

缺血性脑卒中患者血浆脂蛋白 相关磷脂酶 A2 测定的临床意义*

高宏娥¹, 李荫桂², 黄海云¹, 梁伟¹

(1. 十堰市东风花果医院检验科, 湖北十堰 442000; 2. 十堰市东风总医院检验部, 湖北十堰 442000)

摘要:目的 探讨血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)测定在缺血性脑卒中(ICS)诊治中的价值。方法 选择 2011 年 1 月~2014 年 6 月期间十堰市东风花果医院 124 例 ICS 患者(ICS 组)、50 例出血性脑卒中患者(出血组)作为研究对象,并选择同期体检者 50 例作为对照组,比较三组血浆 Lp-PLA2 水平,并比较有无颈动脉粥样硬化斑块、不同病情 ICS 患者血浆 Lp-PLA2 水平。结果 ICS 组、出血组和对照组血浆 Lp-PLA2 水平分别为 $58.4 \pm 9.6 \mu\text{g/L}$, $30.5 \pm 9.2 \mu\text{g/L}$ 和 $18.7 \pm 8.3 \mu\text{g/L}$, 组间差异有统计学意义($F=16.741$, $P=0.000$); 血浆 Lp-PLA2 水平有斑块组高于无斑块组($66.3 \pm 9.7 \mu\text{g/L}$ vs $54.1 \pm 10.3 \mu\text{g/L}$, $t=5.775$, $P=0.000$), 不稳定型斑块组高于稳定型斑块组($72.4 \pm 9.5 \mu\text{g/L}$ vs $62.8 \pm 10.1 \mu\text{g/L}$, $t=4.797$, $P=0.000$); 轻型、中型、重型 ICS 患者血浆 Lp-PLA2 水平分别为 $48.4 \pm 9.2 \mu\text{g/L}$, $60.9 \pm 9.6 \mu\text{g/L}$ 和 $74.5 \pm 10.3 \mu\text{g/L}$, 三组间差异有统计学意义($F=13.629$, $P=0.000$), 血浆 Lp-PLA2 水平与 ICS 患者 NIHSS 评分呈正相关($r=0.716$, $P<0.05$); Lp-PLA2 诊断 ICS ROC 曲线下面积为 0.904, 最佳临界值为 $45.2 \mu\text{g/L}$, 敏感度、特异度分别为 81.5% 和 80.2%。结论 血浆 Lp-PLA2 检测对 ICS 具有良好的诊断效能, 其血浆水平可反应 ICS 患者病情程度和动脉粥样硬化斑块的稳定性。

关键词: 脑血管疾病; 缺血性脑卒中; 脂蛋白相关磷脂酶 A2;

中图分类号: R743.3; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)02-058-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.02.018

Clinical Significance of Plasma Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Detecting in Patients with Ischemic Cerebral Stroke

GAO Hong-e¹, LI Yin-gui², HUANG Hai-yun¹, LIANG Wei¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Dongfeng Huaguo Hospital in Shiyan City, Hubei Shiyan 442000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Dongfeng General Hospital in Shiyan City, Hubei Shiyan 442000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2) determination in patients with ischemic cerebral stroke (ICS). **Methods** 124 patients with ICS (ICS group) admitted to Dongfeng Huaguo Hospital in Shiyan City from Jan. 2011 to June. 2014 and 50 patients with hemorrhagic stroke (hemorrhagic group) were as the research objects, and 50 healthy controls at the same time were as the control group, compared the plasma Lp-PLA2 levels between the three groups, and compared carotid artery atherosclerotic plaque and plasma Lp-PLA2 levels in patients with different severity of ICS. **Results** The levels of plasma Lp-PLA2 of the patients of the ICS group, the hemorrhage group and the control group were $58.4 \pm 9.6 \text{ g/L}$, $30.5 \pm 9.2 \text{ g/L}$ and $18.7 \pm 8.3 \text{ g/L}$, respectively. There were significant differences between the groups ($F=16.741$, $P=0.000$). The level of plasma Lp-PLA2 of the patients of the plaque group was higher than that of the non-plaque group ($66.3 \pm 9.7 \text{ g/L}$ vs $54.1 \pm 10.3 \text{ g/L}$, $t=5.775$, $P=0.000$), and the unstable plaque group was higher than that of the stable plate group ($72.4 \pm 9.5 \text{ g/L}$ vs $62.8 \pm 10.1 \text{ g/L}$, $t=4.797$, $P=0.000$). The plasma Lp-PLA2 level of patients with light, medium, heavy ICS were $48.4 \pm 9.2 \text{ g/L}$, $60.9 \pm 9.6 \text{ g/L}$ and $74.5 \pm 10.3 \text{ g/L}$, respectively, and the difference was statistically significant between the three groups ($F=13.629$, $P=0.000$). The plasma levels of Lp-PLA2 were positively correlated with NIHSS scores in patients with ICS ($r=0.716$, $P<0.05$). Lp-PLA2 in diagnosis of ICS area under the ROC curve was 0.904, the optimal critical value was $45.2 \mu\text{g/L}$, the sensitivity and specificity were 81.5% and 80.2%. **Conclusion** The determination of plasma LP-PLA2 has a good effect in diagnosis of ICS, the plasma level of ICS can be responded the severity of the patients and the stability of atherosclerotic plaque.

