

[9] Shimoyama T, Kato C, Kodama M, et al. Applicability of a monoclonal antibody-based stool antigen test to evaluate the results of *Helicobacter pylori* eradication therapy[J]. Jpn J Infect Dis, 2009, 62(3): 225-227.

[10] Leal YA, Cedillo-Rivera R, Simon JA, et al. Utility of

stool sample-based tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 52(6): 718-728.

(收稿日期: 2015-04-25 修回日期: 2015-07-11)

• 临床探讨 •

脑梗死患者脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平及临床意义

刘 香, 戴世荣, 顾玲莉[△] (江苏省南通市第二人民医院检验科 226002)

【摘要】 目的 分析脑梗死患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平的变化, 探讨其对脑梗死的临床价值。**方法** 采用免疫增强比浊法检测 92 例脑梗死患者及 68 例健康对照者血浆 Lp-PLA2、C 反应蛋白、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、葡萄糖; 采用受试者工作特征曲线评价 Lp-PLA2 对脑梗死的诊断效能; 采用头颅核磁共振检查计算脑梗死灶体积大小, 按照美国国立卫生研究所中风量表进行神经功能缺损程度评估; 比较脑梗死患者血浆 Lp-PLA2 水平与脑梗死体积大小, 对血浆 Lp-PLA2 和神经功能缺损程度评分进行相关性分析。**结果** 脑梗死组 Lp-PLA2 显著高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 血浆 Lp-PLA2 诊断脑梗死的受试者工作特征曲线下面积为 0.973, 最佳临界值为 131.5 ng/mL, 敏感性为 91.3%, 特异性为 97.1%。Lp-PLA2 水平随脑梗死灶体积增大呈上升趋势, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归相关分析显示, Lp-PLA2 与神经功能缺损程度呈正相关($r = 0.006, P = 0.000$)。**结论** 脑梗死患者血浆 Lp-PLA2 水平显著升高, 与脑梗死灶体积和神经功能缺损程度密切相关, Lp-PLA2 对脑梗死具有良好的诊断效能。

【关键词】 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 脑梗死; 诊断效能
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.23.059 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)23-3586-03

脑梗死是缺血性脑卒中的总称, 由于其发病率、致残率、复发率、病死率均高, 已成为当今威胁人类健康的主要疾病之一。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是磷脂酶 A2 超家族的非钙离子依赖型磷酸酯酶, 主要由巨噬细胞和淋巴细胞产生, 是一种被广泛认为与动脉粥样硬化及缺血性心脑血管疾病有关的炎症反应因子。人体循环中的 Lp-PLA2 以与脂蛋白颗粒结合的形式存在, 80% 与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)结合, 具有促进冠状动脉粥样硬化的作用^[1-2]。近年来研究证实, Lp-PLA2 在缺血性脑卒中发病过程中起重要促进作用^[3]。已有流行病学和临床前瞻性研究证据表明, Lp-PLA2 可作为一种新的缺血性脑卒中的独立预测指标^[4-5]。本文通过对 92 例脑梗死患者 Lp-PLA2 水平进行检测, 探讨其与梗死灶体积和神经功能缺损的关系, 分析其对脑梗死的诊断效能, 综合评价 Lp-PLA2 对脑梗死的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 7~12 月本院神经内科收治的脑梗死患者 92 例, 其中男 53 例, 女 39 例, 年龄 45~95 岁, 同时选取体检健康者 68 例作为健康对照组, 男 38 例, 女 30 例, 年龄 44~90 岁, 其年龄及性别构成均与患者组相匹配, 差异无统计学意义。所有患者入院当天抽取静脉血, 离心, 取上清液冰冻保存待检。脑梗死组患者梗死灶体积分型采用 Pullicino 公式(MRI 扫描阳性层数 $\div 2$)计算, 分为小梗死组($< 4\text{ cm}^3$)、中梗死组($4 \sim 10\text{ cm}^3$)、大梗死组($> 10\text{ cm}^3$), 见图 1~3。神经功能缺损程度按美国国立卫生研究所中风量表(NIHSS)进行评分, 分为轻症梗死组(< 4 分)、中症梗死组($4 \sim 15$ 分)、重症梗死组(> 15 分)。脑梗死: 符合第四届全国脑血管病学术会议制定的脑卒中诊断标准。排除标准: 排除严重心、肝、肾及血液系统疾病, 以及自身免疫性疾病。

