·论　著·

血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平与缺血性脑卒中患者动脉粥样硬化及神经功能缺损的相关性研究*

杨　静,阿布都沙拉木·阿布都热衣木,张　磊△
(新疆维吾尔自治区中医院,乌鲁木齐 830000)

摘　要:目的　探讨缺血性脑卒中患者血清中氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平与颈动脉粥样硬化及神经功能缺损的相关性。**方法**　选取 2015 年 2 月至 2017 年 2 月新疆维吾尔自治区中医院老年病收治的急性脑梗死患者 135 例(ACI 组)和同期医院住院患者 150 例(对照组),所有入选者均对血清中的 ox-LDL、Lp-PLA2 水平进行检测,比较 ACI 组和对照组的血清 ox-LDL、Lp-PLA2 及其他血脂指标水平;行颈动脉超声检查,对无斑块组、稳定斑块组和不稳定斑块组患者的 ox-LDL、Lp-PLA2 水平进行比较;按美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,对轻型、中型、重型患者的 ox-LDL、Lp-PLA2 水平进行比较。**结果**　ACI 组的血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$);稳定斑块组、不稳定斑块组血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平高于无斑块组,差异具有统计学意义($P<0.05$);不稳定斑块组血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平高于稳定斑块组,差异具有统计学意义($P<0.05$);NIHSS 评分中型、重型血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平均高于轻型,差异具有统计学意义($P<0.05$);重型血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平显著性高于中型,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论**　ox-LDL、Lp-PLA2 可作为急性缺血性脑血管病的血清标记物,在评估急性缺血性脑血管病的病情及预后方面有一定的临床意义。

关键词:氧化低密度脂蛋白;　脂蛋白相关磷脂酶 A2;　缺血性脑卒中;　相关性研究
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.23.023　　**文献标识码:**A　　**文章编号:**1673-4130(2017)23-3283-03

Study on the association of serum ox-LDL and Lp-PLA2 levels with atherosclerosis and neurological deficits in patients with cerebral ischemic stroke

YAN Jing, ABUDUSHALAMU Abudureyimu, ZHANG Lei△
(*The Traditional Chinese Medicine Hosptical of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang* 830000, *China*)

Abstract: Objective　To investigate the association of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) in the serum and lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) levels with carotid atherosclerosis and neurologic impairment in patients with cerebral ischemic stroke. **Methods**　135 patients with acute cerebral infarction (ACI group) and 150 cases inpatients (control group) from February 2015 to February 2017 in the Traditional Chinese Medicine Hosptical of Xinjiang Uygur Autonomous Region were selected to detect serum ox-LDL and Lp-PLA2 levels, and serum ox-LDL, Lp-PLA2 and other levels of blood lipid index were compared between ACI group and control group; carotid artery ultrasonography was conducted, ox-LDL and Lp-PLA2 levels of non plaque group, stable plaque group and unstable plaque group were compared; ox-LDL and Lp-PLA2 levels of mild, moderate and severe patients according to the score of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) were compared. **Results**　The serum ox-LDL and Lp-PLA2 levels of ACI group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.01$); serum ox-LDL, Lp-PLA2 levels of stable plaque and unstable plaque were significantly higher than those of non plaque group ($P<0.05$); serum ox-LDL, Lp-PLA2 levels of unstable plaque were higher than those of the stable plaque group ($P<0.05$); serum ox-LDL and Lp-PLA2 levels of moderate and severe patients determined by the NIHSS score were significantly higher than that of mild patients ($P<0.05$); serum ox-LDL and Lp-PLA2 levels of severe patients were significantly higher than that of moderate patients ($P<0.05$). **Conclusion**　Serum ox-LDL and Lp-PLA2 levels of patients with cerebral ischemic stroke increased significantly compared with the normal people, which reflects the severity of carotid atherosclerosis and neurologic impairment. ox-LDL and Lp-PLA2 levels can be used as a serum marker of acute ischemic cerebrovascular disease, has certain clinical significance in evaluating the severity and prognosis of acute ischemic cerebrovascular disease.

