

## 脂蛋白相关磷脂酶 A2 在颈动脉斑块性脑梗死中的临床意义\*

文关良, 刺梅 (乾县中医医院检验科, 陕西乾县 713300)

**摘要:**目的 探讨脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)与颈动脉斑块性脑梗死的相关性及其对颈动脉斑块稳定性的预测价值。方法 按照颈动脉彩色多普勒超声检查结果,将169例脑梗死患者分为颈动脉斑块性脑梗死组101例和非颈动脉斑块性脑梗死组68例,根据斑块性质将颈动脉斑块性脑梗死组分为稳定性斑块组30例和不稳定性斑块组71例,同时设立健康对照组,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测并比较各组 LP-PLA2 水平,通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估其对颈动脉斑块稳定的预测价值。结果 颈动脉斑块组 LP-PLA2 水平( $212.90 \pm 117.69$  ng/ml)明显高于无斑块组( $127.70 \pm 57.96$  ng/ml;  $t=3.016, P<0.01$ );无斑块组与健康对照组( $108.34 \pm 42.58$  ng/ml)无明显差异( $t=0.779, P>0.05$ );不稳定性斑块组( $236.24 \pm 128.33$  ng/ml)明显高于稳定性斑块组( $157.65 \pm 59.27$  ng/ml;  $t=3.442, P<0.01$ )。结论 血浆 LP-PLA2 水平与颈动脉斑块性脑梗死有一定相关性,可作为脑梗死鉴别和评估颈动脉斑块稳定性的较好指标。

**关键词:**颈动脉斑块;脑梗死;脂蛋白相关磷脂酶 A2;斑块稳定性

中图分类号:R743.33;R446.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)02-117-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.032

### Clinical Study of LP-PLA2 in Carotid Plaques Cerebral Infarction Patients

WEN Guan-liang, LA Mei (Department of Clinical Laboratory,

Chinese Traditional Medicine Hospital of Qian County, Shaanxi Qianxian 713300, China)

**Abstract: Objective** To study the relationship between the lipoprotein associated phospholipase A2 (LP-PLA2) with the carotid plaques cerebral infarction, and study the predictive value of LP-PLA2 in carotid artery plaque stability. **Methods** According to the results of color doppler ultrasound examination of carotid artery, 169 patients with cerebral infarction were random divided into cerebral infarction with carotid plaques group (101 patients) and cerebral infarction without carotid plaques group (68 patients) groups. According to the nature of plaque stability of carotid plaques, 101 cases of cerebral infarction with carotid plaques group was divided into plaques group 30 cases and 71 cases of unstable plaque group. Set healthy control groups at the same time. Then detected level of LP-PLA2 for each patient by the method of double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent (ELISA). To evaluate the predictive value of LP-PLA2 in carotid artery plaque stability by mapping the receiver-operating characteristic (ROC) curve. **Results** The level of LP-PLA2 ( $212.90 \pm 117.69$  ng/ml) in carotid plaques group were significantly higher than those without plaque group ( $127.70 \pm 57.96$  ng/ml,  $t=3.016, P<0.01$ ). It was not show significantly difference between no plaque group and healthy control group ( $108.34 \pm 42.58$  ng/ml,  $t=0.779, P>0.05$ ). But it showed significantly different between the unstable plaque group ( $236.24 \pm 128.33$  ng/ml) and stability plaques group ( $157.65 \pm 59.27$  ng/ml,  $t=3.442, P<0.01$ ). **Conclusion** The LP-PLA2 of plasma could be involved in the development of atherosclerosis plaques. The LP-PLA2 can certain correlation with cerebral infarction of carotid plaques, can well evaluate the stability of carotid plaques.

