

# 不同类型脑白质疏松与颈动脉粥样硬化斑块稳定性和血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 的相关性

朱玉萍<sup>1</sup>, 赵晓晖<sup>1</sup>, 周媛<sup>1</sup>, 江泉<sup>2</sup>, 隋海晶<sup>3</sup>, 沈健<sup>1</sup>  
(上海市浦东新区人民医院 1. 神经内科, 2. 超声科, 3. 影像科, 上海市 201200)

[ 关键词 ] 脑白质疏松; 颈动脉粥样硬化斑块; 脂蛋白相关磷脂酶 A2  
[ 摘 要 ] **目的** 探讨不同类型脑白质疏松(LA)患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性及其与血清脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)水平的关系。**方法** 将入组的 LA 患者根据头颅 MRI 表现分为脑室周围型组、皮质下型组和混合型组。应用颈动脉彩超检测颈动脉粥样硬化斑块并分为稳定性和不稳定性斑块,计算斑块积分。采用酸水解底物显色法测定血清 Lp-PLA2 水平。**结果** 三组患者在年龄、性别、血压、血糖、低密度脂蛋白和尿酸水平方面差异无统计学意义( $P>0.05$ );皮质下型组和混合型组斑块阳性率、不稳定性斑块积分较脑室周围型组显著增高( $P<0.01$ );三组血清 Lp-PLA2 水平两两相比均有显著性差异( $P<0.05$ ),皮质下型组血清 Lp-PLA2 水平最高,脑室周围型组血清 Lp-PLA2 水平最低,皮质下型组血清 Lp-PLA2 水平与不稳定性斑块积分呈正相关( $r=0.270, P<0.05$ )。**结论** 血清 Lp-PLA2 与颈动脉粥样硬化斑块的不稳定性存在一定的相关性,并通过炎症机制导致斑块破裂,在皮质下型 LA 的发生、发展中起重要作用。  
[ 中图分类号 ] R741 [ 文献标识码 ] A

## Relationship Between Different Kinds of Leukoaraiosis, Stability of Carotid Atherosclerosis Plaque and Serum Lp-PLA2

ZHU Yu-Ping<sup>1</sup>, ZHAO Xiao-Hui<sup>1</sup>, ZHOU Yuan<sup>1</sup>, JIANG Quan<sup>2</sup>, SUI Hai-Jing<sup>3</sup>, and SHEN Jian<sup>1</sup>  
(1. Department of Neurology, 2. Department of Ultrasonography, 3. Department of Image, Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201200, China)

[ KEY WORDS ] Leukoaraiosis; Carotid Atherosclerosis Plaque; Lipoprotein-associated Phospholipase A2  
[ ABSTRACT ] **Aim** To investigate the relativity of different kinds of leukoaraiosis (LA), stability of carotid atherosclerosis plaque and serum Lp-PLA2. **Methods** All LA patients were divided into three groups according to their brain MRI: periventricular type group, subcortical type group and mixed type group. Carotid atherosclerosis plaques were detected by carotid artery ultrasonography and divided into stable palques and vulnerable plaques by their ultrasonographic images. Plaque score was calculated with crouses method. Serum Lp-PLA2 concentration was detected by acid hydrolysis of the substrate color method. **Results** Among the three groups, there were no statistically significant differences in the items including age, gender, blood pressure, glucose, low density lipoprotein and uric acid. The positive rates of carotid atherosclerosis plaque of subcortical type group and mixed type group were both absolutely higher than those of periventricular type group ( $P<0.01$ ). There were marked difference of serum Lp-PLA2 concentration between each group ( $P<0.05$ ). Serum Lp-PLA2 concentration of subcortical type group was the highest and serum Lp-PLA2 concentration of periventricular type group was the lowest. Serum Lp-PLA2 concentration of subcortical type group was postively corelated to the scores of their vulnerable plaque ( $r=0.270, P<0.05$ ). **Conclusions** Serum Lp-PLA2 may be related to instability of carotid atherosclerosis plaque and can cause plaque rupture through imflammatory mechanisms, which plays an importment role in the process of occurence and development of LA of subcortical type group.

