

缺血性脑卒中患者血清抗氧化型脂蛋白抗体活性检测分析^{*}

杜亚梅, 张国军[△], 王 谦, 方 芳, 康熙雄(首都医科大学附属北京天坛医院检验科, 北京 100050)

【摘要】 目的 探讨血清中抗氧化型脂蛋白抗体(ALOA)活性与缺血性脑卒中的相关性。**方法** 分别检测 45 例缺血性脑卒中患者(男 34 例, 女 11 例)和 45 例健康者(男 23 例, 女 22 例) ALOA 的活性及三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)。**结果** 45 例缺血性脑卒中患者, ALOA 活性阳性 18 例, 阳性率为 40.0%, 45 例健康对照患者, ALOA 活性阳性 4 例, 阳性率为 8.9%, 缺血性脑卒中组阳性率明显高于健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 缺血性脑卒中组 TG、TC、LDL 明显高于健康对照组, HDL 明显低于健康对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 缺血性脑卒中患者常伴有 ALOA 活性升高, ALOA 活性与缺血性脑卒中发生、发展具有相关性。

【关键词】 缺血性脑卒中; 抗氧化型脂蛋白抗体活性; 高血脂

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.07.001 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)07-0865-02

Analysis of serum atherogenic lipid-oxidising antibodies' activity on patients with cerebral ischemic stroke^{*} DU Ya-mei, ZHANG Guo-jun[△], WANG Qian, FANG Fang, KANG Xi-xiong (Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of activity of serum atherogenic lipid-oxidising antibodies (ALOA) in patients with cerebral ischemic stroke (CIS). **Methods** The activity of serum ALOA, and serum levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) were detected in 45 patients with CIS (CIS group), including 34 males and 11 females, and 45 healthy subjects (control group), including 23 males and 22 females. **Results** In CIS group, the positive rate of ALOA activity was 40.0% (18/45), which was significantly higher than the 8.9% (4/45) of control group ($P<0.05$). Serum levels of TG, TC and LDL in CIS group were significantly higher than those of control group ($P<0.05$), whereas serum HDL level in CIS group was significantly lower than that of control group ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with CIS might be often accompanied by increased ALOA activity, which could be correlated with the generation and development of CIS.

【Key words】 cerebral ischemic stroke; activity of atherogenic lipid-oxidising antibodies; hyperlipemia

近年来研究表明, 动脉粥样硬化(AS)是导致缺血性脑卒中的主要危险因素。目前临床多以三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)水平反映 AS, 但是 TG、TC、LDL 水平升高只是 AS 的危险因素而不是致病因素, 并不能反映 AS 的真实情况。虽然通过降低脂蛋白(尤其是 TC)对预防冠心病、二次心肌梗死有一定的效果, 但是仍然有很多没有高胆固醇或其他脂蛋白病史的患者有相关疾病。关于 AS 的发病机制, 脂蛋白氧化修饰假说基本已被公认。氧化型脂蛋白是免疫原, 可以刺激机体产生抗氧化型脂蛋白抗体(ALOA); ALOA 不仅可以与氧化型脂蛋白结合, 还可以作为酶的催化剂使 LDL 中的脂质氧化, 进一步促进 AS 的形成。检测患者血清中的 ALOA 可以直接反映机体脂蛋白氧化的情况。为研究缺血性脑卒中与 ALOA 的相关性, 作者采用 Athero AbzymeTM IgG 检测试剂盒检测了 45 例缺血性脑卒中患者及 45 例健康体检者的 ALOA 活性, 对 ALOA 的临床意义有了进一步的认识, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 45 例健康对照者为首都医科大学附属北京天坛医院 2013 年 5 月的健康体检者, 其中男 23 例, 女 22 例, 年龄 37~74 岁, 平均(56.2±11.5)岁。45 例缺血性脑卒中患

者为本院 2013 年 5~7 月神经内科的住院患者, 符合卫生部 2012 年制定的缺血性脑卒中诊断和诊疗质量控制行业标准, 其中男 34 例, 女 11 例, 年龄 24~89 岁, 平均(59.6±14.3)岁。两组年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器与试剂 日立 008 生化仪、美国 Molecular Devices Spectra Max M5 酶标仪; 罗氏 TG、TC、LDL、高密度脂蛋白(HDL)检测试剂、Athero AbzymeTM ALOA IgG 检测试剂盒。

