

• 论 著 •

# 脑梗死患者血清雌二醇与 $\beta$ -淀粉样蛋白的关系研究

刘文锋<sup>1</sup>, 许卫红<sup>2</sup>

(1. 南方医科大学附属花都人民医院神经内科, 广东广州 510800;

2. 广州市花都区新华社区卫生服务中心, 广东广州 510800)

**摘要:**目的 探讨脑梗死患者血清雌二醇( $E_2$ )与  $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -AP)的关系。方法 选取 2011 年 1 月至 2014 年 6 月该院收治的 46 例女性脑梗死患者为观察组, 依据神经功能缺损评分标准分为轻度组 20 例, 中度组 16 例, 重度组 10 例, 根据梗死灶体积大小分为小梗死灶患者 21 例, 中等梗死灶 14 例, 大梗死灶 11 例。另选择同期该院门诊体检健康女性 64 例为对照组。检测受试者血清  $E_2$ , 血清、脑脊液  $\beta$ -AP 水平, 并进行比较和相关性分析。结果 观察组血清  $\beta$ -AP、脑脊液  $\beta$ -AP 水平均高于对照组, 观察组血清  $E_2$  水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。随着脑梗死严重程度加重, 血清  $\beta$ -AP、脑脊液  $\beta$ -AP 水平均呈上升趋势, 血清  $E_2$  水平呈明显下降趋势, 轻、中、重度组两两比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。大梗死灶患者血清  $\beta$ -AP、脑脊液  $\beta$ -AP 水平均高于中等、小梗死灶患者, 大梗死灶患者血清  $E_2$  水平低于中、小梗死灶患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但中等、小梗死灶组血清  $\beta$ -AP、脑脊液  $\beta$ -AP、血清  $E_2$  水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。血清  $E_2$  与血清  $\beta$ -AP、脑脊液  $\beta$ -AP 的表达均呈显著负相关( $r = -0.428, P = 0.009, r = -0.476, P = 0.005$ )。结论  $\beta$ -AP 在脑梗死患者脑脊液、血清中高表达, 与脑梗死病情严重程度密切相关。脑梗死患者脑脊液、血清  $\beta$ -AP 水平与血清  $E_2$  水平呈负相关。

**关键词:** 脑梗死; 雌激素;  $\beta$ -淀粉样蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.22.010

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)22-3245-03

## Study on the relationship between serum Estradiol and $\beta$ -amyloid protein in patients with cerebral infarction

Liu Wenfeng<sup>1</sup>, Xu Weihong<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, Huadu People's Hospital Affiliated to Southern Medical University,

Guangzhou, Guangdong 510800, China; 2. Xinhua Health Service Center of Huadu

District in Guangzhou, Guangzhou, Guangdong 510800, China)

**Abstract:** **Objective** To study the relationship between serum Estradiol( $E_2$ ) and  $\beta$ -amyloid protein( $\beta$ -AP) in patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 46 female patients with cerebral infarction were selected from 2011 January to 2014 June into observation group, 46 cases were divided as 20 cases in mild group, 16 cases in moderate group, 10 cases in severe group on the basis of neural function defect score standard, according to the size of infarct volume 46 patients were divided into small infarct volume group with 21 patients, moderate infarct volume group with 14 cases, larger infarction volume group with 11 cases. In the same period, 64 healthy women were recruited into control group. Serum  $E_2$ ,  $\beta$ -AP levels of serum and cerebrospinal fluid were detected and compared, and the relationship of serum  $E_2$  and  $\beta$ -AP level in serum, cerebrospinal fluid were analyzed. **Results** The  $\beta$ -AP levels in serum and cerebrospinal fluid in observation group were higher than those of control group, the serum  $E_2$  level was significant lower than that of the control group, the differences were significant( $P < 0.05$ ). With more severe cerebral infarction,  $\beta$ -AP levels in serum cerebrospinal fluid showed an upward trend, with more severe cerebral infarction, the serum level of  $E_2$  was significantly decreased, and  $\beta$ -AP,  $E_2$  levels in mild, moderate, severe group had significant differences( $P < 0.05$ ). The  $\beta$ -AP levels of serum and cerebrospinal fluid in higher infarct group were higher than those in small, moderate infarction group, but  $E_2$  levels were lower than those in small, moderate infarction group, the differences had significant( $P < 0.05$ ). There were no significant difference in  $\beta$ -AP of serum and cerebrospinal fluid, Serum  $E_2$  level between small and moderate infarction group( $P > 0.05$ ). The expression of serum  $E_2$  and  $\beta$ -AP in serum and cerebrospinal fluid were negatively correlated( $r = -0.428, P = 0.009; r = -0.476, P = 0.005$ ). **Conclusion**  $\beta$ -AP levels in serum and cerebrospinal fluid in patients with cerebral infarction are high, closely related with the severity of cerebral infarction.  $\beta$ -AP levels of cerebrospinal fluid, serum in cerebral infarction patients are negatively related to the level of serum  $E_2$ .

