

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.16.009

文章编号: 1005-8982(2018)16-0044-04

急性脑梗死患者血清中 CyPA、Lp-PLA2 含量 与动脉粥样硬化、神经损伤的相关性

禹萌, 任雅芳, 王煜姝, 张道培, 张淑玲
(郑州人民医院 神经内科, 河南 郑州 450053)

摘要: **目的** 分析急性脑梗死患者血清中亲环素 A (CyPA)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 含量与动脉粥样硬化、神经损伤的相关性。**方法** 2014年5月-2016年5月在郑州人民医院接受住院治疗的急性脑梗死患者49例作为观察组, 同期在该院进行体检的健康人49例作为对照组。入院后即刻, 检测两组患者的血清 CyPA、Lp-PLA2、淀粉蛋白 A (SAA)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 及脑源性神经营养因子 (BDNF) 含量, 采用数字彩色多普勒超声仪测定颈动脉内膜中层厚度 (CIMT) 和斑块最大面积, 计算颈动脉斑块的 Crouse 积分。**结果** 入院后即刻, 观察组患者的血清 CyPA、Lp-PLA2 含量高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者的动脉粥样硬化指标 CIMT、斑块最大面积、Crouse 积分高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者的血清神经损伤指标 SAA、NSE 含量高于对照组, 观察组患者的 IGF-1、BDNF 含量低于对照组 ($P < 0.05$); 经 Pearson 检验发现, 急性脑梗死患者的血清 CyPA、Lp-PLA2 含量与动脉粥样硬化、神经损伤指标呈直接相关关系。**结论** 急性脑梗死患者血清 CyPA、Lp-PLA2 含量上升, 与动脉粥样硬化、神经损伤等病情直接相关。

关键词: 急性脑梗死; CyPA; Lp-PLA2; 动脉粥样硬化; 神经损伤

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

Correlations of serum CyPA and Lp-PLA2 levels with atherosclerosis and nerve injury in patients with acute cerebral infarction

Meng Yu, Ya-fang Ren, Yu-shu Wang, Dao-pei Zhang, Shu-ling Zhang
(Department of Neurology, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450053, China)

Abstract: Objective To study the relationships of serum cyclophilin A (CyPA), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) levels with atherosclerosis and nerve injury in acute cerebral infarction patients. **Methods** Forty-nine cases of acute cerebral infarction patients in our hospital between May 2014 and May 2016 were taken as observation group and other forty-nine healthy persons who underwent physical examination in our hospital at the same time were taken as control group. Immediately after admission, serum levels of CyPA, Lp-PLA2, amyloid A (SAA), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), neuron-specific enolase (NSE) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were tested in the two groups. Carotid artery intima-media thickness (CIMT) and maximum plaque size were detected by digital color Doppler ultrasonic diagnostic apparatus, and Crouse integral of the carotid plaques was calculated. **Results** Immediately after admission, serum content of CyPA and Lp-PLA2 in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$); atherosclerotic plaque indexes CIMT, maximum plaque area and Crouse score in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); serum nerve injury indexes SAA and NSE were higher in the observation group than in the control group, IGF-1 and BDNF levels were lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Pearson test showed that serum CyPA and Lp-PLA2 levels had direct correlations with atherosclerosis and nerve injury indexes in the patients

收稿日期: 2017-10-11

with acute cerebral infarction patients. **Conclusions** Serum content of CyPA and Lp-PLA2 increases in acute cerebral infarction patients, which is directly related to the severity of atherosclerosis and nerve injury.

Keywords: acute cerebral infarction; CyPA; Lp-PLA2; atherosclerosis; nerve injury

