

## 脂蛋白相关磷脂酶 A2、脂蛋白(a)与脑梗死进展及头颈部血管狭窄的相关性

陆强彬, 陆梦茹, 朱祖福, 张慧萍

(东南大学医学院附属江阴医院神经内科, 江苏省江阴市 214400)

[关键词] 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 脂蛋白(a); 脑梗死; 血管狭窄

[摘要] **目的** 探讨血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、脂蛋白(a)[Lp(a)]与大动脉粥样硬化型脑梗死急性期病情进展及头颈部血管狭窄的关系。**方法** 收集大动脉粥样硬化型脑梗死患者 117 例,其中非进展性脑梗死(NPCI) 67 例,进展性脑梗死(PCI) 50 例。依据头颈部 CT 血管造影(CTA)、磁共振血管造影(MRA)或数字减影血管造影(DSA),将患者分为中度狭窄组 48 例,重度狭窄组 40 例,闭塞组 29 例。检测 Lp-PLA2、Lp(a)水平,比较不同组间的差异,分析其与脑梗死进展及头颈部血管狭窄的相关性。**结果** PCI 组性别、年龄、高血压、冠心病、吸烟、饮酒与 NPCI 组相比无显著差异( $P>0.05$ ),PCI 组糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)水平高于 NPCI 组( $P<0.05$ ),PCI 组 Lp-PLA2、Lp(a)水平显著高于 NPCI 组( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );与中度狭窄组相比,重度狭窄组和闭塞组 Lp-PLA2、Lp(a)水平均显著增高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );与重度狭窄组比较,闭塞组 Lp-PLA2、Lp(a)水平显著增高( $P<0.05$ )。Spearman 相关分析显示,Lp-PLA2、Lp(a)与头颈部血管狭窄程度均呈正相关( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。**结论** Lp-PLA2、Lp(a)水平与大动脉粥样硬化型脑梗死进展及头颈部血管狭窄程度密切相关。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

### The correlation of lipoprotein associated phospholipase A2 and lipoprotein(a) with progress of cerebral infarction and the vascular stenosis of intracranial and external

LU Qiangbin, LU Mengru, ZHU Zufu, ZHANG Huiping

(Department of Neurology, Affiliated Jiangyin Hospital of Medical College of Southeast University, Jiangyin, Jiangsu 214400, China)

[KEY WORDS] lipoprotein associated phospholipase a2; lipoprotein(a); cerebral infarction; vascular stenosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the correlation between plasma lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), lipoprotein(a)[Lp(a)] and the progression of acute stage and vascular stenosis in patients with large atherosclerotic cerebral infarction. **Methods** 117 patients with large atherosclerotic cerebral infarction were collected, including 67 patients with non-progressive cerebral infarction (NPCI), and 50 patients with progressive cerebral infarction (PCI).

According to head and neck CT angiography (CTA), magnetic resonance angiography (MRA) or digital subtraction angiography (DSA), the patients were divided into moderate stenosis group (48 cases), severe stenosis group (40 cases) and occlusion group (29 cases). The level of Lp-PLA2 and Lp(a) were measured and the differences among different groups were compared, and the correlation with the progression of cerebral infarction and the stenosis of the vessels was analyzed.

**Results** There was no significant difference in gender, age, hypertension, coronary heart disease, smoking and drinking between PCI group and NPCI group ( $P>0.05$ ), and the levels of diabetes and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) were higher than those in NPCI group ( $P<0.05$ ). The levels of Lp-PLA2 and Lp(a) in PCI group were significantly higher than those in NPCI group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Compared with moderate stenosis group, the levels of Lp-PLA2 and Lp(a) in severe stenosis group and occlusion group were significantly increased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). And compared with the severe stenosis group, the levels of Lp-PLA2 and Lp(a) in occlusion group were significantly increased ( $P<$

[收稿日期] 2017-12-12

[修回日期] 2018-01-15

[基金项目] 江阴市科技局计划项目(KY2016-093)

[作者简介] 陆强彬,主治医师,主要研究方向为脑血管疾病,E-mail 为 lqbemail@126.com。通信作者张慧萍,主任医师,主要研究方向为头痛,E-mail 为 1048791062@qq.com。

0.05). Spearman correlation analysis showed that Lp-PLA2 and Lp(a) levels were positively correlated with the degree of vascular stenosis in the head and neck ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Lp-PLA2 and Lp(a) levels are closely related to the progression of cerebral infarction with large vascular atherosclerosis and the degree of vascular stenosis in the head and neck.

