

· 论 著 ·

溶血磷脂酸、氧化型低密度脂蛋白与不同类型脑梗死的关系

李世英, 刘美香, 夏 静

(华北煤炭医学院附属医院神经内科, 河北唐山 063000)

摘要:目的 通过测定不同类型急性脑梗死患者血浆中的溶血磷脂酸(LPA)、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)水平,探索两者与不同临床类型脑梗死的关系。**方法** 选择发病 3 d 以内的急性脑梗死患者 123 例,分为初发性与复发性脑梗死组,进展性与非进展性脑梗死组,轻、中、重型脑梗死组。选择同期住院的非缺血性脑血管病患者 50 例为对照组。所有研究对象均采用改良的无机磷定量方法测定 LPA,ELISA 法测定 ox-LDL。**结果** LPA、ox-LDL 水平脑梗死组高于对照组,复发组高于初发组,进展组高于非进展组,重型组高于轻型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 急性脑梗死患者 LPA、ox-LDL 水平增高,与脑梗死的发生、进展及严重程度相关。

关键词: 脑梗死;溶血磷脂素类;脂蛋白类,LDL

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.02.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)02-0125-02

Association between lysophosphatidic acid, oxidized lowdensity lipoprotein and subtypes of cerebral infarction

Li Shiying, Liu Meixiang, Xia Jing

(The Department of Neurology, Affiliated Hospital of North China Coal Medical College, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the concentration of lysophosphatidic acid(LPA) and oxidized lowdensity lipoprotein(ox-LDL) in blood and subtypes of cerebral infarction(CI). **Methods** One hundred and twenty-three patients who were diagnosed as CI within 3 days after the attack. All the patients were divided into subgroups:once and once more CI, progressive and non-progressive CI,light,medium and severe CI. At the same time 50 patients who without ischemic cerebrovascular disease were selected as control group. All the subjects were examined the levels of lysophosphatidic acid and oxidized lowdensity lipoprotein. **Results** The levels of LPA and ox-LDL in the patients of the CI group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$),and once CI group significantly higher than once more CI group, progressive CI group significantly higher than non-progressive CI group, severe CI group significantly higher than light CI group. **Conclusion** The levels of LPA and ox-LDL in the patients of CI are significantly high, the levels are correlated with subtypes of CI.

Key words: brain infarction;lysophospholipids;lipoproteins,LDL

近年来的研究表明氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、溶血磷脂酸(LPA)在动脉粥样硬化(AS)发生、发展过程中发挥了重要作用。本研究通过观察不同类型急性脑梗死患者 LPA、ox-LDL 水平,探索二者与不同临床类型脑梗死的关系,为脑梗死的发生、发展、严重程度的预警及危险性评估提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院神经内科住院发病 3 d 以内的急性脑梗死患者 123 例,男 68 例,女 55 例。诊断标准符合 1995 年中华医学会第 4 届脑血管疾病会议制定的诊断标准,并经颅脑 CT 或颅脑 MRI 检查证实。排除标准:(1)有意识障碍或存在严重并发症而不能完成检查者;(2)有房颤、风湿性心脏病或脉管炎等可能导致脑栓塞者;(3)近 1 个月内有急性冠状动脉综合征病史者;(4)有严重心、肝、肾疾病及严重营养不良或合并有免疫性疾病者;(5)肿瘤患者;(6)感染发热、月经期妇女、免疫接种者等。根据发病情况分为初发组和复发组;根据进展情况分为进展组和非进展组;根据神经功能缺损程度评分标准分为轻、中、重型组。选择同期住院的非缺血性脑血管病患者 50 例为对照组,男 26 例,女 24 例。脑梗死患者和对照组在年龄、性别、高血压、糖尿病、冠心病、吸烟、饮酒等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 LPA 检测 LPA 测定套装试剂盒购自北京泰福仕科技开发公司,严格按照试剂盒说明书操作。所有患者均于入院后

次日清晨取静脉全血 3.5~4 mL,置于加入有特殊抗凝剂的试管中,充分抗凝后以 3 500 r/min 离心 10~15 min,取血浆 1 mL,经反复浓缩、分离、萃取后于 240 °C 回流 90 min,取出后略冷却,加入 2.65 mL 显色液,90 °C 加热 5 min 后,室温冷却 35 min,636 nm 波长测定光吸收度,根据公式计算出 LPA 值。

