

脂蛋白磷脂酶 A2 在动脉粥样硬化性脑梗死中的临床价值

卢卫国, 朱 晔, 梁志伟(广州中医药大学第一附属医院检验科 510405)

【摘要】 目的 探讨血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)与动脉粥样硬化性脑梗死(ACI)的相关性。**方法** 按照颈动脉彩色多普勒超声检查结果,将 131 例 ACI 患者分为稳定型斑块组和不稳定型斑块组,同时设立健康对照组,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测并比较各组血浆 Lp-PLA2 水平,通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估其对颈动脉斑块稳定性的预测价值。**结果** 不稳定型斑块组 $[(358.6 \pm 247.7) \text{ ng/mL}]$ 的血浆 Lp-PLA2 水平明显高于稳定型斑块组 $[(169.1 \pm 45.6) \text{ ng/mL}]$,差异有统计学意义($P < 0.01$);2 个病例组的血浆 Lp-PLA2 水平明显高于健康对照组 $[(45.5 \pm 21.2) \text{ ng/mL}]$,差异有统计学意义($P < 0.01$)。2 个病例组 ROC 曲线下面积为 0.852,评估颈动脉斑块稳定性的理想临界值为 187.6 ng/mL,敏感度为 82.6%,特异度为 77.5%。**结论** 血浆 Lp-PLA2 水平与 ACI 具有良好的相关性,能较好地评估颈动脉斑块的稳定性。

【关键词】 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 动脉粥样硬化性脑梗死; 斑块稳定性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.12.029 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)12-1733-02

Clinical value of lipoprotein associated phospholipase A2 in atherosclerotic cerebral infarction Lu Wei-guo, ZHU Ye, LIANG Zhi-wei (Department of Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China)

【Abstract】 Objective To study the relationship on lipoprotein associated phosphor lipase A2 (Lp-PLA2) and atherosclerotic cerebral infarction (ACI) **Methods** According to the results of carotid artery color Doppler ultrasonography, 131 cases of ACI were divided into stable plaque group and unstable plaque group, and the health were as normal control group. The Lp-PLA2 was detected by using ELISA. The value of to predict the stability of carotid plaque were assessed by drawing the ROC curve **Results** Lp-PLA2 in unstable plaque group $[(358.6 \pm 247.7) \text{ ng/mL}]$ was significantly higher than that in stable plaque group $[(169.1 \pm 45.6) \text{ ng/mL}]$ ($P < 0.01$), the level of Lp-PLA2 in atherosclerotic cerebral infarction was significantly higher than those in control group $[(45.5 \pm 21.2) \text{ ng/mL}]$ ($P < 0.01$). The area under the ROC curve was 0.852, the optimal cut-off point of stability evaluation of carotid plaque was 187.6 ng/mL, the sensitivity was 82.6%, specificity was 77.5%. **Conclusion** There is a good correlation between Lp-PLA2 and atherosclerotic cerebral infarction, Lp-PLA2 can effectively assess the stability of carotid plaque.

【Key words】 lipoprotein associated phospholipase A2; atherosclerotic cerebral infarction; plaque stability

动脉粥样硬化(AS)经常累及冠状动脉、脑动脉以及其他动脉,导致冠心病、脑卒中以及其他血栓性疾病。急性脑梗死发病急、进展快、致死率高,是一种严重威胁人们生命及生存质量的恶性疾病。颈动脉粥样硬化斑块的不稳定性是引起急性脑梗死的重要因素。近年来受广泛关注的脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是与动脉粥样硬化密切相关的磷脂酶家族分子,大量研究表明其直接促进动脉粥样硬化的形成和发展,与心血管疾病风险呈正相关关系,是心脑血管事件的独立危险因素^[1]。现通过比较动脉粥样硬化性脑梗死(ACI)患者及健康者血浆 Lp-PLA2 水平,分析其与 ACI 的相关性及其对颈动脉斑块稳定性的预测价值。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 该院 2013 年 3 月至 2014 年 12 月住院的 131 例 ACI 患者,男 82 例,女 49 例,平均年龄 (61.6 ± 11.9) 岁。所有患者均为发病后 24 h 内入院,经脑 CT 或 MRI 检查和神经系统检查确诊,符合 2010 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[2]。排除其他类型脑梗死、冠心病、糖尿病、恶性肿瘤、肝肾功能障碍、全身感染等患者。参照斑块超声诊断标准:颈动脉内膜中层厚度(IMT) $\leq 1.0 \text{ mm}$ 为正常, $1.0 \text{ mm} < \text{IMT} < 1.2 \text{ mm}$ 为增厚, $\text{IMT} \geq 1.2 \text{ mm}$ 为斑块形成;低回声且表面粗糙不

