按照试剂盒说明书进行。

2. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据分布的正态性检验行 Shapiro-Wilks 检验,呈正态分布的两样本均数的比较采用 t 检验,呈偏态分布者经对数转换后行 t 检验;多个样本均数的比较若满足方差齐性采用单因素方差分析,不满足方差齐性者采用秩和检验。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,行 χ^2 检验。内皮素-1 与血脂的相关性,采用 Spearman 秩相关分析。统计推断的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

结 果

经正态性检验显示,对照组和偏头痛组患者血脂及内皮素-1 水平呈非正态分布,经对数转换后二者均呈正态分布($P>0.05$)。与对照组受试者相比,偏头痛组患者内皮素-1 水平,以及总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平均升高,组间差异有统计学意义($P<0.01$),但两组患者高密度脂蛋白胆固醇水平差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

经方差齐性检验,对照组、血脂正常组和血脂异常组患者内皮素-1 水平方差不齐,故行秩和检验。结果显示,3 组受试者内皮素-1 水平差异有统计学意义($H=10.767, P=0.005$);与对照组相比,血脂异常组患者内皮素-1 水平升高,差异有统计学意义($Z=-3.131, P=0.002$);与血脂正常组相比,对照组($Z=-1.415, P=0.157$)和血脂异常组($Z=-1.945,$

表 2 偏头痛组与正常对照组受试者血脂及内皮素-1 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of serum lipid and ET-1 between migraine group and healthy control group ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	ET-1 (pg/ml)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)
Control	42	21.30 ± 6.00	1.06 ± 0.42	2.42 ± 0.46	1.33 ± 0.23	4.25 ± 0.61
Migraine	95	28.26 ± 12.99	1.42 ± 0.77	2.71 ± 0.64	1.33 ± 0.23	4.64 ± 0.88
<i>t</i> value		4.294	2.870	2.904	-0.108	3.022
<i>P</i> value		0.000	0.005	0.004	0.914	0.003

ET-1, endothelin-1, 内皮素-1; TC, total cholesterol, 总胆固醇; TG, triglyceride, 甘油三酯; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇

表 3 各组受试者血清内皮素-1 水平的比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

Table 3. Comparison of serum ET-1 level in the participants of different groups ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

Group	N	ET-1	<i>H</i> value	<i>P</i> value
Control	42	21.30 ± 6.00		
Lipidemia normal	40	24.79 ± 10.28	10.767	0.005
Dyslipidemia	55	30.78 ± 14.21		

ET-1, endothelin-1, 内皮素-1

$P = 0.052$) 患者内皮素-1 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

对偏头痛组患者内皮素-1 与血脂水平进行正态性检验, 均不服从正态分布。进一步行 Spearman 秩相关分析显示, 内皮素-1 与总胆固醇($r_s = 0.208$, $P = 0.043$)、甘油三酯($r_s = 0.331$, $P = 0.001$) 和低密度脂蛋白胆固醇($r_s = 0.217$, $P = 0.035$) 呈正相关, 而与高密度脂蛋白胆固醇无关联性($r_s = -0.099$, $P = 0.341$)。

讨 论

内皮素-1 是由血管内皮细胞合成和分泌的一种血管收缩肽, 是迄今发现的最强的缩血管物质。脑血管是内皮素-1 最为敏感的效应器之一^[10], 内皮素-1 在多种心脑血管疾病的发病过程中起重要作用^[11]。内皮素-1 A 型受体(EDNRA)是与内皮素-1 亲和力最高的一种受体, 研究表明, 偏头痛患者存在血管功能异常及 EDNRA 231G > A 等位基因多态性^[12]。既往研究表明, 偏头痛发作期血清内皮素-1 水平较正常对照组升高^[7], 与本研究结果一致。表明内皮素-1 作为一种强烈的血管收缩剂, 参与偏头痛发作时的血管收缩; 此外, 内皮素-1 还可激活炎

性因子等, 使血管通透性增加, 血清蛋白渗出, 形成无菌性炎症, 调节疼痛感受器, 从而参与偏头痛的发生^[13]。偏头痛发作时血清内皮素-1 水平升高可能与血管内皮细胞受到各种因子刺激、血小板激活和聚集异常、脑血流量改变及交感神经过度兴奋等有关^[13]。

