

Lp-PLA₂, Hcy, HbA_{1c} 和 LDL-C 水平 与脑微出血相关性研究*

刘 玥, 刘西玲, 张 欣, 侯 辰, 唐 鹏 (陕西省人民医院 神经内三科, 西安 710068)

摘要:目的 研究脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)患者脂蛋白相关磷脂酶 A₂(lipoprotein associated phospholipase A₂, Lp-PLA₂)、血同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、糖化血红蛋白(beta-N-1-deoxy fructosyl component of hemoglobin, HbA_{1c})、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平与脑微出血的相关关系。方法 采用2014年中国脑小血管病诊治共识定义,连续纳入2016年1月~2017年1月就诊于陕西省人民医院的CMBs患者62例(男性48例,女性14例),正常对照组30例(男性20例,女性10例),采集人口学资料及病史。对两组人群进行Lp-PLA₂, Hcy, HbA_{1c}和LDL-C的检查。比较两组间Lp-PLA₂, Hcy, HbA_{1c}和LDL-C水平的差异,并统计CMBs组各检验指标与CMBs数量及发生部位的相关关系。结果 CMBs组的Lp-PLA₂(202.22±109.52 ng/ml), Hcy(21.42±14.62 μmol/L), HbA_{1c}(6.42%±1.29%)水平均高于对照组(分别为110.11±38.51 ng/ml, 15.09±5.72 μmol/L和5.81%±0.52%),差异具有统计学意义($t=2.67, 2.97$ 和 $3.24, P$ 值均 <0.05)。CMBs患者中, HbA_{1c}水平与CMBs数量具有相关性($r=0.287, P=0.024$), HbA_{1c}水平与脑深部CMBs数量相关($r=0.304, P=0.016$),而与脑皮质CMBs数量无明显相关($P>0.05$)。结论 CMBs患者的Lp-PLA₂, Hcy和HbA_{1c}水平均高于正常人群。HbA_{1c}水平与CMBs数量具有相关性, 主要与脑深部CMBs数相关。

关键词:脑微出血;脂蛋白相关磷脂酶 A₂;同型半胱氨酸;糖化血红蛋白;低密度脂蛋白胆固醇

中图分类号:R743.34;R446.112 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2017)06-035-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.06.010

Study on the Relationship between Lipoprotein-Related Phospholipase A₂, Homocysteine, Beta-N-1-Deoxy Fructosyl Component of Hemoglobin and Cerebral Microbleeds

LIU Yue, LIU Xi-ling, ZHANG Xin, HOU Chen, TANG Peng (the Third Department
of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between lipoprotein-related phospholipase A₂(Lp-PLA₂), homocysteine (Hcy), beta-N-1-deoxy fructosyl component of hemoglobin(HbA_{1c}), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and cerebral microbleeds in patients. **Methods** Patients with CMBs were consecutively recruited from the Department of Neurology, in Shaanxi Provincial People's Hospital by using the diagnostic criteria according to the diagnosis and treatment of cerebral cerebrovascular disease in China in 2014. In addition, volunteers were included as normal controls. The demographic characteristics and the history of patients were collected. The level of Lp-PLA₂, Hcy, HbA_{1c} and LDL-C in each group was analyzed. **Results** 62 patients with CMBs were included in this study, including 48 males and 14 females. 30 patients were included into the normal control group, including 20 males and 10 females. The levels of Lp-PLA₂, Hcy and HbA_{1c} in the CMBs group were significantly higher than those in the control group ($t=2.67, 2.97, 3.24, P<0.05$). The level of HbA_{1c} levels were correlated with the number of CMBs ($r=0.287, P=0.024$). The level of HbA_{1c} was correlated with the number of CMBs in deep white matter ($r=0.304, P=0.016$), while it was not correlated with the number of CMBs in the cortex ($P>0.05$). **Conclusion** The levels of Lp-PLA₂, Hcy and HbA_{1c} in CMBs were higher than those in normal control group. HbA_{1c} levels were associated with the number of CMBs, especially in deep white matter.

