

• 临床检验研究论著 •

脑梗死患者血脂水平与颈动脉内中膜厚度的相关性分析

肖 胜¹, 陈 婧^{2△}, 汪宏良², 肖劲松³

(湖北省黄石市中心医院: 1. 神经科, 2. 检验科 435000; 3. 武汉大学中南医院神经科, 湖北武汉 430071)

摘 要:目的 探讨脑梗死(CI)患者血脂水平与颈动脉内中膜厚度(CIMT)的相关性。方法 测定 120 例 CI 患者(CI 组)和 120 例神经内科非 CI 患者(对照组) CIMT、血浆氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)及血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A1(Apo-A1)、载脂蛋白 B(Apo-B)、脂蛋白(a)[LP(a)]水平, 并进行相关分析。结果 CI 组 TC、TG、Apo-B、LP(a)和 ox-LDL 水平高于对照组($P < 0.01$); CI 组 CIMT 检测结果为 1.1 ± 0.32 mm, 高于对照组的 0.8 ± 0.54 mm($P < 0.01$); CI 组 TC、TG、LDL-C、Apo-B、LP(a)、ox-LDL 与 CIMT 呈正相关($P < 0.01$), HDL-C、Apo-A1 与 CIMT 呈负相关($P < 0.01$)。结论 脂代谢异常与 CI 患者动脉粥样硬化密切相关; CI 患者体内可能存在脂质过氧化反应; 抑制脂质过氧化, 减少 ox-LDL 的生成有助于预防和治疗 CI。

关键词: 脑梗死; 血脂; 氧化低密度脂蛋白; 内中膜厚度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.06.012 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2012)06-0666-02

Relationship between lipidemia and carotid intima-media thickness in patients with cerebral infarction

Xiao Sheng¹, Chen Jing^{2△}, Wang Hongliang², Xiao Jinsong³

(1. Department of Neurology, 2. Department of Clinical Laboratory Medicine, Huangshi Central Hospital, Huangshi Hubei 435000, China; 3. Department of Neurology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan Hubei 430071, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between lipidemia and carotid intima-media thickness(CIMT) in patients with cerebral infarction(CI). **Methods** CIMT, plasma oxidized low-density lipoprotein(ox-LDL) level and serum level of total cholesterol(TC), triacylglycerol(TG), low density lipoprotein-cholesterol(LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol(HDL-C), apoprotein A1(Apo-A1), apoprotein B(Apo-B) and lipoprotein(a)[LP(a)] were detected in 120 cases of patients with CI(CI group) and 120 non-CI subjects(control group). **Results** Levels of TC, TG, Apo-B, LP(a) and ox-LDL in CI group were higher than those in control group ($P < 0.01$). CIMT of CI group was 1.1 ± 0.32 mm, which was higher than 0.8 ± 0.54 mm of control group($P < 0.01$). In CI group, TC, TG, LDL-C, Apo-B, LP(a) and ox-LDL were positively correlated with CIMT($P < 0.01$), but HDL-C and Apo-A1 were negatively correlated with CIMT($P < 0.01$). **Conclusion** There could be certain correlation between abnormal lipid metabolism and atherosclerosis in patients with CI. There could be peroxidatic reaction of lipid in patients with CI. Inhibition of lipid preoxidation to reduce the production of ox-LDL might play an important role for the prevention and therapy of CI.

Key words: cerebral infarction; lipidemia; oxidized low-density lipoprotein; intima-media thickness

脑梗死(CI)常继发于颈动脉粥样硬化, 后者病变程度与 CI 发病风险密切相关^[1]。脂代谢异常作为动脉粥样硬化危险因素之一, 一直受到临床的关注, 而氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)在 AS 发生、发展中的作用也日益受到重视。脑动脉粥样硬化及血栓形成是主要的 CI 发病机制, ox-LDL 也是动脉粥样硬化形成并引发 CI 的重要危险因素之一^[2]。本研究探讨了 CI 患者血脂水平与颈动脉粥样硬化程度相关性, 以为 CI 的治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 1 月至 2011 年 6 月本院神经内科收治的 CI 患者 120 例(CI 组), 均为发病 1~3 d 后入院, 经头部 CT 和 MRI 确诊; 均排除心房纤颤、严重肝肾功能障碍、脑出血、甲状腺功能障碍、肿瘤、感染等疾病; 男性 79 例、女性 41 例, 年龄 38~86 岁, 平均 67.5 岁; 均符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议修订的缺血性脑卒中诊断标准^[3]。同期于本院神经科接受脑血管评估的患者 120 例纳入对照组, 其性别和年龄与 CI 组相匹配, 均无心房纤颤、脑出血、肿瘤、感染及其他系统性疾病。

