

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.021

血清 APN、Lp-PLA2 与动脉粥样硬化性脑梗死患者神经功能缺损程度的关系

徐军锋¹, 王卫国^{2△}

1. 通用环球西安北环医院急诊科, 陕西西安 710032; 2. 陕西省康复医院神经康复三科, 陕西西安 710065

摘要:目的 分析脂联素(APN)联合脂蛋白磷脂酶 A2(Lp-PLA2)判断预测动脉粥样硬化性脑梗死(ACI)患者神经功能缺损程度的临床价值。方法 选择 2022 年 6 月至 2023 年 6 月通用环球西安北环医院收治的 ACI 患者 100 例为 ACI 组,另选择同期在通用环球西安北环医院体检中心体检的健康人 100 例为健康对照组。ACI 患者在急诊接诊时抽取静脉血 5 mL,对照组人员在体检时抽取静脉血 5 mL,采用双抗体夹心法检测 Lp-PLA2 水平,采用酶联免疫吸附试验检测 APN 水平。ACI 组患者根据入院时 NIHSS 评分分为轻度组(NIHSS 评分 ≤ 4 分)、中度组(NIHSS 评分 4~15 分)、重度组(NIHSS 评分 ≥ 15 分)。比较各组受检者血清 APN、Lp-PLA2 水平,采用 Pearson 相关分析 APN、Lp-PLA2 水平与 NIHSS 评分的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 APN、Lp-PLA2 判断 ACI 患者神经功能缺损程度的价值。结果 ACI 组患者血清 APN 水平明显低于健康对照组($P<0.05$),Lp-PLA2 水平明显高于健康对照组($P<0.05$)。中、重度组患者血清 APN 水平明显低于轻度组,Lp-PLA2 水平明显高于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);重度组患者血清 APN 水平明显低于中度组,Lp-PLA2 水平明显高于中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,APN 水平与 NIHSS 评分呈负相关($r=-0.609, P<0.05$);Lp-PLA2 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r=0.214, P<0.05$)。以 NIHSS 评分 ≤ 4 分(轻度组)为阴性样本、以 NIHSS 评分 ≥ 4 分(中重度组)为阳性样本,绘制 ROC 曲线,结果显示血清 APN、Lp-PLA2 单项及联合检测判断 ACI 患者神经功能缺损程度的曲线下面积(AUC)分别为 0.859、0.620、0.868。结论 ACI 患者血清 APN、Lp-PLA2 水平明显异常,与神经功能缺损程度指标存在相关性,APN、Lp-PLA2 在判断 ACI 患者神经功能缺损程度方面具有一定价值,值得推广应用。

关键词:脂联素; 脂蛋白磷脂酶 A2; 动脉粥样硬化性脑梗死; NIHSS 评分; 神经功能缺损

中图法分类号:R446.11;R743.33

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)06-0825-04

Relationship between serum APN and Lp-PLA2 with the degree of neurological impairment in patients with atherosclerotic cerebral infarction

XU Junfeng¹, WANG Weiguo^{2△}

1. Department of Emergency Medicine, General Universal Xi'an Beihuan Hospital, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 2. Third Department of Neurological Rehabilitation III, Shaanxi Rehabilitation Hospital, Xi'an, Shaanxi 710065, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical value of adiponectin (APN) combined with lipoprotein phospholipase A2 (Lp-PLA2) in judging the degree of neurological impairment in the patients with atherosclerotic cerebral infarction (ACI). **Methods** Totally 100 patients with ACI admitted to General Universal Xi'an Beihuan Hospital from June 2022 to June 2023 were selected as the ACI group, and 100 healthy individuals who underwent physical examinations in the same hospital during the same period were selected as the healthy control group. 5 mL of venous blood in ACI patients was collected during emergency visits, while 5 mL of venous blood samples in the controls was collected during physical examinations. The Lp-PLA2 level was detected by double antibody sandwich method, and the APN level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The ACI group was divided into mild group (NIHSS score ≤ 4 points), moderate group (NIHSS score 4—15 points) and severe group (NIHSS score ≥ 15 points) based on their NIHSS score after admission. The serum APN and Lp-PLA2 levels of subjects in each group were compared, and the Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between APN and Lp-PLA2 levels with the NIHSS score; the receiver operating characteristic (ROC) curves was used to evaluate the value of APN and Lp-PLA2 in judging the degree of neurological impairment in ACI patients. **Results** The serum APN level in the ACI group was significantly lower than that in the healthy control group ($P<0.05$), and the Lp-PLA2 level was significantly higher

