

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.16.023

动脉粥样硬化血栓形成性脑卒中血清 Lp-PLA2 水平的研究

赵培¹,李永辉²,高伟¹,霍丽静¹,于悦卿¹,张明明¹,帖彦清^{1△}(1. 河北省人民医院检验科,石家庄 050051;2. 河北省疾病预防控制中心
职业卫生职业病防治所,石家庄 050000)

[摘要] **目的** 探讨动脉粥样硬化血栓形成性(AT)脑卒中患者血清脂蛋白相关磷脂 A2(Lp-PLA2)水平的变化,并探讨其与脑梗死体积、神经功能缺损程度和早期预后之间的关系。**方法** 选取于 2014~2015 年在河北省人民医院就诊的 AT 性脑卒中患者 104 例为研究对象(卒中组),健康体检者 100 例作为对照组,比较两者 Lp-PLA2 水平的差异;并采用 Pulicino 公式计算脑梗死体积,采用美国国立卫生研究所脑卒中量表(NIHSS)进行脑神经功能缺损程度评估,采用日常生活活动能力评定(Barthel)指数判断患者短期预后,比较不同脑卒中体积和不同脑神经损伤程度患者血清 Lp-PLA2 水平变化,以及 Lp-PLA2 水平对患者短期预后的影响。**结果** 卒中组患者血清 Lp-PLA2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且与血清 LDLC 水平呈正相关($r=0.859, P<0.05$);卒中组患者血清 Lp-PLA2 水平随脑梗死体积的增大而升高,随脑神经功能缺损程度的增加而升高,均呈正相关($r=0.531, 0.623, P<0.05$),Lp-PLA2 水平高的患者短期预后较差($P<0.05$)。**结论** AT 脑卒中患者 Lp-PLA2 水平明显增高,可作为判断病情严重程度和短期预后的血清学指标。

[关键词] 动脉粥样硬化;缺血性脑卒中;脂蛋白相关磷脂酶 A2**[中图分类号]** R446.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)16-2233-03

The research of Lp-PLA2 in patients with atherosclerosis acute ischemic stroke

Zhao Pei¹, Li Yonghui², Gao Wei¹, Huo Lijing¹, Yu Yueqing¹, Zhang Mingming¹, Tie Yangqing^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Hebei People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China;

2. Institute for Occupational Health and Occupational Disease Prevention,

CDC of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the changes of lipoprotein-associated phospholipase A2(Lp-PLA2) in patients with atherothrombosis acute ischemic stroke and the correlation of Lp-PLA2 with cerebral infarction volume, neurologic impairment and early prognosis. **Methods** A total of 104 patients with atherothrombosis acute ischemic stroke and 100 healthy people(controls) were collected. The levels of Lp-PLA2 were detected by immunoturbidimetry. The cerebral infarction volume was checked by Cranial MRI or CT. The neurological impairment degree was assessed by National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score. The early prognosis was assessed by Barthel index. The changes of serum Lp-PLA2 levels in patients with different infarct volumes and neurologic impairment were compared, the influence of early prognosis were analysed. **Results** The levels of serum Lp-PLA2 in the patients with atherothrombosis ischemic stroke were significantly higher than those in control group ($P<0.05$), and significantly correlated with the levels of serum LDLC($r=0.859, P<0.05$). The levels of serum Lp-PLA2 were significantly correlated with the increasing of cerebral infarction volume and cerebral neurological impairments($r=0.531, P<0.05; r=0.623, P<0.05$). The patients with higher level of Lp-PLA2 has poor prognosis($P<0.05$). **Conclusion** The level of Lp-PLA2 was significantly higher in patients with atherothrombosis ischemic stroke and may reflect the severity and early prognosis in patients with atherothrombosis acute ischemic stroke.

