

基于 Lp-PLA2 水平分析急性脑梗死与颈动脉粥样硬化斑块的关系

刘廷磊¹, 王允明¹, 杨红旗²

(1.宁波市第四医院神经内科, 浙江省宁波市 315700; 2.河南省人民医院神经内科, 河南省郑州市 450003)

[关键词] 急性脑梗死; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 高密度脂蛋白; 颈动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 探讨急性脑梗死患者脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平的变化特点及其与颈动脉粥样硬化斑块的关系。**方法** 选取 2013 年 6 月至 2014 年 10 月来我院就诊确诊的 82 例急性脑梗死患者作为脑梗死组,并选取同期我院体检者 82 例作为对照组,彩色多普勒超声检测颈总动脉粥样硬化斑块,ELISA 检测血清 Lp-PLA2 水平,Spearman 相关分析急性脑梗死患者血清 Lp-PLA2 水平变化特点及其与梗死面积、颈动脉粥样硬化斑块 Crouse 积分之间的关系。**结果** 脑梗死组 Lp-PLA2、hs-CRP、TG、TC 及 LDLC 的水平显著高于对照组,HDLC 水平显著低于对照组($P<0.05$);颈动脉粥样硬化斑块 I 级、II 级和 III 级三组间 Crouse 积分、Lp-PLA2 水平比较具有显著性差异,且随分级增加 Lp-PLA2 水平升高($P<0.05$);急性脑梗死患者 Lp-PLA2 水平随神经功能损伤程度增加而升高,Lp-PLA2 水平与 Crouse 积分、梗死面积呈正相关($r=0.823$ 和 $r=0.879$, $P<0.05$)。**结论** Lp-PLA2 水平与动脉粥样硬化性脑梗死有关,可反映患者颈动脉粥样硬化斑块及脑梗死面积情况,可作为脑梗死预测指标。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

The relationship between Lp-PLA2 levels and carotid atherosclerotic plaque in patients with acute cerebral infarction

LIU Ting-Lei¹, WANG Yun-Ming¹, YANG Hong-Qi²

(1.Department of Neurology, the Fourth Hospital of Ningbo City, Ningbo, Zhejiang 315700, China; 2.Department of Neurology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China)

[KEY WORDS] Acute cerebral infarction; Lipoprotein-associated phospholipase A2; High density lipoprotein; Carotid atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) levels and carotid atherosclerotic plaque in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 82 ACI patients from June 2013 to October 2014 in our hospital were selected as cerebral infarction group, and a total of 82 healthy people were selected as control group. The total carotid atherosclerotic plaque score were tested by color Doppler ultrasound. The serum Lp-PLA2 levels were detected by ELISA. The relationship between serum Lp-PLA2 levels and acute cerebral infarction size, carotid atherosclerotic plaque Crouse score in patients were analyzed by Spearman correlation.

Results The Lp-PLA2, hs-CRP, TG, TC and LDLC levels in infarction patients were significantly higher than those in control group, HDLC levels were significantly lower than that in control group ($P<0.05$). Crouse score, Lp-PLA2 levels had significant differences among the three groups of carotid atherosclerotic plaque block grade I, II, III. Lp-PLA2 levels increased with the grade and the degree of injury ($P<0.05$). Lp-PLA2 levels was positively correlated to Crouse score, infarct size ($r=0.823$ and $r=0.879$, all $P<0.05$). **Conclusion** It shows that Lp-PLA2 levels and atherosclerotic cerebral infarction are closely related, Lp-PLA2 levels may reflect carotid atherosclerotic plaque and infarct size, which can be used as predictors of cerebral infarction.