than that in the healthy control group ($P < 0.05$). The serum APN levels of patients in the moderate and severe groups were significantly lower than those in the mild group, and the Lp-PLA2 levels were significantly higher than those in the mild group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The serum APN level in the severe group was significantly lower than that in the moderate group, and the Lp-PLA2 level was significantly higher than that in the moderate group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the APN level was negatively correlated with the NIHSS score ($r = -0.609, P < 0.05$), and the Lp-PLA2 level was positively correlated with the NIHSS score ($r = 0.214, P < 0.05$). The NIHSS score < 4 points (mild group) served as the negative sample and NIHSS score ≥ 4 points (moderate to severe group) serves as the positive sample, the ROC curve was drawn, the results showed that the areas under the curves (AUC) of serum APN, Lp-PLA2 single detection and combined detection for judging the degree of neurological deficits in ACI patients were 0.859, 0.620, and 0.868, respectively.

Conclusion The serum APN and Lp-PLA2 levels in ACI patients are significantly abnormal and correlated with the indicators of neurological impairment degree. Serum APN and Lp-PLA2 have certain value in judging the degree of neurological impairment in ACI patients and could be widely promotion and applied.

Key words: adiponectin; lipoprotein associated phospholipase A2; atherosclerotic cerebral infarction; NIHSS score; neurological impairment

动脉粥样硬化性脑梗死(ACI)是一种因颈动脉粥样硬化导致颈动脉阻塞、脑组织血流灌注不足最终出现脑组织缺血反应的缺血性脑卒中,是脑卒中常见类型,是一种致残率、致死率较高的心脑血管疾病,严重威胁患者生命健康及生活质量^[1-2]。随着近年生活节奏的加快及人口老龄化程度的加重,ACI患病率逐年升高,且ACI病情进展快,早期预测患者神经功能缺损程度有助于指导治疗方案,对改善患者预后至关重要^[3-4]。目前研究认为,ACI的发生与动脉粥样硬化密切相关,脂蛋白磷脂酶A2(Lp-PLA2)是一种近年发现的炎症标志物,可通过介导血管壁炎症反应参与动脉粥样硬化的发生、发展过程^[5]。脂联素(APN)是胶原蛋白家族成员之一,可通过抑制巨噬细胞对脂质的吸收及黏附分子的释放发挥抗动脉粥样硬化作用^[6]。本试验选择2022年6月至2023年6月通用环球西安北环医院收治的100例ACI患者为研究对象,分析APN联合Lp-PLA2判断ACI患者神经功能缺损程度的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2022年6月至2023年6月通用环球西安北环医院收治的100例ACI患者为ACI组。纳入标准:(1)所有患者均符合临床关于ACI的诊断标准^[7],经头部CT及MRI检查确诊为ACI,且均为新发性ACI;(2)发病至医院救治时间在0.5~6.0 h;(3)患者及家属依从性良好,可配合检查及治疗。排除标准:(1)合并重要器官严重功能障碍;(2)合并免疫缺陷疾病或血液系统疾病;(3)合并严重感染或外伤;(4)合并恶性肿瘤^[8]。选择同期于通用环球西安北环医院体检中心体检的健康者100例为健康对照组。对照组中男55例、女45例,平均年龄(62.15 ± 6.85)岁;观察组中男60例、女40例,平均年龄(61.85 ± 7.45)岁。两组年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经通用环球西安北

环医院医学伦理委员会批准([2022]S-28)。所有患者及其家属对本研究均知情同意,均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 采集标本及检测血清 APN、Lp-PLA2 水平 ACI患者在急诊接诊时抽取静脉血5 mL,对照组人员在体检时抽取静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,分离血清,于 -40°C 环境中低温保存,避免反复冻融。采用双抗体夹心法检测Lp-PLA2水平,采用酶联免疫吸附试验检测APN水平。

1.2.2 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 根据ACI组患者入院后NIHSS评分分为轻度组(NIHSS评分 < 4 分)、中度组(NIHSS评分4~15分)、重度组(NIHSS评分 > 15 分)。