**Key words:** cerebral infarction; estrogen;  $\beta$ -amyloid protein

脑梗死为脑血管病变, 近年来随着老龄化程度的加剧, 其发病率呈上升趋势, 严重危害患者健康, 给家庭及社会带来沉重负担<sup>[1]</sup>。对脑梗死进行尽早诊治具有重要意义。雌激素为类固醇激素, 在机体生长发育过程中起重要作用, 近期研究显示, 雌激素在神经系统疾病中同样起作用, 与脑血管疾病的发

病相关<sup>[2]</sup>。 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -AP)的沉积与脑血管疾病发病关系密切, 但现有研究多为动物实验, 相关临床研究较少<sup>[3-6]</sup>。本研究通过检测脑梗死患者血清、脑脊液  $\beta$ -AP 和血清雌二醇( $E_2$ )水平, 旨在探讨  $\beta$ -AP、 $E_2$  在脑梗死患者中的表达情况, 以及  $\beta$ -AP 与  $E_2$  的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 1 月至 2014 年 6 月本院神经内科收治的 46 例女性脑梗死患者纳入观察组, 年龄 56~81 岁, 平均(59.18±4.76)岁, 体质质量指数为(21.18±3.29)kg/m<sup>2</sup>。所有患者均符合脑梗死的诊断标准<sup>[7]</sup>, 经头颅 CT 确诊<sup>[8]</sup>。依据神经功能缺损评分标准<sup>[1]</sup>, 46 例患者中, 轻度组 20 例, 中度组 16 例, 重度组 10 例。采用 pullicino 公式得出患者脑梗死体积<sup>[1]</sup>, 根据体积大小分为 3 组, 小梗死灶组 21 例患者, 梗死灶体积小于 5 cm<sup>3</sup>; 中等梗死灶组 14 例患者, 梗死灶体积 5~<10 cm<sup>3</sup>; 大梗死灶组 11 例患者, 梗死灶体积大于或等于 10 cm<sup>3</sup>。另选择同期在本院门诊体检的健康女性 64 例纳入对照组, 年龄 57~85 岁, 平均(58.39±4.51)岁, 体质质量指数为(22.05±3.16) kg/m<sup>2</sup>。研究对象纳入标准: 无恶性肿瘤; 无严重肝肾疾病; 无自身免疫性疾病; 无血液系统疾病者; 近 3 个月内未服用抗凝药物、免疫抑制剂; 依从性佳; 所有受试者均自愿参加本试验研究, 并签署知情同意书。排除标准: 近 3 个月内服用过避孕药; 近 3 个月内接受过雌激素治疗; 存在原发感染者; 代谢性疾病者; 严重营养不良者; 有其他严重精神疾病者; 有酒精药物滥用史; 不配合接受临床检查者; 未完成随访者。观察组和对照组在年龄、性别、体质质量指数等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

