

颈动脉粥样硬化患者血浆脂蛋白磷脂酶 A2 水平与脑血管意外发生的关系

南通大学附属海安医院 梅花 曹建*, 南通 226600

摘要 目的:分析颈动脉粥样硬化患者血浆脂蛋白磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 水平与脑血管意外发生的相关性。方法:选取 200 例颈动脉粥样硬化患者为观察组,以同期健康体检者 80 例为对照组。采用免疫比浊法测定 2 组血浆 Lp-PLA2 水平,全自动生化分析仪测定血脂指标。分析血浆 Lp-PLA2 水平与斑块硬化及脑血管意外发生的关系,多因素 Logistic 回归分析影响颈动脉粥样硬化患者脑血管事件发生的相关因素。结果:观察组血浆 Lp-PLA2、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平显著高于对照组 (均 $P < 0.05$);不稳定斑块患者血浆 Lp-PLA2 水平显著高于斑块未形成及稳定斑块者 ($P < 0.05$);脑血管意外患者血浆 Lp-PLA2 水平显著高于无脑血管意外者 [$(80.74 \pm 5.23) \text{ mg/L}$ vs $(54.36 \pm 6.31) \text{ mg/L}$, $P < 0.05$],脑血管意外患者高血压、糖尿病、高脂血症比例显著高于无脑血管意外者 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);多因素 Logistic 回归分析显示血浆 Lp-PLA2 水平是颈动脉粥样硬化患者脑血管意外发生的独立影响因素。结论:颈动脉粥样硬化患者血浆 Lp-PLA2 水平显著上升,其水平与颈动脉斑块稳定性及脑血管意外发生有关。

关键词 颈动脉粥样硬化; 血浆脂蛋白磷脂酶 A2; 脑血管意外

中图分类号 R743 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180614

Relationship between plasma Lp-PLA2 level and occurrence of cerebrovascular accidents in patients with carotid atherosclerosis MEI Hua, CAO Jian*. Haian Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong 226600, China

Abstract Objective: To analyze the correlation between the level of plasma lipoprotein phospholipase A2 (Lp-PLA2) and occurrence of cerebrovascular accidents in patients with carotid atherosclerosis. Methods: 200 patients with carotid atherosclerosis were selected as the observation group and 80 healthy people were selected as the control group. Levels of plasma Lp-PLA2 in both groups were determined by immunoturbidimetry, and the blood lipid indexes were tested by the automatic biochemical analyzer. The relationship between the Lp-PLA2 level, plaque sclerosis and occurrence of cerebrovascular accidents was analyzed. Multivariate logistic regression analysis was performed to analyze factors influencing the incidence of cerebrovascular events in patients with carotid atherosclerosis. Results: The levels of Lp-PLA2, total cholesterol, triglyceride and low-density lipoprotein cholesterol in the observation group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.05$). Lp-PLA2 levels in patients with unstable plaques were significantly higher than those in patients without plaques or those with stable plaques ($P < 0.05$). The Lp-PLA2 level in patients with cerebrovascular accidents was significantly higher than that in those without [(80.74 ± 5.23) vs $(54.36 \pm 6.31) \text{ mg/L}$, $P < 0.05$]. The proportions of hypertension, diabetes and hyperlipidemia in patients with cerebrovascular accidents were significantly higher than those in patients without cerebrovascular accidents ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that the plasma Lp-PLA2 level was an independent influencing factor for cerebrovascular accidents in patients with carotid atherosclerosis. Conclusion: The plasma Lp-PLA2 level is significantly increased in patients with carotid atherosclerosis, and related to carotid plaque stability and cerebrovascular accidents.

Key words Carotid atherosclerosis; Plasma lipoprotein phospholipase A2; Cerebrovascular accident

颈动脉粥样硬化与炎症密切相关,被认为是各种原因造成的慢性炎症反应性疾病。血浆脂蛋白磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 为临床新型炎症标志物,参与动脉粥样硬化发生、发展过程,其水平增高可增加心脑血管疾病发生风险^[1,2]。本文分析颈动脉粥样硬化患者血浆 Lp-PLA2 水平与脑血管意外发生的相关性。

资料与方法

一般资料 选择 2015 年 1 月 ~ 2017 年 3 月南通大学附属海安医院神经内科收治的颈动脉粥样硬化患者 200 例(男 118,女 82),年龄 42 ~ 75 岁,平均年龄 (63.17 ± 8.03) 岁,体重指数 (BMI) $18.5 \sim 25.5 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.16 \pm 1.80) \text{ kg/m}^2$ 。均符合全国第 4 届脑血管病学术会议制定的颈动脉粥样硬

* 通信作者:曹建, E-mail: caojian901@sohu.com

化诊断标准(1996年),且均经头颅CT或MRI检查确诊。排除脑出血、感染性疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤、肝肾功能不全等患者。选择同期体检健康者80例为对照组(男45,女35),年龄38~72岁,平均年龄(62.25±8.36)岁,BMI 19~25.8 kg/m²,平均(22.93±1.84) kg/m²。2组性别构成、年龄、BMI比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