脑梗死是危害我国人民身心健康的主要疾病之一,具有高发病率、高致残率、高死亡率及高复发率的特点。既往研究表明,血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)、脂蛋白(a) [lipoprotein(a), Lp(a)] 与动脉粥样硬化及脑梗死密切相关<sup>[1-2]</sup>。本研究主要探讨 Lp-PLA2、Lp(a) 与大动脉粥样硬化型脑梗死急性期病情进展及头颈部血管狭窄的相关性,以期为临床工作提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取 2016 年 1 月 1 日至 2017 年 6 月 30 日在东南大学医学院附属江阴医院神经内科住院的大动脉粥样硬化型脑梗死患者共 117 例,其中男 71 例,女 46 例,年龄 42~80 岁,平均  $67.8 \pm 8.9$  岁。纳入标准:①卒中首次发作;②年龄 18~80 岁;③发病时间  $\leq 72$  h;④符合中华医学会第四届全国脑血管病学术会议制定的脑梗死诊断标准;⑤符合 TOSTA 分型中的大动脉粥样硬化型;⑥入院时美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS 评分)  $\leq 15$  分。排除标准:①接受过静脉、动脉溶栓或机械取栓;②合并严重的心、肝、肾、呼吸系统或血液系统等疾病;③近 4 周有重大创伤、手术、出血或出血倾向者;④ TOSTA 分型中的其它类型。分组标准:所有患者采用 NIHSS 评分评估入院时及入院 7 天时的神经功能缺损程度,以 7 天时 NIHSS 评分较入院时增加  $\geq 1$  分为病情进展,纳入进展性脑梗死 (progressive cerebral infarction, PCI) 组,共 50 例;否则纳入非进展性脑梗死 (non-progressive cerebral infarction, NPCI) 组,共 67 例。此外,依据头颈部 CT 血管造影 (CTA)、磁共振血管造影 (MRA) 或数字减影血管造影 (DSA) 结果,将患者分为中度狭窄组 48 例 (狭窄率为 50%~69%)、重度狭窄组 40 例 (狭窄率为 70%~99%)、闭塞组 29 例 (狭窄率为 100%)。本研究经过东南大学医学院附属江阴医院伦理委员会批准,所有患者及其家属均签署了知情同意书。

### 1.2 指标检测

入选患者于入院次日晨采集空腹静脉血 3 mL,

分离血清,收集上清液,采用免疫比浊法分别检测 Lp-PLA2、Lp(a) 水平,试剂为南京诺尔曼生物技术有限公司生产,操作流程按试剂盒说明书。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间均数的比较采用  $F$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,相关性分析采用 Spearman 相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PCI 组与 NPCI 组危险因素比较

PCI 组与 NPCI 组性别、年龄、高血压、冠心病、吸烟、饮酒比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),两组具有可比性。PCI 组糖尿病、LDLC 水平高于 NPCI 组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ; 表 1)。

表 1. PCI 组与 NPCI 组危险因素比较

Table 1. Comparison of risk factors between PCI group and NPCI group

项目	NPCI 组 ( $n=67$ )	PCI 组 ( $n=50$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
男性[例(%)]	39(58.2)	32(64)	0.40	0.53
年龄(岁)	$67.1 \pm 8.0$	$68.3 \pm 9.6$	0.74	0.23
高血压[例(%)]	23(34.3)	24(48)	2.23	0.14
冠心病[例(%)]	8(11.9)	10(20)	1.43	0.23
糖尿病[例(%)]	14(20.9)	19(38)	4.14	0.04
LDLC(mmol/L)	$3.28 \pm 1.08$	$3.77 \pm 1.12$	2.38	0.01
吸烟[例(%)]	25(37.3)	14(28)	1.12	0.29
饮酒[例(%)]	21(31.3)	19(38)	0.56	0.45

### 2.2 PCI 组与 NPCI 组 Lp-PLA2、Lp(a) 比较

PCI 组 Lp-PLA2、Lp(a) 水平均较 NPCI 组显著增高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ; 表 2)。

### 2.3 不同程度头颈部血管狭窄组 Lp-PLA2 和 Lp(a) 水平比较

与中度狭窄组比较,重度狭窄组和闭塞组 Lp-PLA2、Lp(a) 水平均显著增高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 与重度狭窄组比较,闭塞组 Lp-PLA2、Lp(a) 水平显

著增高( $P<0.05$ ;表3)。

#### 2.4 Lp-PLA2、Lp(a)水平与不同程度头颈部血管狭窄的相关性分析

Spearman 相关分析显示,Lp-PLA2、Lp(a)水平与头颈部血管狭窄程度均呈正相关( $r=0.32$ , $P<0.01$ ; $r=0.24$ , $P<0.05$ )。