脑梗死与颈动脉粥样硬化斑块密切相关,颈动脉粥样硬化斑块破裂、血栓形成是导致脑梗死的重

要危险因素^[1-2]。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)为炎性标志物,与动脉粥样硬化斑块形成、破裂及

[收稿日期] 2016-05-21

[修回日期] 2017-07-06

[作者简介] 刘廷磊,硕士,主任医师,主要从事脑血管病、神经内科重症疾病的研究,E-mail 为 lxyt20008@163.com。

血栓形成有关^[3-4], Lp-PLA2 目前被认为是心血管事件的独立危险因素, 因此探讨该因素与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的关系有助于深入理解 Lp-PLA2 在心血管事件中的作用。本研究通过检测脑梗死患者不同神经损伤程度、不同梗死面积、不同斑块分级患者 Lp-PLA2 水平, 探讨急性脑梗死患者 Lp-PLA2 水平变化特点及与颈动脉粥样硬化斑块之间的关系。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2013 年 6 月至 2014 年 10 月来我院就诊确诊的急性脑梗死患者 82 例, 所有患者均为首次发作, 发作 72 h 内入院, 且均经影像学检查确诊为脑梗死。82 例患者为脑梗死组, 其中男 50 例, 女 32 例, 年龄 56.3±8.6 岁, 同时根据美国国立卫生院神经功能缺损评分标准分为 3 个亚组: 重度神经损伤组(>30 分) 20 例, 中度神经损伤组(16~30 分) 25 例, 轻度神经损伤组(<15 分) 37 例。依据患者发病 72 h 头部 CT 计算梗死面积(Pullicino 公式), 分为大面积梗死组 18 例, 梗死面积>10 cm³; 中面积梗死组 36 例, 梗死面积介于 5~10 cm³; 小面积梗死组 28 例, 梗死面积<5 cm³。并选取同期我院体检者 82 例作为对照组, 既往无脑血管疾病史, 头颅 MRI 无脑梗死, 彩超无颈动脉斑块, 其中男 46 例, 女 36 例, 年龄 54.8±7.9 岁。详细记录受试者一般资料, 询问是否有嗜酒史、嗜烟史, 记录持续时间与数量, 吸烟状态采用吸烟指数=每天吸烟支数×吸烟年数, 受试者吸烟支数均为 200~400 支/年。两组在性别、年龄等一般资料方面比较无显著性差异($P>0.05$), 具有可比性(表 1)。

表 1. 两组受试者一般情况比较($n=82$)

Table 1. Comparison of general data of the subjects in the two groups

项 目	脑梗死组	对照组	P 值
年龄(岁)	56.3±8.6	54.8±7.9	>0.05
男性/女性(例)	50/32	46/36	>0.05
糖尿病(例)	39	37	>0.05
高血压(例)	35	32	>0.05
吸烟(例)	24	21	>0.05
饮酒(例)	18	15	>0.05
体质指数(kg/m ²)	25.12±2.11	24.86±2.34	>0.05

1.2 排除标准

发病前服用硬性 Lp-PLA2 药物者; 近期感染、发热者; 甲状腺、胰腺疾病者; 心血管疾病者; 恶性肿瘤者; 严重肝肾功能不全者等。

1.3 血 Lp-PLA2、hs-CRP、LDLC、HDLc、TG、TC 指标检测

所有受试者均于发作 72 h 清晨空腹采集静脉血 10 mL, 离心, 取血清采用 ELISA 检测 Lp-PLA2 水平, 严格按照说明书要求进行操作, Lp-PLA2 试剂盒由美国 ADL 公司生产(产品货号 5106-PL-010); 同时采用日立 7600-110 全自动生化分析仪检测 hs-CRP、LDLC、HDLc、TG 及 TC 水平。

1.4 颈动脉粥样硬化斑块 Crouse 积分评定方法^[5]

患者入院时采用 Philips IU-22 彩色多普勒超声仪检测同侧颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉、颈动脉分叉等部位各个斑块的最大厚度且相加为该侧斑块总积分, 双侧颈动脉硬化斑块之和为该例患者斑块总积分, 并按斑块的大小和厚度分为 0 级: 无斑块; I 级: 一个小斑块, 占管腔<30%; II 级: 中度斑块占管腔 30%~50%, 或多个小斑块; III 级: 一个大斑块>50%, 或多个斑块(至少一个中度斑块)。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 率的比较采用 χ^2 或校正 χ^2 检验, 符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用单因素方差分析及 t 检验; 采用 Spearman 相关分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组受试者各项血生物化学指标比较

