

• 论 著 •

# 急性脑梗死患者氧化低密度脂蛋白与颈动脉内膜中层厚度的关系探讨

吴晓虹<sup>1</sup>, 沈雄文<sup>2</sup>, 赵园园<sup>3</sup>, 叶小燕<sup>1</sup>, 陈渠通<sup>1</sup>

(1. 南京军区杭州疗养院检验科, 浙江杭州 310007; 2. 中国人民解放军第一一七医院检验科, 浙江杭州 310013; 3. 中国人民解放军第一一七医院老年医学科, 浙江杭州 310013)

**摘要:**目的 研究急性脑梗死(ACI)患者氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)与颈动脉内膜中层厚度(IMT)之间的关系。方法 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测 44 例 ACI 患者(ACI 组)和 30 例健康者(对照组)血清 Ox-LDL 水平,并对 ACI 患者进行颈动脉超声检查,检测颈动脉 IMT,分析 ACI 患者 Ox-LDL 水平与颈动脉 IMT 的关系。结果 ACI 患者 Ox-LDL 水平明显高于健康者,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );颈动脉 IMT  $\geq 1.0$  mm 的 ACI 患者 Ox-LDL 水平高于颈动脉 IMT  $< 1.0$  mm 者( $P < 0.05$ );ACI 患者 Ox-LDL 水平与颈动脉 IMT 呈正相关( $r = 0.493$ ,  $P < 0.05$ )。结论 ACI 患者的血清 Ox-LDL 水平升高,与颈动脉粥样硬化密切相关。

**关键词:**急性脑梗死; 氧化低密度脂蛋白; 颈动脉内膜中层厚度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.03.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)03-0301-03

## The relationship between concentration of oxidized low density lipoprotein and carotid intima-media thickness in patients with acute cerebral infarction

Wu Xiaohong<sup>1</sup>, Shen Xiongwen<sup>2</sup>, Zhao Yuanyuan<sup>3</sup>, Ye Xiaoyan<sup>1</sup>, Chen Qutong<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Hangzhou Sanatorium of Nanjing Military District, Hangzhou, Zhejiang 310007, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the 117th Hospital of PLA, Hangzhou, Zhejiang 310013, China; 3. Department of geriatrics, the 117th Hospital of PLA, Hangzhou, Zhejiang 310013, China)

**Abstract:** **Objective** To study the relationship between the concentration of oxidized low density lipoprotein(Ox-LDL) and carotid intima-media thickness(IMT) in acute cerebral infarction(ACI group). **Methods** 44 ACI patients(ACI group) and 30 healthy individuals(control group) were enrolled in the study, whose serum concentrations of Ox-LDL were determined by using enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), and carotid IMT of ACI patients were measured by using ultrasound, then the relationship between Ox-LDL and carotid IMT of ACI patients was analysed. **Results** The serum concentration of Ox-LDL in ACI group was significantly higher than that in control group( $P < 0.01$ ). In ACI group, the serum concentration of Ox-LDL was positively correlated with carotid IMT( $r = 0.493$ ,  $P < 0.05$ ). In ACI group, the serum Ox-LDL concentrations of patients whose IMT  $\geq 1.0$  were higher than patients whose IMT  $< 1.0$  mm( $P < 0.05$ ). Ox-LDL concentrations of ACI patients were positively correlated with the carotid IMT( $r = 0.493$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum concentration of Ox-LDL increased significantly in ACI patients, and was closely related to carotid atherosclerosis.

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

氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)是损伤血管内皮细胞,导致动脉粥样硬化形成,引发急性脑梗死(ACI)的重要因子<sup>[1]</sup>。在动脉粥样硬化的发生、发展中,动脉内膜是最早受累的部位,内膜中层厚度(IMT)增厚是其受累的早期标志<sup>[2]</sup>,反映了动脉硬化程度。本研究通过检测 ACI 患者血清 Ox-LDL 水平及颈总动脉 IMT,探讨了两者的相关性,旨在为 ACI 的预防和治疗提供了依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2012 年 7 月至 2013 年 7 月在中国人民解放军第一一七医院老年科和神经内科住院治疗的 ACI 患者 44 例,其中男 36 例、女性 8 例,年龄 56~94 岁,平均(83.09 $\pm$ 7.80)岁。纳入标准:入院时出现局灶性神经系统症状和体征;发病时间为 36 h 以内;入院后均经头颅 CT 或 MRI 检查证实;其诊断符合中华医学会神经病学分会制定的 ACI 诊断标准<sup>[3]</sup>。所有患者均行颈动脉彩色多普勒检查,测量颈动脉 IMT;将 IMT  $< 1.0$  mm 的 ACI 患者作为 IMT 正常组,IMT  $\geq 1.0$  mm 者作为 IMT 增厚组;其中 IMT 正常组 16 例,IMT 增