[Key words] atherosclerosis; acute ischemic stroke; lipoprotein-associated phospholipase A2

缺血性脑卒中发病率逐年上升,具有高病死率、高致残率、高复发率的特点,而动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是其重要病理基础^[1]。脂蛋白相关磷脂 A2(Lp-PLA2)主要由动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞产生(细胞型),并进入血液循环(分泌型)^[2-3]。由于分泌型 Lp-PLA2 来源于 AS 斑块且具有高度特异性、极低变异性,故测定分泌型 Lp-PLA2 可以精确定量地反映 AS 斑块的炎症反应过程^[4]。研究发现,血清 Lp-PLA2 可能直接参与了 AS 不稳定斑块的形成、发展及最终破裂的全

过程。血清 Lp-PLA2 水平或活性可作为缺血性脑卒中风险的独立预测因素^[5]。Lp-PLA2 作为一项新型的检测项目检测方法简单、无需复杂设备、可操作性强,较之于 MRI 等检测方法更加便于在基层医院开展,能否通过血清 Lp-PLA2 的检测来预测急性缺血性脑卒中病情的严重程度和短期预后还研究较少。本研究旨在探讨 Lp-PLA2 在动脉粥样硬化血栓形成性(AT)脑卒中患者血清中的变化,并探讨其与脑梗死体积、病情严重程度,以及短期预后之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于 2014~2015 年在河北省人民医院就诊的急性缺血性脑卒中患者,参照 Han 等^[6] TOAST 新的分型方法,确诊为 AT 卒中的患者(104 例)为研究对象(卒中组),年龄 40~86 岁,平均(64.3±11.2)岁,发病 48 h 内住院。排除标准:脑出血、硬膜下水肿、占位性病变、外伤引起的脑损伤;心、肝、肾功能不全及肿瘤患者;自身免疫性疾病患者;近 4 周有感染征象或用抗菌药物、外科手术史、外伤史者及孕妇。同期收集河北省体检中心 100 例体检人群作为对照组,年龄 40~85 岁,平均(63.5±10.8)岁。两组在年龄、性别、体质量指数、血压、吸烟史和糖尿病患病率等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。该研究经本医院伦理委员会批准,并获得全部研究对象的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和检测方法 患者入院 24 h 内采集空腹静脉血,室温静置 30 min,以 4 000 r/min 速度离心 5 min,取上层血清,-80 °C 冻存。采用诺尔曼 LPA2 半自动比浊仪检测血清 Lp-PLA2 水平(诺尔曼,批号 15012201),检测方法为免疫比浊法;采用日立 7600 全自动生化分析仪检测血清 TG(和光,批号 KJ345)、CHOL(和光,批号 AH830)、HDL(和光,批号 KH658)、LDL(和光,批号 KH689),检测方法分别为 CHOL(胆固醇氧化酶法)、TG(HMMPS 法)、HDL(直接测定法)、LDL(直接测定法)

1.2.2 分组说明 脑卒中并根据 Pullicino 等^[7] 公式计算,按照脑卒中体积的大小将其分为:(1)大体积组($>15\text{ cm}^3$);(2)中体积组($5\sim15\text{ cm}^3$);(3)小体积组($<5\text{ cm}^3$)。根据美国国立卫生研究所脑卒中量表(NIHSS)对缺血性脑卒中中进行神经功能缺损程度评估,分为轻度(<4 分)、中度(4~15分)及重度(15分)3组^[8]。根据日常生活活动能力评定(Barthel)指数对患者 1、7、14 d 的短期预后进行评估。此项评估由专业神经内科医生完成。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 和 Spearman 进行分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卒中组与对照组一般资料、生化指标和 LP-PLA2 水平比较 卒中组与对照组一般资料、生化指标和 LP-PLA2 水平比较,卒中组和对照组在 LDLC、Lp-PLA2 之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 卒中组血清 Lp-PLA2 水平与 NIHSS 评分之间的关系 卒中组患者根据 NIHSS 评分分为轻型组、中型组、重型组,血清 Lp-PLA2 水平轻(198.78±52.36)ng/mL、中(264.33±65.26)ng/mL、重型脑卒中(375.32±103.21)ng/mL 比较,差异有统计学意义($P<0.01$);组内两两比较,重型组 Lp-PLA2 水平高于中型组、轻型组,中型组 Lp-PLA2 水平高于轻型组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 脑卒中组血清 Lp-PLA2 水平与脑卒中体积的关系 将大、中、小梗死体积 3 组血清 Lp-PLA2 水平进行比较,发现组间均存在统计学差异($P<0.01$),大体积组血清 Lp-PLA2 水平(403.63±100.23)ng/mL 高于中(298.35±68.64)ng/mL、