1.3 ox-LDL 检测 ox-LDL 检测试剂盒购自上海亚培生物技术有限公司。取静脉血 4 mL 注入含样品保护剂的试管中,轻轻混匀,静置在冰盒中,待其自然沉降、凝固后低温高速离心(3 500 r/min 离心 10 min),取上层血清,置于-20 °C 冰箱中保存,每批样本集齐后采用 ELISA 法检测。实验原理:将特异性单克隆抗体包被固相载体,与待测样品中 ox-LDL 结合,再加入酶标记特异性抗体,然后加入底物显色。用酶标仪在 450 nm 波长处测定,标准血清浓度与 OD 值进行回归后计算样品浓度。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较进行独立样本 t 检验,多组间比较进行单向方差分析。用双变量相关分析 Pearson 法分析 LPA 与 ox-LDL 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脑梗死组与对照组 LPA、ox-LDL 水平比较 脑梗死组 LPA、ox-LDL 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同临床类型组 LPA、ox-LDL 水平比较 复发组 LPA、ox-LDL 水平高于初发组,进展组 LPA、ox-LDL 水平高于非进展组,中、重型组 LPA 水平高于轻型组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 相关性分析 对 LPA、ox-LDL 进行 pearson 相关性分析,二者呈显著正相关($r = 0.496, P < 0.01$)。

表 2 不同临床类型组 LPA、ox-LDL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

检测指标	初发组(n=72)	复发组(n=51)	进展组(n=39)	非进展组(n=84)	轻型组(n=46)	中型组(n=42)	重型组(n=35)
LPA($\mu\text{mol/L}$)	5.08±2.31	6.09±3.14*	6.79±3.19* Δ	4.90±2.25	4.16±1.41	6.16±2.73#	6.48±3.31#
ox-LDL(mm mol/L)	44.92±16.89	53.14±20.56*	57.34±24.06* Δ	44.14±14.21	42.11±12.81	48.79±19.04#	55.94±22.58#

*: $P < 0.05$,与初发组比较; Δ : $P < 0.05$,与非进展组比较;#: $P < 0.05$,与轻型组比较。

3 讨论

LPA 是脂质代谢过程中的中间产物,是与激活血小板有关的因子。LPA 促进 AS 已知的途径主要为:(1)诱导内皮细胞功能障碍,增加血管内皮细胞的通透性,并促进内皮细胞和单核细胞的黏附,促使泡沫细胞形成^[1];(2)促血管平滑肌细胞增生、分化和迁移^[2],促进成纤维细胞增生和炎症细胞的存活^[3],导致新内膜形成和动脉纤维化;(3)与 LDL-C 结合,是 LDL-C 促进 AS 的介导分子^[4];(4)诱导血管收缩^[5],增加红细胞黏附性^[6]和促进血小板聚集与活化^[7]。ox-LDL 可通过致血管内皮损伤,促进泡沫细胞形成及血管平滑肌细胞的增殖,抑制内皮细胞合成和释放 NO 等多种因素促使血栓的形成^[8-10]。适度氧化或微弱氧化的 LDL 可能产生 LPA、ox-LDL,也可产生具有生物活性的 LPA^[11-12],相关分析结果显示 LPA 与 ox-LDL、LDL 之间为正相关^[13]。本研究对 LPA、ox-LDL 进行 pearson 相关性分析,提示两者呈显著正相关。

因急性冠状动脉综合征使 ox-LDL 水平升高^[14],卵巢癌、前列腺癌等肿瘤患者 LPA 的水平也可升高^[15],本研究严格按照入选、排除标准选取研究对象避免其他疾病及药物对研究因素的干扰,具有较好的代表性。结果显示,脑梗死组 LPA、ox-LDL 水平较对照组显著增高。不同临床类型组 LPA、ox-LDL 比较:复发组较初发组增高,进展组较非进展组增高,重型组较轻型组增高,差异显著。分析其原因可能为 LPA、ox-LDL 致 AS 斑块的形成和血管狭窄以及血管内的炎性、免疫反应,促使血管内皮细胞崩解和溃疡的形成,血小板、纤维蛋白继发沉积附着导致血栓形成,复发组 LPA、ox-LDL 增高的原因可能与 AS 程度较重、血管内膜破损处较多有关。在此次发生脑血栓形成时,升高的 LPA 导致更多血小板被激活,活化的血小板更易在既往血管阻塞或管壁内膜破损部位聚集,使 LPA、ox-LDL 水平增高。进展组 LPA、ox-LDL 增高明显说明此次最初脑血栓形成后仍有大量的血小板不断地被激活,从而有更多的微白色血栓形成,使原发动脉阻塞部位血栓蔓延,最终形成更大的血栓,阻塞更大范围的血供,从而导致神经功能缺损程度加重。中、重型脑梗死多发生于大、中血管的病变,其 AS 程度相对较重。轻型脑梗死多为腔隙性梗死,主要是高血压所致的穿通小动脉闭塞,是以小血管的透明样变性及纤维蛋白坏死为主要病理变化,其病因与血小板的活化的关系相对较小,故血浆 LPA、ox-LDL 含量相对较低。