1.2 方法

1.2.1 传统血脂指标检测 以干燥真空试管采集受试者晨起空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清, 采用罗氏 P800 全自动生化分析仪及配套试剂进行检测; 总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)测定采用酶化学动力学法, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测定采用均相液体双向试剂直接测定法, 载脂蛋白 A1(Apo-A1)、载脂蛋白 B(Apo-B)、脂蛋白(a)[LP(a)]测定采用免疫透射比浊法。同时进行仪器配套质控品检测, 并确保检测结果在控制范围内。各项操作均按仪器及试剂盒说明书进行。

1.2.2 ox-LDL 检测 采集受试者晨起空腹静脉血 3 mL, EDTA-Na 抗凝, 3 000 r/min 离心 10 min 后分离血浆, 酶联免疫吸附法检测 ox-LDL, 试剂盒购自上海荣盛生物制剂公司, RT6000 型酶标仪为深圳霄杜生命科学有限公司产品。按试剂盒说明书制备标准曲线后计算标本浓度。各项操作均按仪器及试剂盒说明书进行; 批内变异系数小于 6.0%。

1.3 颈动脉内中膜厚度(CIMT)测定 采用惠普 7500 彩色多普勒超声机, 测量皮肤远侧管腔内膜界面与中层外膜界面之间

△ 通讯作者, E-mail: elitechj@126.com.

的距离,即颈动脉后壁纵向超声显像表现为相对低回声分隔的 2 条平行亮线之间的距离,即为 CIMT;分别测量颈总动脉远端分叉处 1 cm、颈内动脉起始端 1 cm 及颈动脉窦部的 CIMT 值各 3 次,计算均值及标准差;测量时避开粥样斑块。CIMT≤0.9 mm 为正常,CIMT>0.9 mm 为增厚^[4]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 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 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;血脂水平与 IMT 相关性分析采用 Spearman 直线相关分析;显著性检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

表 1 各组受试对象一般资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	吸烟	高血压病	糖尿病	高脂血症家族史	BMI(kg/m ²)
对照组	120	76(63.3%)	108(90.0%)	36(30.0%)	59(49.2%)	23.9±2.3
CI 组	120	79(65.8%)*	110(91.7%)*	35(29.2%)*	61(50.8%)*	24.4±2.5*

*:*P*>0.05,与对照组比较。

表 2 CI 组与对照组血脂水平比较

组别	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	Apo-A1(g/L)	Apo-B(g/L)	LP(a)(mg/L)	ox-LDL(mg/L)
对照组	4.82±0.22	1.86±0.47	2.83±0.65	1.29±0.39	1.52±0.39	0.88±0.22	156.0±16.5	11.16±3.15
CI 组	5.29±0.36*	2.53±0.56*	3.16±1.12*	1.21±0.34	1.47±0.35	1.02±0.25*	208.0±18.5*	13.25±3.61*

*:*P*<0.01,与对照组比较。

2.3 CI 组血脂水平与 CIMT 相关性分析 Spearman 直线相关分析显示,CI 患者 TC、TG、LDL-C、Apo-B、LP(a)、ox-LDL 水平与 CIMT 呈正相关,相关系数分别为 0.52、0.25、0.62、0.28、0.46、0.70(*P*<0.01),HDL-C、Apo-A1 水平与 CIMT 呈负相关,相关系数分别为-0.54、-0.22(*P*<0.01)。

3 讨 论

动脉粥样硬化所致血管损害是诱发 CI 的主要原因之一。脂代谢异常与动脉粥样硬化的关系早已得到证实^[5-6]。调脂治疗已成为预防和治疗脑动脉粥样硬化,防止 CI 发生和复发的重要手段^[7]。内中膜厚度(IMT)可用于早期判断动脉粥样硬化,也是 CI 的预测指标之一。本研究证实,TC、TG、LDL-C、Apo-B、LP(a)与 CIMT 呈正相关,HDL-C、Apo-A1 与 CIMT 呈负相关,与以往报道相符^[8]。

