

氧化型低密度脂蛋白、单核细胞趋化蛋白 1 与 脑梗死颈动脉粥样硬化的关系

李世英¹, 李 峥², 张晋霞¹, 贺永贵¹, 张文彦¹, 刘 斌¹, 刘 昊¹

(1. 华北理工大学附属医院神经内科, 河北省唐山市 063000; 2. 河北省玉田县医院神经内科, 河北省玉田县 064100)

[关键词] 氧化型低密度脂蛋白; 单核细胞趋化蛋白 1; 脑梗死; 颈动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 探讨血清氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)水平与脑梗死颈动脉粥样硬化(CAS)的关系。**方法** 选取 112 例急性前循环脑梗死患者为脑梗死组, 49 例健康体检者为对照组, 均行颈动脉超声检查。脑梗死组按颈动脉内膜中膜厚度(IMT)分为 IMT 正常组、IMT 增厚组及斑块组; 其中斑块组按斑块回声性质分为强回声斑块组、混合回声斑块组及低回声斑块组。比较脑梗死组与对照组、不同类型脑梗死亚组血清 ox-LDL、MCP-1 的水平。**结果** 脑梗死组血清 ox-LDL、MCP-1 水平高于对照组, 斑块组血清 ox-LDL、MCP-1 水平高于 IMT 正常组、IMT 增厚组, 低回声斑块组血清 ox-LDL、MCP-1 水平高于强回声斑块组、混合回声斑块组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 脑梗死患者血清 ox-LDL、MCP-1 水平越高, CAS 程度越重, 斑块发生率越高, 且以低回声斑块居多。

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

The Relationship Between Oxidized Low Density Lipoprotein, Monocyte Chemotactic Protein-1 and Carotid Atherosclerosis in Patients with Cerebral Infarction

LI Shi-Ying¹, LI Zheng², ZHANG Jin-Xia¹, HE Yong-Gui¹, ZHANG Wen-Yan¹, LIU Bin¹, and LIU Hao¹

(1. Department of Neurology, the Affiliated Hospital, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Neurology, Yutian County Hospital of Hebei Province, Yutian, Hebei 064100, China)

[KEY WORDS] Oxidized Low Density Lipoprotein; Monocyte Chemotactic Protein-1; Cerebral Infarction; Carotid Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum oxidized low density lipoprotein (ox-LDL), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and carotid atherosclerosis (CAS) in patients with cerebral infarction. **Methods** 112 cases of acute anterior circulation cerebral infarction were selected as the cerebral infarction group, 49 cases of healthy persons were as control group, and all of them underwent carotid artery ultrasound examination. According to the carotid intima-media thickness (IMT), cerebral infarction group was divided into IMT normal group, IMT thickening group and plaque group. According to the plaque echo characteristics, plaque group was divided into strong echo plaque group, mixed echo plaque group and low echo plaque group. Serum levels of ox-LDL and MCP-1 were compared between cerebral infarction group and control group, and among different types of cerebral infarction subgroups. **Results** The serum levels of ox-LDL and MCP-1 in the cerebral infarction group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of ox-LDL and MCP-1 in the plaque group were higher than those in the IMT normal group and the IMT thickening group ($P < 0.05$). The serum levels of ox-LDL and MCP-1 in the low echo plaque group were higher than those in the strong echo plaque group and the mixed echo plaque group ($P < 0.05$). **Conclusion** In patients with cerebral infarction, the higher the serum levels of ox-LDL and MCP-1, the higher the degree of CAS, the higher the incidence of plaque, and the majority of low echo plaque.

[收稿日期] 2016-01-21

[修回日期] 2016-03-10

[基金项目] 河北省科技厅科技计划项目(122777103); 唐山市科技局课题(12150220B-4)

[作者简介] 李世英, 硕士, 主任医师, 研究方向为脑血管病、神经免疫性疾病, E-mail 为 lishiying1970@sohu.com。李峥, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 710491601@qq.com。张晋霞, 硕士, 副主任医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 zjxncmc@sina.com。

脑梗死的主要病因是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As), 氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 导致的血管内皮细胞损伤、泡沫细胞形成及血管平滑肌细胞增殖是其主要病理改变。单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 作为一种炎症细胞趋化因子, 与 As 过程密切相关, 可趋化单核巨噬细胞在血管内皮细胞受损后的炎症部位聚集, 吞噬脂质, 形成单核细胞源泡沫细胞, 促进血管内 As 斑块的形成及发展。本研究选取急性前循环脑梗死患者为研究对象, 比较脑梗死组与对照组、脑梗死不同类型颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS) 组血清 ox-LDL、MCP-1 的水平, 探讨二者与脑梗死 CAS 的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