1.3 方法

1.3.1 所有检测者均空腹 8 h 以上, 次日清晨取静脉血, 抽血后 30 min 内分离血清, -80℃保存。

1.3.2 ALOA 活性检测 使用 Babraham Research Campus 的 Athero AbzymeTM ALOA IgG 检测试剂盒进行测定, 方法为酶联免疫吸附试验(ELISA), 操作按照说明书进行。每份待检标本分 2 份进行处理, 1 份 56℃加热 30 min, 1 份不处理。反应完成后, 使用酶标仪测定 A 值, 标本加热孔的 A 值为 A₂, 未加热孔为 A₁。实验结果判断: A₂>阳性质控值×0.6 且 A₂-A₁>阳性质控值×0.1 判为阳性; A₂<阳性质控值×0.6 且 A₂-A₁<阳性质控值×0.1 判为阴性。

1.4 统计学处理 用 SPSS17.0 软件进行统计分析, ALOA 活性阳性率采用百分率表示, 组间比较采用卡方检验, TG、

^{*} 基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(2013-3-052)。

作者简介: 杜亚梅, 女, 在读硕士研究生, 主要从事生化检验研究。 [△] 通讯作者, E-mail: tiantanzgj@163.com。

TC、LDL、HDL 检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 显著性检验水准 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ALOA 活性测定 缺血性脑卒中组 ALOA 活性阳性率为 40.0% (18/45), 明显高于健康对照组的 8.9% (4/45), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.2 TC、TG、LDL、HDL 测定 见表 1。缺血性脑卒中组 TG、TC、LDL 明显高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); HDL 明显低于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 1 两组 TG、TC、LDL、HDL 测定结果 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TG	TC	LDL	HDL
缺血性脑卒中	45	1.77±1.19	4.84±1.13	2.82±1.12	1.10±0.30
健康对照组	45	1.07±0.43	4.24±0.44	2.44±0.44	1.37±0.29

3 讨 论

脑卒中是神经系统的常见病和多发病, 是世界范围内人类因疾病致残和致死的主要病因之一。在基于全国第六次人口普查数据对脑卒中患者进行年龄、性别和城、乡构成比例标准化后, 中国脑卒中的患病率为 1.82%。并且, 我国脑卒中发病的年轻化趋势非常明显, 青年 (15~45 岁) 缺血性脑卒中发病率约为 (2~10)/10 万, 40 岁以下脑卒中患者人数占全部脑卒中患者的 10%~20%^[1]。脑卒中根据发病原因不同分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中两大类, 脑卒中患者中有 85%~90% 为缺血性脑卒中^[2]。缺血性脑卒中已成为严重危害人类健康的一种疾病。

研究表明, AS 与缺血性脑卒中的发生密切相关, 在中国人群中颅内 AS 是导致缺血性脑卒中的最主要因素^[3]。踝肱指数 (ABI) 是通过测量踝部胫后动脉或胫前动脉以及肱动脉的收缩压, 得到踝部动脉压与肱动脉压之间的比值, 常用于 AS 血栓形成性疾病的初筛。有学者通过测量 ABI, 发现缺血性脑卒中与 AS 呈强相关性, 进一步证实 AS 是导致缺血性脑卒中发病的主要原因^[4]。AS 与缺血性脑卒中的相关性也得到了影像学证实。Singh 等^[5]通过高分辨超声检查发现, 有动脉粥样斑块的患者再次发生脑卒中的可能性更高。AS 由多种因素引起, 如 TC、TG、LDL、HDL、氧化型 LDL (ox-LDL)、抗 ox-LDL 抗体等。本实验研究结果显示, 缺血性脑卒中患者 TG、TC、LDL 明显高于健康者, HDL 明显低于健康者, 说明高血脂是缺血性脑卒中的危险因素。

