

急性缺血性脑卒中 Lp-PLA2 水平与新 TOAST 分型关系的探究^{*}

赵培¹, 李永辉², 高伟¹, 霍丽静¹, 于悦卿¹, 帖彦清^{1△} (1. 河北省人民医院检验科, 石家庄 050051; 2. 河北省疾病预防控制中心职业卫生与职业病防治所, 石家庄 050000)

【摘要】 目的 研究急性缺血性脑卒中患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)的变化,并探讨其与急性缺血性脑卒中新 TOAST 分型之间的关系。**方法** 选取 2014~2015 年于河北省人民医院就诊的急性缺血性脑卒中患者 159 例,同时,选择年龄、性别相匹配健康成年人 100 例作对照组,检测脑卒中组血清 Lp-PLA2 水平,分析 Lp-PLA2 水平在新 TOAST 各亚型组的变化及相关性。**结果** 脑卒中组患者血清 Lp-PLA2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),动脉粥样硬化血栓形成(AT)组血清 Lp-PLA2 水平最高($P<0.05$)。Logistic 回归分析示 Lp-PLA2 是 AT 型缺血性脑卒中的危险因素($OR=4.213, 95\%CI=2.345\sim9.865, P<0.05$)。**结论** Lp-PLA2 在不同类型缺血性脑卒中人群中血清水平不同,脑卒中 AT 亚型血清 Lp-PLA2 水平最高。Lp-PLA2 是 AT 型脑卒中发生的危险因素,血清 Lp-PLA2 水平可用于评估缺血性脑卒中的患病风险,并有助于判断脑卒中的病因学分型。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 新 TOAST 分型

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.010 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)09-1177-02

Lp-PLA2 level in patients with acute ischemic stroke and its relationship with new-TOAST subtypes^{*} ZHAO Pei¹, LI Yong-hui², GAO Wei¹, HUO Li-jing¹, YU Yue-qing¹, TIE Yan-qing^{1△} (1. Department of Clinical Laboratory, Hebei Province People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 2. Department of Occupation Disease, Hebei Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum lipoprotein associated phospholipase A2 in patients with acute ischemic stroke and explore the relationship between Lp-PLA2 and the new-TOAST subtype. **Methods** Totally 159 patients with acute ischemic stroke and 100 healthy persons were selected from the Hebei Province People's Hospital from 2014 to 2015. The concentration changes of serum Lp-PLA2 were measured and the relationship between Lp-PLA2 and TOAST subtypes were analyzed. **Results** Levels of Lp-PLA2 increased significantly in acute ischemic stroke patients than those in the controls($P<0.05$) and levels of Lp-PLA2 in AT group was the highest($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that Lp-PLA2 was one of the risk factors for acute ischemic stroke ($OR=4.213, 95\%CI=2.345\sim9.865, P<0.05$). **Conclusion** Levels of Lp-PLA2 varied in different TOAST subtypes and the level in AT group was the highest. Lp-PLA2 was the risk factor in AT subtypes. Therefore, serum Lp-PLA2 level can be used to assess the risk of acute ischemic stroke and to help to determine the TOAST subtypes.

【Key words】 acute ischemic stroke; Lp-PLA2; new-TOAST

急性缺血性脑卒中具有高病死率、高复发率和高后天致残率等特点,是由多种病因导致的临床综合征。脑卒中病因的确定对患者治疗方案的选择和预后评估关系密切,2007 年, Han 等^[1]提出了新的 TOAST 病因学分型,若能寻找到 1 种血清学标志物来判断脑卒中的病因学分型,将为临床医生诊断和治疗提供帮助。Lp-PLA2 主要由成熟巨噬细胞和淋巴细胞等合成,其分泌受炎性介质的调节。研究发现,血清 Lp-PLA2 可能直接参与动脉粥样硬化(AS)不稳定斑块的形成、发展及最终破裂全过程,而 AS 是引起急性缺血性脑卒中的最主要原因之一^[2-4]。本研究旨在探讨 Lp-PLA2 在急性缺血性脑卒中患者血清中的变化,并探讨其与脑卒中新 TOAST 分型之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于 2014~2015 年在河北省人民医院就诊的急性缺血性脑卒中患者 159 例,年龄 40~85 岁,平均