1.3 统计学处理 采用SPSS20.0软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用SNK- q 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Pearson相关分析APN、Lp-PLA2水平与NIHSS评分的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估APN、Lp-PLA2判断ACI患者神经功能缺损程度的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACI组和健康对照组血清 APN、Lp-PLA2 水平比较 ACI组血清APN水平明显低于健康对照组, Lp-PLA2水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同 NIHSS 评分分组患者血清 APN、Lp-PLA2 水平比较 轻度组30例,中度组42例,重度组28例。中、重度组患者血清APN水平明显低于轻度组, Lp-PLA2水平明显高于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);重症组患者血清APN水平明显低

于中度组, Lp-PLA2 水平明显高于中度组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 ACI 组和健康对照组血清 APN、Lp-PLA2 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	APN(mg/L)	Lp-PLA2(ng/mL)
健康对照组	100	17.12±3.56	198.45±62.52
ACI 组	100	9.85±2.14	265.46±102.36
<i>t</i>		17.503	5.587
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 血清 APN、Lp-PLA2 水平与 NIHSS 评分相关性分析 Pearson 相关分析显示, APN 水平与 NIHSS 评分呈明显负相关($r=-0.609, P<0.05$); Lp-PLA2 水平与 NIHSS 评分呈明显正相关($r=0.214, P<0.05$)。

2.4 血清 APN、Lp-PLA2 判断 ACI 患者神经功能缺损程度的价值 以 NIHSS 评分<4 分(轻度组)为

阴性样本、以 NIHSS 评分≥4 分(中重度组)为阳性样本, 绘制 ROC 曲线分析血清 APN、Lp-PLA2 判断 ACI 患者神经功能缺损程度的价值。结果显示, 血清 APN、Lp-PLA2 单项检测判断 ACI 患者神经功能缺损程度的曲线下面积(AUC)分别为 0.859、0.620, 血清 APN、Lp-PLA2 联合检测判断 ACI 患者神经功能缺损程度的 AUC 为 0.868。见表 3、图 1。

表 2 不同 NIHSS 评分分组患者血清 APN、Lp-PLA2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	APN(mg/L)	Lp-PLA2(ng/mL)	NIHSS 评分(分)
轻度组	30	12.96±3.15	243.36±68.59	2.45±0.56
中度组	42	9.48±2.61 ^a	266.46±87.41 ^a	10.36±2.85 ^a
重度组	28	7.07±1.74 ^{ab}	287.75±110.36 ^{ab}	21.32±3.42 ^{ab}
<i>F</i>		38.300	8.580	382.740
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组相比,^a $P<0.05$;与中度组相比,^b $P<0.05$ 。

表 3 血清 APN、Lp-PLA2 判断 ACI 患者神经功能缺损程度价值分析							
指标	AUC	AUC 的 95%CI	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳临界值	约登指数
APN	0.859	0.776~0.943	0.001	78.57	83.33	10.58 mg/L	0.619
Lp-PLA2	0.620	0.503~0.737	0.065	57.14	73.33	252.75 ng/mL	0.305
APN+ Lp-PLA2	0.868	0.786~0.950	<0.001	77.14	86.67	—	0.638

注:—表示无数据。

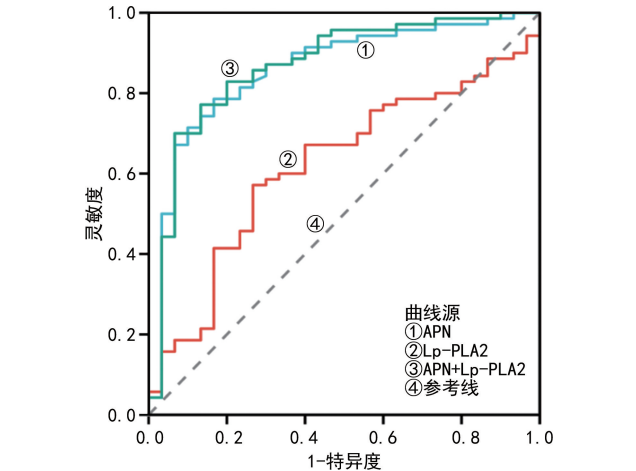


图 1 血清 APN、Lp-PLA2 判断 ACI 患者神经功能缺损程度的 ROC 曲线

3 讨论

ACI 是因颈动脉粥样硬化导致部分脑组织供血不足从而损伤部分脑组织功能的心脑血管疾病, 其中脑血栓形成导致 ACI 最为常见, 且脑血栓的形成与动脉粥样硬化密切相关, 同时动脉粥样硬化与炎症反应相辅相成^[9-10], 早期评估 ACI 患者动脉粥样硬化、炎症反应情况可能有助于判断 ACI 患者神经功能缺损程度。