平为软斑,强回声且表面光滑为硬斑,2 种回声同时存在者为混合性斑块;硬斑为稳定型斑块,软斑和混合性斑块为不稳定型斑块^[3],将患者分为稳定型斑块组(78 例)和不稳定型斑块组(53 例),同时选取同期健康体检者 90 例为健康对照组,男 56 例,女 34 例,平均年龄 (58.3 ± 8.5) 岁。

1.2 检测方法 采用 EDTA-K₂ 抗凝管抽取所有研究对象的空腹静脉血 2 mL,1500 r/min,离心 10 min, Eppendorf 管收集血浆,于 -20 ℃ 保存,避免反复冻融,集中检测。血浆 Lp-PLA2 水平检测试剂由天津康尔克生物科技有限公司提供,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA),酶标仪型号为 Bio Tek Elx880。所有操作严格按操作规程进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料应用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较使用方差分析 F 检验,2 组间比较应用 t 检验。运用稳定型斑块组和不稳定型斑块组数据绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价 Lp-PLA2 对颈动脉斑块稳定性的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组研究对象 Lp-PLA2 水平结果比较 与健康对照组比较,稳定型斑块组和不稳定型斑块组血浆 Lp-PLA2 水平明显增高,差异有统计学意义($P < 0.01$);2 个病例组之间比较,

不稳定型斑块组血浆 Lp-PLA2 水平明显高于稳定型斑块组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象 Lp-PLA2 水平结果比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)		
组别	例数(n)	Lp-PLA2
健康对照组	90	45.5 $\pm$ 21.2
稳定型斑块组	78	169.1 $\pm$ 45.6 ^①
不稳定型斑块组	53	358.6 $\pm$ 247.7 ^{②③}

注:与健康对照组比较, ^① $P<0.01$;与稳定型斑块组比较, ^② $P<0.01$ 。

2.2 2 个病例组 Lp-PLA2 的 ROC 曲线分析 运用稳定型斑块组和不稳定型斑块组数据绘制 ROC 曲线, 曲线下面积(AUC)为 0.852(95%CI: 0.772~0.915, $P<0.01$)。最大 Youden 指数为 0.601, 提示评估颈动脉斑块稳定性的理想临界值为 187.6 ng/mL, 敏感度为 82.6%, 特异度为 77.5%。见图 1。

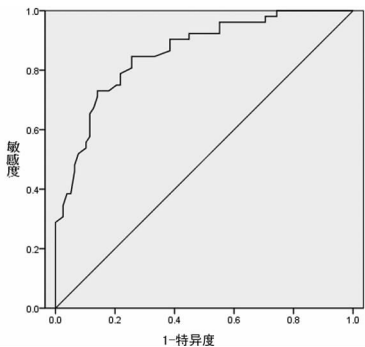


图 1 Lp-PLA2 的 ROC 曲线图

3 讨 论

AS 是冠心病、脑卒中以及其他血栓性疾病的根本原因^[4]。大量 AS 发病机制研究表明, AS 是一种炎性反应性疾病, 炎症反应介质参与粥样斑块形成、进展和最终破裂的全过程^[5]。近年来关注的研究是新型血管内特异性炎性因子 Lp-PLA2 由 PLA2G7 基因编码, 441 个氨基酸残基组成, 相对分子质量为 45×10^3 , 属于丝氨酸依赖的磷脂酶, 又被称为血小板活化因子乙酰水解酶, 为磷脂酶家族中 PLA2 的一种。人血浆 Lp-PLA2 主要由成熟的巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞等合成和分泌, 并受炎症介质的调节。血液循环中的 Lp-PLA2 主要是与脂蛋白颗粒结合的形式存在, 其中 70% 与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)结合, 30% 与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)结合^[6]。

本研究结果表明, 2 个病例组血浆 Lp-PLA2 水平明显高于健康对照组, 提示血浆 Lp-PLA2 与 ACI 存在明显相关性, 对 ACI 有一定辅助诊断价值。Lp-PLA2 参与 ACI 发生的可能机制是 Lp-PLA2 水解氧化型低密度脂蛋白胆固醇(oxLDL-C)生成游离的氧化脂肪酸和溶血卵磷脂, 这 2 种物质能刺激内皮细胞生成细胞因子和细胞黏附分子, 导致单核细胞在血管内膜聚集、分化为巨噬细胞, 巨噬细胞吞噬 oxLDL-C 变成泡沫细胞, 凋亡的泡沫细胞聚集成动脉粥样硬化性斑块^[7]。而斑块又释放细胞因子和蛋白酶, 降解斑块纤维帽的平滑肌细胞和胶原基质, 斑块炎性发生令斑块变得脆弱、破裂, 影响其稳定性, 最终造成血栓形成和急性脑梗死发生^[8]。由于其过程表现为缓慢进展, 所以动态监测血浆 Lp-PLA2 水平意义更大。陈瑞英等^[9]研究表明, 与传统炎性因子 C-反应蛋白(CRP)比较,