脑梗死组患者 Lp-PLA2、hs-CRP、TG、TC 及 LDLc 水平显著高于对照组, HDLc 水平显著低于对照组, 均具有统计学差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$; 表 2)。

表 2. 两组受试者各项血生物化学指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2. Comparison of blood biochemical indexes in the two groups($\bar{x}\pm s$)

项 目	对照组 ($n=82$)	脑梗死组 ($n=82$)	P 值
Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)	138.13±60.96	269.67±128.31 ^b	0.013
hs-CRP(ng/L)	6.52±2.24	18.24±6.88 ^b	0.014
TG(mmol/L)	1.07±0.25	1.54±0.43 ^b	0.034
TC(mmol/L)	4.22±0.95	4.91±0.52 ^a	0.041
LDLC(mmol/L)	2.87±0.47	3.19±0.51 ^b	0.024
HDLc(mmol/L)	1.76±0.36	1.27±0.64 ^b	0.032

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与对照组比较。

2.2 急性脑梗死患者不同斑块分级 Crouse 积分和 Lp-PLA2 水平比较

急性脑梗死患者斑块 I 级、II 级和 III 级三组间 Crouse 积分、Lp-PLA2 水平比较差异具有显著性 ($P<0.001$;表 3)。

表 3. 急性脑梗死患者不同斑块分级 Crouse 积分和 Lp-PLA2 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3. Comparison of Crouse scores and Lp-PLA2 levels of different plaques in patients with acute cerebral infarction($\bar{x}\pm s$)

斑块分级	<i>n</i>	Crouse 积分	Lp-PLA2(μg/L)
I 级	34	3.28±0.27	201.47±22.69
II 级	26	3.92±0.14	272.13±18.15
III 级	22	4.46±0.36	370.96±24.98
<i>F</i> 值		55.413	83.069
<i>P</i> 值		0.001	0.000

2.3 急性脑梗死不同程度神经功能损伤患者 Lp-PLA2 水平比较

轻型神经损伤组、中型神经损伤组和重度神经损伤组 Lp-PLA2 水平比较差异具有显著性 ($P=0.000$;表 4)。

表 4. 急性脑梗死不同程度神经功能损伤患者 Lp-PLA2 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4. Comparison of Lp-PLA2 levels in patients with acute cerebral infarction with different degrees of neurological impairment($\bar{x}\pm s$)

分 组	<i>n</i>	Lp-PLA2(μg/L)
轻型神经损伤组	37	206.83±104.66
中型神经损伤组	25	272.15±109.31
重度神经损伤组	20	381.26±115.24
<i>F</i> 值		58.296
<i>P</i> 值		0.000

2.4 相关性分析

Lp-PLA2 水平与颈动脉粥样硬化斑块 Crouse 积分呈正相关($r=0.823$, $P<0.05$;图 1),Lp-PLA2 水平与梗死面积呈正相关($r=0.879$, $P<0.05$;图 2)。

3 讨 论

颈动脉粥样硬化为脑梗死等疾病的危险因素,在动脉粥样硬化病变过程中氧化应激及炎症反应发挥重要作用^[6-7]。研究表明,细胞间黏附因子、C 反应蛋白、纤维蛋白原等炎症标志物与动脉粥样硬化的发生发展密切相关,Lp-PLA2 可促进动脉粥样硬化与斑块不稳定性,参与斑块形成各阶段,在动