偏头痛患者罹患心脑血管疾病的风险较非偏头痛者升高^[4-5]。我们的前期研究表明, 高脂血症与偏头痛密切相关^[3]。本研究结果显示, 偏头痛患者血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平显著升高, 与正常对照组比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而两组高密度脂蛋白胆固醇差异无统计学意义($P > 0.05$)。由此推测, 血脂异常, 尤其总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平升高可以引起动脉粥样硬化、血流动力学改变、血小板功能异常及血管内皮损害等病理改变, 这可能是血脂异常诱发偏头痛发生的原因之一。

本研究结果显示, 偏头痛患者总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平与内皮素-1 变化呈正相关(均 $P < 0.05$)。偏头痛患者血脂异常可以通过多种途径损伤内皮细胞^[14], 过量的总胆固醇可以沉积于动脉壁, 对血管壁造成损害, 损伤内皮细胞, 而甘油三酯水平升高可影响脂蛋白的交换^[15]。研究表明, 总胆固醇、甘油三酯水平升高可影响低密度脂蛋白胆固醇颗粒结构^[16], 使其比例增加, 相对较小的低密度脂蛋白胆固醇能够很快穿过动脉内膜, 沉积于内皮下, 经化学修饰后成为氧化低密度脂蛋白(ox-LDL), 后者与特异性受体结合后发挥生物学功能, 在有害刺激时, 如被炎性因子刺激时其活性增强, 对内皮细胞造成毒性损害^[17], 使血管通透性增加, 引起血管内皮细胞皱缩甚至脱落。在高低密度脂蛋白胆固醇血症初期, 由于脂质不断在血管平滑肌细胞内沉积, 引起内皮细胞损害, 尽管内皮细胞未剥脱, 但其功能已经出现异常, 使内皮素-1 释放入血, 导致血清内皮素-1 水平升高。常翠青等^[18]的研究表明, 在人脐静脉内皮细胞中加入氧化低密度脂蛋白(200 mg/L)培养 24 小时后, 内皮细胞可发生皱缩、变圆、胞膜破裂、变性、坏死等一系列损伤变化, 使细胞存活率显著降低, 进一步证实血脂水平增加可引起血管内皮损害。高密度脂蛋白胆固醇逆向转运胆固醇至肝脏进行分解代谢, Kuvini 等^[19]认为, 高水平高密度脂蛋白胆固

醇者具有较好的血管内皮功能储备,而低水平者存在血管内皮功能障碍,高水平高密度脂蛋白胆固醇对内皮细胞具有保护作用。因此,血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平升高可以损害内皮细胞,使血清内皮素-1 表达增加,而高密度脂蛋白胆固醇升高可降低内皮素-1 表达。

因此我们认为,对偏头痛血脂异常患者,应给予调脂治疗^[20-21],动态监测血脂变化,可改善血管内皮功能,对预防偏头痛有重要意义。明确偏头痛患者血脂和内皮素-1 变化及二者的相关性,不仅有助于偏头痛的一级、二级预防,而且对预防偏头痛诱发的脑血管病也有一定临床意义。但本研究仅为临床病例分析,若要明确血脂和内皮素-1 变化与偏头痛发作的关系及其在诱发心脑血管疾病中的作用,尚待大样本量的研究加以阐明。