脑梗死组: 选择 2013 年 1 月至 2014 年 6 月于我院住院的急性前循环脑梗死患者 112 例, 诊断均符合第 4 届全国脑血管病会议制订的诊断标准^[1], 发病时间 ≤ 72 h 且症状持续时间 ≥ 24 h, 均经初次或复查头颅 CT 或磁共振成像检查显示与功能定位相对应的责任梗死灶; 其中男性 69 例, 女性 43 例, 年龄 48~78 岁, 平均 63.4±9.6 岁。选择年龄、性别与脑梗死组相匹配的健康体检者 49 例为对照组。

1.2 颈动脉超声检查

所有研究对象均行颈动脉超声检查, 检测颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)。IMT 正常: 颈总动脉或其分叉处 IMT<1.0 mm; IMT 增厚: 1.0 mm ≤ 颈总动脉或其分叉处 IMT<1.5 mm; 斑块形成: 任何一侧、任何部位颈动脉 IMT ≥ 1.5 mm^[2]。强回声斑块: 回声强度高于血管壁, 可伴有明显声影图; 混合回声斑块: 斑块回声不均匀; 低回声斑块: 斑块突出于管腔, 回声强度低于血管壁, 甚至与血液回声一致。根据超声结果将脑梗死组的 112 例分为 IMT 正常组(19 例)、IMT 增厚组(17 例) 及斑块组(76 例); 其中斑块组按斑块回声性质分为强回声斑块组(27 例)、混合回声斑块组(25 例) 及低回声斑块组(24 例)。

1.3 ox-LDL、MCP-1 检测

脑梗死组在入院当时或次日晨起采集空腹静脉血(发病 72 h 内), 对照组采集等量空腹静脉血, 3000 r/min 离心 10 min, 分离血清, -20℃ 保存待检。ox-LDL、MCP-1 的测定均采用酶联免疫双抗体夹心

法, 所有标本皆使用双孔测定, 试剂盒购自苏州卡尔文生物科技公司, 严格按照说明书操作。主要仪器为日本产 Mode l680 酶标仪。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间均数比较采用 One-way ANOVA 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑梗死组与对照组血清 ox-LDL、MCP-1 水平比较

本研究结果显示: 脑梗死组血清 ox-LDL、MCP-1 水平均明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$; 表 1)。

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

Table 1. Comparison of serum ox-LDL and MCP-1 levels in cerebral infarction group and control group ($\bar{x} \pm s$)

项 目	脑梗死组(<i>n</i> = 112)	对照组(<i>n</i> = 49)	<i>t</i>	<i>P</i>
ox-LDL(mmol/L)	48.33 ± 18.86	28.70 ± 11.25	8.425	0.000
MCP-1(ng/L)	305.21 ± 32.17	217.70 ± 23.33	19.400	0.000

2.2 脑梗死组与对照组颈动脉超声结果比较

脑梗死组 IMT 正常率(17.0%) 低于对照组(44.9%), 斑块检出率(67.8%) 高于对照组(30.6%), 两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而两组间 IMT 增厚情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。脑梗死组混合回声及低回声斑块检出率(43.7%) 明显高于对照组(4.1%), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 脑梗死组强回声斑块的检出率(24.1%) 与对照组(26.5%) 相比差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 2)。

表 2. 脑梗死组与对照组颈动脉超声结果比较(例)

Table 2. Comparison of carotid artery ultrasound results in cerebral infarction group and control group (cases)

分 组	<i>n</i>	IMT 正常	IMT 增厚	斑块		
				强回声	混合回声	低回声
脑梗死组	112	19(17.0%)	17(15.2%)	27(24.1%)	25(22.3%)	24(21.4%)
对照组	49	22(44.9%)	12(24.5%)	13(26.5%)	2(4.1%)	0(0.0%)
χ^2		14.013	2.001	0.107	8.125	12.339
<i>P</i>		0.000	0.157	0.743	0.004	0.000

2.3 IMT 正常组、IMT 增厚组及斑块组血清 ox-LDL、MCP-1 水平比较

脑梗死颈动脉斑块组血清 ox-LDL、MCP-1 水平高于 IMT 正常组、IMT 增厚组,差异有统计学意义 ($P<0.05$;表 3),而 IMT 正常组与 IMT 增厚组间比较无明显差异 ($P>0.05$)。