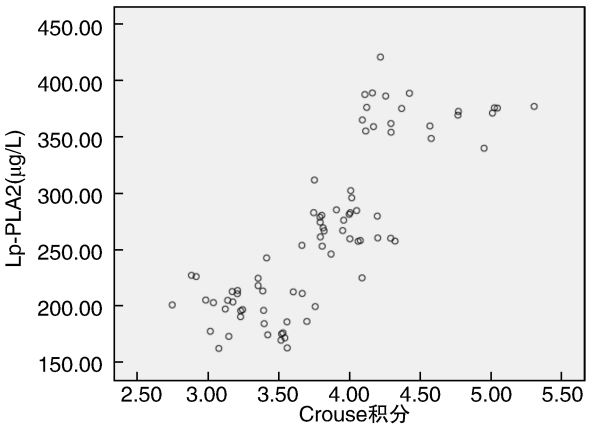


图 1. 血清 Lp-PLA2 水平与颈动脉粥样硬化斑块 Crouse 积分的相关性分析

Figure 1. Correlation analysis between serum Lp-PLA2 levels and Crouse scores of carotid atherosclerotic plaques

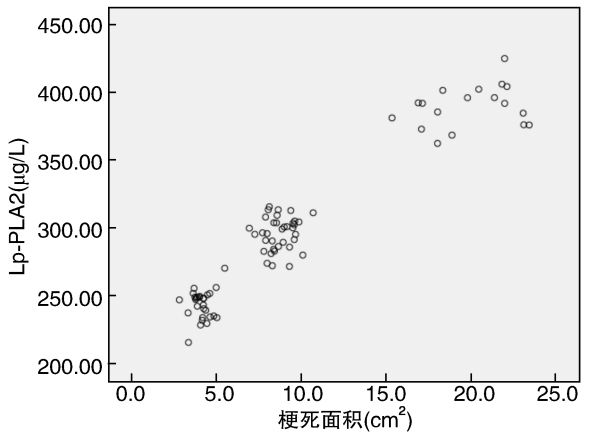


图 2. 血清 Lp-PLA2 水平与梗死面积的相关性分析

Figure 2. Correlation analysis between serum Lp-PLA2 level and infarct size

脉粥样硬化晚期 Lp-PLA2 水平显著升高^[8-9]。目前对于 Lp-PLA2 水平与急性脑梗死梗死面积及颈动脉粥样硬化斑块相关性分析研究较少,Lp-PLA2 是心血管事件危险因素,探讨其与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的关系有助于进一步了解 Lp-PLA2 在心血管事件中的作用。本文通过检测脑梗死患者不同神经损伤程度、不同梗死面积、不同斑块分级患者 Lp-PLA2 水平,探讨急性脑梗死患者 Lp-PLA2 水平变化特点及其与颈动脉粥样硬化斑块之间的关系。

有研究表明,Lp-PLA2 水平可反映动脉粥样硬化斑块不稳定性,与脂质水解相关,可促进动脉粥样硬化^[10-12]。本研究结果表明,脑梗死组患者 Lp-PLA2、hs-CRP、TG、TC 及 LDLC 水平显著高于对照组,HDLc 水平显著低于对照组,提示 Lp-PLA2、hs-

CRP 水平升高可能与脑梗死有关,与国内外研究结果相似,进一步证实颈动脉粥样硬化可能与 Lp-PLA2 水平升高相关,Lp-PLA2 水平可作为预测动脉粥样硬化性脑梗死的参考指标。颈动脉粥样硬化斑块 I 级、II 级和 III 级三组间 Crouse 积分、Lp-PLA2 水平具有显著性差异,随分级增加,Lp-PLA2 水平升高;急性脑梗死患者 Lp-PLA2 水平随神经功能损伤程度增加而升高;Lp-PLA2 水平与 Crouse 积分、梗死面积呈正相关,提示 Lp-PLA2 水平与梗死面积、颈动脉粥样硬化程度相关。生理状态 Lp-PLA2 依附 LDL 于血浆中循环,Lp-PLA2 促进动脉粥样硬化与其介导的炎症信号通路有关,相关机制为体内 LDLC 沉积于动脉壁,被氧化为 ox-LDL,ox-LDL 被 Lp-PLA2 水解生成氧化型游离脂肪酸及促炎介质溶血卵磷脂,导致促炎介质持续正调节与血液黏稠度,聚集形成动脉粥样硬化斑块,使得粥样斑块稳定性降低^[11-12];溶血卵磷脂参与巨噬细胞凋亡过程,促进斑块增大及斑块易损,Lp-PLA2 介导产生的细胞因子使得基质金属蛋白酶水平升高,斑块易损性增加^[13-15]。有研究表明,炎症反应为脑梗死预后的重要因素^[16-17],梗死面积增加,炎症水平升高,但对于 Lp-PLA2 水平与脑梗死面积的相关性研究较少。本研究结果表明,Lp-PLA2 水平与 Crouse 积分、梗死面积呈正相关,提示 Lp-PLA2 水平可作为脑梗死预后评估的预测指标,临床抑制或降低 Lp-PLA2 活性可降低动脉粥样硬化斑块,有利于动脉粥样硬化性脑梗死治疗。