氧化低密度脂蛋白是低密度脂蛋白(LDL)氧化修饰形成的脂蛋白,是动脉粥样硬化斑块中特有的成分,也是血管损伤过程中的重要起始因子,可经多种途径损伤血管内皮细胞^[9]。CI 患者由于脑组织缺血、缺氧,产生大量免疫系统刺激原,通过激活炎性细胞而产生大量的氧自由基,氧化修饰 LDL 成为 ox-LDL。LDL 经氧化修饰后,其受体识别位点发生变化,形成 ox-LDL 特有的受体识别位点。凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)是主要表达于血管内皮细胞及血管丰富组织的 ox-LDL 特异性受体。生理条件下,LOX-1 通过结合、吞噬 ox-LDL 而发挥清除功能;病理条件下,LOX-1 被炎性因子、氧化应激、流体剪切力等刺激因素所诱导,从而介导 ox-LDL 对内皮细胞的损伤作用^[10]。有研究发现,ox-LDL 引起的血管内皮舒张因子合成减少和黏附分子表达增加可被 LOX-1 反义寡核苷酸抵消,间接证实 ox-LDL 与 LOX-1 的相互作用可能是引起血管内皮细胞功能障碍的重要分子机制^[11]。由此可见,ox-LDL 与血管内动脉粥样硬化斑块的稳定性和 CI 的急性发作有关。本研究结果显示,ox-LDL 水平与 CIMT 呈正相关(*r*=

2 结 果

2.1 各组受试对象一般资料比较 各组受试对象一般资料比较见表 1。其中,CI 组颈内动脉供血区梗死 83 例(69.2%),椎基底动脉供血区梗死 37 例(30.8%)。

2.2 各研究组血脂水平与 CIMT 比较 各研究组血脂水平比较见表 1。CI 组 CIMT 检测结果为 1.1±0.32 mm,CIMT 增厚 102 例(85.0%);对照组 CIMT 值检测结果 0.8±0.54 mm,CIMT 增厚 20 例(16.7%);二者检测结果比较差异有统计学意义(*P*<0.01)。

0.70,*P*<0.01),表明 ox-LDL 水平升高参与了 CI 的病理生理过程,证实 ox-LDA 可用于预测 CI 的发病风险,该结论与既往文献报道一致^[12-14]。

随着对自由基与动脉粥样硬化、CI 的病理生理过程相关性研究的深入,抗氧自由基治疗在保护神经、血管免受自由基损伤中的作用将越来越受到重视。本研究证实有效阻止脂质过氧化,减少 ox-LDL 的生成,可作为 CI 治疗方案之一而应用于临床,也为自由基清除剂在动脉粥样硬化和 CI 治疗中的应用提供了理论依据。

参考文献

[1] Liby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. Nature, 2011, 473(7347):317-325.

[2] Mello AP, da Silva IT, Abdalla DS, et al. Electronegative low-density lipoprotein: origin and impact on health and disease[J]. Atherosclerosis, 2011, 215(2):257-265.

[3] 中华医学会神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):379-381.

[4] Peters SA, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness: a suitable alternative for cardiovascular risk as outcome[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2011, 18(2):167-174.

[5] Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, et al. Dyslipidemia as a risk factor for ischemic stroke[J]. Curr Top Med Chem, 2009, 9(14):1291-1297.

[6] 胡俊萍, 毛美娇, 梁燕, 等. 血脂检测方法评价及影响因素研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(5):585-587.

[7] 罗军, 刘云兵, 陈蓉蓉, 等. 阿托伐他汀对血清脂蛋白(a)的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(5):491-492.

[8] 杨柳, 王志. 脑血管病患者测定血脂、脂蛋白、载脂蛋白含量的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(3):297-298.

[9] Nedeljkovic ZS, Gokee N, Losealzo J. Mechanisms(下转第 670 页)

表 2 稳定性试验结果 (ng/mL)

校准品浓度 (ng/mL)	4 ℃ 保存试剂	37 ℃ 保存试剂
0.0	0.00	0.00
0.2	0.19	0.21
1.0	1.12	1.16
2.5	2.51	2.72
10.0	9.84	10.13

3 讨 论

本研究采用非均衡竞争原理,将抗 FITC 抗体包被在微孔板中,加入 FITC-T 类似物,校准品或样品,抗 T 抗体-HRP,与抗 FITC 抗体相比,校准品或样品中的 T 与抗 T 抗体-HRP 结合物的亲和力更高,形成 T-抗 T 抗体-HRP 复合物和较少的抗 FITC 抗体-FITC-T 类似物-抗 T 抗体-HRP 复合物,去除游离成分后加入 HRP 的作用底物,于第 5~15 分钟测定各加样孔在 425 nm 处的 RLU。RLU 与样品 T 浓度呈负相关,根据 RLU-浓度标准曲线即可获得样品中的 T 含量。

与传统的包被抗体标记抗原方法相比,本研究采用的抗 FITC-FITC 系统可有效避免加样延迟时间对反应的影响。本方法将抗原间接包被在微孔板上,样品或校准品中的抗原不与已包被抗原反应,加入酶结合物后反应才开始,因此可避免加样延迟时间对反应的影响。此外,间接包被法可以增加包被浓度,使包被板的精密度优于直接包被法, CV_{批内} 最小可达 3.57%, CV_{批间} 小于 5%。应用 FITC-抗 FITC 放大系统具有诸多优点: FITC 易与抗原结合,标记率高,标记物易于分离; FITC 标记物十分稳定,保证了 FITC-抗 FITC 系统的稳定性。

