

急性脑梗死患者抗心磷脂抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体与 IMT 及颈动脉狭窄的相关性

屈继波¹, 王文敏²

(1. 云南省红河州第一人民医院神经内科, 云南省红河州 661100; 2. 昆明医学院第一附属医院神经内科, 云南省昆明市 650032)

[关键词] 脑梗死; 抗心磷脂抗体; 抗中性粒细胞胞浆抗体; 内膜中膜厚度; 颈动脉狭窄

[摘要] **目的** 探讨急性脑梗死患者抗心磷脂抗体(ACA)、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)对颈动脉内膜中膜厚度(IMT)和颈动脉狭窄的影响。**方法** 连续纳入首次发病的急性脑梗死(ACI)患者 250 例,采用酶联免疫吸附法定性检测患者清晨空腹血清中 ACA,间接免疫荧光法定性检测 ANCA。将所有入选患者分为 ACA 阳性组、ANCA 阳性组和阴性对照组(ACA 和 ANCA 均为阴性),并行颈动脉超声检查,比较三组的 IMT、颈动脉狭窄程度。**结果** 急性脑梗死 ACA 阳性组和 ANCA 阳性组左、右两侧 IMT 值高于阴性对照组($P < 0.001$);颅外段颈动脉狭窄率(88.68%和 85.71%比 54.71%)均高于阴性对照组($P < 0.017$)。**结论** 急性脑梗死患者 ACA、ANCA 与 IMT、颈动脉狭窄有关。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Relations Between Anti-Cardiolipin Antibodies, Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies and Intima Membrane Thickness, Carotid Artery Stenosis in Acute Cerebral Infarction Patients

QU Ji-Bo¹, and WANG Wen-Min²

(1. Department of Neurology, Honghe State First People's Hospital of Yunnan Province, Honghe, Yunnan 661100; 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming, Yunnan 650032, China)

[KEY WORDS] Cerebral Infarction; Anti-Cardiolipin Antibodies; Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies; Intima Membrane Thickness; Carotid Artery Stenosis

[ABSTRACT] **Aim** To Explore influence of anti-cardiolipin antibodies (ACA) and anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) on intima membrane thickness (IMT) and carotid artery stenosis of patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** 250 cases of the first onset ACI patients were continuously collected, enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine ACA in morning hollow serum of ACI patients, indirect immunofluorescence was used to determine ANCA. All selected patients were divided into three groups: the ACA positive group, ANCA positive group, negative control group (ACA and ANCA negative). Carotid artery was detect by ultrasonic, IMT and carotid artery stenosis degree were compared in three groups. **Results** Left and right side IMT of ACA positive group and ANCA positive group were higher than negative control group in patients with ACI ($P < 0.001$); Extracranial carotid artery stenosis rate in ACA positive group (88.68%) and ANCA positive group (85.71%) were higher than negative control group (54.71%, $P < 0.017$). **Conclusion** ACA, ANCA were related to IMT, carotid artery stenosis in ACI patients.

近年来,炎症和免疫反应在卒中生物标志物的认证、动脉粥样硬化和缺血性脑损伤中的作用显得越来越重要,各种炎症反应不仅发生于能形成斑块的血管内皮细胞,也发生于中枢神经系统神经元和活化的胶质细胞中。越来越多的研究表明,中枢神

经系统是机体的一个重要免疫器官。抗心磷脂抗体(ACA)、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)参与了中枢神经系统脑血管内皮细胞损伤及干预凝血系统,炎症启动脑血管动脉粥样硬化。因此,本研究探讨急性脑梗死患者 ACA、ANCA 与颈动脉内膜中膜厚

[收稿日期] 2011-12-18

[作者简介] 屈继波,硕士,主治医师,E-mail 为 hhqjb@126.com。通讯作者王文敏,主任医师,教授,硕士研究生导师。

度(IMT)及颈动脉狭窄的关系,为早期预防和及时治疗脑血管疾病提供重要的理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续纳入云南省红河州第一人民医院神经内科住院和门诊首次发病的急性脑梗死患者 250 例。全部病例均符合全国第四届脑血管病学术会议诊断标准,并经脑 MRI 证实。排除标准:患有肿瘤、严重消化系统疾病、呼吸系统疾病、泌尿系统疾病、肝肾功能异常、既往有脑血管疾病史、严重的全身感染或发病前 4 周出现潜在的感染体征及症状以及其他自身免疫性疾病。其中男性 130 例,女性 120 例,年龄 31~76 岁,平均 56.89 ± 11.55 岁。均为首次发病,入选时病程 24~72 h,平均 43.34 ± 15.67 h。经 ACA、ANCA 检测后,ACA 阳性 53 例(21.2%),ANCA 阳性 35 例(14.0%),ANCA 和 ACA 均为阳性者 8 例(3.2%),ACA 和 ANCA 均为阴性者 170 例(68.0%)。