Keywords: cerebral microbleeds; lipoprotein associated phospholipase A₂; homocysteine; beta-N-1-deoxy fructosyl component of hemoglobin; low density lipoprotein cholesterol

脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)是脑皮质下白质、基底核、丘脑区的微血管病变导致的脑实质亚临床损害,其主要特征为微小出血。已有研究证明脑深部白质微出血与高血压相关,脑叶微

出血多与淀粉样蛋白微血管病变有关^[1]。CMBs与缺血性脑血管病关系密切,尤其与腔隙性脑梗死、脑白质疏松症密切相关^[2],其相关性受到国内外学者的广泛关注。脂蛋白相关磷脂酶 A₂(lipo-

* 作者简介:刘 玥(1983—),女,硕士,神经内科主治医师,研究方向:缺血性脑血管病的病因及个体化防治的相关研究, E-mail:june0420@sina.com。
通讯作者:刘西玲, E-mail:liuxiling0220@163.com。

protein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、糖化血红蛋白(beta-N-1-deoxy fructosyl component of hemoglobin, HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等作为缺血性脑血管病的危险因素^[3,4],与CMBs的关系尚不明确。为进一步探明 Lp-PLA, Hcy, HbA1c, LDL-C 与 CMBs 的关系,本研究选取就诊我院的 CMBs 患者,分析 CMBs 患者与正常人 Lp-PLA, Hcy, HbA1c 和 LDL-C 水平的差异,并分析 CMBs 患者 Lp-PLA, Hcy, HbA1c, LDL-C 水平与 CMBs 病灶数量与部位是否具有相关关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 连续收集 2016 年 1 月~2017 年 1 月就诊于我院的 CMBs 患者,共纳入 CMBs 患者 62 例(男性 48 例,女性 14 例),年龄 63.52 ± 13.08 岁。脑微出血符合 2014 年中国脑小血管病诊治共识^[5]定义:在 T2 * GRE 和其他对磁化效应敏感的序列显示出以下变化:①小圆形或卵圆形、边界清楚、均质性、信号缺失灶;②直径 2~5 mm,最大不超过 10mm;③病灶为脑实质围绕;④ T2 * GRE 序列上显示高光溢出效应;⑤相应部位的 T1, T2 序列上没有显示出高信号;⑥与其他类似情况相鉴别,如铁或钙沉积、骨头、血管流空等;⑦排除外伤弥漫性轴索损伤。排除标准:①近 2 周内新发生卒中患者;②不能配合检查者。对照组:按照年龄性别匹配的方法选择健康志愿者 30 例,男性 20 例,女性 10 例,年龄 62.10 ± 15.03 岁,两组在人口学分布上差异无统计学意义。本研究通过陕西省人民医院伦理委员会的批准,受试者均在受试前取得知情同意并签署知情同意书。

1.2 试剂和仪器 试剂由四川迈克公司提供,试剂均由原公司提供的校准品,进行有效的质控。所有测试均在全自动生化分析仪(日本日立 7020)上进行。影像采集使用 Philips Ingenia 3.0T MR 成像仪,SWI 采用 3D 梯度回波序列,扫描后行 MinIP,获得 SWI 图像。

1.3 方法 本实验为前瞻性分组对照研究,研究对象均采集基本资料(包括年龄、性别、吸烟史、既往病史)与实验室检查结果(Lp-PLA2, Hcy, HbA1c, LDL-C)。研究对象空腹 8~10 h,晨起采静脉血,应用散射比浊法测定血浆的 Lp-PLA2, Hcy, HbA1c 和 LDL-C。由 1 位神经放射学医师与 2 位神经内科医师共同观察 MRI 图像,记录并分析 CMBs 数量及部位。

1.4 统计学分析 采用 SPSS12.0 进行统计学分析。正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)

表示。组间计数资料的比较采用 *t* 检验,计量资料的比较应用卡方检验;不同研究指标间的相关性比较采用皮尔逊相关分析。所有统计学显著性水平设为 0.05。

2 结果

2.1 CMBs 组与对照组 Lp-PLA2, Hcy, HbA1c, LDL-C 水平 见表 1。CMBs 组的 Lp-PLA2, Hcy, HbA1c 水平均高于对照组,差异具有统计学意义($t=2.67 \sim 3.24$,均 $P < 0.05$)。

表 1 CMBs 组与对照组 Lp-PLA2, Hcy, HbA1c, LDL-C 水平($\bar{x} \pm s$)

检查项目	CMBs 组($n=62$)	对照组($n=30$)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
Lp-PLA2(ng/ml)	202.22±109.52	110.11±38.51	2.67	0.025
Hcy(μmol/L)	21.42±14.62	15.09±5.72	2.97	0.045
HbA1c(%)	6.42±1.29	5.81±0.52	3.24	0.014
LDL-C(mmol/L)	2.20±0.80	2.61±0.84	-3.19	0.017