本研究将抗 FITC 抗体包被在微孔板上,再将 T 类似物标记在 FITC 上,从而可间接将 T 类似物包被在微孔板上, T 类似物与样品或校准品中 T 抗原竞争性结合抗 T 抗体。与传统的将 T 直接包被在微孔板上比较,用 T 类似物竞争结合抗 T 抗体-HRP 可显著提高检测灵敏度,因为 T 类似物、T 抗原与抗 T 抗体-HRP 具有不同的亲和力。

本研究建立的检测系统与罗氏检测系统的检测结果具有良好的相关性 (r=0.973 2)。后续将进一步扩大样本量并与不同进口检测系统进行比对分析,对检测条件进行优化。

综上所述,本研究应用 FITC 系统建立的非均衡竞争

CLIA 检测系统具备灵敏度高、测定范围广、精密度高、稳定性高等优点,能够满足临床应用要求。

参考文献

[1] Rassue MJ, Kuman LG, Pandey PK, et al. A highly specific heterologous enzyme-linked immunosorbent assay for measuring testosterone in plasma using antibody-coated immunoassay plates or polypropylene tubes[J]. Steroids, 1992, 57(6): 288-294.

[2] Ostrowska Z, Kos-Kuda B, Marek B, et al. Circadian concentrations of free testosterone, selected markers of bone metabolism, osteoprotegerin and its ligand sRANKL in obese postmenopausal women[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2011, 65(4): 658-667.

[3] Jin H, Qiu WB, Mei YF, et al. Testosterone alleviates tumor necrosis factor-alpha-mediated tissue factor pathway inhibitor down-regulation via suppression of nuclear factor-kappa B in endothelial cells[J]. Asian J Androl, 2009, 11(2): 266-271.

[4] 芦志华, 张宝刚, 朱刚, 等. 血清睾酮水平对提高前列腺癌检出水平临床意义的研究[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(7): 1102-1104.

[5] 张静兰, 陈磊, 易得飞, 等. Centaur XP 化学发光免疫系统检测雌二醇的性能验证[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(14): 1615-1617.

[6] 王德芝, 张春明, 杨福军, 等. 血清睾酮酶联免疫吸附分析试剂盒的研制[J]. 中国预防医学杂志, 2006, 7(2): 102-104.

[7] 莫军, 杨丽珍, 李景, 等. 化学发光法检测妇女血清睾酮及其临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(2): 105-106.

[8] 张东鑫, 王薇薇. 化学发光酶免疫法与放射免疫法测定血清睾酮的方法学评价[J]. 检验医学, 2004, 19(1): 32, 35.

[9] Ghosh S, Howlett M, Boag D, et al. Interference in free thyroxine immunoassay[J]. Eur J Intern, 19(2): 221-222.

[10] Yang H, Lou C, Xu M, et al. Investigation of folate-conjugated fluorescent silica nanoparticles for targeting delivery to folate receptor-positive tumors and their internalization mechanism[J]. Int J Nanomedicine, 2011, 6(21): 2023-2032.

[11] 蔡文琴, 王伯云. 实用免疫细胞化学与核酸分子杂交技术[M]. 成都: 四川科技出版社, 1994: 45-60.

[12] 董雪, 钟青萍, 黄安诚, 等. 河豚毒素直接竞争 ELISA 检测方法的研究[J]. 现代食品科技, 2009, 25(8): 977-981.

(收稿日期: 2011-10-09)

(上接第 667 页)

of oxidative stress and vascular dysfunction[J]. Post grad Med J, 2003, 79(930): 195-200.

[10] Sakurai K, Sawamura T. Stress and vascular responses: endothelial dysfunction via Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: close relationships with oxidative stress[J]. J Pharmacol Sci, 2003, 91(3): 182-186.

[11] Mehta JK, Chen J, Hermonat PL, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1(LOX-1): A critical player in the development of atherosclerosis and related disorders[J]. Cardiovasc

Res, 2006, 69(1): 36-45.

[12] 欧阳春, 赵秋玲. 70 例急性脑梗死患者 ox-LDL 及 S-100B 蛋白监测分析[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(20): 1703-1704.

[13] 王金松. 血浆氧化低密度脂蛋白、白细胞介素 6 水平与急性脑梗死的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7): 739-740.

[14] 方晓霞, 周珂. 血浆氧化低密度脂蛋白、高敏 C 反应蛋白与急性脑梗死的相关性研究[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2009, 30(2): 238-241.

(收稿日期: 2011-10-08)