1.2 临床资料收集

对每一个研究对象采用调查问卷方式(入选对象不能配合完成的,由入选对象的家属完成),由专人负责完成。调查表内容包括人口学资料、发病时间、家族史(尤其家族卒中病史)、个人史(尤其烟酒嗜好)、既往史、服用药物史。

1.3 血标本及实验室资料的收集

入选病例均在就诊或住院第 2 天清晨空腹(禁食 8 h 以上)抽取肘静脉血 5 mL,用 EDTA 抗凝,经 3000 r/min 离心 5 min,分离出血清置 5°C 冰箱备用,所有受试标本均在采血后 1 周内测定。采用间接免疫荧光法检测 ANCA,酶联免疫吸附法(ELISA)检测 ACA。同时在入院次日清晨抽取空腹肘静脉血常规检测空腹总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、空腹血糖(FBG)及尿酸(UA)。

1.4 颈动脉超声检查

入选患者均于就诊或住院后 1~3 天采用 GE-LOGIQ9 彩色多普勒超声探测仪行颈动脉检查。先从锁骨内侧面检测颈总动脉起始段,然后将探头沿其走行方向向头部移动,依次显示颈总动脉近、中、远端和分叉水平,以及其后颈内、外动脉 2~3 cm 处前后壁内、中、外三层结构。取颈动脉长轴切面,在距颈总动脉分叉处远端 1 cm 处,测量 IMT(内膜内表面至中膜外表面的厚度),判断血管管腔是

否狭窄。以北美症状性颈动脉内膜剥脱试验法(NASCET)计算狭窄率: $(B-A)/B \times 100\%$,其中 A 为最狭窄处残留管腔内径或彩色血流宽度,B 为狭窄远端正常动脉的管腔内径或彩色血流宽度。目前国际采用的颈动脉狭窄标准是 2003 年美国放射年会超声会议公布的标准:轻度狭窄为动脉内径缩小 < 50%;中度狭窄为动脉内径缩小 50%~69%;重度狭窄为动脉内径缩小 70%~99%;完全闭塞为动脉内径缩小 100%。如果一个患者颅外段颈动脉有多处血管狭窄,按狭窄程度最重的血管计算。IMT < 0.8 mm 为正常,IMT > 0.8 mm 属异常,当 IMT > 1.3 mm 认为硬化斑块形成。

1.5 头颅 MRI 检查

利用美国 GE 公司 MRI 1.5T 磁共振扫描仪,对每个入选对象在发病 24~72 h 内行头颅 MRI 检查,所有对象均行双时相 DWI 扫描,烦躁及危重患者立即送急诊治疗,能够配合的患者加扫 T1WI、T2WI 和 T2WI FLAIR 序列。由两名磁共振诊断医生阅片和测量患者颅内责任病灶最大截面的直径,取平均值。

1.6 统计学方法

全部数据录入 Excell 表,采用 SPSS11.5 软件包对数据进行统计分析。对于各计量资料进行正态性检验,服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布的多组数据经方差齐性检验后,对方差不齐者应用单因素方差分析,多组间的两两比较采用最小显著差异(LSD)*t* 检验;计数资料以百分率表示,多个样本率(或构成比)比较,采用行×列表资料 χ^2 检验,然后将多个样本率(或构成比)拆分为若干个 2×C 表进行 χ^2 检验。为减小犯 I 类错误的概率,需要调整检验水准 α , $\alpha' = \alpha/\text{比较次数}$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学资料和临床资料

三组患者性别构成、年龄、常见的脑梗死危险因素如吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、卒中家族史、血清生化指标空腹 TC、TG、HDL、LDL、FBG、血 UA 水平差异无显著性($P > 0.05$),组与组之间具有可比性(表 1)。

2.2 颈动脉内膜中膜厚度

ACA 阳性组和 ANCA 阳性组左、右侧 IMT 值均高于阴性对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 ACA 阳性组与 ANCA 阳性组两侧的 IMT 值差异均无统计学意义($P > 0.05$;表 2)。