Lp-PLA2 有较高的血管内特异性, 而 CRP 具有系统全身炎性特性, 其对 43 例健康者 4 周时间内的 7 次检测显示, Lp-PLA2 在组内变异系数小于 10%, 说明 Lp-PLA2 具有极小的个体生物学差异。由此可见 Lp-PLA2 不是急性反应物质, 且能在体内长时间稳定存在, 是独立于全身炎性之外的血管内炎性标志物, 适合于高危人群的筛查, 对于脑血管意外的防治有较高的临床价值。

ACI 的发生与 AS 斑块的稳定性密切相关, 颈动脉不稳定型斑块容易产生栓子或血栓, 从而导致梗死。颈动脉彩色多普勒超声检查是检测斑块不稳定性的有效方法, 但设备昂贵, 需要专业人员, 其大规模推广应用受到限制。本组采用稳定型斑块组和不稳定型斑块组 Lp-PLA2 数据绘制的 ROC 曲线显示, AUC 为 0.852, 在 187.6 ng/mL 时, 敏感度为 82.6%、特异度为 77.5%, 说明 Lp-PLA2 能很好地评估颈动脉斑块稳定性, 有较高的预测价值, 与钟萍等^[10]的研究报道相一致。如果动态观察 Lp-PLA2 水平, 能有效评估 ACI 发生的风险, 提示临床采取有效预防措施, 减少 ACI 发生, 降低患者病死率, 提高其生存质量^[11-13]。与超声检查比较, 血浆 Lp-PLA2 检测便捷、准确, 一般实验室经过简单培训, 无需特殊仪器设备就能开展, 能很好地弥补超声检查的局限, 更利于临床广泛应用^[14]。

综上所述, 血浆 Lp-PLA2 与 ACI 有显著相关性, 能较好地评估颈动脉斑块的稳定性, 对 ACI 的防治可起到较好的监测和评估作用, 具有较高的辅助诊断与预测价值, 且检测便捷、准确, 有较强的可行性和实用性。

参考文献

[1] Epps KC, Wilensky RL. Lp-PLA2——a novel risk factor for highrisk coronary and carotid artery disease[J]. J Intern Med, 2011, 269(1): 94-106.

[2] 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]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 1-8.

[3] 王本孝, 许平. 脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的相关因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2011, 6(2): 103-106.

[4] Wang BX, Xu P. An analysis on the risk factors of carotid artery atherosclerotic plaques in cerebral infarction patients[J]. Neural Injury and Functional Reconstruction, 2011, 6(2): 103-106.

[5] 李玉林. 病理学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 67-69.

[6] Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP. Inflammation and the development of atherosclerosis[J]. J Ather Thr, 2011, 18(5): 351-358.

[7] 龙璐, 王钟明, 陈贞, 等. 急性缺血性脑卒中患者血浆 Lp-PLA2 水平与颈动脉硬化斑块稳定性及神经功能缺损程度的关系[J]. 检验医学, 2013, 28(10): 885-889.

[8] Long L, Wang ZM, Chen Z, et al. The relationship of plasma Lp-PLA2 level with the stability of carotid artery atherosclerotic plaque and the severity of neurological impairment in patients with acute ischemic stroke[J]. Lab Med, 2013, 28(10): 885-889.

[9] 陈瑞英, 郑清存, 王大力, 等. 急性脑梗死患者脂蛋白相关性磷脂酶 A2 与梗死体积及神经功能缺损的关系[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(3): 490-491. (下转第 1737 页)

娠期糖尿病的临床疗效,结果显示,接受营养综合治疗联合心理干预的观察组患者空腹血糖、糖化血红蛋白、C-反应蛋白显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。且妊高征、胎膜早破、羊水过多、早产、剖宫产和巨大儿、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息发生率等也明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示联合干预具有较好的应用前景。