综上所述,Lp-PLA2 水平与动脉粥样硬化性脑梗死有关,可反映患者颈动脉粥样硬化斑块及脑梗死面积情况,可作为脑梗死的预测指标。

[参考文献]

- [1] 蔡敏,马璟曦,罗春阳,等.阿托伐他汀对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的影响[J].重庆医学,2012,41(7):656-657.
- [2] 李强,凌芳,聂德云,等.大剂量阿托伐他汀对急性脑梗死患者血清细胞因子及动脉粥样硬化斑块的影响[J].重庆医学,2012,41(16):1598-600.
- [3] 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):1122-124.
- [4] Cai A, Li G, Chen J, et al. Increased serum level of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery diseases: a cross-sectional study of Chinese population[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15(1): 14.
- [5] Grouse JR, Harpold GH, Kahl FR, et al. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound[J]. Stroke, 1986, 17(2): 270.
- [6] 陈瑞英,郑清存,王大力,等.急性脑梗死患者脂蛋白相关性磷脂酶 A2 与梗死体积及神经功能缺损的关系[J].中国实验诊断学,2012,16(3):490-491.
- [7] Delgado P, Chacón P, Penalba A, et al. Temporal profile and prognostic value of Lp-PLA2 mass and activity in the acute stroke setting[J]. Atherosclerosis, 2012, 220(2): 532-536.
- [8] Reddy KJ, Singh M, Joey R, et al. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 on cardiovascular disease risk assessment and plaque rupture: a clinical review[J]. J Clin Lipidol, 2009, 3(2): 85-93.
- [9] 刘春燕.血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 及 C 反应蛋白与颈动脉粥样硬化斑块易损性的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(4):350-352.
- [10] Hassan M. STABILITY and SOLID-TIMI 52: Lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a biomarker or risk factor for cardiovascular diseases[J]. Glob Cardiol Sci Pract, 2015, 2015: 6.
- [11] Marsche G. Lp-PLA2, plaque inflammation and lesion development vary fundamentally between different vascular sites[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(2): e001800.
- [12] Lind L, Simon T, Johansson L, et al. Circulating levels of secretory- and lipoprotein-associated phospholipase A2 activities: relation to atherosclerotic plaques and future all-cause mortality[J]. Eur Heart J, 2012, 33(23): 2946-954.
- [13] Fenning RS, Burgert ME, Hamamdzie D, et al. Atherosclerotic plaque inflammation varies between vascular sites and correlates with response to inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(2): e001477.
- [14] 张亮,刘亚杰,贺雄军,等.CD62E+微颗粒水平与急性脑梗死患者病情严重程度、预后及血管危险因素关系[J].中华神经医学杂志,2014,13(4):388-392.
- [15] Ferri N, Corsini A. Role of secreted and lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular risk[J]. G Ital Cardiol (Rome), 2014, 15(12): 664-669.
- [16] Riba-Llena I, Penalba A, Pelegrí D, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity for the prediction of silent brain infarcts in women[J]. Atherosclerosis, 2014, 237(2): 811-815.
- [17] Polupanov AG, Lomteva IuN, Khalmatov AN, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: relation to development of ischemic stroke in patients with essential hypertension[J]. Kardiologiia, 2014, 54(6): 29-34.

(此文编辑 文玉珊)