2.3 颅外段颈动脉狭窄

三组颈动脉狭窄程度经 Chi-Square 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 28.590, P = 0.000$); 其中 ACA 阳性组与 ANCA 阳性组比较差异无统计学 ($\chi^2 = 0.679, P = 0.410 > 0.017$), ACA 阳性组 ($\chi^2 = 20.130, P = 0.000 < 0.017$) 和 ANCA 阳性组 ($\chi^2 =$

11.628, $P = 0.001 < 0.017$) 与阴性对照组比较差异均有统计学意义 (表 3)。ACA 阳性组 [88.68% (47/53)] 和 ANCA 阳性组 [85.71% (30/35)] 颅外段颈动脉狭窄率均高于阴性对照组 [54.71% (93/170), $P < 0.017$], 但 ACA 阳性组与 ANCA 阳性组之间颈动脉狭窄率差异无显著性 ($P > 0.017$)。

表 1. 三组患者人口学资料和临床资料比较

Table 1. Comparison of demographic and clinical data in three groups

分 组	ACA 阳性组 (n = 53)	ANCA 阳性组 (n = 35)	阴性对照组 (n = 170)	P 值
年龄 (岁)	55.25 ± 10.36	54.78 ± 9.54	56.37 ± 11.02	0.501
男 (例)	25 (47.17%)	17 (48.57%)	92 (54.12%)	0.617
吸烟史 (例)	19 (35.85%)	13 (37.14%)	58 (34.12%)	0.930
饮酒史 (例)	17 (32.08%)	12 (34.29%)	54 (31.76%)	0.823
高血压病史 (例)	33 (62.26%)	21 (60.00%)	105 (61.76%)	0.975
糖尿病史 (例)	12 (22.64%)	9 (25.71%)	41 (24.12%)	0.946
卒中家族史 (例)	9 (16.98%)	5 (14.29%)	23 (13.53%)	0.822
TC (mmol/L)	4.33 ± 0.97	4.22 ± 0.81	4.28 ± 0.52	0.312
TG (mmol/L)	1.79 ± 1.38	1.77 ± 1.23	1.78 ± 1.12	0.467
HDLC (mmol/L)	1.19 ± 1.09	1.26 ± 0.53	1.28 ± 0.47	0.617
LDLC (mmol/L)	2.74 ± 0.86	2.73 ± 0.85	2.75 ± 0.86	0.803
FBG (mmol/L)	6.34 ± 1.67	6.54 ± 1.90	6.43 ± 1.92	0.243
UA (μmmol/L)	327.18 ± 105.34	329.18 ± 106.45	325.49 ± 101.20	0.087

表 2. 三组患者血管内膜中膜厚度实测值 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Vascular intima membrane thickness of the three groups

分 组	n	左侧 IMT 值 (mm)	右侧 IMT 值 (mm)
ACA 阳性组	53	1.24 ± 0.13 ^a	1.27 ± 0.14 ^a
ANCA 阳性组	35	1.25 ± 0.14 ^a	1.28 ± 0.13 ^a
阴性对照组	170	1.02 ± 0.08	1.03 ± 0.09

a 为 $P < 0.001$, 与阴性对照组比较。

2.4 头颅 MRI 检查结果

2.4.1 梗死病灶数量 头颅 MRI 检查发现脑梗死病灶, 通过 DWI 确定为新鲜病灶。经 Chi-Square 检验, 三组患者梗死病灶数量差异有显著性 ($\chi^2 = 77.840, P < 0.001$), 其中 ACA 阳性组与 ANCA 阳

性组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.023, P = 0.881$), ACA 阳性组 ($\chi^2 = 60.420, P < 0.001$) 和 ANCA 阳性组 ($\chi^2 = 50.964, P < 0.001$) 与阴性对照组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.017$)。ACA 阳性组和 ANCA 阳性组脑内新鲜梗死病灶数量 ≥ 2 个的患者数明显多于阴性对照组 (表 4)。

2.4.2 责任病灶最大截面直径 三组脑梗死患者头颅 MRI 显示的责任病灶最大截面直径, 经单因素方差分析差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。对其进行两两比较, 发现 ACA 阳性组与 ANCA 阳性组最大截面直径差异无显著性 ($P = 0.380$), ACA 阳性组和 ANCA 阳性组的责任病灶最大截面直径均明显大于阴性对照组, 差异具有统计学意义 ($P = 0.000$; 表 5)。

表 3. 三组患者颈动脉狭窄程度分布 (例)

Table 3. The degree distribution of carotid artery stenosis in the three groups

分 组	n	无狭窄	轻度狭窄	中度狭窄	重度狭窄和闭塞
ACA 阳性组	53	6 (11.32%)	34 (64.15%)	11 (20.75%)	2 (3.77%)
ANCA 阳性组	35	5 (14.29%)	24 (68.57%)	5 (14.29%)	1 (2.86%)
阴性对照组	170	77 (45.29%)	70 (41.18%)	20 (11.76%)	3 (1.76%)