Lp-PLA2 又称为血小板活化因子乙酰水解酶, 属于磷脂酶家族成员, 主要由淋巴细胞及巨噬细胞分

泌, 受多种炎症介质调控, 可调控脂质代谢^[11-12]。目前研究发现, Lp-PLA2 可通过诱导产生溶血卵磷脂及游离脂肪酸介导血管壁炎症反应, 促进动脉粥样硬化的形成及发展, 还可产生细胞因子和黏附因子, 进而促进内皮功能障碍和增加斑块的不稳定性, 导致斑块脱落形成血栓, 发生急性心脑血管疾病, 因此 Lp-PLA2 参与动脉粥样硬化斑块的形成、发展及破裂过程^[13-14]。KONG 等^[15]研究认为, Lp-PLA2 水平在诊断颈动脉粥样硬化性狭窄中具有较高的临床应用价值。因此本研究推断, Lp-PLA2 水平变化可能与 ACI 存在一定联系。APN 是胶原蛋白超家族成员之一, 主要来源于脂肪组织并释放到循环中, 可降低巨噬细胞对脂质的吸收, 阻断单核细胞及内皮细胞的黏附, 在生理条件下限制了血脑屏障(BBB)的通透性, 发挥一定的抗动脉粥样硬化作用^[16]。有研究表明, APN 可通过与其受体脂联素受体 1 和脂联素受体 2 结合, 促进 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)的磷酸化, 防止糖尿病小鼠的局灶性脑缺血再灌注损伤(I/R)^[17]。秦慧兵等^[18]研究认为, 血清 APN 水平在老年脑梗死患者中明显降低, 可反映脑梗死患者病情的发展, 还可作为判断颈动脉粥样硬化程度的指标。本研究中, ACI 组患者血清 APN 水平明显低于健康对照组, Lp-PLA2 水平明显高于健康对照组。说明 ACI 患者明显存在动脉粥样硬化情况, 同时本研究进行 Pearson 相关分析显示, APN 与 NIHSS 评分呈负相关; Lp-

PLA2 水平与 NIHSS 评分呈正相关。说明 APN、Lp-PLA2 与 ACI 患者神经功能缺损情况密切相关,其原因可能是低 APN、高 Lp-PLA2 水平反映了机体动脉粥样硬化程度严重,可增加斑块不稳定性,加重 ACI 患者病情,加重患者神经功能损伤,早期监测 APN、Lp-PLA2 水平变化有助于评价其神经功能缺损程度。

ACI 是一种致死率、致残率较高的心脑血管疾病,随着近年医学技术的飞速发展,ACI 致死率相对降低,但多数 ACI 患者存在神经功能缺损情况,生活质量大大降低,不仅增加患者疼痛,还给予其家庭及社会带来沉重的医疗经济负担^[19-20]。因此早期评价患者神经功能缺损程度并给予早期干预措施,有助于提高治疗效果、改善患者预后。本研究以 NIHSS 评分<4 分(轻度组)为阴性样本、以 NIHSS 评分≥4 分(中重度组)为阳性样本,绘制 ROC 曲线分析血清 APN、Lp-PLA2 判断 ACI 患者神经功能缺损程度的价值,结果显示血清 APN、Lp-PLA2 单项及二者联合检测判断 ACI 神经功能缺损程度的 AUC 分别为 0.859、0.620、0.868。说明 APN、Lp-PLA2 在早期判断 ACI 神经功能缺损程度方面有一定价值,但相较于单项指标,二者联合检测的判断价值更高,有助于医师早期评估并给予有效治疗措施,对改善患者预后具有重要意义。

综上所述,ACI 患者血清 APN、Lp-PLA2 水平明显异常,与神经功能缺损程度存在相关性,APN、Lp-PLA2 在判断 ACI 患者神经功能缺损程度方面具有一定价值,值得推广应用。但由于本试验研究时间较短,样本量较少,尚未分析 APN、Lp-PLA2 水平变化与 ACI 病情变化的关系,未来将扩大研究样本量及增加研究时间做进一步探讨。

参考文献

[1] KESELMAN B, GDOVINOVA Z, JATUZIS D, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke: results from the safe implementation of treatments in stroke registry and Meta-analysis[J]. *Stroke*, 2020, 51(3): 876-882.