小体积组(209.37±79.82)ng/mL,差异有统计学意义($P<0.05$);中体积组血清 Lp-PLA2 水平高于小体积组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 卒中组与对照组基线资料、生化指标和 LP-PLA2 水平比较

项目	卒中组($n=104$)	对照组($n=100$)	P
年龄($\bar{x}\pm s$ 岁)	64.3±11.2	63.5±10.8	0.089
性别[男]($n(\%)$)]	58(55.77)	52(52.0)	0.690
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.29±2.56	25.10±2.34	0.195
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	141.85±21.35	134.56±19.86	0.815
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	86.53±11.23	85.23±10.45	0.365
吸烟史[$n(\%)$]	46(44.23)	39(39.0)	0.538
糖尿病[$n(\%)$]	44(42.3)	41(41.0)	0.962
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.36±0.70	1.28±0.72	0.465
CHOL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.29±1.09	3.08±0.99	0.056
HDL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.55±1.38	1.47±1.20	0.236
LDL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.79±0.95	1.90±0.89	0.016
Lp-PLA2($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	332.35±121.52	123±27.43	0.001

2.4 脑卒中患者不同 LP-PLA2 水平与短期预后之间的关系 脑卒中患者按照不同 LP-PLA2 水平分为低水平组(<223 ng/mL),高水平组(≥ 223 ng/mL),发现 LP-PLA2 水平越高,Barthel 指数越低,不同风险组之间差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同 LP-PLA2 水平组 Barthel 指数比较($\bar{x}\pm s$)

入院后时间	高水平组($n=62$)	低水平组($n=42$)	F	P
1 d	38.33±7.48 [#]	72.56±9.41	4.32	0.001
7 d	50.87±6.36 [#]	72.63±8.31	1.62	0.001
14 d	55.30±8.32 [#]	80.16±9.96	3.98	0.001

[#]: $P<0.05$,与低水平组比较。

2.5 脑卒中患者 Lp-PLA2 与生化指标、病情严重程度和预后之间的相关性分析 相关性分析发现,Lp-PLA2 与 LDLC、NIHSS 评分、脑卒中体积呈正相关($P<0.05$),而与其他指标无相关性($P>0.05$),见表 3。

表 3 脑卒中组 Lp-PLA2 水平与各指标相关性分析

变量	r	P
TG	0.125	0.535
CHOL	0.452	0.632
HDL	-0.136	0.086
LDL	0.859	0.023
NIHSS 评分	0.531	0.023
脑卒中体积	0.623	0.049
Barthel 指数	0.365	0.158

3 讨论

AT 脑卒中是缺血性脑卒中病因学分型中最常见的类型。

Lp-PLA2 作为一种炎性标志物与动脉粥样硬化发生和缺血性脑卒中的发病密切相关^[9]。本研究发现,AT 脑卒中患者的血清 Lp-PLA2 和 LDLC 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而卒中组 CHOL、TG 水平均高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与两组中均有部分人群采用了降脂药物进行治疗有关。且 Lp-PLA2 与 LDLC 水平有相关性($r = 0.859, P < 0.05$),这说明 Lp-PLA2 与 LDLC 的共同作用是缺血性脑卒中发生的原因之一。研究发现在人体血循环中,Lp-PLA2 能够与含 apoB 的 LDL 结合,以复合物的形式被转运至血管内膜的易损区,随即特异性地水解内膜下氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)分子中的氧化磷脂,生成促炎物质溶血卵磷脂(lyso-PC)和氧化型游离脂肪酸(OX-FA)^[10]。这两者能够促进黏附分子和炎症因子的表达,进而促进单核细胞分化为巨噬细胞。活化的巨噬细胞吞噬氧化 LDL 而形成泡沫细胞,大量的泡沫细胞在损伤的内皮细胞局部聚集,最终导致动脉粥样硬化斑块的形成。