注: $\alpha' = 0.017$; 中度狭窄 + 重度狭窄和闭塞 = 严重狭窄。

表 4. 三组梗死病灶数量比较(例)

Table 4. Comparison of the number of infarction lesions in the three groups

分 组	n	≥2 个病灶	单病灶
ACA 阳性组	53	34 (64.15%) ^a	19 (35.85%)
ANCA 阳性组	35	23 (65.71%) ^a	12 (34.29%)
阴性对照组	170	20 (11.76%)	150 (82.24%)

a 为 $P < 0.017$, 与阴性对照组比较; $\alpha' = 0.017$ 。

表 5. 三组责任病灶最大截面直径比较($\bar{x} \pm s$, mm)

Table 5. Comparison of the maximum section diameter of the responsible lesions in three groups

分 组	n	最大截面直径
ACA 阳性组	53	22.35 ± 5.16 ^a
ANCA 阳性组	35	21.39 ± 4.63 ^a
阴性对照组	170	15.64 ± 5.22

a 为 $P < 0.01$, 与阴性对照组比较。

3 讨 论

近年国内外对脑血管疾病的免疫学研究表明, ACA 可改变凝血状态而导致血栓形成。ANCA 及其靶抗原可能与脑卒中发病有关, 其机制可能与 ANCA 介导的脑血管内皮细胞损伤和脑血管内皮损害相关。近年来研究提示, 自身免疫可能对动脉粥样硬化的发生和发展起重要作用, 用免疫学方法可以复制出类似人类动脉粥样硬化的动物模型。据此, Poston 及 Klimona 提出了脑动脉粥样硬化的免疫损伤学说。在动脉粥样硬化及高血压的患者体内也检测出了多种自身抗体。ANCA 是以中性粒细胞和单核细胞胞浆成分为靶抗原的自身抗体, C-ANCA 的靶抗原为蛋白酶 3 (PR3), P-ANCA 的主要靶抗原为髓过氧化物酶 (MPO)^[1]。抗 PR3 抗体可能参与血管炎的发病, 当中性粒细胞被细胞因子等因素致敏后 PR3 由细胞内转到细胞膜表面与 ANCA 相作用, 引起炎症反应而损伤血管内皮细胞^[24], 血管造影可显示管腔狭窄^[5]。有资料表明, ACA 阳性急性脑梗死患者血清脂蛋白 a [Lp(a)] 含量明显增高, Lp(a) 能促进动脉粥样硬化斑块和血栓的形成及发展, 参与粥样斑块的炎症反应^[6]。国外报道动脉粥样硬化斑块内皮下基质中发现有大量 Lp(a) 的聚集, 其浓度与血浆 Lp(a) 水平相关^[7]。Lp(a) 中的 ApoA 与纤维蛋白原结构高度相近, 后者与血细胞、

血管内皮细胞的纤维蛋白溶解酶原受体结合, 形成纤维蛋白溶解酶, 发挥纤维溶解作用, 高浓度的 Lp(a) 与纤维蛋白溶解酶原受体竞争结合, 使纤维蛋白溶解酶原不能被激活, 抑制纤维蛋白的溶解作用, 阻止血栓溶解, 促进血栓形成及动脉粥样硬化的发展^[8]。ANCA 阳性患者存在系统性小血管炎、血管壁损伤, 可诱发产生 ACA, 致动脉硬化形成。动脉粥样硬化是多种急性脑血管病的共同病理基础和主要原因, 颈动脉粥样硬化与脑梗死的发生密切相关^[9,10]。研究^[11]表明, 最常见的病变部位不在颈动脉颅内段而在颅外段。

本研究中, ACA 阳性组和 ANCA 阳性组颈动脉颅外段狭窄程度和狭窄率高于阴性对照组, 提示 ACA、ANCA 可以影响血管狭窄程度, 关于 ACA、ANCA 引起血管狭窄程度的研究, 尚未见文献报道。血管狭窄与 IMT 厚度和动脉粥样硬化斑块有关。有研究^[12]表明, IMT 增厚程度与脑梗死具有相关性。动脉 IMT 及硬化斑块是脑梗死独立的危险因素, 是脑梗死危险性预测的重要指标^[13,14]。颈动脉 IMT 增加是一种早期反映动脉粥样硬化的无创性指标^[15]。本研究中, ACA 阳性组和 ANCA 阳性组左、右两侧 IMT 均大于阴性对照组, 提示 ACA、ANCA 可能与 IMT 和颈动脉狭窄程度有关。