表 2. PCI 组与 NPCI 组 Lp-PLA2、Lp(a)水平比较

Table 2. Comparison of Lp-PLA2 and Lp(a) levels between PCI group and NPCI group

指标	NPCI 组 (n=67)	PCI 组 (n=50)	t 值	P 值
Lp-PLA2( $\mu\text{g/L}$ )	279.44 $\pm$ 95.56	362.15 $\pm$ 103.36	4.47	0.00
Lp(a)(mg/L)	161.33 $\pm$ 74.81	185.62 $\pm$ 67.25	1.81	0.04

表 3. 不同程度头颈部血管狭窄组 Lp-PLA2、Lp(a)水平比较

Table 3. Comparison of Lp-PLA2 and Lp(a) levels in different degrees of vascular stenosis in head and neck

指标	中度狭窄组 (n=48)	重度狭窄组 (n=40)	闭塞组 (n=29)	F 值	P 值
Lp-PLA2( $\mu\text{g/L}$ )	299.56 $\pm$ 80.28	331.79 $\pm$ 75.66 <sup>a</sup>	365.01 $\pm$ 71.41 <sup>bc</sup>	6.34	0.014
Lp(a)(mg/L)	158.71 $\pm$ 55.36	179.45 $\pm$ 41.32 <sup>a</sup>	196.80 $\pm$ 44.03 <sup>bc</sup>	4.91	0.025

a 为  $P<0.05$ ,b 为  $P<0.01$ ,与中度狭窄组比较;c 为  $P<0.05$ ,与重度狭窄组比较。

### 3 讨论

脑梗死发生后,即使经过规范化的治疗,仍有约 1/3 的患者可出现症状进一步加重,此类患者预后往往较差,是脑梗死致残率及死亡率增高的主要因素之一。准确预测急性期脑梗死病情可能出现的变化一直是临床医生的期望,其对合理选择治疗方案,合理分配医疗资源具有重要的指导意义,且有利于减少临床医生在患者病情进展时的被动性,避免医患纠纷。

Lp-PLA2、Lp(a)水平与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关<sup>[2-3]</sup>,而头颈部血管粥样硬化及狭窄是引起大动脉粥样硬化型脑梗死的病理基础。然而,虽然目前已有多项国内外研究表明 Lp-PLA2、Lp(a)与脑梗死的发生、复发相关<sup>[4]</sup>,但多限于单项指标的研究,且二者与脑梗死急性期病情进展的相关性研究报道甚少。故本研究重点比较大动脉粥样硬化型脑梗死进展性和非进展性 Lp-PLA2、Lp(a)水平的差异,以期为脑梗死急性期病情进展提供预测指标。

已有的研究表明,炎症刺激与氧化应激在心脏、头颈部等部位血管粥样硬化的发生和发展过程中起重要作用<sup>[5-6]</sup>。Lp-PLA2 是一种新型的炎性细胞因子,其可水解氧化磷脂,生成溶血卵磷脂和氧化型游离脂肪酸,从而导致内皮细胞的稳定性下降,功能丧失,进而促进血管粥样硬化的发生。Lp(a)则是人血清中一类特殊类型的低密度脂蛋白,其可通过促进内皮细胞和平滑肌细胞的氧化修

饰及巨噬细胞对氧化型脂蛋白(a)的摄取,以及促进泡沫细胞的形成等多种机制导致血管粥样硬化。此两种因子通过不同的途径共同影响颅内血管动脉粥样硬化。研究显示,脑梗死患者血浆中 Lp-PLA2、Lp(a)含量显著增高,与头颈部血管粥样硬化斑块以及脑梗死的神经功能缺损程度相关,是判断脑梗死病情严重程度的重要指标之一<sup>[7-8]</sup>,二者均是缺血性脑卒中的独立危险因素<sup>[9-10]</sup>。

本研究结果发现,进展性脑梗死患者血清 Lp-PLA2、Lp(a)水平均明显高于非进展性患者,提示高 Lp-PLA2、Lp(a)水平与大动脉粥样硬化型脑梗死急性期进展有关。头颈部血管粥样硬化及狭窄是影响缺血性卒中复发的重要因素。研究显示,重度狭窄的患者,两年内缺血性卒中复发率高达 25%<sup>[4]</sup>。本研究发现,头颈部血管狭窄程度越严重的患者,血浆 Lp-PLA2、Lp(a)水平越高,两者均与血管狭窄程度呈正相关,提示 Lp-PLA2、Lp(a)在头颈部血管粥样硬化、血管狭窄的形成中起着重要作用,该研究结果与既往相符<sup>[5-6]</sup>。