Keywords: cerebral vascular disease; ischemic cerebral stroke; lipoprotein associated phospholipase A2

缺血性脑卒中(ischemic cerebral stroke, ICS)是我国常见的脑血管疾病之一, 约占所有脑血管疾病的 60%~80%^[1], 近年来, 随着人们饮食结构和

生活方式的改变, 本病发病率逐年提高, 发病年龄也趋向年轻化。ICS 具有起病急、临床致残率和致死率高等特点, 对人们的生活质量和生命健康产生

* 作者简介: 高宏娥(1972-), 女, 大专, 主管技师, 研究方向: 临床检验、免疫, Tel: 13593776638, E-mail: ghe729@163.com。

严重影响。脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是近年发现的一种新的炎症标志物,在动脉粥样硬化形成中具有重要作用^[2],而动脉粥样硬化是 ICS 发病的重要的病理生理基础,血清 Lp-PLA2 水平与 ICS 的关系国内研究不多,本研究通过检测 124 例 ICS 患者的血浆 Lp-PLA2 水平,以探讨血浆 Lp-PLA2 检测在 ICS 诊断及病情判断方面的价值。

1. 材料与方法

1.1 一般材料 选择湖北省十堰市东风花果医院神经内科 2011 年 1 月~2014 年 6 月期间收治的脑卒中患者 174 例作为研究对象,其中出血性脑卒中患者 50 例(出血组),男性 29 例,女性 21 例,年龄 36~79 岁,本组患者均经颅脑 CT 或 MRI 扫描确诊;ICS 患者 124 例(ICS 组),均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2010)》^[3]中 ICS 的诊断标准,男性 71 例,女性 53 例,年龄 41~83 岁,病例排除标准:①脑出血;②出血性脑梗死;③有明确栓子来源的脑栓塞或凝血机制异常所致脑梗死;④自身免疫性疾病、严重心肝肾或血液系统疾病。选择同期在我院体检人员 50 例作为对照组,男性 27 例,女性 23 例,年龄 38~78 岁,年龄及性别构成比与病例组匹配,对照组均无脑血管疾病及冠心病史,颅脑 MRI 扫描无异常信号。

1.2 病例分组 根据颈动脉彩色多普勒超声检查将所有 ICS 患者分为有斑块组 96 例,无斑块组 28 例,其中有斑块组根据斑块性质分为不稳定型斑块组 51 例,稳定型斑块组 45 例。所有患者按照美国国立卫生研究所中风量表(NIHSS)进行神经功能缺损评分,根据评分分为轻型(<4 分)43 例,中型(≥4 分, <15 分)52 例,重型(≥15 分)29 例。

1.3 方法 两组均抽取清晨空腹静脉血 3 ml,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝试管中静置 10~20 min,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,分离上清液置于-80℃冰箱内待测。血浆 Lp-PLA2 水平测定采用酶联免疫吸附试验,人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 试剂盒购自天津康美生物制品公司(批号:110528),操作过程严格按照试剂盒操作说明书进行。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 版本软件分析所有统计数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组设计资料的 t 检验,多组间比较采用方差分析,多个均数间两两比较采用 q 检验,组间率的比较采用 χ^2 检验。Lp-PLA2 对急性 ICS 的诊断效能采用 ROC 曲线评价,Lp-PLA2 与 NIHSS 评分的相关性采用 Spearman 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 见表 1。ICS 组与对照组年龄、性别构成比、吸烟率、高血压发病率及糖尿病发病率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 三组一般资料比较