Key words: oxidized low density lipoprotein;　lipoprotein associated phospholipase A2;　ischemic stroke;　correlation study

在我国,脑血管疾病是常见的致死疾病之一。由于其发病大多很突然,所以也称为脑血管意外或脑卒中。脑卒中的致残率和死亡率都很高,严重影响患者的生活质量和生命健康[1]。临床上,脑卒中分为出血性和缺血性两大类,其中缺血性脑卒中占 70%～80%。目前已证实,动脉粥样硬化(AS)在缺血性脑卒中的病理过程中发挥了关键的作用。研究表明[2],氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)可通过损伤动脉血管的内皮细胞,促使脂质沉积于内皮细胞下,诱导单核细胞衍生为巨噬细胞,最后转变为泡沫细胞,导致动脉粥样硬化;脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)参与了动脉粥样硬化斑块形成的所有阶段,作为炎症标志物,LP-PLA2 在巨噬细胞、凋亡的巨噬细胞、坏死组织的中心以及易损和破裂的粥样斑块内都有高水平地表达。因此,可以假设血清中的 ox-LDL 和 LP-PLA2 是缺血性脑卒中的高危预测因子[3-4]。本文拟通过对缺血性脑卒中患者血清的

*　**基金项目:**新疆维吾尔自治区中医民族医药管理局(2016-04-03)。
作者简介:杨静,女,主治医师,主要从事老年病检验方向研究。　△　**通信作者**,E-mail:244468246@qq.com。

ox-LDL、Lp-PLA2 水平进行检测，探讨 ox-LDL、Lp-PLA2 水平与颈动脉内-中膜厚度(IMT)和美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分的相关性，为血清 ox-LDL、Lp-PLA2 作为缺血性脑卒中患者病情预后评估的临床指标提供依据。现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2015 年 2 月至 2017 年 2 月新疆维吾尔自治区中医院老年病科收治的 135 例急性脑梗死(ACI)患者为 ACI 组，其中男 87 例，女 48 例，年龄 49～76 岁，平均(56.9±2.6)岁。选取同期医院住院人群 150 例为对照组，其中男 102 例，女 48 例，年龄 48～78 岁，平均(59.2±2.5)岁。2 组性别、年龄、既往病史、不良嗜好等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。入院后，按照 NIHSS 评分进行神经功能缺损程度分型，ACI 组中患者被确认为轻型(<4 分)51 例，中型(4～15 分)47 例，重型(>15 分)37 例；行颈动脉超声检查后，确定无斑块者 43 例，有斑块者 92 例(稳定斑块组 43 例，不稳定斑块组 49 例)。本次研究经过患者及家属知情同意，医院医学伦理委员会批准。

1.2　纳入和排除标准　纳入标准：(1)ACI 组的所有患者病程均在 72 h 以内；(2)符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的《脑血管病诊断标准》中急性脑梗死的诊断标准[5]；(3)经过颅脑 CT 或 MRI 确诊。排除标准：(1)脑出血及脑梗死后出血；(2)无症状性脑梗死、其他原因不明的脑梗死、腔隙性脑梗死以及感染性心内膜炎、心房纤颤、空气、脂肪及癌细胞栓塞及动脉栓塞等；(3)严重的自身免疫性疾病及其所致的脑血管疾病以及严重的感染性疾病；(4)血管先天发育异常所导致的脑血管疾病，血管畸形或动脉瘤等；(5)严重的心、肝、肾、血液系统疾病；(6)同时合并有急性冠脉综合征或周围血管性疾病；(7)临床及生化检查资料不完整者。

1.3　检测方法

1.3.1　颈动脉超声检查　ACI 组所有患者均接受颈动脉超声检查。所用仪器为飞利浦 IU22 型彩色多普勒超声显像仪，探头频率 7.5 Hz。IMT 是指颈动脉内膜管腔面与外膜分界面之间的距离，IMT<1.2 mm 为无斑块，IMT≥1.2 mm 为有斑块。与周围组织相比，强回声、表面光滑者为稳定斑块；低回声或两种回声同时存在、表面粗糙者为不稳定斑块[6]。

1.3.2　血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平和血脂的检测　抽取晨起空腹肘静脉血作为标本，分离血清后冻存于－80 ℃。ox-LDL 试剂盒由美国 Rapidbio 公司生产并提供，酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 ox-LDL 水平，操作流程严格按照说明书步骤。Lp-PLA2 试剂盒由天津康尔克生物科技有限公司生产并提供，ELISA 检测血清 Lp-PLA2 水平，操作流程严格按照说明书步骤。总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、D 二聚体(D-D)等实验试剂由日本和光纯药工业株式会社生产并提供，使用的检测仪器为日立 7600 系列全自动生化分析仪。