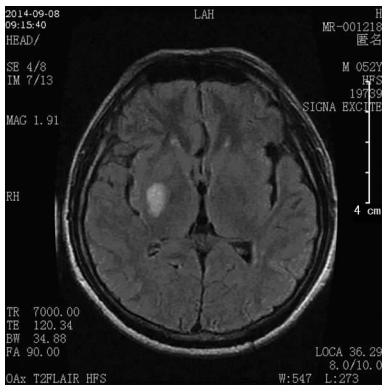


图 1 小梗死

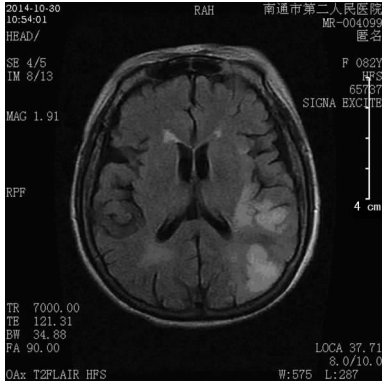


图 2 中梗死

1.2 试剂与仪器 血浆 Lp-PLA2 南京诺尔曼试剂、免疫增强比浊法、NORMAN 散射比浊分析仪检测。C 反应蛋白(CRP) 贝克曼试剂、免疫比浊法、贝克曼 IMMAGE 仪检测。葡萄糖

[△] 通讯作者, E-mail: ntqty@sina.com。

(GLU) 宁波美康试剂、己糖激酶法、7600 全自动生化分析仪检测。总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C、载脂蛋白 A(ApoA)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白 a[Lp(a)] 北海生物试剂、终点法、7600 全自动生化分析仪检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。CRP、GLU、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA、ApoB、Lp(a) 呈偏态分布,用中位数(四分位数)表示,多样本比较采用 kruskal-wallisa 秩和检验判断各组间差异,用秩和检验比较脑梗死患者血浆 Lp-PLA2 水平与脑梗死体积大小的关系,对血浆 Lp-PLA2 和神经功能缺损程度评分采用二元 Logistic 回归分析;诊断效能用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价,以 ROC 曲线下面积为(AUC)、95%可信区间(CI)表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脑梗死组和健康对照组监测项目比较 见表 1。脑梗死组 CRP、GLU、TC、TG、LDL-C、ApoB、Lp(a) 水平均高于健康

对照组,HDL-C、ApoA 均低于健康对照组,其中脑梗死组与健康对照组之间 Lp-PLA2、CRP、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA、GLU 水平差异均有统计学意义($P<0.05$),与 Lp(a)、TC、ApoB 水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。

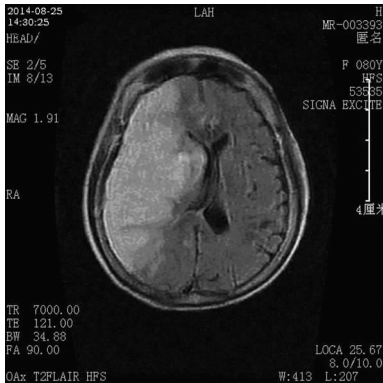


图 3 大梗死

表 1 两组 10 个项目结果比较

组别	n	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	ApoA(g/L)
脑梗死组	92	1.27(0.41~9.03)	4.47(3.80~8.28)	1.30(0.75~1.86)	2.86(1.66~6.01)	1.05(0.62~1.71)
健康对照组	68	1.03(0.39~2.20)	4.27(3.60~5.31)	1.43(1.16~1.89)	2.70(0.93~3.06)	1.20(0.85~1.74)

续表 1 脑梗死组与正常组 Lp-PLA2 比较

组别	n	ApoB(g/L)	Lp(a)(mg/L)	CRP(mg/L)	GLU(mmol/L)	Lp-PLA2(ng/mL)
脑梗死组	92	0.97(0.71~2.51)	114.9(19.7~691.2)	8.33(2.53~23.80)	5.9(4.4~20.9)	315(80~509)
健康对照组	68	0.89(0.60~1.10)	103.8(17.9~295.3)	2.39(1.11~8.63)	5.3(4.0~6.1)	85(45~150)

2.2 Lp-PLA2 和 CRP 对脑梗死的诊断效能 见图 4。Lp-PLA2 诊断脑梗死的 AUC 为 0.973(95%CI:0.949~0.996),最佳临界值为 131.5 ng/mL,敏感性为 91.3%,特异性为 97.1%。CRP 诊断脑梗死的 AUC 为 0.755(95%CI:0.680~0.831),最佳临界值为 4.11 ng/mL,敏感性为 70.6%特异性为 71.3%。