项目	ICS 组 (n=124)	出血组 (n=50)	对照组 (n=50)	F/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.5 ± 10.6	61.3 ± 10.8	58.8 ± 10.4	0.963	0.337
性别(男/女)	71/53	29/21	27/23	0.154	0.695
吸烟[n(%)]	51(41.1)	23(46.0)	18(36.0)	0.392	0.531
高血压[n(%)]	76(61.3)	36(72.0)	27(54.0)	0.784	0.376
糖尿病[n(%)]	46(37.1)	19(38.0)	17(34.0)	0.148	0.701

2.2 三组血浆 Lp-PLA2 水平比较 ICS 组血浆 Lp-PLA2 水平($58.4 \pm 9.6 \mu\text{g/L}$),高于出血组($30.5 \pm 9.2 \mu\text{g/L}$)和对照组($18.7 \pm 8.3 \mu\text{g/L}$),出血组高于对照组,差异均有统计学意义($F = 16.741, P < 0.05$)。

2.3 有无颈动脉粥样硬化斑块 ICS 患者血浆 Lp-PLA2 水平比较 有斑块组血浆 Lp-PLA2 水平($66.3 \pm 9.7 \mu\text{g/L}$)高于无斑块组($54.1 \pm 10.3 \mu\text{g/L}$, $t = 5.775, P = 0.000$),有斑块组中不稳定型斑块组血浆 Lp-PLA2 水平($72.4 \pm 9.5 \mu\text{g/L}$)高于稳定斑块组($62.8 \pm 10.1 \mu\text{g/L}$),差异均有统计学意义($t = 4.797, P = 0.000$)。

2.4 不同 NIHSS 评分 ICS 患者血浆 Lp-PLA2 水平 见表 2。轻型、中型、重型 ICS 患者血浆 Lp-PLA2 水平依次为 $48.4 \pm 9.2, 60.9 \pm 9.6, 74.5 \pm 10.3 \mu\text{g/L}$,差异有统计学意义,轻型组低于中型组、重型组,中型组低于重型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析显示血浆 Lp-PLA2 水平与 ICS 患者 NIHSS 评分呈正相关($r = 0.716, P < 0.05$)。

2.5 Lp-PLA2 对 ICS 的诊断效能 Lp-PLA2 诊断 ICS 曲线下面积为 0.904,最佳临界值为 $45.2 \mu\text{g/L}$,敏感度、特异度分别为 81.5% 和 80.2%,见图 1。

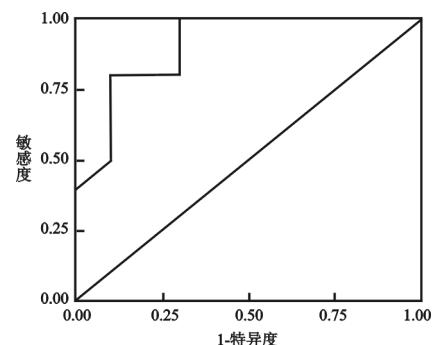


图 1 Lp-PLA2 诊断 ICS 的 ROC 曲线

3 讨论 Lp-PLA2 是磷脂酶 A2 超家族中的一个成员,活性成分由丝氨酸、组氨酸和天冬氨酸组成,

相对分子质量为 45 400,在血循环中主要由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌,作为一种新型炎症标志物,Lp-PLA2 与动脉粥样形成和 ICS 发病有密切关系^[4]。Lp-PLA2 可水解氧化的低密度脂蛋白(ox-LDL),生成溶血性卵磷脂和氧化型游离脂肪酸,这两种产物可促进单核细胞内膜聚集于血管内膜并衍生为巨噬细胞,后者吞噬 ox-LDL 成为泡沫细胞,从而形成动脉粥样硬化斑块。粥样硬化斑块可释放某些细胞因子和基质金属蛋白酶,降解斑块自身的平滑肌细胞和胶原基质,导致粥样斑块稳定性下降,容易碎裂并产生 ICS^[5]。本研究显示血浆 Lp-PLA2 水平在有无硬化斑块 ICS 患者之间、稳定型和不稳定型硬化斑块 ICS 患者之间存在差异,表明 Lp-PLA2 与动脉粥样硬化斑块的形成有关,尤其高 Lp-PLA2 水平可能对斑块的稳定性做出预测。Li 等^[6]的研究发现冠状动脉硬化性心脏病患者血清 Lp-PLA2 水平与斑块的稳定性有关,可作为粥样硬化斑块不稳定的预测指标。