[ 收稿日期 ] 2014-02-20  
[ 基金项目 ] 上海市卫生局基金项目(2007124);上海市浦东新区科技发展基金创新资金(PKJ2007-Y17)  
[ 作者简介 ] 朱玉萍, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管疾病。赵晓晖, 主任医师, 研究方向为脑血管疾病和抑郁症, E-mail 为 zhaoxh99990@sina.com。周媛, 博士, 主治医师, 研究方向为脑血管疾病。

脑白质疏松症 (leukoaraiosis, LA) 是由多种原因引起的脑白质异常改变的一组疾病,与脑卒中、痴呆、认知功能障碍、抑郁等均有相关。按影像学部位不同,LA 可分为脑室周围型、皮质下型和混合型。关于不同类型 LA 的危险因素及发病机制,目前尚缺乏深入探讨,有学者提出,在以上三种类型中,皮质下型 LA 与颈动脉粥样硬化斑块的稳定性相关<sup>[1]</sup>。近来也有研究表明,颈动脉粥样硬化斑块稳定性与血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 水平直接相关, Lp-PLA2 广泛分布于不稳定性动脉粥样硬化斑块中,参与了颈动脉粥样硬化斑块的形成及稳定,联合 Lp-PLA2 检测和颈动脉超声检查可以预警脑血管疾病的发生<sup>[2,3]</sup>。但 Lp-PLA2 在不同类型 LA 患者之间的差异及其在颈动脉粥样硬化斑块不稳定性中的作用却鲜有报道。本研究旨在探讨 LA 不同类型、颈动脉粥样硬化斑块的稳定性及其与 Lp-PLA2 三者的相关性,为临床有针对性干预提供一定依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择我院 2007 年 12 月~2009 年 1 月住院患者 208 例,入院 3 日内均经头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查确诊为 LA。其中男 123 例,年龄 61~87 岁,平均 67.8±6.8 岁;女 85 例,年龄 64~88 岁,平均 69.1±8.1 岁。按入院时头颅 MRI 表现分为三组:脑室周围型组、皮质下型组、混合型组。脑室周围型组 68 例,其中男 41 例,年龄 64~87 岁,平均 69.8±7.8 岁;女 27 例,年龄 64~87 岁,平均 68.1±8.3 岁。皮质下型组 66 例,其中男 35 例,年龄 61~86 岁,平均 70.3±6.5 岁;女 31 例,年龄 65~88 岁,平均 71.1±7.1 岁。混合型组 74 例,其中男 47 例,年龄 62~87 岁,平均 69.8±7.8 岁;女 27 例,年龄 65~88 岁,平均 69.8±8.1 岁。

表 1. 三组患者基线临床资料

Table 1. Clinical base characteristics of the three groups

| 项 目          | 脑室周围型组 (n = 68) | 皮质下型组 (n = 66) | 混合型组 (n = 74) | P 值   |
|--------------|-----------------|----------------|---------------|-------|
| 男/女 (例)      | 41/27           | 35/31          | 47/27         | >0.05 |
| 年龄 (岁)       | 68.4 ± 8.5      | 70.9 ± 6.8     | 69.6 ± 8.2    | >0.05 |
| 高血压病史 (例)    | 54 (79.41%)     | 51 (77.27%)    | 54 (72.97%)   | >0.05 |
| 血糖 (mmol/L)  | 6.92 ± 1.41     | 6.68 ± 1.34    | 6.88 ± 1.54   | >0.05 |
| LDL (mmol/L) | 5.85 ± 0.98     | 6.04 ± 0.92    | 5.34 ± 0.85   | >0.05 |
| 尿酸 (mmol/L)  | 0.43 ± 0.32     | 0.39 ± 0.40    | 0.40 ± 0.30   | >0.05 |

1.2 头颅 MRI 检测

全部病例均行头颅 MRI (GE 公司, 1.5T 双梯度磁共振) 平扫,依据郭洪志<sup>[4]</sup>对 LA 的诊断标准及排除标准明确诊断。按入院时头颅 MRI 白质疏松表现分组。

1.3 颈动脉超声检测

采用 Logq500 型彩色多普勒超声仪, 5~10 MHz 线阵式探头。受检者取卧位,低枕,头略向后仰,偏向检查的对侧。取样部位:颈总动脉离分叉 1 cm 及 2 cm 处、分叉部、颈内动脉离分叉处 1 cm 或更远。颈动脉粥样硬化斑块定义为颈动脉系统的任意一个血管节段存在突入管腔的回声结构,表面不光滑或内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT) ≥ 0.13 cm。运用斑块积分法 (即将两侧各孤立的粥样硬化斑块的最大厚度相加) 得到该患者的斑块总积分。根据超声声像特点,将颈动脉粥样硬化斑块分为稳定性斑块、不稳定性斑块,计算稳定性和不稳定性斑块的平均积分。

1.4 血清 Lp-PLA2 水平检测

所有入组病例均于入院第 2 天清晨空腹抽取外周静脉血 2 mL,分离血清后 -80℃ 保存。采用酸水解底物显色法测定 Lp-PLA2,试剂盒由 Cayman USA 公司提供,批号为 0404741。

