

人类软骨糖蛋白-39 水平与颈动脉粥样硬化斑块及其稳定性的临床观察

谢青¹, 范海燕² (1. 河北省保定市高阳县医院 071500; 2. 河北医科大学附属第四医院, 石家庄 050011)

【摘要】目的 研究人类软骨糖蛋白-39(YKL-40)水平与颈动脉粥样硬化性斑块稳定性间的联系。**方法** 回顾性分析保定市高阳县医院 2011 年 12 月至 2012 年 12 月收治的 65 例急性脑梗死患者的临床资料。根据患者 CT 或 MRI 诊断结果分为无斑块组($n=14$)、稳定斑块组($n=21$)和不稳定斑块组($n=30$),并选取 30 例健康体检者作为健康对照组。对各组 YKL-40 水平进行测定,并进行统计学分析。**结果** 急性脑梗死患者 YKL-40 水平远远高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);脑梗死患者中不稳定斑块组 YKL-40 水平远远高于稳定斑块组,稳定斑块组 YKL-40 水平远远高于无斑块组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 脑梗死患者 YKL-40 水平能表征患者颈动脉粥样硬化的斑块及其稳定性。

【关键词】 脑梗死; 颈动脉粥样硬化; 斑块稳定性; 人类软骨糖蛋白-39

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.14.011 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)14-1914-02

Relationship between YKL-40 and carotid atherosclerosis and plaque stability XIE Qing¹, FAN Hai-yan² (1. Hospital of Gaoyang County, Baoding, Hebei 071500, China; 2. the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China)

【Abstract】Objective To investigate relationship between human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40) and stability of carotid atherosclerotic plaque. **Methods** A total of 65 patients with acute cerebral infarction (ACI), treated during Dec. 2011 and Dec. 2012, were divided into without plaque group (14 cases), stable plaque group (21 cases) and unstable plaque group (30 cases), and 30 healthy subjects were enrolled as control group. Levels of YKL-40 were detected and statistically analyzed. **Results** Level of YKL-40 in ACI group was significantly higher than control group ($P<0.01$). YKL-40 level in unstable plaque group was significantly higher than stable plaque group, and the later was significantly higher than without plaque group ($P<0.01$). **Conclusion** Carotid atherosclerosis and plaque stability might be closely related to level of YKL-40 in ACI patients.

【Key words】 cerebral infarction; carotid atherosclerosis; plaque stability; human cartilage glycoprotein 39

动脉粥样硬化已成为患者临床脑血管病关键诱因,当前的研究结果揭示慢性炎症贯穿于患者动脉粥样硬化的整个阶段^[1]。人类软骨糖蛋白-39(YKL-40)相对分子质量为 40×10^3 ,是一种标记炎症的糖蛋白^[2]。许多研究结果揭示颈动脉粥样硬化患者的 YKL-40 高于健康人群^[3]。本文回顾性分析了保定市高阳县医院 2011 年 12 月至 2012 年 12 月收治的 65 例急性脑梗死患者的临床资料,并选取 30 例健康体检者作为健康对照组,对各组 YKL-40 水平进行检测和分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析保定市高阳县医院 2011 年 12 月至 2012 年 12 月收治的 65 例急性脑梗死患者的临床资料,其中男 46 例,女 19 例,年龄 43~71 岁,平均 60.2 岁。入选患者符合我国 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准。患者颈动脉粥样硬化均经 CT 或 MRI 确诊。健康对照组选取保定市高阳县医院健康体检者 30 例,其中男 19 例,女 11 例,平均年龄 59.6 岁。患者根据 CT 或 MRI 诊断结果分为无斑块组($n=14$)、稳定斑块组($n=21$)和不稳定斑块组($n=30$)。

1.2 研究方法

1.2.1 超声检测斑块性质 以飞利浦 ATL-HDI5000 型彩色多普勒超声仪对患者颈动脉粥样硬化斑块进行检测。临床主

要就患者的双侧颈总动脉、颈动脉分叉部、颈内动脉以及椎动脉等进行超声检测。当患者颈动脉内中膜大于 1.2 mm 且呈现部分管内凸起时,则视为形成了颈动脉粥样斑块。依据超声回声情况将斑块分为不稳定和稳定两种,其中不稳定斑块是指伴有低或混合回声的软斑病灶,稳定斑块是指伴有高、强回声的硬斑病灶。