2.2 CMBs 出血部位及数量与 Lp-PLA2, Hcy, HbA1c, LDL-C 的相关性 见表 2。将 CMBs 组按出血部位分为脑皮质 CMBs 组与脑深部白质 CMBs 组,将 CMBs 数量与 Lp-PLA2, Hcy, HbA1c, LDL-C 等检验值进行皮尔逊相关性分析。HbA1c 水平与 CMBs 数量具有相关性($r=0.287$, $P=0.024$),进一步将不同部位 CMBs 分为脑皮质 CMBs 组与脑白质 CMBs,发现 HbA1c 水平与脑深部白质 CMBs 数量相关($r=0.304$, $P=0.016$),而与脑皮质 CMBs 数量无明显相关($r=0.217$, $P=0.091$)。

表 2 CMBs 出血部位及数量与 Lp-PLA2, Hcy, HbA1c, LDL-C 的相关性

检查项目	CMBs 数量		脑皮质 CMBs 数量		深部白质 CMBs 数量	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Lp-PLA2	0.094	0.469	0.054	0.677	0.111	0.389
Hcy	0.165	0.199	0.172	0.180	0.142	0.272
HbA1c	0.287*	0.024	0.217	0.091	0.304*	0.016
LDL-C	0.329	0.174	0.221	0.185	0.369	0.103

注: * 在 0.05 级别(双尾),相关性显著。

3 讨论 CMBs 是出血性的脑小血管病,血液成分通过特征性脂蛋白和周围巨噬细胞围绕的脆弱微血管壁外渗形成 CMBs。由于血液降解产物的顺磁特性,可以通过使用特定的磁共振成像序列检测 CMBs^[6]。CMBs 与缺血性脑血管病密切相关,但由于 CMBs 的存在增加脑出血风险,影响了伴有缺血性脑血管病患者的抗栓策略的选择^[7],如何早期识别 CMBs 的危险因素越来越受到关注。

Lp-PLA2 作为一种炎性标志物与动脉粥样硬化发生和缺血性脑血管病的发病密切相关^[8]。Lp-

PLA2 是磷脂酶 A2 超家族的一个亚型,主要由巨噬细胞和淋巴细胞产生,具有促进冠状动脉粥样硬化的作用^[9]。已有研究证实 Lp-PLA2 在缺血性脑血管病发病过程中起着重要的促进作用^[10]。本研究发现 CMBs 组的 Lp-PLA2 水平高于正常对照组,但 Lp-PLA2 水平与 CMBs 数量与部位无明显相关关系。有研究表明具有至少 1 个 APOE ϵ 2 或 ϵ 4 等位基因的较高水平的 Lp-PLA2 活性与深 CMBs 存在相关关系^[11]。CMBs 与血管病相关基因多态性的关系还有待进一步研究。

血浆 Hcy 是动脉粥样硬化性疾病的独立危险因素,通过损伤血管内皮、刺激炎症反应等途径在脑血管疾病的发生发展中起作用^[12],近期研究表明血浆 Hcy 与大动脉粥样硬化的急性缺血性脑卒中患者的 CMBs 具有独立相关性^[13]。本研究中排除了急性卒中患者,CMBs 患者血浆 Hcy 同样明显高于正常对照组,提示 Hcy 可能参与 CMBs 发生。

HbA1c 是 2 型糖尿病重要评估指标,可以反映近 2~3 月血糖的平均水平^[14]。2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)通过糖化应激和(或)氧化应激等途径,使血管内皮等细胞的结构和功能发生变化从而促进动脉粥样硬化,T2DM 是急性脑血管病的独立危险因素^[15]。有研究显示 CMBs 可能参与 T2DM 患者认知障碍发展过程,但血糖升高水平与 CMBs 的关系仍不明确^[1]。本研究发现 CMBs 组 HbA1c 水平高于对照组,且 HbA1c 水平与 CMBs 数量具有相关性。进一步分析 CMBs 部位,HbA1c 水平与脑深部白质 CMBs 相关。提示高糖毒性可能促进 CMBs 的发生对于脑深部白质 CMBs 可能更具有明显影响。

CMBs 组与正常对照组的 LDL-C 水平无显著差异,这与 LDL-C 是大动脉粥样硬化性疾病的危险因素不一致^[16]。分析可能的原因系入组人群未排除应用调脂药物患者,故检测的 LDL-C 水平并不能准确反映基线 LDL-C 情况。但也可能 CMBs 的发病机制中 LDL-C 的作用不同于大动脉粥样硬化性疾病。