(64.5±11.6)岁;发病 48 h 内住院;诊断符合 1995 年第 4 届全国脑血管病会议修订的急性缺血性脑卒中诊断标准,并经头颅 CT 或 MRI 证实;排除以下情况:脑出血、硬膜下水肿、占位性病变、创伤引起的脑损伤、心、肝、肾功能不全及肿瘤患者,自身免疫性疾病患者,近 4 周有感染征象或用抗菌药物、外科手术史、创伤史者及孕妇。同期收集 100 例健康人群作为对照组,年龄 40~85 岁,平均(63.6±10.8)岁,2 组在年龄、性别方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。急性缺血性脑卒中患者包括动脉粥样硬化血栓形成(AT)104 例(AT 组)、心源性脑栓塞(CE)25 例(CE 组)、小血管病变(SAD)30 例(SAD 组),而其原因所致的脑卒中(SOE)和不明病因的脑卒中(SUE)未纳入本次研究。此项评估由专业神经内科医生完成。

1.2 方法 患者入院 24 h 内采集空腹静脉血,室温静置 30 min,以 4 000 r/min 离心 5 min,取上层血清,−80 ℃冻存。采用诺尔曼半自动比浊仪检测血清 Lp-PLA2 水平(诺尔曼,批号

^{*} 基金项目:河北省医学科学研究重点课题项目(20150130)。

作者介绍:赵培,女,主管检验技师,硕士,主要从事动脉粥样硬化相关疾病的实验室诊断。△ 通讯作者, E-mail:376595552@qq.com。

15012201),检测方法为免疫比浊法;采用日立 7600 全自动生化分析仪检测血清 TG(和光,批号 KJ345)、CHOL(和光,批号 AH830)、HDL-C(和光,批号 KH658)、LDL-C(和光,批号 KH689)。CHOL 检测采用胆固醇氧化酶法,TG 检测采用 HMMPS 法,HDL-C 检测采用直接测定法,LDL-C 检测采用直接测定法。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,分类变量以频率表示,应用 *t* 检验和卡方检验比较试验组和对照组数据;采用多因素 Logistic 回归分析 Lp-PLA2 是否为 AT 型脑卒中发生的危险因素,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脑卒中组与对照组血清 Lp-PLA2 水平进行比较 脑卒中患者血清 Lp-PLA2 水平(326.23 ± 113.25)ng/mL,明显高于对照组(123.00 ± 27.43)ng/mL,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 缺血性脑卒中患者 Lp-PLA2 水平与新 TOAST 分型之间的关系 AT 组、CE 组、SAD 组与对照组比较 Lp-PLA2 水平均有增高,差异有统计学意义($P<0.05$),其中,AT 组 Lp-PLA2 水平最高,分别与 CE 组和 SAD 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 Lp-PLA2 水平与新 TOAST 分型的关系($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	Lp-PLA2
AT 组($n=104$)	$362.35\pm121.52^{*}$
CE 组($n=25$)	$316.23\pm108.63^{*}$
SAD 组($n=30$)	$206.65\pm99.56^{*}$
对照组($n=100$)	123.00 ± 27.43

注:与对照组比较,* $P<0.05$;TOAST 不同分型组间比较,# $P<0.05$ 。

2.3 分析 Lp-PLA2 水平是否为 AT 组脑卒中患者的独立危险因素 以高血压史、糖尿病史、吸烟史、CHOL、TG、HDL-C、LDL-C、Lp-PLA2 为自变量,以是否患 AT 型脑卒中为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,发现除糖尿病和吸烟外,Lp-PLA2 也是 AT 型脑卒中发病的危险因素。见表 2。

表 2 Logistic 回归分析危险因素

危险因素	OR	P	95%CI
高血压史	1.035	0.634	1.053~2.126
糖尿病史	1.693	0.046	1.035~2.365
吸烟史	1.495	0.029	1.234~3.241
CHOL	1.423	0.125	0.656~1.398
TG	1.235	0.068	0.956~1.659
HDL-C	0.986	0.524	0.765~1.326
LDL-C	1.523	0.052	0.968~1.568
Lp-PLA2	4.213	0.001	2.345~9.865