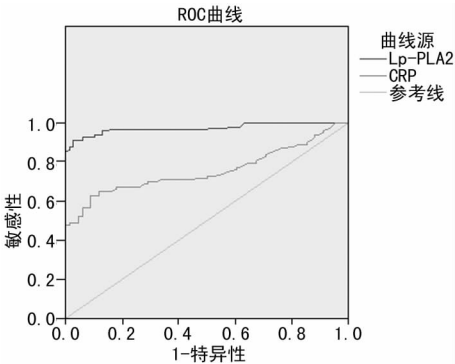


图 4 Lp-PLA2、CRP 诊断脑梗死的 ROC 曲线

2.3 脑梗死组血浆 Lp-PLA2 水平与梗死灶体积比较 按梗死灶体积大小分小梗死组、中梗死组、大梗死组,3 组血浆 Lp-PLA2 水平分别是 271(80~422)、316(139~469)、351(284~509) ng/mL,各组比较差异有统计学意义($F=8.772, P<0.05$)。

2.4 脑梗死组血浆 Lp-PLA2 与神经功能缺损程度的相关性

按神经功能缺损程度分轻型脑梗死、中型脑梗死、重型脑梗死,3 组血浆 Lp-PLA2 水平分别是 209(80~361)、343(85~404)、400(150~509) ng/mL,采用二元 Logistic 回归相关性分析,Lp-PLA2 与神经功能缺损程度呈正相关($r=0.006, P<0.05$)。

3 讨 论

脑梗死的病理基础是动脉粥样硬化,近年来研究表明,动脉粥样硬化本质上是一种慢性炎症反应过程[6]。Lp-PLA2 在加速动脉粥样硬化的形成和发展的同时,也可明显增加动脉斑块的不稳定性[7-9]。ESOC2012 指南指出,Lp-PLA2 为最新反映动脉粥样硬化斑块破裂及血栓事件的一种高度一致性、精确性的独立风险因子,加速动脉硬化形成及发展,可作为一种急性动脉粥样硬化血栓事件高风险患者的准确评估标志物。

脑梗死与一般危险因素的关系各研究结果有所不同,可能与研究人群特征不同有关。但吸烟、收缩期高血压、脂质水平、糖尿病的传统风险因素已得到普遍公认。本研究结果显示,脑梗死组与健康对照组 CRP、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA、GLU 水平差异均有统计学意义;脑梗死组患者血浆 Lp-PLA2 水平比健康对照组显著升高,差异也有统计学意义,表明血浆中 Lp-PLA2 水平与脑梗死关系密切。脑梗死组患者小脑梗死组、中梗死组、大梗死组血浆 Lp-PLA2 水平依次上升,各组间比较差异有统计学意义,提示血浆 Lp-PLA2 水平能作为预测脑梗死灶体积大小的指标,这与国内陈瑞英等[10]研究结果相一致。从一定意义上讲,也可作为脑梗死预后的预测因子。二元 Lo-

gistic 回归分析表明,脑梗死组患者轻型脑梗死、中型脑梗死、重型脑梗死组血浆 Lp-PLA2 水平依次上升,Lp-PLA2 水平与神经功能缺损程度呈正相关,这与国内王磊等^[11]研究结果相一致。因此脑梗死患者血浆 Lp-PLA2 水平可以预测患者梗死灶体积大小和神经功能缺损程度,可作为病情严重程度的判定指标。此外,本研究中,梗死体积大小与神经功能缺损程度评分并不直接相关,可能是脑梗死患者梗死部位不同所致。脑梗死是大量炎性细胞浸润产生的非特异性炎症反应,据报道目前已接受评估的炎性标志物有 CRP、白细胞介素-6(IL-6)、黏附分子-1、白细胞计数等。CRP 是一种典型的急性时相反应蛋白,由各种炎性细胞因子(如 IL-6 和肿瘤坏死因子- α)诱导肝细胞合成。健康人体 CRP 水平极微,脑梗死时 CRP 水平明显增高,而且病情越严重 CRP 水平增高越明显。Lp-PLA2 作为与缺血性卒中有关的新的炎症反应标志物其在坏死中、巨噬细胞及凋亡巨噬细胞内、易损和破裂斑块中高度表达^[12]。本研究以 CRP、Lp-PLA2 对脑梗死的诊断效能进行比较,脑梗死组患者 CRP 和 Lp-PLA2 水平都明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),由此提示高水平 Lp-PLA2、CRP 参与了脑梗死发病,是脑梗死重要的危险因素。根据脑梗死 Lp-PLA2 和 CRP 水平制作的 ROC 曲线,Lp-PLA2 诊断脑梗死 AUC、敏感性和特异性都高于 CRP,其综合诊断效能优于 CRP,血浆 Lp-PLA2 临床应用价值更大。目前临床推荐 Lp-PLA2 和 CRP 联合检测用以评估脑梗死患者,若同时检测 Lp-PLA2、CRP 水平,对脑梗死具有更好的预测作用,但二者之间是否具有协同作用值得探讨。美国临床内分泌协会(AACE)明确指出,Lp-PLA2 < 200 ng/mL 为正常, $200 \sim 223$ ng/mL 为中度风险, > 223 ng/mL 为高度风险。血浆 Lp-PLA2 水平的高低与脑梗死密切相关,Lp-PLA2 可以作为独立预测脑梗死崭新的、高敏感性指标,抑制 Lp-PLA2 活性对降低心脑血管病高危患者的发病率具有重要意义。