厚组 28 例。选取同期于本院门诊体检合格者 30 例健康者作为对照组,纳入标准:与 ACI 组年龄、性别相匹配,既往无脑梗死、糖尿病、心肌梗死、严重肝肾疾病、恶性肿瘤等病史,经体检未发现明显异常,其中男 24 例、女 6 例,年龄 65~91 岁,平均(82.33 $\pm$ 7.84)岁。

**1.2 仪器与试剂** 总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)及脂蛋白(a)[Lp(a)]等生化项目测定采用美国雅培公司的 Aeroset 全自动生化分析仪,检测试剂为北京利德曼生化有限公司产品。标准品及质控品使用的是英国英国朗道实验诊断有限公司产品。Ox-LDL 测定:采用上海沪尚生物科技发展有限公司生产的酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒和北京普朗新技术有限公司的 DNM-9602 型酶标仪。

### 1.3 方法

**1.3.1 标本采集** ACI 患者在发病 36 h 内,对照组于体检当日清晨空腹,采用带有分离胶的真空采血管(上海碧迪医疗器械有限公司)抽取静脉血 4 mL,血清分离后做生化项目检查

TC、TG、HDL C、LDL C、Lp(a);同时抽取静脉血 2 mL,经 3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,标本保存至-20 ℃备用,检测血清 Ox-LDL 浓度。

**1.3.2 颈动脉彩色多普勒检查** 采用美国 GE 公司生产的 Vivid 7 型彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为 7.5 Hz。患者取平卧头仰位,头偏向颈部检查对侧,充分暴露检查部位,依次检查颈总动脉、颈外动脉、颈内动脉颅外段血管,取 3 次测量值的平均值为各颈动脉的 IMT,3 处颈动脉的平均 IMT 值为颈动脉平均 IMT 值。

表 1 ACI 组与对照组生化指标的比较(̄x±s)

分组	n	Ox-LDL(μg/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL C(mmol/L)	LDL C(mmol/L)	Lp(a)(mg/L)
ACI 组	44	535.27±145.37	2.21±2.20	4.68±1.56	1.20±0.27	2.62±1.09	179.14±63.27
对照组	30	328.66±39.04	1.34±0.97	3.96±0.99	1.22±0.24	2.11±0.63	138.80±50.29
t		7.450	1.913	2.020	-0.271	2.151	2.561
P		0.000	0.062	0.049	0.787	0.036	0.013

**2.2 IMT 正常组和 IMT 增厚组 Ox-LDL 水平的比较** ACI 患者中 IMT 增厚组患者 Ox-LDL 高于 IMT 正常组(P<0.01),见表 2。

表 2 IMT 组和 IMT 增厚组间的 Ox-LDL 比较(̄x±s)

组别	n	Ox-LDL(μg/L)
IMT 正常组	16	459.42±49.26
IMT 增厚组	28	581.83±132.64
t		6.830
P		0.000

**2.3 ACI 患者 Ox-LDL 水平与 IMT 的相关性分析** ACI 患者 Ox-LDL 水平与 IMT 呈正相关(r=0.493,P<0.05),见图 1。

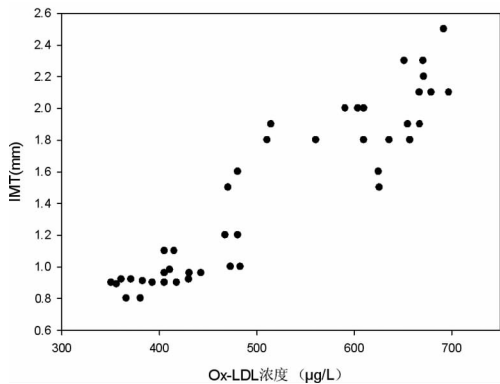


图 1 ACI 患者 Ox-LDL 与 IMT 的 Pearson 相关性分析

3 讨 论

Ox-LDL 是 LDL 经氧化修饰后形成,被巨噬细胞摄取的速度是正常 LDL 的数倍乃至数十倍,通过氧化应激,Ox-LDL 使体内一氧化氮(NO)大量失活,从而减弱 NO 清除超氧化物的作用,进一步引起 LDL 的氧化。另外,Ox-LDL 的细胞毒性作用可造成 NO 合成减少,进一步加重氧化应激对血管内皮的损伤,引起中层平滑肌增生、内膜增厚,进而形成粥样病灶<sup>[4-5]</sup>。Ox-LDL 还能通过增强单核细胞和 T 淋巴细胞的黏附及向内皮下移行,诱导内皮细胞表达多种黏附分子,如细胞间黏附分

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS21.0 统计软件处理数据;计量资料以 ̄x±s 表示,符合正态分布的两组数据间均数的比较采用独立样本 t 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析;P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 ACI 组和对照组生化指标的比较** 两组间 TC、TG、HDL C 比较,差异无统计学意义(P>0.05);ACI 组 LDL C、Lp(a)水平高于对照组(P<0.05);ACI 组 Ox-LDL 水平明显高于对照组(P<0.01)。见表 1。