综上所述,CMBs 患者的 Lp-PLA2, Hcy, HbA1c 水平均高于正常人群。HbA1c 水平与 CMBs 数量具有相关性,尤其脑深部白质 CMBs 数量相关。临床上对 Lp-PLA2, Hcy, 血糖的早期干预可能有助于 CMBs 的防治。本研究为单中心队列研究,不可避免存在选择偏倚及信息偏倚等因素,且纳入患者例数较少。在进一步的研究中将扩大样本量,以期得到更有意义的临床结果。

参考文献:

- [1] Kim BJ, Lee SH. Cerebral microbleeds; their associated factors, radiologic findings, and clinical implications [J]. J Stroke, 2013, 15(3): 153-163.
- [2] 任善玲, 徐 艳, 高永哲, 等. 缺血性脑血管病伴脑微出血的危险因素及其对认知功能的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(5): 39-43.
Ren SL, Xu Y, Gao YZ, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage complicated with ischemic cerebrovascular disease and its effect on cognitive function [J]. Journal of International Psychiatry, 2015, 42(5): 39-43.
- [3] 左 林, 赵 佳, 姜小建, 等. 缺血性脑血管病患者血清同型半胱氨酸水平与颈动脉狭窄及斑块稳定性的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 11-13, 17.
Zuo L, Zhao J, Jiang XJ, et al. Correlation study between serum homocysteine level and carotid artery stenosis, plaque stability in patients with ischemic cerebrovascular disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(3): 11-13, 17.
- [4] 国钰梅, 马 龙, 潘国涛, 等. 急性缺血性脑卒中患者同型半胱氨酸水平与出院结局的关联研究[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5): 23-26, 29.
Guo YM, Ma L, Pan GT, et al. Relationship between homocysteine levels in patients with acute ischemic stroke and discharged outcome [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(5): 23-26, 29.
- [5] 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病诊治专家共识[J]. 中国临床医生, 2014, 42(1): 84-87, 90.
Expert Group of Diagnosis and Treatment of Cerebral Small Vessel Disease. Consensus for diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease [J]. Chinese Journal for Clinicians, 2014, 42(1): 84-87, 90.
- [6] Martinez-Ramirez S, Greenberg SM, Viswanathan A. Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment [J]. Alzheimers Res Ther, 2014, 6(3): 33.
- [7] Wang Z, Soo YO, Mok VC. Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safe to administer? [J]. Stroke, 2014, 45(9): 2811-2817.
- [8] Polupanov AG, Iun L, Khalmatov AN, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: relation to development of ischemic stroke in patients with essential hypertension [J]. Kardiologiia, 2014, 54(6): 29-34.
- [9] Ryu SK, Mallat Z, Benessiano J, et al. Phospholipase A2 enzymes, high-dose atorvastatin, and prediction of ischemic events after acute coronary syndromes [J]. Circulation, 2012, 125(6): 757-766.
- [10] Liu X, Zhu RX, Tian YL, et al. Association of PLA2G7 gene polymorphisms with ischemic stroke in northern Chinese Han population [J]. Clin Biochem, 2014, 47(6): 404-408.
- [11] Romero JR, Preis SR, Beiser AS, et al. Lipoprotein phospholipase A2 and cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study [J]. Stroke, 2012, 43(11): 3091-3094.
- [12] Jia J, Wang A, Wang J, et al. Homocysteine and its relationship to asymptomatic carotid stenosis in a