[2] 张敏, 杨娜. 血府逐瘀胶囊联合静脉溶栓对急性脑梗死病人神经功能及血液流变学的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(12): 2089-2092.

[3] 王帆, 黄清, 陈祥荣, 等. 颅脑损伤远隔水肿部位迟发性脑梗死预后影响因素分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(11): 641-646.

[4] NG T P, WONG C, LEONG E L E, et al. Simultaneous cardio-cerebral infarction: a Meta-analysis[J]. *QJM*, 2022, 115(6): 374-380.

[5] LV S L, ZENG Z F, GAN W Q, et al. Lp-PLA2 inhibition prevents Ang II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking macrophage NLRP3 inflammasome activation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(12): 2016-2032.

[6] 方骁, 刘晓琳, 郝文莉. 急性脑梗死患者血清中 HMGB、

APN、oxLDL 表达水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. *航空航天医学杂志*, 2022, 33(6): 654-656.

[7] 中国老年医学学会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会卒中医学组, 中国卒中学会急救医学分会. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识 2018 版(下)[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(4): 287-291.

[8] CHEN L F, WANG Y, WANG Y J, et al. Correlation between angiotensin receptor type 1 polymorphisms and atherosclerotic cerebral infarction risk[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2022, 15: 477-485.

[9] YANG Q, LU B L, GUO N, et al. Fatal cerebral infarction and ophthalmic artery occlusion after nasal augmentation with hyaluronic acid: a case report and review of literature [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2020, 44(2): 543-548.

[10] 胡明洁, 张凤英, 刘慧影. 超敏 cTnT 与血栓-炎症因子的相关性及其对急性缺血性脑卒中中神经神经功能缺损转归的预测价值[J]. *新医学*, 2021, 52(3): 203-207.

[11] 梁丽冰, 陈静娟, 章成国, 等. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与伴高血压的急性缺血性脑梗死复发正相关[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(2): 317-322.

[12] LIU Y, ZHU J H, DENG X H, et al. Serum level of lipoprotein-associated phospholipase A2 is a potential biomarker of vertebrobasilar dolichoectasia and its progression to cerebral infarction[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(2): 599-605.

[13] 张军, 卢祖能. 脑梗死患者血清 ox-LDL、IL-18、Lp-PLA2 水平与颈动脉硬化斑块的相关性分析[J]. *河北医学*, 2020, 26(1): 1-4.

[14] 陈娟, 万曦, 陈玲, 等. 急性脑梗死患者颈动脉斑块内新生血管超声造影评价及其与血清 YKL-40 蛋白及 Lp-PLA2 水平的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(15): 2877-2881.

[15] KONG Y, KONG Y, DAI Y Y, et al. Prognostic value of color Doppler ultrasound, D-dimer, and Lp-PLA2 levels in carotid atherosclerotic stenosis [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(12): 13508-13515.

[16] 单慧勇, 郭春锋, 袁亚楠. 针灸配合松龄血脉康胶囊治疗急性脑梗死疗效观察及对 APN、ET-1 水平的影响[J]. *新中医*, 2020, 52(3): 134-136.

[17] 岑运光, 王太昊, 崔晓燕, 等. 脂联素及其受体在 T2DM 大鼠心肌 I/R 损伤中的作用及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(11): 1424-1430.

[18] 秦慧兵, 张保朝, 张小林, 等. 血清 MCP-1、HMGB1、APN、oxLDL 水平与老年脑梗死病情及颈动脉粥样硬化关系[J]. *华南预防医学*, 2020, 46(1): 72-75.

[19] QIAN S X, ZHANG X L, WANG Y P. Value of serum adiponectin combined with ABCD2 in predicting cerebral infarction among patients with acute isolated vertigo[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18: 1553-1559.

[20] 张琦, 王杰斌, 刘汉臣. 脑梗死溶栓前超敏 C 反应蛋白、脂联素、脂蛋白相关磷脂酶 A2 与溶栓后早期转归及预后的关系[J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(3): 28-30.