1.2 标本采集 抽取所有受试者清晨空腹外周静脉血 4 mL, 3 500 r/min 离心 10 min, 取上清液-80 ℃保存待测。

1.3 标本检测 采用 ELISA 法检测血清、脑脊液 β-AP 水平, 采用放射免疫法检测血清 E<sub>2</sub> 水平, 试剂盒均购自上海华大科技有限公司, 严格按照说明书操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理及统计学分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用方差分析, 2 组间比较采用  $t$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组受试者 3 项指标水平比较 观察组血清 β-AP、脑脊液 β-AP 水平分别为(2.15±0.71)、(16.21±3.26)μg/mL, 均高于对照组的(1.02±0.52)、(7.92±1.02)μg/mL, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组血清 E<sub>2</sub> 水平为(14.18±2.16) pg/mL, 明显低于对照组的(25.96±3.78)pg/mL, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2 不同程度脑梗死患者 3 项指标水平比较 随着脑梗死严重程度加重, 血清 β-AP、脑脊液 β-AP 水平均呈上升趋势, 3 组间比较差异有统计学意义( $F=4.817\ 5, P=0.000\ 0; F=10.156\ 2, P=0.000\ 0$ ), 且组间两两比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。随着脑梗死严重程度加重, 血清 E<sub>2</sub> 水平呈明显下降趋势, 3 组间比较差异有统计学意义( $F=9.295\ 8, P=0.000\ 0$ ), 且组间两两比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

2.3 不同梗死灶体积患者 3 项指标水平比较 大梗死灶患者血清 β-AP、脑脊液 β-AP 水平均高于中等、小梗死灶患者, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 但中等、小梗死灶患者血清 β-AP、脑脊液 β-AP 水平比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。大梗死灶患者血清 E<sub>2</sub> 水平低于中等、小梗死灶患者, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 但中等、小梗死灶患者血清 E<sub>2</sub> 水平比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

2.4 血清 E<sub>2</sub> 与血清 β-AP、脑脊液 β-AP 的相关性分析 血清

E<sub>2</sub> 与血清 β-AP、脑脊液 β-AP 的表达均呈显著负相关( $r=-0.428, P=0.009, r=-0.476, P=0.005$ )。

表 1 不同程度脑梗死 3 项指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | 血清 E <sub>2</sub><br>(pg/mL) | 血清 β-AP<br>(μg/mL) | 脑脊液 β-AP<br>(μg/mL) |
|----------|----------|------------------------------|--------------------|---------------------|
| 轻度组      | 20       | 19.16±5.61                   | 2.02±0.42          | 12.96±3.81          |
| 中度组      | 16       | 15.29±3.81*                  | 2.31±0.55*         | 17.02±4.02*         |
| 重度组      | 10       | 11.06±2.97*#                 | 2.97±0.61*#        | 20.29±4.26*#        |
| <i>F</i> | —        | 9.295 8                      | 4.817 5            | 10.156 2            |
| <i>P</i> | —        | 0.000 0                      | 0.000 0            | 0.000 0             |

\*:  $P<0.05$ , 与轻度组比较; #:  $P<0.05$ , 与中度组比较; —: 无数据。

表 2 不同梗死灶大小患者 3 项指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 梗死灶大小    | <i>n</i> | 血清 E <sub>2</sub><br>(pg/mL) | 血清 β-AP<br>(μg/mL) | 脑脊液 β-AP<br>(μg/mL) |
|----------|----------|------------------------------|--------------------|---------------------|
| 小梗死灶     | 21       | 16.17±5.26*                  | 2.08±0.46*         | 14.98±3.85*         |
| 中等梗死灶    | 14       | 15.79±3.79*                  | 2.12±0.52*         | 15.03±4.05*         |
| 大梗死灶     | 11       | 11.06±2.89                   | 2.98±0.59          | 18.08±4.21          |
| <i>F</i> | —        | 5.718 5                      | 4.762 9            | 5.896 8             |
| <i>P</i> | —        | 0.000 9                      | 0.001 5            | 0.000 7             |