本研究结果显示 ICS 组血浆 Lp-PLA2 水平高于出血组 and 对照组,提示 Lp-PLA2 可能参与 ICS 的病理生理过程,脑梗死患者血小板活性因子(PAF)表达明显增加,从而血小板数目增多,功能活跃,进一步促进动脉粥样硬化和血栓形成,Lp-PLA2 可使 PAF 转化为无活性的溶血磷脂酰血小板活化因子,由此推测脑梗死发生后,机体可能针对 PAF 的增加而发生的自身调节作用,导致血浆中 Lp-PLA2 的升高^[5],Jenny 等^[7]的研究表明 Lp-PLA2 通过与炎症细胞和因子的正反馈调节,对动脉粥样硬化的形成和发展起到了促进作用,并进一步导致缺血性脑血管疾病的发生。Serruys 等^[8]进行的一项流行病学研究证明 Lp-PLA2 可作为动脉硬化性脑梗死的风险预测因子。本研究根据 ICS 组和出血组患者血浆 Lp-PLA2 水平制作 ROC 曲线,显示血浆 Lp-PLA2 值为 45.2 $\mu\text{g/L}$ 时诊断 ICS 的敏感度和特异度分别达到 81.5% 和 80.2%,AUC 为 0.904,Lp-PLA2 检测对于 ICS 具有良好的诊断效能,在本病的早期诊断和鉴别诊断具有重要意义。

本研究还对血浆 Lp-PLA2 水平与 NIHSS 评分的关系进行了观察,发现随着血浆 Lp-PLA2 水平的升高,神经功能缺损评分也明显增加,二者呈显著正相关,与叶芸等^[9]研究结果一致,表明血浆 Lp-PLA2 水平在 ICS 患者的诊断及病情判断方面具有重要价值。已有研究表明^[10],脑卒中发生后脑组织存在微循环障碍,神经细胞、胶质细胞等发生缺血坏死,同时中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润,从而病变区域发生炎症改变,并产生白三

烯类、白细胞介素等多种炎症介质,这些炎症介质之间相互促进,形成一个由 Lp-PLA2 介导的炎症信号传导通路,从而促进 ICS 的病情进展。

综上所述,血浆 Lp-PLA2 检测对 ICS 具有良好的诊断效能,其血浆水平可反应 ICS 患者病情程度和动脉粥样硬化斑块的稳定性,血浆 Lp-PLA2 检测可预测斑块的稳定性,在 ICS 的诊断、病情判断方面具有重要价值。

参考文献:

- [1] 许光银.缺血性脑卒中患者血浆 LPA 和 LP-PLA2 水平检测及意义[J].山东医药,2012,52(35):73-75.
Xu GY. Detection and significance of plasma LPA and LP-PLA2 levels in patients with cerebral ischemic stroke[J]. Shandong Medical Journal, 2012, 52(35): 73-75.
- [2] 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.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组,急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):146-152.
Cerebrovascular disease study group and writing group of Neurology Medical Association of the Chinese Medical Association of guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke. Guidelines for diagnosis and management of acute ischemic stroke in China[J]. Chinese Journal of Neurology, 2010, 43(2): 146-152.
- [4] Colley KJ, Wolfert RL, Cobble ME. Lipoprotein associated phospholipase A(2): role in atherosclerosis and utility as a biomarker for cardiovascular risk[J]. EPMA J, 2011, 2(1): 27-38.
- [5] 陈仁玉,王惠娟,于慧丹,等.人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 与缺血性脑血管病的关系[J].脑与神经疾病杂志,2014,22(2):109-113.
Chen RY, wang HJ, Yu HD, et al. The association between lipoprotein associated phospholipase A2 and ischemic cerebrovascular disease[J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2014, 22(2): 109-113.
- [6] Li WH, Han JY, Sun CQ, et al. Study on the relationship of cPLA2, CK-MB, and membrane phospholipid content in acute myocardial infarction[J]. Heart Vessels, 2011, 26(1): 64-68.
- [7] 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.