参 考 文 献

- [1] You SD, Xu DG. A brief analysis of pathogenesis and treatment of migraine. *Yi Xue Xin Xi*, 2011, 24:726-727. [尤书德, 许德贵. 浅析偏头痛的发病机制与治疗措施. *医学信息*, 2011, 24: 726-727.]
- [2] Wan Q, Yang F, Gao ZB. Study on the pathogenesis of migraine. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2005, 5: 216-218. [万琪, 杨芬, 高中宝. 偏头痛发病机制的研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2005, 5:216-218.]
- [3] Luo GB, Yang L. The relevance of migraine attacks and dyslipidemia and blood magnesium. *Guangdong Yi Xue*, 2012, 33:508-510. [罗国标, 杨丽. 偏头痛发作与血脂异常及血镁的相关性. *广东医学*, 2012, 33:508-510.]
- [4] Etmnan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 2005, 330:63.
- [5] Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Bubes V, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med*, 2007, 167:795-801.
- [6] He ML, Fu R. Migraine and apoplexy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2005, 5:219-221. [贺茂林, 傅睿. 偏头痛与脑卒中. *中国现代神经疾病杂志*, 2005, 5:219-221.]
- [7] Wu Q, Mei FC, Zuo F. The research of levels of endothelin and density lipoprotein in migraineur. *Jian Yan Yi Xue Yu Lin Chuang*, 2012, 9:682-683. [吴琴, 梅方超, 左芳. 偏头痛患者血浆 ET-1 和氧化低密度脂蛋白水平的研究. *检验医学与临床*, 2012, 9:682-683.]
- [8] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*, 2004, 24(Suppl 1):9-160.
- [9] Joint Committee of Designating Prevention Guidelines for Chinese Adult Dyslipidemia. Guidelines for prevention of dyslipidemia in Chinese adult. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2007, 35:390-419. [中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35:390-419.]
- [10] Peng LF, Yang QM, Liao YG. Research on the changing of serum endothelin-1 content in migraine patients. *Hua Xia Yi Xue*, 2006, 19:252. [彭良富, 杨期明, 廖远高. 偏头痛患者血清 ET-1 含量的变化研究. *华夏医学*, 2006, 19:252.]
- [11] Wu LH, Wu CY. The research progress of endothelin system and cerebrovascular disease. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Ji Bing Yan Jiu Za Zhi*, 2010, 9:469-470. [武丽红, 吴春云. 内皮素系统与脑血管疾病研究进展. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2010, 9:469-470.]
- [12] Miao J, Wang F, Fang Y. Association of 231G>A polymorphism of endothelin type A receptor gene with migraine: a meta-analysis. *J Neurol Sci*, 2012, 323:232-235.
- [13] Zhang HY, Zhang HY, Shi TY, Wang XH. Change of the activation energy of platelet, endothelin-1 and Mg²⁺ in patients with migraine. *Zhongguo Quan Ke Xue*, 2007, 10:886-887. [张红亚, 张红云, 师天元, 王夏红. 偏头痛患者颈静脉血小板活化能力和血管 ET-1 及镁水平的变化. *中国全科医学*, 2007, 10: 886-887.]
- [14] Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J*, 2003, 79:195-199.
- [15] Jin YJ, Li HM, Zhu WY, Ma L, Xing HY. The damages of blood cells and vascular endothelial cell induced by blood-lipid elevation. *Zhongguo Wei Xun Huan*, 2002, 6:22-24. [金永娟, 李宏妹, 朱文云, 马丽, 邢海燕. 高血脂对血细胞和血管内皮细胞的损伤. *中国微循环*, 2002, 6:22-24.]
- [16] Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*, 2004, 109(23 Suppl 1): III 12-17.
- [17] Sakurai K, Sawamura T. Stress and vascular responses. Endothelial dysfunction via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: close relationships with oxidative stress. *J Pharmacol Sci*, 2003, 91:182-186.
- [18] Chang CQ, Chen JK, Wang XS. Protective effects of organic acids on human vascular endothelial cells. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2001, 35:79-82. [常翠青, 陈吉糠, 王香生. 有机酸对血管内皮细胞的保护作用. *中华预防医学杂志*, 2001, 35:79-82.]
- [19] Kuvin JT, Patel AR, Sidhu M, Rand WM, Sliney KA, Pandian NG, Karas RH. Relation between high-density lipoprotein cholesterol and peripheral vasomotor function. *Am J Cardiol*, 2003, 92:275-279.
- [20] Zhi DS, Ma P. Regulation of blood lipid: experiences from cardiologists. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:1. [只达石, 马苹. 调节血脂:来自心脏病学者的经验. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:1.]
- [21] Li GP. Intensive lipid regulation therapy and its safety. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:20-22. [李广平. 强化调脂治疗及其安全性问题. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:20-22.]

(收稿日期:2013-07-22)

敬告读者 《中国现代神经疾病杂志》2014 年上半年报道计划为:第 1~2 期,颈动脉内膜剥脱术;第 3~4 期,阿尔茨海默病神经影像学;第 5~6 期,代谢性肌肉病。供广大神经内外科及相关学科的医师和研究生参考,有相关内容文章欢迎投稿。