营养综合治疗联合心理干预可帮助妊娠合并糖尿病患者缓解焦虑、恐惧情绪,使其建立战胜疾病的信心;同时通过饮食调节、运动疗法、胰岛素治疗等措施可明显提高血糖控制效果。有研究表明,对 8 例妊娠合并糖尿病患者进行饮食调节、运动疗法、胰岛素治疗等,发现血糖控制效果得到提高,母婴并发症及围产儿病死率也有所降低^[8-10]。另有文献报道,将个性化健康教育应用于妊娠合并糖尿病患者,显著降低了并发症发生率,患者的生活质量明显改善^[11]。本研究观察组患者通过饮食调节和运动疗法将血糖控制在正常范围的比例显著高于对照组,说明营养综合治疗联合心理干预在一定程度上有助于血糖的控制。观察组患者的并发症发生率和剖宫产率也明显低于对照组,提示营养综合治疗联合心理干预能够降低并发症发生率和剖宫产率。

妊娠糖尿病患者胰岛功能减退,对血糖分解能力下降,使机体血糖升高,减少血管红细胞氧释放,出现血管内皮细胞增厚和管腔变窄等,造成孕妇广泛血管病变,诱发妊娠期高血压病^[12]。另外,高血糖环境可促使蛋白脂肪形成,进一步增加巨大儿发生率,其增高又导致孕妇剖宫产率上升。同时,妊娠期糖尿病胰岛素拮抗糖皮质激素增加,很大程度上抑制肺泡表面活性物质生成,进而诱发胎儿宫内窘迫和新生儿窒息,威胁母婴安全。通过对妊娠期糖尿病患者进行营养综合治疗联合心理干预治疗,系统讲解妊娠糖尿病知识,让患者及其家属科学全面地了解,从而积极主动配合医学营养治疗、运动锻炼治疗和心理干预,并在必要时进行胰岛素治疗,有效控制病情^[13]。本研究观察组患者空腹血糖、糖化血红蛋白、C-反应蛋白明显低于对照组,与相关文献报道相符。

综上所述,妊娠期糖尿病发病机制复杂,采用营养综合治疗联合心理干预治疗,可提高临床疗效,改善母婴状况,具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 车荣华. 妊娠期糖尿病空腹血糖筛查的意义及其对妊娠结局的影响[J]. 国际妇产科学杂志, 2012, 39(4): 376-379.

(上接第 1734 页)

[10] 钟萍, 吴丹红, 吴计划, 等. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 和超敏 C-反应蛋白水平与大动脉粥样硬化性脑梗死关系的临床研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(4): 924-927.

[11] Zhong P, Wu DH, Wu JH, et al. The roles of Lp-PLA2 and hs-CRP levels in large artery atherosclerosis ischemic stroke[J]. Chin J Clinicians: Electronic Edition, 2012, 6(4): 924-927.

[12] Lerman A, McConnell JP. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a risk marker or a risk factor[J]. Am J

[2] Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, et al. Adiponectin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implication[J]. Diabetologia, 2005, 48(5): 993-1001.

[3] Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased on parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to 2 diabetes in rhesus monkeys[J]. Diabetes, 2001, 50(5): 1126-1128.

[4] 卢敏, 陈桂芬, 董莉. 妊娠期糖尿病健康教育干预对妊娠结局影响的研究[J]. 护理实践与研究, 2009, 6(18): 6-7.

[5] 张赢, 丁小彬. 妊娠期糖尿病对妊娠结局影响的临床观察和临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(14): 1157-1156.

[6] 陈郝菊. 20 例妊娠糖尿病患者的健康教育及护理[J]. 安徽预防医学杂志, 2011, 17(6): 479-480.

[7] 赵洁. 健康教育在妊娠合并糖尿病患者中的应用[J]. 中国医药指南, 2011, 9(28): 116-117.

[8] 陈凤玲, 陈家伦. 妊娠期胰岛素抵抗与妊娠糖尿病[J]. 国外医学内分泌分册, 2001, 21(3): 122-125.

[9] Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2003, 102(10): 857-868.

[10] Inglis S. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure[J]. J Evidence-Based Med, 2010, 3(4): 228-232.

[11] Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1c levels in patients with chronic heart failure[J]. Am Heart J, 2010, 160(5): 915-921.

[12] Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, et al. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity-matched study[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 13(2): 200-206.

[13] Lee R, Chan SP, JWong J, et al. Impact of diabetes mellitus on survival in South East Asian patients with congestive heart failure due to left ventricular systolic dysfunction[J]. Int J Cardiol, 2010, 142(1): 97-100.

(收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-02-12)

Cardiol 2008, 101(12): 11-22.

[13] 王磊, 章莹, 费世早, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平对进展性脑梗死的预测价值[J]. 临床神经病学杂志, 2011, 24(4): 308-310.

[14] Wang L, Zhang Y, Fei SZ, et al. Predictive value of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 in progressive cerebral infarction[J]. J Clin Neurol, 2011, 24(4): 308-310.

(收稿日期: 2014-12-20 修回日期: 2015-02-18)