本研究发现, ACA 阳性组和 ANCA 阳性组多发病灶率均高于阴性对照组。Tohgi 等^[16]报道, 多发性脑梗死 ACA 阳性率高于单发脑梗死患者; 国内报道, 多发病灶梗死的 ACA 阳性率 (53.3%) 比单发病灶梗死的阳性率 (28.8%) 高^[17], 本研究与国内外研究结果相符。推测 ACA、ANCA 阳性患者更容易发生多发病灶性脑梗死。

本研究中 ACA 阳性脑梗死和 ANCA 阳性脑梗死患者梗死病灶最大截面直径均大于阴性对照组, 提示 ACA 和 ANCA 阳性患者责任病灶更大, 这与文献报道相符。但是, 本研究 ACA 阳性组和 ANCA 阳性组血脂水平与阴性对照组比较差异无统计学意义, 考虑是否与本地饮食差异有关。总之, 对梗死病灶数量及最大截面直径的研究发现, ACA 和 ANCA 与脑梗死严重程度有关。

随着慢性炎症机制的分子生物学机制逐步阐明, 脑动脉硬化是一个慢性炎症介导的疾病, 它对中枢神经系统的损伤不仅是复合改变引起的缺血, 可能还包括了炎症过程的启动。ACA 和 ANCA 对急性脑梗死的发生、发展产生复杂的影响。预防和治疗 ACA、ANCA 阳性对中枢神经系统动脉硬化和炎症参与的慢性中枢神经系统疾病, 具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 马春玲, 王文明. ANCA 相关性血管炎一例并文献复习[J]. 内蒙古医学杂志, 2010, 42(6): 765-766.
- [2] Tervaert JW, Heeringa P. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides; are ANCA really pathogenic[J]. Neth J Med, 2003, 61(12): 404-407.
- [3] Jennette JC, Xiao H, Falk RJ. Pathogenesis of vascular inflammation by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(5): 1 235-242.
- [4] 马宏, 王翠玲, 刘源. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关抗原诱导人胎肾内皮细胞凋亡的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2000, 4(6): 347-350.
- [5] 叶任高. 内科学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2002; 916-919.
- [6] 叶平, 解用虹, 刘德文, 等. 血脂的基础与临床[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002.
- [7] Pepin JM, Neil JA, Hoff HF. Quantification of apo(a) and apoB in human atherosclerotic lesion[J]. J Lipid Res, 1991, 32(20): 317-327.
- [8] Murata M, Saito T, Takahashi S, et al. Plasma lipoprotein (a) levels are high in patients with central retinal artery occlusion[J]. Thromb Res, 1998, 91(4): 169-175.
- [9] Rozenfeld A, Rylewicz D. Incidence of atherosclerotic lesions in internal carotid art arteries of patients with ischemic stroke[J]. Neurol Neurochir Pol, 2000, 34(5): 843-851.
- [10] 杜岩, 任艳. 颈动脉内中膜厚度与脑梗死的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2007, 4(9): 11-13.
- [11] Schwartz SW, Chmbless L, Baker WH, et al. Consistency of Doppler parameters in predicting arteriographically confirmed carotid stenosis. Asymptomatic carotid atherosclerosis study investigators[J]. Stroke, 1997, 28(2): 343-347.
- [12] Zhang M, Zhang Y, Zhang W, et al. Study of diagnostic criteria intima media thickening and effects of drugs on peripheral artery[J]. Chineses Med J, 2004, 84(15): 1 231-256.
- [13] Barber M, Wright F, Stott DJ, et al. Edictors of early neurological deterioration represents recurrent attack in acute Smallnon-lacunar stroke[J]. J Neurol Sci, 2004, 217: 151.
- [14] Nagai Y, Kitagawa K, Saksguchi M, et al. Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes[J]. Stroke, 2001, 32: 1 780.
- [15] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2004, 350(15): 1 495-504.
- [16] Tohgi H, Takahashi H, Kashiwaya M, et al. The anticardiolipin antibody in elderly stroke patients; its effects on stroke types, recurrence, and the coagulation-fibrinolysis system [J]. Acta Neurol Scand, 1994, 90(2): 86-90.
- [17] 徐旭日, 邢振华, 付玲. 抗心磷脂抗体与脑卒中关系的研究及其临床意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2002, 9(3): 142-144.

(此文编辑 许雪梅)