1.5 统计学方法

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,各组间均数比较采用单因素方差分析 (方差齐时用 LSD 法、方差不齐时采用 Tamhane's 法);两组计量资料的相关性采用 Pearson 线性相关分析法。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线临床资料比较

三组患者在年龄、性别、血压、血糖、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 和血尿酸水平方面差异无统计学意义,具有可比性 (表 1)。

2.2 颈动脉粥样硬化斑块积分比较

皮质下型组和混合型组斑块积分较脑室周围型组明显增加( $P < 0.01$ ),皮质下型组和混合型间斑块积分差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表2)。

表 2. 三组 LA 患者颈动脉粥样硬化斑块积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. Comparison of carotid atherosclerosis plaque of LA patients in the three groups( $\bar{x} \pm s$ )

| 分 组                | 斑块(例) | 稳定性斑块积分              | 不稳定性斑块积分             |
|--------------------|-------|----------------------|----------------------|
| 脑室周围型组( $n = 68$ ) | 37    | $1.28 \pm 1.49$      | $1.84 \pm 1.98$      |
| 皮质下型组( $n = 66$ )  | 50    | $2.33 \pm 2.25^a$    | $5.38 \pm 4.55^a$    |
| 混合型组( $n = 74$ )   | 54    | $2.40 \pm 2.01^{ab}$ | $5.41 \pm 4.24^{ab}$ |

a 为  $P < 0.01$ ,与脑室周围型组比较;b 为  $P < 0.01$ ,与皮质下型组比较。

表 3. 三组 LA 患者血清 Lp-PLA2 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. Comparison of serum Lp-PLA2 concentration of LA patients in the three groups( $\bar{x} \pm s$ )

| 分 组                | 血清 Lp-PLA2( $\mu\text{g/L}$ ) |
|--------------------|-------------------------------|
| 脑室周围型组( $n = 68$ ) | $10.90 \pm 1.73$              |
| 皮质下型组( $n = 66$ )  | $18.91 \pm 1.45^a$            |
| 混合型组( $n = 74$ )   | $18.30 \pm 1.65^{ab}$         |

a 为  $P < 0.001$ ,与脑室周围型组比较;b 为  $P < 0.05$ ,与皮质下型组比较。

2.3 三组 LA 患者血清 Lp-PLA2 水平比较

三组 LA 患者血清 Lp-PLA2 水平两两比较均有显著性差异( $P < 0.05$ ),皮质下型组血清 Lp-PLA2 水平最高,脑室周围型组血清 Lp-PLA2 水平最低(表3)。

2.4 颈动脉斑块积分与血清 Lp-PLA2 水平的相关性分析

三组患者血清 Lp-PLA2 与稳定性斑块积分无相关性( $P > 0.05$ ),脑室周围型组和混合型组患者血清 Lp-PLA2 与不稳定性斑块积分之间无相关性( $P > 0.05$ ),皮质下型组患者血清 Lp-PLA2 与不稳定性斑块积分呈正相关( $r = 0.270$ ,  $P < 0.05$ ;表4)。

表 4. 三组颈动脉斑块积分与血清 Lp-PLA2 水平的相关性分析

Table 4. Correlation analysis between carotid artery plaque scores and serum Lp-PLA2 concentration in the three groups

| 分 组                | Lp-PLA2 与稳定性斑块 |       | Lp-PLA2 与不稳定性斑块 |       |
|--------------------|----------------|-------|-----------------|-------|
|                    | $r$            | $P$   | $r$             | $P$   |
| 脑室周围型组( $n = 68$ ) | -0.031         | 0.804 | -0.131          | 0.287 |
| 皮质下型组( $n = 66$ )  | -0.097         | 0.530 | 0.270           | 0.028 |
| 混合型组( $n = 74$ )   | -0.079         | 0.504 | 0.052           | 0.657 |

3 讨 论

LA 是加拿大神经学家 Hachinski 等<sup>[5]</sup>于 1987 年首先提出的一个影像学诊断术语,用于描述脑室周围及半卵圆中心区脑白质的弥漫性斑点状或斑片状改变。郭洪志<sup>[4]</sup>根据脑室周围低密度范围、相应融合程度与脑白质容积之比,将 LA 分为脑室周围型、皮层下型和混合型。Miki 等<sup>[6]</sup>认为 LA 的病理改变主要为白质弥漫性或局限性脱髓鞘和组织疏松并水肿,反应性胶质细胞增殖。Jiménez 等<sup>[7]</sup>认为,皮质下白质穿支动脉内膜增厚、脂质沉着、小血管玻璃样变或淀粉样变而造成脑低灌注是 LA 的主要病理机制。Saba 等<sup>[8]</sup>研究显示 LA 的严重程度和颈动脉狭窄程度有显著相关性;其进一步研究显示