**Keywords:** carotid plaques; cerebral infarction; LP-PLA2; plaque stability

一般认为脑梗死的危险因素有年龄、性别、遗传、心脑血管病史、高血压、吸烟、糖尿病、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、肥胖等,但这些传统的危险因素只可以解释50%的脑梗死发病危险。研究表明与脑梗死密切相关的新危险因素之一是颈动脉斑块,在卒中的患者中,20%~25%的病例是由于颈动脉颅外段粥样斑块引起的<sup>[1]</sup>。现在医学技术已证实动脉粥样硬化是一种血管内膜的炎症反应性

疾病,是具有较高评估价值的指标,在脑血管病的预防中具有重大意义。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2)作为一种新型炎症的标志物,参与粥样硬化斑块形成的起始、发展和稳定性丧失及最终破裂各个阶段,是心脑血管事件的独立危险因素<sup>[2]</sup>。本研究通过对血浆 LP-PLA2 水平的测定,分析其与颈动脉斑块性脑梗死的相关性及其对颈动脉斑块稳定性的预测价值。

\* 作者简介:文关良(1978-),男,本科学历,主管检验师,研究方向:生化与免疫, Tel:15309102577, E-mail:wenliang77@sohu.com。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2015年1月~2016年4月在乾县中医医院内科住院的急性脑梗死患者169例,其中男性98例,女性71例,平均年龄 $62.1 \pm 15.9$ 岁。将169例患者分为颈动脉斑块性脑梗死组101例和非颈动脉斑块性脑梗死组68例,同时又对斑块性质进行判断,然后将颈动脉斑块性脑梗死组分为稳定性斑块组30例,不稳定性斑块组71例。同时选取我院体检中心健康体检者73例为健康对照组,其中男性44例,女性29例,平均年龄 $60.3 \pm 14.5$ 岁。

病例组纳入标准:所有患者均为发病48 h内入院,经脑CT或MRI检查和神经系统检查确诊,符合2010年中国急性缺血性脑卒中诊治指南<sup>[3]</sup>。

对照组入选标准:年龄、性别与病例组相比无明显差异( $t=0.683, P>0.05$ ),既往无脑血管疾病史,且经颈部血管彩超证实无颈动脉斑块,头颅MRI证实无脑梗死。

排除标准:所有研究对象均排除严重心脏病,近期内患感染性疾病,免疫性疾病和心、肝肾功能不全,恶性肿瘤等。

1.2 试剂和仪器 LP-PLA2检测试剂盒购自天津康尔克公司,批号:20160218;GE彩色多普勒超声仪;美国GE LOGIQ F6。

### 1.3 检测方法

1.3.1 LP-PLA2检测方法:体检者在门诊体检时抽取空腹静脉血,病例组所有患者入院后抽取空腹静脉血3 ml置于促凝管中,室温放置30 min,3 000 r/min离心3 min,收集上清液。以酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清LP-PLA2水平。检测完全按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 颈动脉粥样硬化斑块检测方法:以GE彩色多普勒超声仪检测患者颈动脉,观察血管内径厚度(IMT)每个患者检测三次取平均值,如 $IMT \leq 1.0$  mm为正常,如 $1.0 \text{ mm} < IMT < 1.2$  mm为增厚, $IMT \geq 1.2$  mm为斑块形成。

1.4 统计学分析 采用SPSS19.0统计软件进行分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较用 $t$ 检验。运用不稳定性斑块组和稳定性斑块组数据绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估其对颈动脉斑块性脑梗死的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血浆LP-PLA2水平 比较颈动脉斑块组LP-PLA2水平为 $212.90 \pm 117.69$  ng/ml,与非颈动脉斑块组( $127.70 \pm 57.96$  ng/ml)及健康对照组( $119.02 \pm 45.04$  ng/ml)比较,水平明显增高,差异

有统计学意义( $t=3.016, 3.185; P < 0.01$ );而非颈动脉斑块组与健康对照组比较,差异无统计学意义( $t=0.779, P > 0.05$ )。

2.2 不稳定性斑块组与稳定性斑块组比较 71例不稳定性斑块组血浆LP-PLA2水平为 $236.24 \pm 128.33$  ng/ml,明显高于30例稳定性斑块组( $157.65 \pm 59.27$  ng/ml),差异有统计学意义( $t=3.442, P < 0.01$ )。