近年来研究发现, 诱发 AS 的关键原因是脂蛋白氧化修饰^[6]。LDL 含有丰富的多不饱和脂肪酸, 很容易被氧化修饰形成 ox-LDL, ox-LDL 通过促进泡沫细胞形成、促进细胞黏附于内皮并向内皮下趋化、促进巨噬细胞增殖退化、诱导内皮细胞增生和平滑肌细胞增生移行等多种途径参与 AS 的形成过程。同时 ox-LDL 还具有免疫原性, 可以刺激机体产生抗 ox-LDL。诸多研究结果提示, 抗 ox-LDL 水平的增加和 AS 病变有关, 且独立于年龄、性别、体质量指数、TG、TC 和 HDL 水平^[7-8]。但也有研究表明, 抗 ox-LDL 是 AS 的保护因素。Rossi 等^[9]检测了 529 例冠心病患者的抗 ox-LDL 滴度, 结果表明抗 ox-LDL 是 AS 的保护因素。Che 等^[10]检测了 154 例冠心病患者的抗 ox-LDL 滴度, 发现抗体滴度明显低于健康者, 并且与疾病的严重程度呈负相关。目前, 对于抗 ox-LDL 与 AS 发病的关系有以上两种矛盾的结论。

ALOA 是一种新的氧化型脂蛋白抗体, 不仅可以与脂蛋

白发生抗原抗体反应, 还可以氧化 LDL 中的脂类, 使 LDL 转化为 ox-LDL, 目前多认为这是 AS 的主要发病机制。本实验结果显示, ALOA 活性升高与缺血性脑卒中的发病具有相关性, 有酶活性的 ALOA 的产生可能与缺血性脑卒中的发病有关。之前对抗 ox-LDL 的检测都是用 ELISA 检测抗体的滴度, 本研究用 ELISA 检测抗体酶的活性, 而酶活性是使 LDL 转化为 ox-LDL 的关键。检测 ALOA 的活性可以直接反映机体内的脂蛋白氧化状态, 是诊断缺血性脑卒中的较好指标。本实验研究结果表明, 有活性的 ALOA 的产生与缺血性脑卒中的发病有关。

综上所述, ALOA 活性是反映缺血性脑卒中的较好指标, 可以反映患者体内脂蛋白的氧化情况, 对于指导临床治疗及判断患者预后具有重要意义。健康者 ALOA 活性阳性时, 体内有脂蛋白氧化, 这可能是发生 AS 的潜在危险因素。对 ALOA 活性阳性的健康者进一步长期随访研究, 更有助于探讨 ALOA 活性的临床意义。

参考文献

[1] 毛晓辉, 郝一平, 孙芳. 对中青年脑卒中高危人群进行健康教育的思考[J]. 中华保健医学杂志, 2012, 14(3): 254-255.

[2] 王瑶, 王淦楠, 孙昊, 等. 华东地区 ALOX5AP 基因单核苷酸多态性与缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 中国急救医学, 2012, 32(5): 410-415.

[3] Mi D, Zhang L, Wang C, et al. Impact of metabolic syndrome on the prognosis of ischemic stroke secondary to symptomatic intracranial atherosclerosis in Chinese patients[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51421.

[4] 周国强, 曾进胜. 各类型脑卒中患者的踝肱指数研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(2): 79-82.

[5] Singh AS, Atam V, Jain N, et al. Association of carotid plaque echogenicity with recurrence of ischemic stroke [J]. N Am J Med Sci, 2013, 5(6): 371-376.

[6] Cai Y, Li JD, Yan C. Vinpocetine attenuates lipid accumulation and atherosclerosis formation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 434(3): 439-443.

[7] Inoue I, Uchida T, Kamishirado H, et al. Clinical significance of antibody against oxidized low density lipoprotein in patients with atherosclerotic coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(3): 775-779.

[8] Yasunobu Y, Hayashi K, Shingu T, et al. Coronary atherosclerosis and oxidative stress as reflected by autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and oxysterols [J]. Atherosclerosis, 2001, 155(2): 445-453.

[9] Rossi GP, Cesari M, De Toni R, et al. Antibodies to oxidized low-density lipoproteins and angiographically assessed coronary artery disease in white patients[J]. Circulation, 2003, 108(20): 2467-2472.

[10] Che J, Li G, Wang W, et al. Serum autoantibodies against human oxidized low-density lipoproteins are inversely associated with severity of coronary stenotic lesions calculated by Gensini score[J]. Cardiol J, 2011, 18(4): 364-370.