- Chinese community population[J]. *Sci Rep*, 2016(6):37361.
- [13] Wang BR, Ou Z, Jiang T, et al. Independent correlation of serum homocysteine with cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(11):2746-2751.
- [14] Misra A, Garg S. HbA1c and blood glucose for the diagnosis of diabetes[J]. *Lancet*, 2011, 378(9786):104-106.
- [15] International Diabetes Federation Guideline Development. Global guideline for type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104(1):1-52.
- [16] Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(5):453-463.
- 收稿日期:2017-06-09 修回日期:2017-07-06
- (上接 34 预测软件,发现 Smad4 是 miR-125b-5p 的靶基因,检测细胞内 Smad4 蛋白表达增加,结果提示 miR-125b-5p 可能通过调控 Smad4 对氧化应激血管内皮细胞起重要作用^[10]。本研究发现 miR-125a-5p 在 PE 患者和正常妊娠者的血清和尿液中无统计学差异,但 miR-125b-5p 在 PE 患者血清中显著低于正常妊娠者。miR-125b-5p 降低,可能意味着它的负调控靶基因 ET-1 和 TNF- α 的增高。由于 TNF- α 对血管内皮细胞的损伤作用及 ET-1 对于血压调控的重要功能以及在高血压等疾病中的重要作用,我们推测 miR-125b-5p 也参与了 PE 血管内皮细胞的损伤过程。而最新的一项研究发现 miR-125b 在 PE 患者胎盘组织中显著降低,miR-125b 的过表达显著降低 SGPL1 表达,同时荧光素酶化验证 SGPL1 是 miR-125b 的靶基因,提示 miR-125b 可能在 PE 中起重要作用^[11]。通过与临床资料分析,正常妊娠者中,血清 miR-125b-5p 与尿素氮呈正相关,尿液 miR-125a/b-5p 与收缩压呈正相关,但 PE 患者中却没有这种相关性,说明 miR-125a/b-5p 可能参与了 PE 的发病过程,具体机制有待进一步研究。
- 大量流行病学研究发现,PE 患者未来发生高血压、冠心病等心血管疾病的几率显著增加^[12~14],miR-125b-5p 是否能作为 PE 患者未来罹患高血压及冠心病的预测指标,有待进一步研究。
- 参考文献:
- [1] Meijer HA, Kong YW, Lu WT, et al. Translational repression and eIF4A2 activity are critical for microRNA-mediated gene regulation[J]. *Science*, 2013, 340(6128):82-85.
- [2] 贾亚旭,王成,张春妮. 血清 miR-193a-3p, miR-377-5p 和 miR-483-5p 在食管鳞状细胞癌诊断和预后中的应用[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(2):5-9.
- Jia YX, Wang C, Zhang CN. Application of serum miR-193a-3p, miR-377-5p and miR-483-5p in the diagnosis and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Mod Lab Med*, 2017, 32(2):5-9.
- [3] Wu L, Zhou H, Lin H, et al. Circulating microRNAs are elevated in plasma from severe preeclamptic pregnancies[J]. *Reproduction*, 2012, 143(3):389-397.
- [4] Munaut C, Tebache L, Blacher S, et al. Dysregulated circulating miRNAs in preeclampsia[J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(6):686-692.
- [5] Li D, Yang P, Xiong Q, et al. MicroRNA-125a/b-5p inhibits endothelin-1 expression in vascular endothelial cells[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(8):1646-1654.
- [6] Yang Q, Lu J, Wang S, et al. Application of next-generation sequencing technology to profile the circulating microRNAs in the serum of preeclampsia versus normal pregnant women[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(23/24):2167-2173.
- [7] Haemmig S, Baumgartner U, Glück A, et al. miR-125b controls apoptosis and temozolomide resistance by targeting TNFAIP3 and NKIRAS2 in glioblastomas[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(6):e1279.
- [8] Rippe C, Blimline M, Magerko KA, et al. MicroRNA changes in human arterial endothelial cells with senescence: relation to apoptosis, eNOS and inflammation[J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47(1):45-51.
- [9] Yang D, Yuan Q, Balakrishnan A, et al. MicroRNA-125b-5p mimic inhibits acute liver failure[J]. *Nat Commun*, 2016(7):11916.
- [10] 魏明,甘露,杨晓梅,等. 过氧化氢处理的脐静脉血管内皮细胞 miR-125b-5p 水平降低但 Smad4 表达增加[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(8):1088-1093.
- Wei M, Gan L, Yang XM, et al. The down-regulation of miR-125b-5p and up-regulation of Smad4 expression in human umbilical vein endothelial cells treated with hydrogen peroxide[J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2016, 32(8):1088-1093.
- [11] Yang WW, Wang AN, Zhao CL, et al. miR-125b enhances IL-8 production in early-onset severe preeclampsia by targeting sphingosine-1-phosphate lyase 1[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12):e0166940.
- [12] Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, et al. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study[J]. *BMJ*, 2012(345):e7677.
- [13] Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(4):579-586.
- [14] Johnson MP, Brennecke SP, East CE, et al. Genetic dissection of the pre-eclampsia susceptibility locus on chromosome 2q22 reveals shared novel risk factors for cardiovascular disease[J]. *Mol Hum Reprod*, 2013, 19(7):423-437.
- 收稿日期:2017-06-12 修回日期:2017-07-11