脑白质病变的总量与颈动脉粥样硬化斑块积分量密切相关,另外指出斑块中的脂质含量是脑白质病变的危险因素<sup>[9]</sup>。Altaf 等<sup>[10]</sup>研究显示颈动脉不稳定性斑块和 LA 病变范围大小呈密切相关,这一发现提示了血栓栓塞性的斑块活动可能参与了 LA 的发生、发展,但具体的影响部位、血管及其发生机制有待进一步明确。

从解剖学角度来看,邻近大脑皮质的白质即所谓的 U 纤维,同时由长穿支动脉和跨越白质、相邻皮质的短穿支动脉供血,从而使 U 纤维不易受损;而脑室周围白质的血供来源于脑表面的血供相互之间的吻合稀疏或缺如,从理论上分析更易受脑低灌注、动脉硬化等因素影响。从病理生理角度看,动脉硬化、颈动脉斑块形成、颈动脉狭窄等可直接

使脑白质局部血流量下降,继而诱导白质血供透明样变性、迂曲和延伸,共同加重白质区血流动力学障碍,使白质广泛脱髓鞘、组织疏松、水肿并产生反应性胶质细胞增殖,脑室周围白质易损性应较皮质下白质更强。但本研究结果发现,皮质下型和混合型组 LA 的颈动脉粥样硬化斑块阳性率明显高于脑室周围型 LA,这提示皮质下型和混合型 LA 与颈动脉粥样硬化斑块的相关性可能更密切。近年的 MRC 认知功能和衰老研究采用死后脑片 MRI 来确定白质疏松,并对这些区域进行组织病理学和缺氧的分子标志物研究,提示皮质下疏松的白质缺氧明显,而脑室周围标志疏松的白质缺氧改变不太显著,而与室管膜细胞脱失有关,与本研究结果相似。这是否可以理解为不同部位、不同类型的 LA 可能具有不同的危险因素,因而治疗选择也相应有所不同。

随着对血管病理生理学和内皮细胞分子生物学研究的深入以及新的成像技术的迅速发展,近年来有学者提出不稳定性斑块破裂可激发血栓形成,更易导致远端血管的微栓塞<sup>[11]</sup>。颈动脉不稳定性斑块富含脂质,在血流的冲击下易于破裂,此后由于表面粗糙和一些促凝血物质的暴露,而激活凝血瀑布效应继发形成附壁血栓,为缺血时间的发生提供了栓子形成的土壤。本研究中,皮质下型组和混合型组不稳定斑块积分较脑室周围组明显增高。提示颈动脉粥样硬化斑块的不稳定在 LA,尤其是皮质下型 LA 的发生、发展中起着更重要的作用。同时也提示对皮质下型 LA 患者在颈动脉粥样硬化斑块方面需要更加及时的检测及干预。

Lp-PLA2 是磷脂酶 A2 超家族成员,血液中 Lp-PLA2 是一种巨噬细胞源性的酶,参与血管壁中 LDL 的代谢,并引起炎症因子的释放<sup>[12]</sup>。大量的流行病学研究发现,Lp-PLA2 能使心脑血管事件、痴呆发生的风险增加<sup>[13-15]</sup>。Lp-PLA2 被认为参与动脉粥样硬化形成,因发现含有 Lp-PLA2 的动脉粥样硬化斑块易于破裂<sup>[16]</sup>。稳定性斑块中几乎无 Lp-PLA2,而不稳定性斑块的薄纤维帽和坏死核心区则存在大量 Lp-PLA2,提示其衍生出的细胞毒性化合物可能对斑块不稳定性起着促进作用<sup>[17]</sup>。血液循环中的 Lp-PLA2 通过与 LDL 和脂蛋白结合,形成血栓性或粥样硬化性脂蛋白,再与巨噬细胞形成泡沫细胞,参与动脉粥样硬化斑块形成。泡沫细胞标志着脂质透明变性,研究推测 Lp-PLA2 达到一定相关浓度能引起炎症、小血管的破坏,从而导致 LA<sup>[18,19]</sup>。