1.4　统计学处理　采用 SPSS20.0 软件分析。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间比较采用 F 检验，两组间均数比较采用配对 t 检验，$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　　果

2.1　ACI 组和对照组的血清 ox-LDL、Lp-PLA2 及血脂指标的比较　ACI 组的血清 ox-LDL、Lp-PLA2、TG、LDL-C、D-D 水平均高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；而 TC、HDL-C 水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1　ACI 组和对照组的血清 ox-LDL、Lp-PLA2 及相关生化指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ox-LDL (μg/dL)	Lp-PLA2 (mg/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	D-D (mmol/L)
对照组	150	3 256.30±981.39	145.78±42.22	4.23±0.56	1.35±0.72	2.01±0.95	1.34±0.23	455.83±215.62
ACI 组	135	5 652.33±890.21	255.35±78.02	4.56±0.45	2.26±0.65	3.68±0.69	1.27±0.19	812.77±405.31
t		27.503	10.408	0.732	4.210	11.35	1.533	9.572
P		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2　不同性质斑块及 IMT 的血清 ox-LDL、Lp-PLA2 比较　颈动脉无斑块组、稳定斑块组和不稳定斑块组血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平比较，差异具有统计学意义($P<0.05$)。稳定斑块组、不稳定斑块组血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平高于无斑块组，差异具有统计学意义($P<0.05$)。不稳定斑块组血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平高于稳定斑块组，差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2　不同性质斑块及 IMT 的血清 ox-LDL、Lp-PLA2 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ox-LDL(μg/dL)	Lp-PLA2(mg/L)
无斑块组	43	3 243.05±747.23	125.63±54.03
稳定斑块组	43	4 623.03±901.25	199.36±56.31
不稳定斑块组	49	5 952.25±987.33	297.46±78.26
F		33.85	27.55
P		<0.05	<0.05

2.3　不同 NIHSS 评分的 ox-LDL、Lp-PLA2 比较　NIHSS 评分轻型、中型、重型的血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平比较，差异具有统计学意义($P<0.05$)。中型、重型血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平均高于轻型，差异具有统计学意义($P<0.05$)。重型血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平高于中型，差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3　不同 NIHSS 评分的 ox-LDL、Lp-PLA2 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ox-LDL(μg/dL)	Lp-PLA2(mg/L)
轻型	51	3428±684.56	89.14±36.53
中型	47	4751±779.39	156.74±46.37
重型	37	6102±910.22	338.91±80.61
F		32.08	29.04
P		<0.05	<0.05

3　讨　　论

在正常状态下，机体内有天然的内源性抗氧化物，血液中的 LDL 不会被氧化。一旦血管壁发生创伤，血管内皮细胞的通透性就会增加并释放大量的氧自由基，使 LDL 在向内皮下聚集的过程中被氧化修饰成为 ox-LDL，并聚集在内皮下[7-8]。ox-LDL 激活内皮细胞、树突细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞等多

种血管壁细胞后,产生一系列的炎症和应激反应,参与急性缺血性脑血管病的病理过程[9]。具体机制如下[10]:(1)血管内皮细胞、巨噬细胞以更快的速度吞噬 ox-LDL,加速泡沫细胞的形成;(2)ox-LDL 促使单核细胞衍生为巨噬细胞,抑制巨噬细胞游离;(3)ox-LDL 促使上皮细胞脱落,加速内皮病变;(4)在 ox-LDL 作用下,内皮细胞释放出多种细胞因子,如肿瘤坏死因子、白细胞介素等,导致血管斑块破裂与血栓形成;(5)ox-LDL 刺激组织因子、血小板衍生生长因子以及促凝因子的生成,加快血小板黏附、聚集及血栓的形成。由此,ox-LDL 参与了缺血性脑卒中的病理过程。本研究中 ACI 组患者的血清 ox-LDL 水平明显高于正常对照组,也证实了上述观点。