方法

1. 颈动脉彩超检查 使用美国GE Vivid E9彩色多普勒超声诊断仪,探头频率7~11 MHz。选择仰卧位,垫高肩,充分显露检查侧颈部,头偏向检查对侧,探头由患者颈部根部扫查至颈动脉主干,且往上移行以观察颈动脉膨大、分支情况。于颈动脉膨大1 cm左右处检测颈动脉内膜-中膜厚度(intima-media thickness, IMT),重复2次,取均值。IMT 1.1 mm及以上判断为斑块形成^[3],观察其形态及回声情况。斑块分型^[4]:①扁平斑:内膜不光滑,回声增强且厚,局部略微隆起;②软斑:斑块凸出管腔,回声不均,表面连续光滑;③溃疡斑:斑块大,表面凹凸不平,边缘回声低;④硬斑:斑块高低不平,回声强,伴声影。①、④为稳定斑块,②、③为不稳定斑块。

2. 血生化指标测定 清晨空腹抽取受检者外周静脉血2 mL,常规离心(转速3 000 r/min, 15 min),采集上清液保存标本于-20℃冰箱中。迈瑞BS-

400全自动生化分析仪及其配套试剂测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;采用免疫比浊法(NORMAN 散射比浊分析仪,购自南京诺尔曼生物技术有限公司)检验血清Lp-PLA2水平,相关试剂盒由南京诺尔曼生物技术有限公司提供,严格按照试剂盒说明书操作。

3. 脑血管意外认定标准:脑血管意外即脑卒中,是各种原因造成脑内动脉狭窄、闭塞或破裂,致使急性脑血液循环障碍引起,表现出脑功能障碍症状及体征;行头颅CT或MRI检查,统计颈动脉粥样硬化患者脑血管意外发生率。

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验;多组数据行单因素方差分析;采用多因素Logistic回归分析颈动脉粥样硬化患者脑血管事件发生的影响因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

血浆Lp-PLA2水平与血脂 观察组血浆Lp-PLA2、TC、TG、LDL-C水平明显高于对照组(均 $P<0.05$),HDL-C水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 观察组与对照组血浆Lp-PLA2水平与血脂指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	Lp-PLA2(mg/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
观察组	200	64.23±9.36*	5.03±1.18*	1.76±0.87*	1.38±0.43	3.02±0.80*
对照组	80	27.10±10.15	4.16±1.20	1.17±0.50	1.43±0.27	2.69±0.93

注:与对照组比较,* $P<0.05$

斑块硬化程度及分型 观察组患者中斑块形成165例,其中稳定斑块35例,不稳定斑块130例;斑块未形成35例。不同斑块硬化程度及分型患者血浆Lp-PLA2水平情况,见表2。

表2 不同斑块硬化程度及分型患者血浆Lp-PLA2水平比较

(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	Lp-PLA2
斑块未形成	35	45.69±6.12
稳定斑块	35	54.82±7.85*
不稳定斑块	130	72.05±8.11**

注:与斑块未形成比较,* $P<0.05$;与稳定斑块比较,** $P<0.05$

Lp-PLA2水平与脑血管意外发生的关系 观察组患者中脑血管意外发生67例(33.50%),无脑血管意外发生133例(66.50%)。脑血管意外患者血浆Lp-PLA2水平明显高于无脑血管意外者($P<$

0.05),见表3。

表3 颈动脉粥样硬化发生脑血管意外与否患者Lp-PLA2水平比较

(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	Lp-PLA2
脑血管意外	67	80.74±5.23*
无脑血管意外	133	54.36±6.31

注:与无脑血管意外比较,* $P<0.05$

脑血管意外发生影响因素 单因素分析显示脑血管意外患者高血压、糖尿病、高脂血症比例显著高于无脑血管意外者(均 $P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表4。多元Logistic回归分析结果显示血浆Lp-PLA2水平是影响颈动脉硬化患者脑血管意外发生的独立因素,见表5。

讨论

颈动脉粥样硬化发生、发展与炎症、氧化应激反

表 4 颈动脉粥样硬化患者脑血管意外单因素分析

[例(%)]

组别	例	高血压	糖尿病	高血脂症	吸烟史
脑血管意外	67	38(56.72)**	20(29.85)*	15(22.39)*	32(47.76)
无脑血管意外	133	40(30.08)	23(17.29)	14(10.53)	56(42.10)

注:与无脑血管意外比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 5 颈动脉粥样硬化患者脑血管意外发生 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
Lp-PLA2	1.102	0.465	13.310	<0.001	3.010(1.296 ~ 7.000)
高血压	1.812	1.076	2.836	0.093	6.123(1.531 ~ 57.397)
糖尿病	1.450	1.020	2.021	0.153	4.263(1.763 ~ 32.040)
高血脂症	1.206	0.745	2.620	0.106	3.340(1.021 ~ 10.924)