表 3. IMT 正常组、IMT 增厚组及斑块组血清 ox-LDL、MCP-1 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3. Comparison of serum ox-LDL and MCP-1 levels in IMT normal group, IMT thickening group and plaque group ($\bar{x}\pm s$)

分 组	n	ox-LDL (mmol/L)	MCP-1 (ng/L)
IMT 正常组	19	42. 12±12. 80	267. 17±14. 01
IMT 增厚组	17	48. 80±19. 03	287. 75±21. 55
斑块组	76	57. 33±24. 08 ^a	319. 97±25. 95 ^a
F		3. 179	47. 356
P		0. 003	0. 000

a 为 $P<0.05$,与 IMT 正常组、IMT 增厚组比较。

2.4 强回声斑块组、混合回声斑块组及低回声斑块组血清 ox-LDL、MCP-1 水平比较

脑梗死颈动脉强回声斑块组、混合回声斑块组及低回声斑块组血清 ox-LDL 水平依次升高,混合回声斑块组、低回声斑块组与强回声斑块组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$;表 4),混合回声斑块组与低回声斑块组比较无统计学差异 ($P>0.05$)。3 组间血清 MCP-1 水平也依次升高,组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$;表 4)。

表 4. 强回声斑块组、混合回声斑块组及低回声斑块组血清 ox-LDL、MCP-1 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4. Comparison of serum ox-LDL and MCP-1 levels in strong echo plaque group, mixed echo plaque group and low echo plaque group ($\bar{x}\pm s$)

分 组	n	ox-LDL (mmol/L)	MCP-1 (ng/L)
强回声斑块组	27	39. 39±10. 99	299. 51±21. 06
混合回声斑块组	25	51. 50±20. 53 ^a	315. 70±12. 73 ^a
低回声斑块组	24	55. 39±20. 68 ^a	343. 12±21. 71 ^{ab}
F		10. 288	23. 183
P		0. 000	0. 000

a 为 $P<0.05$,与强回声斑块组比较;b 为 $P<0.05$,与混合回声斑块组比较。

3 讨 论

缺血性脑血管病是多因素共同作用的一个综合体,其中 As 是最常见的原因之一,也是缺血性脑血管病最重要的病理学基础。目前研究认为,As 是一个复杂的病理过程,是血管内皮细胞受损后,由细胞介导的多种因素共同参与的慢性炎症反应。内皮功能受损是 As 的最早期改变,由于血管内皮细胞的损伤或功能失调,导致血管活性物质分泌与释放紊乱,造成血管内皮细胞抗血栓能力降低,并表达大量的细胞黏附因子,促进血管内炎症反应的发生,导致粥样斑块与血栓形成。因此血管内皮功能评价已经作为一种重要的诊断和研究方法而应用于临床^[3]。ox-LDL 成为 As 发生、发展的危险因子已是不争的事实,它所诱导的毒性反应贯穿于 As 发生直至血栓事件形成的整个过程^[4]。已有研究证明 ox-LDL 可以激活血小板^[5],还通过刺激多种细胞包括内皮细胞、血管平滑肌细胞、白细胞和血小板等产生氧自由基从而加速 As 的进程^[6]。MCP-1 被认为是具有趋化及活化单核巨噬细胞的重要趋化细胞因子之一,参与了动脉硬化的形成。炎症发生时,MCP-1 可趋化单核巨噬细胞在血管内皮细胞受损后的炎症部位聚集,通过单核细胞表面清道夫受体吞噬脂质,尤其是 ox-LDL,导致细胞内大量胆固醇酯积聚,形成单核细胞源泡沫细胞,大量泡沫细胞聚集即形成脂纹,促进血管内 As 斑块的形成及发展,导致心、脑血管缺血事件的发生。在本研究中,脑梗死组血清 ox-LDL、MCP-1 水平高于对照组,这与生晓娜等^[7]、郭秀凤^[8]等的报道一致,支持上述观点。