以上结果提示,急性脑梗死患者 LPA、ox-LDL 水平增高,

表 1 脑梗死组与对照组 LPA、ox-LDL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LPA($\mu\text{mol/L}$)	ox-LDL(mm mol/L)
脑梗死组	123	5.50±2.72	48.33±18.86
对照组	50	2.59±1.15	28.70±11.25

且在其分型中以复发性、进展性和重型 3 种类型脑梗死增高更明显,对病情的进展及严重程度有较好的评估及预测价值,可以为临床应用抗血小板聚集、抗氧化药物的使用时间、停药时机及疗效判断提供客观依据。

参考文献:

- [1] Siess W, Tigyi G. Thrombogenic and atherogenic activities of lysophosphatidic acid[J]. Cell Biochem, 2004, 92(6): 1086-1094.
- [2] Panetti TS, Hannah DF, Avraamides C, et al. Extracellular matrix molecules regulate endothelial cell migration stimulated by lysophosphatidic acid[J]. Thromb Haemost, 2004, 2(9):1645-1645.
- [3] Xu YJ, Aziz OA, Bhugra P, et al. Potential role of lysophosphatidic acid in hypertension and atherosclerosis[J]. Can J Cardiol, 2003, 19(13):1525-1536.
- [4] Gouni-Berthold I, Sachinidis A. Possible non-classic intracellular and molecular mechanisms of LDL cholesterol action contributing to the development and progression of atherosclerosis[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2004, 2(4):363-370.
- [5] Ye X, Fukushima N, Kingsbury MA, et al. Lysophosphatidic acid in neural signaling[J]. Neuroreport, 2002, 13(17):2169-2175.
- [6] Yang L, Andrews DA, Low PS. Lysophosphatidic acid opens a Ca^{++} channel in human erythrocytes[J]. Blood, 2000, 95(7):2420-2425.
- [7] Baker RR, Chang HY. Evidence for two distinct lysophospholipase activities that degrade lysophosphatidylcholine and lysophosphatidic acid in neuronal nuclei of cerebral cortex[J]. Biochim Biophys Acta, 1999, 1438(2):253-263.
- [8] 程翔, 廖玉华. 炎症与动脉粥样硬化[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(5):475-477.
- [9] 汪浩川, 刘秉文, 傅明德. 天然和氧化修饰脂蛋白对培养人动脉平滑肌细胞形态的影响[J]. 华西医科大学学报, 1995, 26(2):146-150.
- [10] 宋良文, 王雪清, 张秉钧, 等. 氧化型低密度脂蛋白与内皮素在促进血管平滑肌细胞增生中的内在(下转第 128 页)

经免疫网络,又是两种重要的瘙痒介质^[5]。已发现 NGF 和 SP 与多种疾病有关,如特异性皮炎、银屑病、白癜风、荨麻疹、扁平苔藓、白塞病、斑秃等^[6-11]。Horiuchi 等^[12]以患特异性皮炎(AD)的 NC 鼠为研究对象,皮损处的表皮神经纤维较对照组更为丰富,提示 NGF 与 AD 密切相关。SP 是发现最早、分布最广泛的一种神经肽,目前发现除中枢神经系统外,嗜酸性粒细胞、单核细胞和肥大细胞也能释放 SP^[13]。SP 能通过诱导前炎症因子而直接或间接的增强皮肤炎性反应,这些细胞因子包括 IL-1、IL-6、TNF- α 和 IFN- γ ,它们又能在中枢神经系统和周围组织中诱导 NGF 的合成。本实验采用免疫组化的方法检测到皮损中 NGF 和 SP 的表达明显高于正常皮肤($P < 0.05$),提示 NGF 和 SP 可能通过启动神经免疫网络参与外阴白色病变的发病。

超声波是一种机械波,超声治疗就是将超声波束经体外发射透入组织内,到达预先选定的深度,沉积形成一个生物学焦点,对焦点内的组织产生治疗作用,而不影响超声波所经过的组织 and 邻近组织^[14-15]。聚焦超声以其特有的物理特性和对正常组织无创的特点,开辟了无创治疗的新领域^[16]。本研究结果显示 NGF 和 SP 表达超声辐照后较辐照前明显减弱,差异有统计学意义($P < 0.05$)。推测其作用机制可能是超声辐照后通过其物理和生化效应改变了局部组织微循环,改善微血管和神经末梢的营养状况和功能,促进神经末梢分泌的神经肽物质恢复正常,减少局部炎症介质的释放,而减轻局部炎性反应,使症状、体征得到改善。本实验结果表明,影响 NGF 和 SP 的分泌和表达可能是聚焦超声治疗外阴白色病变的机制之一。