Lp-PLA2 是一种丝氨酸脂酶,相对分子质量 45 400,由 441 个氨基酸残基组成,属于磷脂酶 A2 超家族中的一员,是非钙离子依赖性的活性磷脂酶。Lp-PLA2 在成熟的巨噬细胞和淋巴细胞中合成并分泌,其活性成分由丝氨酸、组氨酸和天冬氨酸组成。血浆的 Lp-PLA2 大多与脂蛋白颗粒相结合,其中 1/3 与 HDL、极低密度脂蛋白(VLDL)结合,2/3 与 LDL 结合[11]。有报道指出[12],炎症反应在缺血性脑卒中的病理过程中起到了关键的作用。Lp-PLA2 水解 ox-LDL 后产生两种炎性介质,分别是氧化型游离脂肪酸和溶血卵磷脂[13],这两种介质可以诱发粘附因子(AMs)和细胞因子(CKs)的生成,促进单核细胞转化为巨噬细胞,巨噬细胞进一步转化为泡沫细胞,泡沫细胞凋亡后聚集成动脉粥样硬化性斑块,斑块释放出细胞因子和蛋白酶,降解纤维帽的平滑肌细胞和胶原基质,脆弱的斑块破裂后,导致血栓形成和缺血性脑卒中事件的发生[14]。本研究中缺血性脑卒中患者的血浆 Lp-PLA2 水平高于正常对照组,也证明 Lp-PLA2 参与了缺血性脑卒中的病理过程。

本研究在对比颈动脉无斑块组、稳定斑块组、不稳定斑块组患者的血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平后,发现 3 组之间存在明显差异。稳定斑块组和不稳定斑块组的血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平均明显高于无斑块组,不稳定斑块组的血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平明显高于稳定斑块组。这说明血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平与颈动脉粥样硬化的进展和斑块破裂有关,在一定程度上能够反应局部病变的严重程度。结合临床,检测 ox-LDL、Lp-PLA2 水平可以预测缺血性脑卒中患者的病情和预后。

此外,NIHSS 分级轻型、中型、重型患者的血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平也存在着明显差异,中型、重型血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平均明显高于轻型,重型血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平明显高于中型。这说明血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平与缺血性脑卒中,尤其是与脑梗死的范围及严重程度密切相关,血清中 ox-LDL、Lp-PLA2 的水平越高,患者的 NIHSS 评分就越高,神经功能缺损的程度就越严重。

综上所述,缺血性脑卒中患者的血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平较正常者明显升高,在一定程度上反映了颈动脉粥样硬化和神经功能缺损的程度。ox-LDL、Lp-PLA2 作为血清标记物,在评估急性缺血性脑血管病的病情及预后方面有一定的临床意义,值得推广。

参考文献

[1] 姜玉章,王兵,李前辉,等. C 反应蛋白基因多态性与超敏 C 反应蛋白的关系及其与缺血性脑卒中的关联研究[J]. 中华检验医学杂志,2012,35(10):916-920.

[2] Mcmahan R,Porsche C,Mcgettigan B,et al. Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) induces a pro-inflammatory/pro-fibrotic response from liver sinusoidal endothelial cells that is attenuated by activation of the nuclear bile acid receptor FXR[J]. Hepatol Res,2016,63(1):749.

[3] Jenny NS,Solomon C,Cushman M,et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) (Lp-PLA(2)) and risk of cardiovascular disease in older adults: Results from the Cardiovascular Health Study[J]. Atherosclerosis,2010,209(2):528-532.

[4] Mannheim D,Herrmann J,Versari D,et al. Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques[J]. Stroke,2008,39(5):1448-1455.

[5] 中华医学会神经病学分会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经精神科杂志,1996,29(3):379.

[6] 李帅,苗阳,杨萍. 颈动脉内中膜厚度及斑块形成与冠状动脉病变的相关性[J]. 中国老年学杂志,2016,36(13):3167-3169.

[7] 陈蕾,刘辉国. 睡眠呼吸暂停致缺血性脑卒中病理机制的研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2013,12(3):316-318.

[8] Yang H,Mohamed AS,Zhou SH. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis[J]. Lipids Health Dis,2012,11(1):85-87.

[9] 徐佳杨. 氧化低密度脂蛋白与动脉粥样硬化的研究[J]. 安徽医药,2011,15(2):228-230.

[10] 张鹤. 氧化型低密度脂蛋白的致病性及检测方法研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2016,24(6):633-638.

[11] Zalewski A,Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A(2) in atherosclerosis -Biology,epidemiology,and possible therapeutic target[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2005,25(5):923-931.

[12] 张微微,周小英,黄勇华. 不同类型脑梗死患者血清 C-反应蛋白的检测及临床意义[J]. 中华检验医学杂志,2004,27(11):781-783.

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

[14] Koenig W,Twardella D,Brenner HA. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors,markers of inflammation,renal function,and hemodynamic stress[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2006,26(7):1586-1593.

(收稿日期:2017-06-28　修回日期:2017-08-12)