3 讨 论

Lp-PLA2 属于磷脂酶 A2 超家族,研究发现,其与动脉粥样硬化的发生、发展以及缺血性脑卒中的发病密切相关^[5]。在人体血液循环中,Lp-PLA2 约有 70%~80% 与含 ApoB 的 LDL 结合,以复合物的形式被转运至血管内膜的易损区,特异

性地水解内膜下氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)分子中的氧化磷脂,生成促炎性物质氧化型游离脂肪酸(OX-FA)和溶血卵磷脂(lyso-PC)^[6],促进黏附分子和炎症因子的表达,促使单核细胞分化为巨噬细胞。活化的巨噬细胞吞噬氧化 LDL 形成泡沫细胞,大量的泡沫细胞在损伤内皮细胞局部聚集,最终导致动脉粥样硬化斑块的形成^[7]。Lp-PLA2 介导的细胞因子还可引起斑块基质金属蛋白酶表达升高^[8],降解纤维帽中的胶原纤维,导致纤维帽变薄,使粥样斑块变得不稳定甚至斑块破裂,继而发生急性脑卒中。本研究发现,急性缺血性脑卒中患者 Lp-PLA2 水平显著升高,尤其以 AT 型脑卒中患者 Lp-PLA2 水平升高最为明显,这与吴倩等^[9]的研究结果相一致。

2007 年,韩国学者 Han 等^[1]提出了新的 TOAST 病因学分型,改良的新分型包括 AT、SAD、CE、SOE、SUE。新分型以 AT 取代了原来的大动脉粥样硬化性卒中(LAA)。在经典 TOAST 病因学分型中,AS 导致的血管狭窄被认为是 LAA 的发病机制,但目前研究认为,斑块稳定性相对于单纯表现出来的狭窄意义更重要,不能仅用狭窄程度作为脑梗死的发病机制。新 TOAST 病因学分型中的 AT 亚型不仅包括了血管腔狭窄程度大于 50% 的脑梗死患者,也包括血管腔狭窄程度小于 50%、属于不稳定斑块、通过动脉-动脉栓死导致的脑梗死患者。Garg 等^[10]研究发现,Lp-PLA2 在坏死中心、周围易受损伤的巨噬细胞和破损斑块中高度表达,尤其在较薄纤维帽的纤维粥样斑块和破损斑块中有显著升高,提示其与斑块不稳定性紧密相关。本研究发现,AT 亚型 Lp-PLA2 水平明显高于 CE 组和 SAD 组,说明 Lp-PLA2 可能参与 AT 型缺血性脑卒中动脉粥样硬化斑块形成、发展及最终破裂全过程,是 AT 型脑卒中的危险因素。本研究进一步证实,Lp-PLA2 是除糖尿病和吸烟之外的另 1 种 AT 型脑卒中的危险因素。

参考文献

[1] Han SW, Kim SH, Lee JY, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism[J]. European Neurology, 2007, 57(2): 96-102.

[2] Cai A, Zheng D, Qiu R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2(Lp-PLA2): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment[J]. Disease Markers, 2013, 34(5): 323-331.

[3] 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.

[4] Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, et al. Carotid artery stenosis as a cause of stroke[J]. Neuroepidemiology, 2013, 40(1): 36-41.

[5] Colley KJ, Wolfert RL, Cobble ME. Lipoprotein associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a biomarker for cardiovascular risk[J]. The EPMA Journal, 2011, 2(1): 27-38.