1.2.2 血清 YKL-40 水平测定 患者入院第 2 天空腹抽血 5 mL,将血液 3 000 r/min 离心 5 min 后取血清,存于 -70°C 冰箱中冷冻保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA,试剂盒购自百灵威生物试剂有限公司)对血清中 YKL-40 水平进行测定。

1.3 统计学方法 对各组 YKL-40 水平采用 SPSS 18.0 软件进行统计处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑梗死患者斑块检出率 入选的脑梗死患者 65 例,共查出存在斑块的患者有 51 例,斑块检出率为 78.5%,稳定斑块和不稳定斑块分别为 30 例(46.2%)和 21 例(32.3%)。健康对照组共检查出 8 例(26.7%)稳定斑块,无不稳定斑块。

2.2 两组 YKL-40 水平比较 脑梗死患者 YKL-40 水平(50.54 ± 23.72)ng/mL,显著高于健康对照组的(8.24 ± 3.85)ng/mL,两组差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 脑梗死患者中稳定斑块、不稳定斑块和无斑块组 YKL-40 水平比较 不稳定斑块组患者 YKL-40 水平 (90.47 ± 24.52) ng/mL, 远远高于稳定斑块组患者的 (57.69 ± 20.04) ng/mL, 稳定斑块组患者 YKL-40 水平远远高于无斑块组患者的 (40.37 ± 15.62) ng/mL, 3 组差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3 讨 论

临床研究结果表明, 颈动脉粥样硬化已成为患者脑血管病的基本致病诱因, 临床上致使颈动脉变窄, 进而诱发脑供血的缺失^[4-5]。临床研究表明, 患者颈动脉粥样硬化的不稳定斑块是其脑梗死和心肌梗死的主要诱因^[6]。本文入选的患者中, 斑块检出率为 78.5%, 不稳定斑块检出率为 32.3%, 都远远高于健康对照组。本研究结果进一步揭示了患者粥样硬化斑块的发生与缺血性脑血管病间有紧密联系。

在临床应用中, YKL-40 水平可独立与冠状动脉病变进展有关。有研究结果显示, 病变进展的患者血浆中 YKL-40 和超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平要明显高于无明显病变进展的患者, 而且与管腔狭窄直径及累计冠状动脉阻塞积分显著相关。目前国内、外已有多项临床研究证实, 在冠心病患者中检测血浆 YKL-40 水平的变化, 可以初步评估冠状动脉病变的范围, 对心内科临床门诊或住院患者的疾病诊断及病情评估有一定的临床意义, 但是 YKL-40 成为预测斑块不稳定性及冠状动脉病变程度的炎症因子仍需循证医学验证。

研究表明, YKL-40 不仅可作为炎症的标记物, 而且 YKL-40 还在人体细胞的重组以及动脉中发挥着关键性的功能^[7]。Simionescu^[8]在其研究过程中首先用脂蛋白对患者的巨噬细胞进行诱导, 进一步对细胞中的 YKL-40 水平进行了检测, 结果表明巨噬细胞中 YKL-40 水平有显著提升, 该研究结果揭示了 YKL-40 在巨噬细胞致病中发挥着关键的作用。YKL-40 还能够对透明质酸的生成产生影响, 进而促使动脉中血管平滑肌出现增生以及迁移的状况, 最终会加快动脉粥样硬化发生。YKL-40 在一定程度上会诱发和促进基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平的提升。大量研究报道表明, MMP-9 水平的提升会导致动脉粥样硬化的斑块向不稳定状态发展^[9]。Anogeianaki 等^[10]在其研究过程中对患者 YKL-40 水平进行了检测, 发现颈动脉粥样硬化患者 YKL-40 水平显著高于健康对照组水平, 而有斑块症状患者 YKL-40 水平更高。心血管病患者 YKL-40 水平有一定程度的上升, 且上升的程度与患者的病情有密切关系。Bonneh-Barkay^[11]在其研究过程中采用免疫荧光法对患者的星形胶质细胞中的 YKL-40 水平进行检测, 结果显示 YKL-40 不仅贯穿于患者脑梗死炎症的整个过程, 还在其中有重要作用。Kjaergaard 等^[7]对血浆 YKL-40 水平与患者缺血性脑卒中的关系进行了研究, 研究结果提示二者有密切的关系。当前在脑梗死患者 YKL-40 水平跟颈动脉粥样硬化斑块及其稳定性方面的研究报道很少, 由此本研究对脑梗死患者不同斑块 YKL-40 进行了研究, 以期对相关研究提供数据支持。本研究结果表明, 脑梗死患者 YKL-40 水平为 (50.54 ± 23.72) ng/mL, 显著高于健康对照组的 (8.24 ± 3.85) ng/mL。这在一定程度上提示了患者 YKL-40 水平与患者脑梗死的产生有密切的关系, 能够对脑梗死起到一定的提示功能。在入选的 65 例脑梗死患者中, 无斑块患者 YKL-40 水平 (40.37 ± 15.62) ng/mL, 稳定斑块患者 YKL-40 水平 (57.69 ± 20.04) ng/mL, 不稳定斑块患者 YKL-40 水平高达 (90.47 ± 24.52)