2.3 不稳定性斑块组和稳定性斑块组 ROC曲线比较运用不稳定性斑块组和稳定性斑块组绘制ROC曲线,曲线下面积(AUC)为0.701(95%CI: 0.599~0.804, 伴随概率 $P < 0.001$ )。最大youden指数为0.388,提示评估颈动脉斑块稳定性的理想界值为203.13 ng/ml,敏感度为52.1%,特异度为86.7%,见图1。

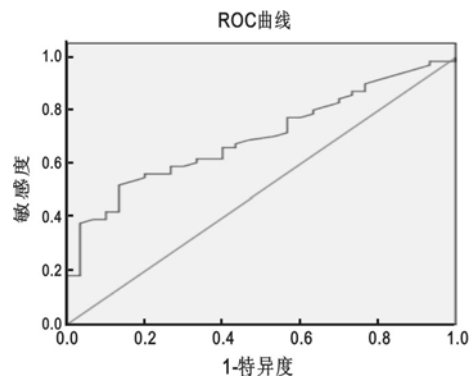


图1 不稳定性斑块组和稳定性斑块组ROC曲线

3 讨论 LP-PLA2又称血小板活化因子乙酰水解酶,由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌,作为新型炎症细胞因子,被认为是心脑血管事件的独立危险因素<sup>[2]</sup>,越来越受到广泛关注。动脉粥样硬化是冠心病和缺血性卒中的主要病因,炎症和氧化应激反应在动脉粥样硬化形成过程中起着重要作用<sup>[4]</sup>,众多危险因素如糖尿病、高血压、高血脂等都会引起血管内皮受损,低密度脂蛋白会由内皮受损部位进入到血管内膜,进入后首先被氧化成氧化型低密度脂蛋白,并被脂蛋白相关磷脂酶所识别,水解氧化LDL上磷脂生成溶血卵磷脂和氧化脂肪酸,这两种物质具有非常强大的促炎症效应,一方面促使内皮细胞分泌黏附分子,黏附分子可招募血液中的单核细胞到内皮受损部位;另一方面激活细胞因子的表达,细胞因子可将招募过来的单核细胞激活为成熟的巨噬细胞,巨噬细胞会识别结合了LP-PLA2的低密度脂蛋白并将其吞噬,结果并不能很好地将其消化,造成了巨噬细胞的凋亡,凋亡后形成泡沫细胞,泡沫细胞堆积形成了粥样斑块,同时在巨噬细胞吞噬的过程中又会(下转122页)

- [13] 王利民,叶健,王娇莉,等.血必净联合糖皮质激素治疗特发性肺纤维化急性加重的临床观察[J].全科医学临床与教育,2015,13(3):280-282.

Wang LM, Ye J, Wang JL, et al. Clinical observation on combination therapy of xuebijing and corticosteroid for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Clinical Education of General Practice, 2015, 13(3): 280-282.

(上接 118 页)合成并且分泌更多的 LP-PLA2, LP-PLA2 又会加入到这个反应当中刺激分泌更多的黏附分子和细胞因子,这就形成了一个正反馈循环,LP-PLA2 含量的升高说明这个循环被开启,因此我们可以通过检测血浆中的 LP-PLA2 含量来反映斑块病变的严重程度。血浆中 LP-PLA2 水平的升高可以特异性地反映血管周围炎症状态的存在<sup>[5]</sup>。