综上所述,本研究探讨了 Lp-PLA2、Lp(a)两指标与大动脉粥样硬化型脑梗死急性期病情进展及头颈部血管狭窄的关系。结果显示,Lp-PLA2、Lp(a)对急性期病情进展的预测具有一定的意义。且 Lp-PLA2、Lp(a)含量越高,头颈部血管的狭窄程度越严重。建议可将其作为预测大动脉粥样硬化型脑梗死进展的危险因素,以指导临床治疗,降低卒中进展及复发风险。

(下转第 1290 页)

- report of a sitosterolemia kindred [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(1): 152-161.
- [31] Lamiquiz-Moneo I, Baila-Rueda L, Bea AM, et al. ABCG5/G8 gene is associated with hypercholesterolemias without mutation in candidate genes and noncholesterol sterols[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(6): 1432-1440.e4.
- [32] Mihalopoulos NL, Stipelman C, Hemond J, et al. Universal lipid screening in 9- to 11-year-olds before and after 2011 guidelines[J]. *Acad Pediatr*, 2018, 18(2): 196-199.
- [33] Sánchez-Hernández RM, Prieto-Matos P, Civeira F, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Spain [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 269: 1-5.
- [34] Makary MS, Kisanuki YY, Amin NN, et al. Teaching NeuroImages; Cerebrotendinous xanthomatosis: A rare treatable adult-onset lipid storage disease[J]. *Neurology*, 2018, 90(7): e637-e638.
- [35] Lipiński P, Lugowska A, Zakharova EY, et al. Diagnostic algorithm for cholesteryl ester storage disease: Clinical presentation in 19 Polish patients[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 67(4): 452-457.
- [36] Nomura A, Tada H, Nohara A, et al. Oral fat tolerance test for sitosterolemia and familial hypercholesterolemia: A study protocol[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(8): 741-746.
- [37] Tsubakio-Yamamoto K, Nishida M, Nakagawa-Toyama Y, et al. Current therapy for patients with sitosterolemia--effect of ezetimibe on plant sterol metabolism[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(9): 891-900.
- [38] Othman RA, Myrie SB, Mymin D, et al. Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia [J]. *J Pediatr*, 2015, 166(1): 125-131.
- [39] Wang W, Jiang L, Chen PP, et al. A case of sitosterolemia misdiagnosed as familial hypercholesterolemia: A 4-year follow-up[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(1): 236-239.
- [40] 唐朝克, 易光辉, 阮长耿, 等. ABC 转运体超家族对胆固醇吸收和血浆植物甾醇水平的调节作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2004, 31(5): 398-401.
- [41] 李志昭, 陈盼盼, 王启辉, 等. 从胆固醇代谢标志物视角分析高脂血症患者血脂异常的影响因素[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(5): 490-494.
- [42] Nguyen L, Salen G, Shefer S, et al. Unexpected failure of bile acid malabsorption to stimulate cholesterol synthesis in sitosterolemia with xanthomatosis: Comparison with lovastatin[J]. *Arteriosclerosis*, 1990, 10(2): 289-297.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 1272 页)

#### [参考文献]

- [1] 顾汉沛, 王光胜, 葛剑青, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 与脑梗死复发的相关性分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(4): 290-292.
- [2] 杨简. 脂蛋白(a)与血管粥样硬化研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(5): 472-475.
- [3] Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein (a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2003, 14(4): 361-366.
- [4] Turan TN, Makki AA, Tsappidi S, et al. Risk factors associated with severity and location of intracranial arterial stenosis[J]. *Stroke*, 2010, 41(8): 1636-1640.
- [5] 刘俊田. 动脉粥样硬化的炎症机制的研究进展[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 36(2): 141-152.
- [6] 杨丽珍, 张国刚. 氧化应激与动脉粥样硬化[J]. *医学与哲学*, 2013, 34(10): 54-56.
- [7] 龙璐, 王钟明, 陈贞, 等. 急性缺血性脑卒中患者血浆 Lp-PLA2 水平与颈动脉硬化斑块稳定性及神经功能缺损程度的关系[J]. *检验医学*, 2013, 28(10): 885-889.
- [8] Li SY, Gao Y, Ma WN, et al. The relationship between serum lipoprotein (a) levels and ischemic stroke risk: a cohort study in the Chinese population[J]. *Inflammation*, 2014, 37(3): 686-693.
- [9] Li D, Wei W, Ran X, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, DOI: 10.1016/j.cca.2017.05.017.
- [10] Nave AH, Lange KS, Leonards CO, et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(2): 496-503.
- (此文编辑 文玉珊)