\*:  $P<0.05$ , 与大梗死灶组比较; —: 无数据。

3 讨 论

β-AP 为前体蛋白(APP)衍化产生, 脑脊液、血清淀粉样蛋白水平可反映 β-AP 的代谢状况<sup>[7]</sup>。近年来大量动物研究显示, 脑梗死动物模型中血清 β-AP 呈高表达<sup>[8-10]</sup>。Lei 等<sup>[1]</sup>的临床研究发现, 脑梗死患者血清 β-AP 水平明显高于健康人群。本研究显示, 脑梗死女性血清、脑脊液 β-AP 水平均高于健康对照女性。提示检测血清、脑脊液 β-AP 水平可以区分脑梗死患者与健康人群。本研究中为确保检测结果的准确性, 在试验中按照说明书要求将血清标本预先稀释一定的倍数。对不同严重程度脑梗死患者血清、脑脊液 β-AP 水平进行检测时发现, 血清、脑脊液 β-AP 水平随着脑梗死严重程度的加重而升高, 提示血清、脑脊液 β-AP 水平与脑梗死严重程度同样关系密切, 可以通过检测血清、脑脊液 β-AP 水平对脑梗死病情进展进行预测。本研究中检测不同体积梗死病灶患者血清、脑脊液 β-AP 水平时也发现, 不同病灶患者血清、脑脊液 β-AP 之间同样存在明显差异, 大梗死灶患者血清、脑脊液 β-AP 水平较高。表明检测血清、脑脊液 β-AP 水平在评价梗死病灶大小时同样具有临床价值。国外研究显示, 机体罹患脑血管疾病后体内 β-AP 代谢水平可波动, 可呈现高表达, β-AP 在脑血管损伤中起重要作用<sup>[5-7]</sup>。Lei 等<sup>[1]</sup>研究发现, 脑血管中可发生 β-AP 聚集现象, 进而引起广泛血管壁淀粉样沉积, 可导致血管损伤。本研究结果同样也显示, β-AP 表达增强可导致脑梗死病情恶化, 促进疾病的进展。

大量研究显示, 雌激素表达状况与心脑血管疾病发病关系密切, 在心脑血管疾病的发病及进展过程中起重要作用<sup>[10-12]</sup>。Liang 等<sup>[12]</sup>研究发现, 雌激素对机体脑血管具有一定的保护作用, 高水平雌激素可减少机体心脑血管疾病的发病风险。给予

小鼠一定量的雌激素后,脑梗死小鼠炎症反应减弱,脑梗死病灶缩小。Pabon 等<sup>[11]</sup>的临床研究显示,脑梗死患者雌激素水平可明显低于健康人群。本研究中为避免性别差异对雌激素表达的干扰,研究对象均选择女性,检测结果显示,脑梗死患者血清雌激素水平明显低于健康女性,且随着脑梗死病情的加重,血清雌激素水平表达减弱。为观察病灶大小对血清雌激素表达的影响,分别检测了大、中、小 3 组不同梗死病灶血清雌激素水平,检测结果显示,中小病灶间雌激素表达差异不明显,但大病灶患者血清雌激素水平明显高于中、小病灶患者。表明检测血清雌激素水平可以区分脑梗死患者与健康人群,且血清雌激素水平可作为预测脑梗死病情严重程度的参考指标。

本研究对血清 E<sub>2</sub> 与血清 β-AP、脑脊液 β-AP 水平进行相关性分析,结果显示血清 E<sub>2</sub> 与血清 β-AP、脑脊液 β-AP 的表达显著负相关。表明 β-AP、雌激素在脑梗死发病及进展中起重要作用,β-AP 为脑梗死发病的危险因素,而雌激素则为脑梗死发病的保护性因素。因此建议对脑梗死高危人群或脑梗死患者宜定期检测 β-AP、雌激素水平,以监测脑梗死发病风险及病情进展。

目前,有关 β-AP 与脑梗死病情及雌激素关系的研究较少,因此本研究具有一定的创新性。本研究不足之处是入组对象较少、规模较小,因此在一定程度上可能影响研究的结果和精确性。因此,仍然需要更大规模的临床研究进一步验证。

综上所述,β-AP 在脑梗死患者脑脊液、血清中高表达,与脑梗死病情及严重程度密切相关。脑梗死患者脑脊液、血清 β-AP 水平与血清 E<sub>2</sub> 水平呈负相关。

## 参考文献

- [1] Lei H,Zhao CY,Liu DM,et al. l-3-n-Butylphthalide attenuates β-amyloid-induced toxicity in neuroblastoma SH-SY5Y cells through regulating mitochondrion-mediated apoptosis and MAPK signaling[J]. J Asian Nat Prod Res,2014,16(8):854-864.
- [2] 胡连水,王文浩,林洪,等.急性硬膜外血肿清除术后继发大面积

脑梗塞的多因素 Logistic 成因分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2014,13(1):31-35.