应有关^[5~7]。Lp-PLA2 为炎性标志物之一,主要由巨噬细胞合成,炎症递质对其有一定的调节作用。Lp-PLA2 通过对血小板活性因子水解致使其失活,且水解 LDL-C 上的氧化卵磷脂以生成氧化型游离脂肪酸及溶血型卵磷脂(为血管细胞损伤常见促炎递质),促使刺激细胞因子及黏附因子表达增加,巨噬细胞生成,进而导致氧化型 LDL 转变为泡沫细胞,最终聚集形成动脉粥样硬化斑块,而斑块释放出细胞因子及基质金属蛋白酶降解纤维帽之平滑肌细胞及胶原基质,造成斑块变软或破裂,进而导致血栓形成,脑血管事件发生^[8,9]。本研究中颈动脉粥样硬化患者血浆 Lp-PLA2 水平显著升高,提示 Lp-PLA2 可能参与动脉粥样硬化发生、进展过程。这与 Lp-PLA2 可能通过对下游 TC、TG、LDL 等上调以促使泡沫细胞聚集,进而导致动脉粥样硬化发生有关。

陈仁玉等^[10]发现血浆 Lp-PLA2 水平对脑梗死患者颈动脉斑块稳定性有一定的预测价值。临床证实颈动脉粥样硬化斑块形成、进展或破裂与炎性因子密切相关。Lp-PLA2 为磷脂酶 A2 家族成员之一,血管炎症早期它就被启动,血管内皮细胞损伤时,淋巴细胞、巨噬细胞开始分泌 Lp-PLA2。本研究结果显示血浆 Lp-PLA2 水平与颈动脉粥样硬化斑块有关,不稳定斑块患者血浆 Lp-PLA2 水平比斑块未形成及稳定斑块者显著增高,提示 Lp-PLA 可帮助识别斑块形成及其稳定程度。这是因为不稳定斑块内皮损伤更严重,氧化应激水平更高,而高浓度 Lp-PLA2 通过对 LDL-C 中氧化磷脂水解可促使巨噬细胞介导炎症反应,加重内皮损伤。Kinney 等^[11]研究表明血浆 Lp-PLA2 是导致老年稳定性冠心病患者心血管事件发生的独立因子。范艳平等^[12]发现相比高敏 C 反应蛋白,血浆 Lp-PLA2 对心脑血管疾病诊断预测更准确。本研究结果显示颈动脉粥样硬化

发生脑血管意外患者相比未发生脑血管意外者血浆 Lp-PLA2 水平显著高,与范艳平等^[13]研究结果相符。同时本研究发现血浆 Lp-PLA2 水平是颈动脉粥样硬化患者脑血管意外发生的独立因素。可见血浆 Lp-PLA2 水平可能作为评价脑血管意外发生与否的重要指标。

参考文献

- 1 王晓菲,张俊峰.脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与动脉粥样硬化斑块形成、稳定型及病变程度关系的探讨[J].内科急危重症杂志,2017,23(4):289-292.
- 2 靳志峰,郭施勉.Lp-PLA2 与动脉粥样硬化性脑梗死的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(8):997-999.
- 3 Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis[J]. Stroke, 1990, 21(11):1567-1572.
- 4 孟蕾.超声在颈动脉粥样硬化斑块稳定性判断中的应用[J].山东医药,2013,53(48):56-57.
- 5 Romero JR, Preis SR, Beiser AS, et al. Lipoprotein phospholipase A2 and cerebral microbleeds in the Framingham Heart study[J]. Stroke, 2012, 43(11):3091-3094.
- 6 梁汉周,梁雁,陈钢涛,等.脑梗死患者颈动脉粥样硬化病变的研究[J].内科急危重症杂志,2015,21(4):291-292.
- 7 Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(5):923-931.
- 8 Cai A, Li G, Chen J, et al. Increased serum level of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery diseases: a cross-sectional study of Chinese population[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15(1):14-16.
- 9 Winkler K, Winkelmann BR, Scharnagl H, et al. Platelet-activating factor acetyl hydrolase activity indicates angiographic coronary artery disease independently of systemic inflammation and other risk factors: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study[J]. Circulation, 2005, 111(8):980-987.
- 10 陈仁玉,王惠娟,陈哲,等.人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 与脑梗死患者颈动脉斑块稳定性关系[J].中国免疫学杂志,2013,29(12):1293-1296.
- 11 Kinney GL, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis[J]. Diabetes Technol Ther, 2013, 13(3):381-387.
- 12 范艳平,李海滨,谭清武,等.人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 在冠状动脉粥样硬化中的研究进展[J].临床误诊误治,2016,29(6):110-113.
- 13 范艳平,卢经君,唐静怡,等.脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平对老年稳定性冠心病患者心血管事件相关性的临床研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(3):312-313.

(2017-09-25 收稿 2018-04-26 修回)