ng/mL。由此提示患者 YKL-40 水平在一定程度上能够对粥样硬化中斑块的炎症状况进行反映, 斑块炎症程度越大, 不稳定性越强, 其 YKL-40 水平越高。本研究中不稳定斑块患者 YKL-40 水平比无斑块患者 YKL-40 水平高出 1 倍, 同时也远远高于稳定斑块组患者 YKL-40 水平。本研究结果还从侧面证实了 YKL-40 与斑块的不稳定性有密切的关系。

针对相关研究, YKL-40 是斑块形成及不稳定的重要因素, 其水平与斑块形成危险及不稳定性呈正相关。临床急症重在预防, 斑块形成及不稳定化是疾病进展及患者情况恶化的主要原因。目前, 可以用药物控制 YKL-40 水平及其他斑块形成的危险因素, 但缺乏相关研究, 这可能成为斑块预防的一新型途径, 有待进一步研究证实。

总之, 炎症因子 YKL-40 在患者动脉粥样硬化的发病中有重要作用, YKL-40 水平能对粥样硬化患者的斑块及其炎症状况进行反映, 与彩色超声结果进行综合分析, 可对患者的粥样硬化状况进行诊断。

参考文献

- [1] 吴凤英, 胡静. 脑梗死与颈动脉粥样硬化斑块及其相关因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(1): 26-28.
- [2] Roslind AH. Subcellular localization of YKL-40 in normal and malignant epithelial cells of the breast[J]. Ultrastruct Pathol, 2008, 32(3): 101-106.
- [3] del Zoppo GJ, Milner R, Mabuchi T, et al. Microglial activation and matrix protease generation during focal cerebral ischemia[J]. Stroke, 2007, 38(2): 646-651.
- [4] Fatar M, Stroick M, Griebel M, et al. Matrix metalloproteinase in cerebrovascular disease[J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 20(3): 141-151.
- [5] Kim SS. Prognostic implications of immunohistochemically detected YKL-40 expression in breast cancer[J]. World J Surg Oncol, 2007, 7(2): 5-17.
- [6] Bonneh-Barkay D, Wang G, Starkey A, et al. In vivo CHI3L1 (YKL-40) expression in astrocytes in acute and chronic neurological diseases[J]. J Neuroinflammation, 2010, 7(1): 34-41.
- [7] Kjaergaard AD, Bojesen SE, Johansen JS, et al. Elevated plasma YKL-40 levels and ischemic stroke in the general population[J]. Ann Neurol, 2010, 68(5): 672-680.
- [8] Simionescu IM. Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(2): 266-274.
- [9] Zhou W, Chai H, Ding R, et al. Distribution of inflammatory mediators in carotid and femoral plaques[J]. J Am Coll Surg, 2010, 211(1): 92-98.
- [10] Anogeianaki A, Angelucci D, Cianchetti E, et al. Atherosclerosis: a classic inflammatory disease[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011, 24(4): 817-825.
- [11] Bonneh-Barkay DA. In vivo CHI3L1 YKL-40 expression in astrocytes in acute and chronic neurological diseases[J]. J Neuroinflammation, 2010, 7(1): 34-37.