Wright 等<sup>[20]</sup>研究发现 Lp-PLA2 水平的提高会明显提高 LA 量的增加。本研究将 LA 分为 3 种不同亚型,结果发现血清 Lp-PLA2 水平在皮质下型 LA 患者中明显高于脑室周围型 LA 患者。这提示皮质下型 LA 较脑室周围型 LA 患者的颈动脉粥样硬化斑块不稳定性高,可能是 3 种 LA 中的高危亚型;间接提示了皮质下型 LA 较脑室周围型 LA 患者可能更多,更易存在颈动脉粥样硬化斑块破裂,甚至进一步引起临床缺血事件的发生。同时,也提示炎症反应可能是皮质下型 LA 发生、发展中的一个重要机制。本研究通过 Lp-PLA2 水平与稳定性和不稳定性斑块积分之间的相关性分析,显示皮质下型组 Lp-PLA2 水平与颈动脉不稳定性斑块积分呈正相关,进一步证明了 Lp-PLA2 在颈动脉粥样硬化斑块的易损性中起到更重要的作用,同时也再一次提示皮质下型 LA 是发生颈动脉粥样硬化斑块破裂、临床缺血事件的高危亚型。

综上所述,本研究显示了皮质下型 LA 与颈动脉粥样硬化斑块的不稳定性及血清 Lp-PLA2 水平存在一定的相关性;炎症反应可能是皮质下型 LA 发生、发展中的一个重要机制。本研究显示脑室周围型 LA 和混合型组 LA 血清 Lp-PLA2 与不稳定性斑块积分无相关性是否与采样部位、样本量大小有关,有待更深入的研究。

#### [参考文献]

- [1] 赵晓晖,周媛,陈娟. 不同类型脑白质疏松与颈动脉粥样硬化斑块相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2010, 18: 1-5.
- [2] Naganuma T, Takemoto Y, Shoji T, et al. Cerebral white matter hyperintensity predicts cardiovascular events in haemodialysis patients[J]. Nephrology (Carlton), 2013, 18 (10): 676-681.
- [3] 李月春,刘国荣,王宝军,等. 间歇性低氧通过上调脂蛋白相关磷脂酶 A2 和氧化型低密度脂蛋白表达促进动脉粥样硬化形成[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20 (9): 792-796.
- [4] 郭洪志. 脑白质疏松症[J]. 临床神经病学杂志, 2002, 15: 3-4.
- [5] Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis[J]. Arch Neurol, 1987, 44 (1): 21-23.
- [6] Miki Y, Sakamoto S. Age-related white matter lesions (leukoaraiosis): an update[J]. Brain Nerve, 2013, 65 (7): 789-799.
- [7] Jiménez I, Agulla J, Pouso M, et al. Cognitive impairment associated to leukoaraiosis: its pathophysiology, clinical manifestations and treatment[J]. Rev Neurol, 2008, 47



- (10): 536-544.
- [8] Saba L, Sanfilippo R, Pascalis L, et al. Carotid artery abnormalities and leukoaraiosis in elderly patients: evaluation with MDCT[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 192 (2): 63-70.
- [9] Saba L, Raz E, Grassi R, et al. Association between the volume of carotid artery plaque and its subcomponents and the volume of white matter lesions in patients selected for endarterectomy[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 201 (5): 747-752.
- [10] Altaf N, Daniels L, Morgan PS, et al. Cerebral white matter hyperintense lesions are associated with unstable carotid plaques[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006, 31 (1): 8-13.
- [11] Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2013, 44 (11): 3 071-077.
- [12] Yang M, Chu EM, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 decreases oxidized lipoprotein cellular association by human macrophages and hepatocytes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1801 (2): 176-182.
- [13] Serti J, Skori B, Lovri J, et al. Does Lp-PLA2 determination help predict atherosclerosis and cardiocerebrovascular disease[J]. *Acta Med Croatica*, 2010, 64 (4): 237-245.
- [14] Rubinstein A, Izkhakov E. Lipoprotein associated phospholipase A2[J]. *Harefuah*, 2011, 150 (2): 136-140.
- [15] Cojocaru IM, Cojocaru M, Tnsescu R, et al. Phospholipase A2 in patients with noncardioembolic ischemic stroke and severe inflammatory reaction[J]. *Rom J Intern Med*, 2009, 47 (1): 61-65.
- [16] Tavora F, Cresswell N, Li L, et al. Immunolocalisation of fibrin in coronary atherosclerosis: implications for necrotic core development [J]. *Pathology*, 2010, 42 (1): 15-22.
- [17] Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26 (11): 2 523-529.
- [18] Tsimikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 2 094-099.
- [19] Gold G, Kviri E, Herrmann FR, et al. Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia[J]. *Stroke*, 2005, 36 (6): 1 184-188.
- [20] Wright CB, Moon Y, Paik MC, et al. Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoaraiosis[J]. *Stroke*, 2009, 40 (11): 3 466-471.

(此文编辑 文玉珊)