[6] Silva IT, Mello AP, Damasceno NR. Antioxidant and inflammatory aspects of lipoprotein-associated phospholipase A2(Lp-PLA2): a review[J]. Lipids(下转第 1183 页)

2.4 临床样本检测 第 1 次结果与第 2 次结果的比较中可看 表 9。
出本研究重复性良好,浓度值由图 4 的标准曲线计算得出。见

表 9 临床样本吸光度和浓度的测试结果

组别	FSH		PRL		LH		GH	
	吸光度	浓度(U/L)	吸光度	浓度(U/L)	吸光度	浓度(U/L)	吸光度	浓度(U/L)
样本 1 第 1 次结果	0.237	0.44	0.759	59.06	0.905	12.36	0.176	0.02
样本 1 第 2 次结果	0.224	0.15	0.590	43.96	0.725	8.78	0.163	0.08
样本 2 第 1 次结果	1.659	32.13	0.201	9.20	0.284	0.01	0.165	0.10
样本 2 第 2 次结果	1.049	18.53	0.187	7.95	0.291	0.15	0.181	0.30
样本 3 第 1 次结果	1.369	25.66	0.119	1.87	1.568	25.55	0.510	4.31
样本 3 第 2 次结果	1.083	19.29	0.136	3.39	1.544	25.07	0.357	2.45

3 讨 论

传统 ELISA 法每项指标只能单独检测,比较耗时,加样步骤也比较繁琐。本研究在自主知识产权(国家发明实用新型专利)基础上建立 1 种基于 ELISA 法多指标联合检测的平台,并对这种平台的各种检测条件进行优化。该联合检测方法能够同一时间检测多项指标,只需一次性同时加样,便能检测出样本中的多项指标,大大缩短检测所需时间,并且特异性高、重现性好,可同时测定大量样品,检测速度快,能够满足急诊、门诊、基层等多种医疗机构需要,具有较好的临床应用价值。

参考文献

[1] Lavers CJ,Dohoo IR,Mckenna SLB,et al. Sensitivity and specificity of repeated test results from a commercial milk enzyme-linked immunosorbent assay for detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in dairy cattle[J]. Journal of the American Veterinary Medical Association,2015,246(2):236-244.

[2] 伏旭,李培武,贺莉,等. 酶联免疫吸附检测法的应用研究进展[J]. 氨基酸和生物资源,2012(3):41-44.

[3] 郭彤丽. ELISA 检测的影响因素的分析[J]. 实用医技杂志,2007,14(27):3748.

[4] 宋炳荣,杜彩霞,崔娜,等. ELISA 一步法检测乙型肝炎病毒标志物影响因素的实验研究[J]. 实用医技杂志,2004,

11(9):1836-1838.

[5] Grizzi F,Borroni EM,Vacchini A,et al. Pituitary adenoma and the chemokine Network: a systemic view[J]. Frontiers in Endocrinology,2015,6:141.

[6] 张玉林. 脑瘤的病理[J]. 中国计算机成像杂志,2000,6(4):232-236.

[7] 高珊,张雪玉. 卵泡刺激素、黄体生成素与上皮性卵巢癌关系的研究进展[J]. 宁夏医学杂志,2011,33(7):668-669.

[8] Choi JH,Wong AS,Huang HF,et al. Gonadotropins and ovarian cancer[J]. Endocrine Reviews,2007,28(4):440-461.

[9] Lenhard M,Lennerova T,Ditsch N,et al. Opposed roles of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone receptors in ovarian cancer survival[J]. Histopathology,2011,58(6):990-994.

[10] Parrott JA,Doraiswamy V,Kim G,et al. Expression and actions of both the follicle stimulating hormone receptor and the luteinizing hormone receptor in normal ovarian surface epithelium and ovarian cancer[J]. Molecular and Cellular Endocrinology,2001,172(1/2):213-222.

(收稿日期:2015-11-20 修回日期:2016-01-20)

(上接第 1178 页)

in Health and Disease,2011(10):170-172.

[7] Persson M,Hedblad B,Nelson JJ,et al. Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects [J]. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology,2007,27(6):1411-1416.

[8] 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.

[9] 吴倩,胡为民. Lp-PLA2 与动脉粥样硬化性脑卒中及颈动脉粥样硬化斑块的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(10):1216-1217.

[10] Garg PK,McClelland RL,Jenny NS,et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 and endothelial function in the multi-ethnic study of atherosclerosis(MESA)[J]. Vascular Medicine,2011,16:247-252.

(收稿日期:2015-11-08 修回日期:2016-01-04)