子 ICAM-1 及血管间黏附分子 VCAM-1 等方式来进一步加强其致动脉粥样硬化作用<sup>[6]</sup>。同时,Ox-LDL 直接与血小板表面存在着的脂蛋白特异性结合位点结合,激活血小板,引起血小板黏附、聚集的增加及显著增加腺苷二磷酸酶和凝血酶诱导的血小板聚集效应<sup>[7]</sup>。可见 Ox-LDL 是通过内皮细胞脂质过氧化损伤来加速泡沫细胞的形成,通过内皮源性舒张机制障碍等途径在动脉粥样硬化的发生发展上起关键性作用,而血管内皮的损害又加剧血小板的聚集与黏附,促进血栓形成<sup>[8]</sup>,最终导致 ACI 等动脉粥样硬化性疾病的发生。最近的研究表明,Ox-LDL 还能刺激基质金属蛋白酶-1(MMP-1)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)在人血管内皮细胞和单核巨噬细胞的表达,降解细胞外基质,从而促进斑块破裂<sup>[9]</sup>。Ox-LDL 水平越高,斑块越不稳定,通过检测 Ox-LDL 水平,可预测动脉粥样硬化病变严重程度以及活动度<sup>[10]</sup>。本研究发现 ACI 患者 Ox-LDL 的水平较对照组明显升高,与文献报道的结果<sup>[11]</sup>相一致,说明 ACI 的发病可能与 Ox-LDL 水平升高有关,Ox-LDL 促使动脉粥样硬化形成继而引发 ACI。

Klima 等<sup>[12]</sup>通过对 217 例高血压患者脉搏波传导速度(PWV)、IMT 与 Ox-LDL 等氧化应激标志物的研究证实,氧化应激在动脉硬化的发生、发展中起着重要的作用。在脑梗死患者中,颈动脉中存在慢性或长期氧化应激反应<sup>[13]</sup>,颈总动脉 IMT 和颈总动脉斑块预示脑梗死危险性增高。本研究中,ACI 与对照组间比比较,TC、TG、HDL C 差异无统计学意义(P>0.05),不能用于对 ACI 风险的预警;LDL C、Lp(a)差异有统计学意义(P<0.05),Ox-LDL 的差异有统计学意义(P<0.01),均可作为对 ACI 的风险预警指标,特别是 Ox-LDL。IMT 正常组和 IMT 增厚组间的 Ox-LDL 比较提示,IMT 增厚组 Ox-LDL 水平显著高于 IMT 正常组(P<0.05),提示 Ox-LDL 水平与 IMT 存在一定的相关性,说明血清 Ox-LDL 与 ACI 患者颈动脉粥样硬化可能存在关联,Ox-LDL 升高可能与颈部大动脉的氧化应激和斑块的形成有着较密切的联系。

综上所述,Ox-LDL 在 ACI 患者颈动脉粥样硬化的发生、发展中发挥重要作用,可以通过检测 Ox-LDL 及颈动脉 IMT 等指标,对高危人群发生 ACI 的风险进行监控。进行积极有效的抗氧化、降脂稳定斑块等干预,可减少脑(下转第 305 页)

果、患者是否有插管、血管内置管及血液培养报警时间进行综合判断,分析患者为血流感染还是污染<sup>[7-8]</sup>。药敏试验发现,耐甲氧西林菌株(MRSA 和 MRCNS)较甲氧西林菌敏感菌株(MSSA 和 MSCNS)对抗菌药物的耐药率高,因此需加强对耐甲氧西林葡萄球菌的检测与报告。目前,本院未检出对万古霉素和利奈唑胺耐药及中介的葡萄球菌株,但鉴于国外有耐万古霉素株(VRSA)的报道<sup>[9]</sup>,国内有对万古霉素株敏感性下降菌株、中介菌株及利奈唑胺抑制环变小的趋势报道<sup>[10]</sup>,因此,应警惕菌株对这两种菌株耐药性的增加并密切监测。

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 株分别占 50.00% 和 40.00%,与藏婉等<sup>[1]</sup>的结果相差较大,这可能与地域、病区、患者用药及疾病的严重程度有关。由于 ESBLs 容易引起多重耐药,中国大肠埃希菌对第三代头孢耐药率达 60% 以上,这与中国国情,临床好用第三代头孢类药物并导致 ESBLs 变异有关<sup>[10]</sup>。有文献报道产 ESBLs 的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对多种抗菌药物的耐药率明显高于不产 ESBLs 的菌株<sup>[1,6]</sup>。本研究未发现肠杆菌科细菌对亚胺培南或美罗培南耐药,且头孢哌酮/舒巴坦敏感率较高,提示本院重度感染肠杆菌科菌株的患者,可首选碳青霉烯类抗菌药物治疗。另外,肠杆菌科菌株对哌拉西林/他唑巴坦的敏感性也较高,因为他唑巴坦能强有力地抑制常见的 CTX-M 型 ESBLs 及 DHA、CMY、ACT 型质粒 AmpC 酶<sup>[11]</sup>。本研究中铜绿假单胞菌只对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/三唑巴坦敏感率高,对其他常规检测药物耐药率高,对亚胺培南和美罗培南的耐药率也较高,这些需引起重视。