综上所述,血浆 Lp-PLA2 与脑梗死的发生密切相关,对脑梗死患者的诊断、疗效观察、评价预后及预测复发都具有重要意义。对脑血管高危人群进行 Lp-PLA2 常规检测,可把它作为脑梗死疾病的预警指标。当前对动脉粥样硬化的治疗仍以降脂药物为主,Lp-PLA2 作为一个非降脂药物的新靶点,为临床应用治疗提供了新思路、新方向。若在脑梗死急性期予以特异性的 Lp-PLA2 抑制剂,降低患者血液中 Lp-PLA2 水平和活性将可能是治疗首次缺血性脑卒中患者再复发的一种新的非降脂治疗方案。然而,Lp-PLA2 在脑梗死发生、发展及预后研究中尚存在许多悬而未决的问题。本研究只对血浆 Lp-PLA2 水平进行研究,并未涉及其活性水平,通过 Madjid 等^[13]的荟萃分析可知,血浆 Lp-PLA2 是一种水平和活性都能检测的酶,哪种检测更优越还需要大量研究来证实。在临床上许多心血管药物可以影响血浆 Lp-PLA2 活性,其中降脂药物影响最大,他汀类药物可显著降低 Lp-PLA2 水平,Lp-PLA2 水平在种族、性别之间等是否存在差别尚有争议,这些问题值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] Kim JY, Hyun YJ, Jang Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with coronary artery disease and markers of oxidative stress: a case-control

- study[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(3): 630-637.
- [2] Brilakis ES, Khera A, Saeed B, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with coronary and aortic atherosclerosis: finding from the Dallas Heart Study [J]. Clin Chem, 2008, 54(12): 1975-1981.
- [3] Mannheim D, Herrmann J, Versari D, et al. Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques [J]. Stroke, 2008, 39(5): 1448-1455.
- [4] Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated risk of coronary heart disease and ischaemic stroke: the Rotterdam Study [J]. Circulation, 2005, 111(5): 570-575.
- [5] Jenny NS, Solomon C, Cushman M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and risk of cardiovascular disease in older adults: results from the Cardiovascular Health Study [J]. Atherosclerosis, 2010, 209(2): 528-532.
- [6] Stewart RA, White HD. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a marker and potential therapeutic target in atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep, 2011, 13(2): 132-137.
- [7] Massot A, Pelegri D, Penalba A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 testing usefulness among patients with symptomatic intracranial atherosclerotic disease [J]. Atherosclerosis, 2011, 218(1): 181-187.
- [8] Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(11): 2523-2529.
- [9] 卓明枫, 徐尚华, 张忠源. 颈动脉粥样硬化与脂蛋白相关性磷脂酶 A2 的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(9): 774.
- [10] 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.
- [11] 王磊, 章莹, 费世早, 等. 动脉粥样硬化性脑梗死患者血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平及相关性研究 [J]. 卒中与神经疾病, 2011, 3(18): 158-162.
- [12] Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, et al. Local production of lipoprotein associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans [J]. Circulation, 2007, 115(21): 2715-2721.
- [13] Madjid M, Ali M, Willerson JT. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a novel risk marker for cardiovascular disease: a systematic review of the literature [J]. Tex Heart Inst J, 2010, 37(1): 25-39.