游离轻链的水平变化,部分轻链型MM患者可能因其轻链未达到测定范围而导致漏诊。近年来也不断发展出新的免疫学检测方法如分子细胞遗传学分析、应用流式细胞术进行免疫分型及血清游离轻链检测技术等^[5,6]。血清游离轻链检测技术对于浆细胞类疾病的诊断、预后及监测已得到国内外的公认^[7,8]。sFLC对于MM的诊断、治疗及监测疾病中的应用也日益突出,但相关研究尚存在争议,仍需进一步研究探讨。一方面血清游离轻链试剂盒种类少,现有的sFLC的两个试验系统:FLC多克隆抗体的Freelite法和FLC单克隆抗体的Siemes系统,两个方法测定结果不完全一致,需要大量的临床研究以评价它们的临床价值^[8];同时sFLC定量检测缺乏国际参考品,不同检测方法的结果之间没有可比性。因此sFLC定量检测目前尚不适于在临床广泛开展。而血清总轻链测定具备成熟的检测技术和仪器、配套试剂、校准品及质控品,能更好地普及于临床开展,本文数据也显示免疫球蛋白及血清总轻链及 κ/λ 比值具有较好的检出率(67.7%,85.7%),对MM患者的诊断及治疗具有一定的临床意义。本文数据中血清蛋白电泳检出率为62.5%,免疫固定电泳检出率为90.6%,与文献一致^[4,9]。综上所述,免疫学检测方法显示出在MM实验室检测中的优势,临床普及及常规开展免疫学检测技术,具备简便快捷、效果显著、痛苦较小等优势,能较好地辅助临床对MM的诊治需求,并为误诊或漏诊提供纠正依据。

参考文献:

- [1] 周靖泳,汤华,王娟.多发性骨髓瘤误诊荟萃分析[J].白血病·淋巴瘤,2013,22(8):483-486,490.
Zhou JY, Tang H, Wang J. The meta-analysis of misdiagnosis of multiple myeloma[J]. Journal of Leukemias & Lymphoma, 2013, 22(8): 483-486, 490.
- [2] 周健,陈安辉,季荏,等.多发性骨髓瘤患者M蛋白水平的回顾性分析[J].临床检验杂志,2012,30(3):231-232.
Zhou J, Chen AH, Ji J, et al. Patients with multiple myeloma M protein levels were retrospectively analyzed[J]. J Chin Lab Sci, 2012, 30(3): 231-232.
- [3] 刘玉梅,赵有利,石翀,等.107例多发性骨髓瘤M蛋白检测与免疫学分型分析[J].现代检验医学杂志,2011,26(4):132-134.
Liu YM, Zhao YL, Shi C, et al. M protein detection and immunology typing analysis of 107 patients with Multiple Myeloma[J]. J Mod Lab Med, 2011, 26(4): 132-134.
- [4] 康懿,刘华,王蕾,等.血清 κ/λ 轻链比值及蛋白电泳在诊断多发性骨髓瘤中的临床应用[J].检验医学,2011,26(10):675-678.
Kang Y, Liu H, Wang L, et al. The clinical application of serum κ/λ light chain ratio and protein electrophoresis in the diagnosis of Multiple Myeloma[J]. Laboratory Medicine, 2011, 26(10): 675-678.
- [5] 邸平,潘玉玲,王成彬.鉴别诊断多发性骨髓瘤实验方法新进展[J].医学综述,2014,20(6):1012-1014.
Di P, Pan YL, Wang CB. New progress of experimental methods on differential diagnosis of Multiple Myeloma[J]. Medical Recapitulate, 2014, 20(6): 1012-1014.
- [6] 胡豫,孙春艳.多发性骨髓瘤的诊断进展[J].临床血液杂志,2012,25(7):406-410.
Hu Y, SUN CY. Progress in the diagnosis of Multiple Myeloma[J]. J Clin Hematol, 2012, 25(7): 406-410.
- [7] Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International myeloma working group guidelines for serum free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders[J]. Leukemia, 2009, 23(2): 214-224.
- [8] 王继贵.用血清游离轻链分析法检测单克隆 γ 病[J].实验与检验医学,2014,32(3):233-236.
Wang JG. Serum free light chain analysis method is used to inspect monoclonal gamma disease[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2014, 32(3): 233-236.
- [9] 王育芳,王佳丽,马顺高.血清蛋白电泳和免疫固定电泳在多发性骨髓瘤中的应用分析[J].检验医学与临床,2013,10(5):577-579.
Wang YF, Wang JL, Ma SG. Serum protein electrophoresis and immune fixation electrophoresis in the analysis of application of Multiple Myeloma[J]. Lab Med Clin, 2013, 10(5): 577-579.

收稿日期:2014-11-25

修回日期:2015-01-27

(上接60页)

- [8] Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque[J]. Circulation, 2008, 118(11): 1172-1182.
- [9] 叶芸,李苏亮.脑卒中患者血浆Lp-PLA2水平及临床意义探讨[J].检验医学,2014,29(3):249-253.
Ye Y, Li SL. Plasma Lp-PLA2 level and its Clinical Significance in patients with stroke[J]. Laboratory Medicine, 2014, 29(3): 249-253.
- [10] del Zoppo GJ, Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2003, 23(8): 879-894.

收稿日期:2014-11-13

修回日期:2015-01-21