本研究我们就脑梗死患者 LP-PLA2 水平进行了观察,结果显示颈动脉斑块性脑梗死组的 LP-PLA2 水平明显高于非颈动脉斑块性脑梗死组及健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );非颈动脉斑块性脑梗死组 LP-PLA2 水平与健康对照组无明显差异( $P > 0.05$ )。提示血浆 LP-PLA2 与颈动脉斑块性脑梗死存在一定的相关性,可能对颈动脉斑块性脑梗死有鉴别诊断价值。同时,我们对颈动脉斑块性脑梗死患者斑块稳定组与不稳定组患者血浆 LP-PLA2 水平进行了观察,结果显示不稳定斑块组血浆 LP-PLA2 水平明显高于稳定斑块组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。与国内有关报道一致<sup>[6,7]</sup>,这可能是由于不稳定斑块组上述循环被打开,斑块形成部位产生高活性、高浓度的 LP-PLA2,引起单核-巨噬细胞介导更强的炎症反应,导致氧化应激和内皮损伤,同时证明 LP-PLA2 参与了粥样斑块的形成、发展和最终破裂的全过程。本研究两组 LP-PLA2 数据绘制的 ROC 曲线显示, AUC 为 0.701,在 203.13 ng/ml 时,敏感度为 52.1%,特异度为 86.7%,说明 LP-PLA2 对评估颈动脉斑块稳定性可能有一定的预测价值,与钟萍等<sup>[8]</sup>的研究报道相一致。

综上所述,血浆 LP-PLA2 与颈动脉斑块性脑梗死有一定的相关性,其水平对脑梗死的鉴别诊断和评估颈动脉斑块稳定性可能有一定的价值,且检测方便、准确,有较强的可行性和实用性。

#### 参考文献:

- [1] Kazmierski MK. Stenosis of the carotid arteries[J]. Wiad Lek, 2003, 56(5/6): 260-265.
- [2] Epps KC, Wilensky RL. Lp-PLA2-a novel risk factor for high-risk coronary and carotid artery disease[J]. J

- [14] 张之龄,童小文,徐兵,等.血必净对脂多糖诱导急性肺损伤大鼠的保护作用[J].中国临床保健杂志, 2014, 17(4): 373-375.

Zhang ZL, Tong XW, Xu B, et al. The protective effect of Xuebijing on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats[J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2014, 17(4): 373-375.

收稿日期:2016-10-29

修回日期:2016-11-05

Intern Med, 2011, 269(1): 94-106.

- [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): 146-153.

Neurology branch of cerebrovascular disease diagnosis and treatment of acute ischemic stroke group guidelines writing group of Chinese Medical Association. Guide for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China 2010[J]. Chinese Journal Neurology, 2010, 43(2): 146-153.

- [4] Lavi S, Herrman J, Lavi R, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2008, 10(3): 230-235.

- [5] 王磊,储照虎.脂蛋白相关磷脂酶 A2 与缺血性卒中[J].国际脑血管病杂志, 2009, 17(6): 463-466.

Wang L, Chu ZH. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and ischemic stroke[J]. International Journal of Cerebrovascular Disease, 2009, 17(6): 463-466.

- [6] 徐冬玲,刘军妮,杜贻萌,等.脂蛋白相关磷脂酶与冠状动脉易损斑块的相关性[J].中华内科杂志, 2009, 48(8): 651-654.

Xu DL, Liu JN, Du YM, et al. Correlation of human serum LP-PLA2 and hs-EPR and stability of coronary atherosclerotic plaques[J]. Chinese Journal Intern Med, 2009, 48(8): 651-654.

- [7] 李青芳,梁江红,邓胜玲.脂蛋白相关磷脂酶 A2 与脑梗死患者颈动脉不稳定粥样斑块的关系[J].实用医学杂志, 2009, 25(2): 224-226.

Li QF, Liang JH, Deng SL. Relationship between LP-PLA2 and carotid atherosclerotic plaque in patients with cerebral infarction[J]. Journal of Practical Medicine, 2009, 25(2): 224-226.

- [8] 钟萍,吴丹红,吴计划,等.血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 和超敏 C-反应蛋白水平与颈动脉粥样硬化性脑梗死关系的临床研究[J].中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(4): 924-927.

Zhong P, Wu DH, Wu JH, et al. The roles of LP-PLA2 and hs-CRP levels in large artery atherosclerosis ischemic stroke[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine (Electronic Edition), 2012, 6(4): 924-927.

收稿日期:2016-12-20

修回日期:2017-01-30