- [3] Bae M,Patel N,Xu H,et al. Activation of TRPML1 clears intraneuronal Aβ in preclinical models of HIV infection[J]. J Neurosci,2014,34(19):11485-11503.
- [4] 夏海波,张英谦. 雌激素与缺血性脑卒中关系研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2012,14(4):444-446.
- [5] Dantuma NP,Bott LC. The ubiquitin-proteasome system in neurodegenerative diseases:precipitating factor,yet part of the solution[J]. Front Mol Neurosci,2014,7(3):70.
- [6] Lipsanen A,Parkkinen S,Khabbal J,et al. KB-R7943,an inhibitor of the reverse Na(+)/Ca(2+)exchanger,does not modify secondary pathology in the thalamus following focal cerebral stroke in rats[J]. Neurosci Lett,2014,580(111):173-177.
- [7] Sudduth TL,Weekman EM,Brothers HM,et al. β-amyloid deposition is shifted to the vasculature and memory impairment is exacerbated when hyperhomocysteinemia is induced in APP/PS1 transgenic mice[J]. Alzheimers Res Ther,2014,6(3):32.
- [8] 李小刚. 老年人脑卒中的抗栓治疗[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(8):792-794.
- [9] Kim M,Kim SO,Lee M,et al. Tetramethylpyrazine,a natural alkaloid,attenuates pro-inflammatory mediators induced by amyloid β and interferon-γ in rat brain microglia[J]. Eur J Pharmacol,2014,740(198):504-511.
- [10] 张广慧,何明利. 血压变异性与脑卒中风险的关系[J]. 中华神经医学杂志,2014,13(7):749-752.
- [11] Pabon M,Tamboli C,Tamboli S,et al. Estrogen replacement therapy for stroke[J]. Cell Med,2014,6(3):111-122.
- [12] Liang K,Ye Y,Wang Y,et al. Formononetin mediates neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion in rats via downregulation of the Bax/Bcl-2 ratio and upregulation PI3K/Akt signaling pathway[J]. J Neurol Sci,2014,344(1/2):100-104.

(收稿日期:2015-06-28)

(上接第 3244 页)

- [2] 路再英,钟南山,谢毅,等. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:770-775.
- [3] 商丽娜,李华,杨再刚,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与 2 型糖尿病大血管病变相关性研究[J]. 中国全科医学,2012,15(12):1326-1328.
- [4] Six DA,Dennis EA. The expanding superfamily of phospholipase A(2) enzymes:classification and characterization[J]. Biochim Biophys Acta,2000,1488(1/2):1-19.
- [5] 府伟灵,徐克前. 临床生物化学检验[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2012:215.
- [6] Caslake MJ,Packard CJ,Suckling KE,et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2),platelet-activating factor acetylhydrolase:a potential new risk factor for coronary artery disease[J]. Atherosclerosis,2000,150(2):413-419.
- [7] Lavi S,Mcconnell JP,Rihal CS,et al. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation:association with early coronary athero-

sclerosis and endothelial dysfunction in humans[J]. Circulation,2007,115(21):2715-2721.

- [8] 王婉奕,朱森,杨吉春,等. 抵抗素与肥胖和 2 型糖尿病[J]. 生理科学进展,2009,40(2):157-160.
- [9] 邱琳,赵桂凤. 2 型糖尿病并下肢血管病变相关因素分析[J]. 中国误诊学杂志,2009,9(7):1588-1589.
- [10] 潘志兰,邢英杰,聂丽敏,等. 2 型糖尿病患者大血管病变相关因素分析[J]. 疑难病杂志,2009,8(9):532-534.
- [11] Daniels LB,Laughlin GA,Sarno MJ,et al. Lipoprotein-associated-phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population;the Rancho Bernardo Study[J]. J Am Coll Cardiol,2008,51(9):913-919.
- [12] 郑善德,李希圣,黄子扬,等. 瘦素与糖尿病动脉粥样硬化[J]. 国外医学:内分泌学分册,2003,23(5):322-324.
- [13] Libby P,Ridker PM,Maseri A. Inflammation and atherosclerosis[J]. Circulation,2002,105(9):1135-1143.

(收稿日期:2015-06-21)