超声波治疗外阴白色病变高效而且安全,具有广阔的发展前景,但其治疗机制目前尚不清楚。本实验发现超声治疗是有影响 NGF 和 SP 分泌、表达的作用,并对其治疗机制进行了初步的研究,但其具体的作用机制还需要进一步的探索。

参考文献:

- [1] Clark TJ, Etherington IJ, Uesley DM. Response of vulvar lichen sclerosus and squamous cell hyperplasia to graduated topical steroids[J]. J Reprod Med, 1999, 44(11): 958-962.
- [2] 王智彪. 外阴白色病变的超声治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2003, 19(1): 6-7.
- [3] Micera A, Puxeddu I, Aloe L, et al. New insights on the involvement of nerve growth factor in allergic inflammation and fibrosis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003,

14(5): 369-374.

- [4] Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW, et al. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems[J]. Exp Dermatol, 1998, 7(2/3): 81-96.
- [5] Raap U, Kapp A. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases[J]. Curt Opin Allergy Clin Immunol, 2005, 5(5): 419-424.
- [6] 王万卷, 苏宝山, 谭升顺, 等. P 物质和表皮生长因子受体在早期银屑病发病中的作用[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2004, 25(2): 130-131.
- [7] 刘建军, 郭淑兰. 扁平苔藓皮损中肥大细胞数和 P 物质的表达及其意义[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2006, 22(8): 630-632.
- [8] 王庆毅, 史同新, 王建英, 等. 慢性特发性荨麻疹患者血清中 P 物质和神经生长因子检测[J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(4): 239-240.
- [9] 金磊, 郑长青. 白塞病患者外周血中 P 物质浓度的变化及其临床意义[J]. 辽宁医学杂志, 2005, 19(3): 115-116.
- [10] 徐玮, 郑敏. 神经营养素与特异性皮炎发病机制的进展[J]. 国际皮肤性病学期刊, 2006, 32(3): 165-167.
- [11] 李彦希, 郭在培. 神经生长因子和 P 物质与皮肤病[J]. 临床皮肤科杂志, 2005, 34(10): 710-712.
- [12] Horiuchi Y, Bae S, Katayama I. Nerve growth factor(NGF) and epidermal nerve fibers in atopic dermatitis model NC/Nga mice[J]. J Dermatol Sci, 2005, 39(1): 56-58.
- [13] Toyoda M, Nakamura M, Makino T, et al. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis[J]. Br J Dermatol, 2002, 147(1): 71-79.
- [14] Wang Z, Bai J, Li F, et al. Study of "abiological focal region" of high intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2003, 29(5): 749-754.
- [15] 李成志, 王智彪, 陈文直. 聚焦超声治疗外阴白色病变的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(6): 373.
- [16] 吴艺佳, 刘玉娟, 袁小莉. 聚焦超声治疗外阴白色病变 194 例临床分析[J]. 重庆医学, 2008, 37(4): 754-755.

(收稿日期: 2010-03-18 修回日期: 2010-06-01)

(上接第 126 页)

联系[J]. 中国动脉硬化杂志, 1994, 2(2/3): 84-87.

- [11] Relou IA, Hackeng CM, Akkerman JW, et al. Low-density lipoprotein and its effect on human blood platelets[J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60(5): 961-971.
- [12] Siess W, Zangl KJ, Essler M, et al. Lysophosphatidic acid mediates the rapid activation of platelets and endothelial cells by mildly oxidized lowdensity lipoprotein and accumulates in human atherosclerotic lesions[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(12): 6931-6936.
- [13] 陈新军, 龚爱平, 荣良群. 脑卒中患者的溶血磷脂酸与氧

化型低密度脂蛋白测定[J]. 心脑血管病防治, 2007, 7(3): 148-150.

- [14] 赵庆霞, 李海涛, 刁增利. 冠心病患者不同类型血清氧化型低密度脂蛋白和高敏 C 反应蛋白水平的差异[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(7): 559-561.
- [15] Mills GB, Eder A, Fang X, et al. Critical role of lysophospholipids in the pathophysiology, diagnosis, and management of ovarian cancer[J]. Cancer Treat Res, 2002, 107: 259-283.

(收稿日期: 2010-02-20 修回日期: 2010-06-14)