本项研究将脑卒中患者按照脑梗死体积分组后发现重度脑卒中患者的血清 Lp-PLA2 水平明显高于轻中度患者,血清 Lp-PLA2 水平与脑卒中体积大小具有相关性($r = 0.623, P < 0.05$);除此之外,本研究还发现 Lp-PLA2 水平升高还与患者神经功能的缺损程度相关,神经功能缺损程度越严重,患者的血清 Lp-PLA2 水平越高($r = 0.531, P < 0.05$),这与 Kara 等^[11]报道结果一致。本研究还对血清 Lp-PLA2 水平不同的患者进行了短期预后的评估,发现高水平 Lp-PLA2 组患者 Barthel 指数更低,较之于低水平 Lp-PLA2 组的患者短期预后更差,其机制可能为:Lp-PLA2 不仅可以导致 AS 斑块的形成,其介导的细胞因子还可引起斑块基质金属蛋白酶表达升高^[12],而后者可以降解纤维帽中的胶原纤维,导致纤维帽变薄,使粥样斑块变得不稳定甚至斑块破裂。不断增大的 AS 斑块可阻塞脑动脉血管引起栓塞;不稳定的 AS 斑块溃疡、破裂、脱落形成栓子,也可引起脑动脉主干及主要分支的栓塞,从而导致栓塞部位脑组织缺血、缺氧、软化和坏死,继而发生急性脑卒中。有研究表明,急性脑卒中患者血清 Lp-PLA2 水平与颈动脉内膜中层厚度及颈动脉斑块积分呈正相关^[13],并且在不稳定斑块中的表达升高^[14]。因此,笔者认为 AS 斑块的厚度越大,不稳定 AS 斑块越多,血清 Lp-PLA2 水平越高,斑块阻塞颅内血管的概率增加,阻塞较大直径血管的概率也增加,从而使梗死体积增大,相应的神经功能缺损增加,预后也越差,这与本研究结果相一致。血清 Lp-PLA2 水平作为预测 AT 脑卒中病情严重程度和短期预后的一项血清学指标,具有重要的临床价值。

参考文献

- [1] Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, et al. Carotid artery stenosis as a cause of stroke [J]. *Neuroepidemiology*, 2013, 40(1): 36-41.
- [2] Cai A, Zheng D, Qiu R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 [Lp-PLA(2)]: a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment [J]. *Dis Markers*, 2013, 34(5): 323-331.
- [3] Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, et al. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans [J]. *Circulation*, 2007, 115(21): 2715-2721.
- [4] Khuseynova N, Greven S, Ruckerl R, et al. Variability of serial lipoprotein-associated phospholipase A2 measurements in post myocardial infarction patients: results from the AIRGENE Study Center Augsburg [J]. *Clin Chem*, 2008, 54(1): 124-130.
- [5] Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A(2) in atherosclerosis - Biology, epidemiology and possible therapeutic target [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5): 923-931.
- [6] Han SW, Kim SH, Lee JY, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism [J]. *Eur Neurol*, 2007, 57(2): 96-102.
- [7] Pullicino P, Nelson RF, Kendall BE, et al. Small deep infarcts diagnosed on computed tomography [J]. *Neurology*, 1980, 30(10): 1090-1096.
- [8] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. *中国全科医学*, 2011, 43(35): 4013-4017.
- [9] Colley KJ, Wolfert RL, Cobble ME. Lipoprotein associated phospholipase A(2): role in atherosclerosis and utility as a biomarker for cardiovascular risk [J]. *EPMA J*, 2011, 2(1): 27-38.
- [10] Silva IT, Mello AP, Damasceno NR. Antioxidant and inflammatory aspects of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review [J]. *Lipids Health Dis*, 2011(10): 170.
- [11] Kara H, Akinci M, Degirmenci S, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-related phospholipase A2, and acute ischemic stroke [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10(10): 1451-1457.
- [12] Mannheim D, Herrmann J, Versari D, et al. Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques [J]. *Stroke*, 2008, 39(5): 1448-1455.
- [13] 陈瑞英, 郑清存, 安雅臣, 等. 脂蛋白相关性磷脂酶 A2、超敏 C 反应蛋白与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的关系 [J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(7): 1122-1124.
- [14] 王少纲. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与急性脑梗死的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 8(15): 3586-3588.