颈动脉是 As 最好发的部位之一。CAS 是全身性 As 的局部表现,它与脑血管病显著相关^[9]。约 68% 的缺血性脑血管疾病伴有 CAS^[10]。CAS 斑块的大小、斑块表面形态、斑块的组织学性质及颈动脉狭窄程度均与脑梗死密切相关。低回声及混合回声斑块内含有大量脂类物质,为不稳定斑块;强回声斑块内多为钙化灶形成,为稳定斑块。在本研究中,脑梗死组 CAS 程度明显重于对照组,斑块检出率高(检出率分别为 67.8%、30.6%),尤以混合回声及低回声斑块为明显(检出率分别为 43.7%、4.1%)。而且在脑梗死组随着 As 程度的加重和斑块不稳定性的增加,血清 ox-LDL、MCP-1 水平均逐渐上升,在斑块组,尤其是混合回声斑块组与低回声斑块组,ox-LDL、MCP-1 水平升高更明显。说明

ox-LDL、MCP-1 不但参与了 As 的形成,且与斑块的稳定性有直接关系。研究发现,ox-LDL 可以通过清道夫受体被巨噬细胞大量吞噬,增加斑块粥样脂质含量,降低斑块稳定性^[11];ox-LDL 中胆固醇的产物与血管平滑肌细胞凋亡密切相关^[12],内膜平滑肌细胞凋亡可导致斑块的胶原和平滑肌细胞减少及纤维帽变薄,使斑块不稳定;ox-LDL 可以促进基质金属蛋白酶的表达,后者属于锌指蛋白超家族成员,通过介导斑块细胞外基质中蛋白成分及靶细胞基膜的降解而加速斑块破裂^[13]。有关 MCP-1 与 As 斑块稳定性的研究发现,MCP-1 等趋化因子可使单核巨噬细胞、T 淋巴细胞由斑块肩区侵入粥样斑块内,位于变薄或破裂的纤维帽下,它们刺激斑块内血管新生,CD40-CD40L 通路参与斑块内炎症反应,促使炎症细胞合成、分泌基质金属蛋白酶,降解纤维帽中的结构性基质,促使斑块破裂和血管壁损伤,影响粥样斑块稳定性。因此血清 MCP-1 水平可以间接反映 As 的稳定性及严重性。

综上所述,本研究结果提示:血清 ox-LDL、MCP-1 水平可间接反映脑梗死患者 CAS 的程度和斑块稳定性,血清 ox-LDL、MCP-1 水平越高,CAS 程度越重,斑块发生率越高且越不稳定,这对于缺血性脑血管病的诊治及预后评估具有重要参考意义。但本文结论仍需大样本深入研究证实,且需要在整个病程中动态观察上述指标的演变。

[参考文献]

- [1] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [2] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus [J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 18(4): 346-349.
- [3] Wang L, Qiu XM, Hao Q, et al. Anti-inflammatory effects of a Chinese herbal medicine in atherosclerosis via estrogen receptor β mediating nitric oxide production and NF- κ B suppression in endothelial cells[J]. Cell Death Dis, 2013, 4(3): e551.
- [4] Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, et al. Oxidized low-

density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy [J]. Am J Med Sci, 2011, 342(2): 135-142.

- [5] Marwali MR, Hu CP, Mohandas B, et al. Modulation of ADP induced platelet activation by aspirin and pravastatin: role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor, nitric oxide, oxidative stress, and inside-out integrin signaling[J]. Pharmacol Exp Ther, 2007, 322(3): 1 324-332.
- [6] Roy Chowdhury SK, Sangle GV, Xie X, et al. Effects of extensively oxidized low-density lipoprotein on mitochondrial function and reactive oxygen species in porcine aortic endothelial cells [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298(1): 89-98.
- [7] 生晓娜, 杨 扬, 张晓炜, 等. 急性缺血性脑血管病患者血清 ox-LDL 及 PAPP-A 水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(5): 402-405.
- [8] 郭秀凤, 李运刚, 李化勇, 等. 急性脑梗死患者血浆单核细胞趋化蛋白-1 和组织因子的变化[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2008, 10(10): 790.
- [9] Kitagawa K, Hougaku H, Yamagami H, et al. Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high risk patients: results of the Osaka Follow-up study for carotid atherosclerosis (Osaka-study) [J]. Cerebrovasc Dis, 2007, 24: 35-42.
- [10] 王 虹, 赵永爱, 濮孟久. 彩超检测颈动脉粥样硬化与脑梗死的相关性[J]. 广西医学, 2007, 29(11): 1 703-704.
- [11] Boyle JJ. Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2005, 3(1): 63-68.
- [12] Lizard G, Lemaire S, Monier S, et al. Induction of apoptosis and of interleukin-1 beta secretion by 7 beta-hydroxy-cholesterol and 7-keto cholesterol: partial inhibition by Bcl-2 overexpression[J]. FEBS Lett, 1997, 419(2-3): 276-280.
- [13] Hagemann C, Anacker J, Ernestus RI, et al. A complete compilation of matrix metalloproteinase expression in human malignant gliomas[J]. World J Clin Oncol, 2012, 3(5): 67-79.

(此文编辑 曾学清)