总之,抗菌药物的使用与细菌耐药性的产生有关,只有连续监测不同细菌的耐药情况并研究其耐药机制才能提出有效的治疗方案,指导临床用药。

## 参考文献

[1] 藏婉,陈伟,鲁卫平,等. 321 例 ICU 血培养标本常见病原菌分布

(上接第 302 页)

梗死的发生及复发。对于 Ox-LDL 检测在相关疾病治疗中的疗效评估和预后判断是否存在积极意义,尚待进一步临床实验验证。

## 参考文献

- [1] 洪玉娥,吴倩,贺军. 颈动脉粥样硬化斑块及其危险因素与脑梗死的关系[J]. 临床神经病学杂志,2009,22(3):212-214.
- [2] 杨丽秀,周长钰. 颈动脉超声在心血管疾病中的应用[J]. 医学综述,2008,14(6):947-949.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国全科医学,2011,43(35):4013-4017.
- [4] Yang SH, Li YT, Du DY. Oxidized low-density lipoprotein-induced CD147 expression and its inhibition by high-density lipoprotein on platelets in vitro[J]. Thromb Res,2013,132(6):702-711.
- [5] Mitra S, Goyal T, Mehta JL. Oxidized LDL, LOX-1 and atherosclerosis[J]. Cardiovasc Drugs Ther,2011,25(5):419-429.
- [6] Campbell LA, Lee AW, Rosenfeld ME, et al. Chlamydia pneumoniae induces expression of pro-atherogenic factors through activation of the lectin-like oxidized LDL receptor-1[J]. Pathog Dis,

及耐药性分析[J]. 重庆医学,2012,41(28):2927-2929.

- [2] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:715-753.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. MS18-M100 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.
- [4] Lakshmi KS, Jayashree M, Singhi S, et al. Study of nosocomial primary bloodstream infections in a pediatric intensive care unit[J]. J Trop Pediatr, 2007, 53(2): 87-92.
- [5] Passerini R, Ghezzi T, Sandri M, et al. Ten-year surveillance of nosocomial bloodstream infections: trends of aetiology and antimicrobial resistance in a comprehensive Cancer centre[J]. Ecanter-medicalscience, 2011, 5(1): 191.
- [6] 王艳海,殷宝生,赵娜,等. 血培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(20):5054-5056.
- [7] 王坚镏,汤瑾,庄亦晖,等. 双套血培养对提高血流感染检出率和鉴别污染的评价[J]. 中国感染与化疗杂志,2012,12(6):440-442.
- [8] 张红升. 血培养凝固酶阴性葡萄球菌阳性的评价[J]. 医药论坛杂志,2007,28(5):9-11.
- [9] Limbago BM, Kallen AJ, Zhu W, et al. Report of the 13th vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolate from the United States[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(3): 998-1002.
- [10] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2010,10(5):325-334.
- [11] Livermore DM, Mushtaq S, Ge Y. Chequerboard titration of cephalosporin CXA-101 (FR264205) and tazobactam versus beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(9): 1972-1974.

(收稿日期:2014-12-15)

2013,69(1):1-6.

- [7] Sener A, Enc E, Ozsavci D, et al. Exogenous L-arginine and HDL can alter LDL and ox-LDL-mediated platelet activation: using platelet P-selectin receptor numbers[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2012, 17(6): 79-86.
- [8] Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis[J]. Cell Tissue Res, 2009, 335(1): 191-203.
- [9] Back M, Ketelhuth DF, Agewall S. Matrix metalloproteinases in atherothrombosis[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 52(5): 410-428.
- [10] Itabe H. Oxidative modification of LDL: its pathological role in atherosclerosis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2009, 37(1): 4-11.
- [11] Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke[J]. Int J Stroke, 2009, 4(6): 461-470.
- [12] Klima L, Kawecka-Jaszcz K, Stolarz-Skrzypek K, et al. Structure and function of large arteries in hypertension in relation to oxidative stress markers[J]. Kardiol Pol, 2013, 71(9): 917-923.
- [13] 王振华,钟池,赵斌,等. 脑梗死患者氧化型低密度脂蛋白与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中华脑血管病杂志:电子版,2012,6(3):16-20.

(收稿日期:2014-11-18)