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是我国中老年人群多见脑血管意外, 也是目前急诊死亡率最高的疾病^[1-2]。早期判断病情严重程度并给予合理的治疗是挽救患者生命, 最大程度保护神经功能的基本原则, 但是目前临床中缺少量化脑梗死严重程度的指标。亲环素 A (Cyclophilin A, CyPA)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 是近年发现的与脑梗死发生、发展密切相关的因子, 已经在急性脑梗死患者中证实其处于高水平^[3-4]。本研究以郑州人民医院急性脑梗死患者作为研究主体, 重点阐述 CyPA、Lp-PLA2 在患者病情发展中扮演的角色及临床意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 5 月-2016 年 5 月在本院接受住院治疗的急性脑梗死患者 49 例作为观察组, 所有患者均签署知情同意书, 且研究过程符合医院伦理委员会要求。纳入标准: ①经头部核磁共振 (MRI) 确诊脑出血; ②发病至入院时间 ≤ 12 h; ③患者年龄 ≤ 80 周岁; ④入院前 6 月无脑出血、脑梗死病史; ⑤临床资料完整。排除标准: ①伴先天性脑血管畸形; ②伴严重心肝肾功能障碍; ③伴全身感染性疾病; ④伴血管性痴呆或者精神功能障碍; ⑤伴恶性肿瘤性疾病。另取同期在本院接受体检的健康人 49 例作为对照组, 同样签署知情同意书。

对照组中男性 25 例, 女性 24 例; 年龄 43 ~ 78 岁, 平均 (62.14 ± 9.55) 岁; 体重 46 ~ 82 kg, 平均 (63.94 ± 8.12) kg。观察组中男性 26 例, 女性 23 例; 年龄 42 ~ 79 岁, 平均 (61.59 ± 9.76) 岁; 体重 47 ~ 83 kg, 平均 (64.52 ± 8.93) kg。两组患者的性别、年龄、体重分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 观察指标

1.2.1 血清指标 两组患者入院后即刻, 抽取肘静脉血 2 ml, 室温静置 30 min、2 500 r/min 离心 10 min, 取上清液, 检测以下指标: ① CyPA、Lp-PLA2 含量: 采用酶联免疫吸附法测定 CyPA 含量, 采用散射比浊法测定 Lp-PLA2 含量。② 神经损伤指标: 淀粉蛋

白 A (serum amyloid A, SAA)、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factors, IGF-1)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 含量。

1.2.2 动脉粥样硬化指标 两组研究对象入院后即刻, 采用数字彩色多普勒超声仪 (日本 ALOKA 阿洛卡株式会社, 型号 SSD-d4000) 测量颈动脉内膜中层厚度 (carotid intima-media wall thickness, CIMT) 和斑块最大面积, 计算颈动脉斑块的 Crouse 积分。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 相关性分析采用 Pearson 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CyPA、Lp-PLA2 含量比较

两组血清 CyPA、Lp-PLA2 含量的比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组患者的血清 CyPA、Lp-PLA2 含量高于对照组。见表 1。

2.2 动脉粥样硬化指标比较

两组动脉粥样硬化指标的比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组患者的 IMT、斑块最大面积、Crouse 积分高于对照组。见表 2。

2.3 神经损伤指标比较

两组血清 SAA、NSE、IGF-1 及 BDNF 含量的比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组患者的血清 SAA、NSE 含量高于对照组, 观察组患者的 IGF-1、BDNF 含量低于对照组。见表 3。

2.4 相关性分析

经 Pearson 检验发现, 急性脑梗死患者的血清 CyPA 含量与 CIMT、斑块最大面积、Crouse 积分、SAA 及 NSE 呈正相关 ($r = 0.669$ 、 0.715 、 0.625 、 0.595 和 0.684 , $P = 0.003$ 、 0.009 、 0.001 、 0.005 和 0.000); 与 IGF-1、BDNF 呈负相关 ($r = -0.649$ 和 -0.683 , $P = 0.006$ 和 0.002); 血清 Lp-PLA2 含量与 CIMT、斑块最大面积、Crouse 积分、SAA 及 NSE 呈正相关 ($r = 0.625$ 、

0.705、0.595、0.652 和 0.617, $P=0.007$ 、 0.002 、 0.004 、 0.008 和 0.001); 与 IGF-1、BDNF 呈负相关 ($r=-0.619$ 和 -0.557 , $P=0.004$ 和 0.001)。

表 1 血清 CyPA、Lp-PLA2 含量比较
($n=49$, ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	CyPA	Lp-PLA2
观察组	5.37 ± 0.69	241.28 ± 29.55
对照组	2.85 ± 0.34	80.17 ± 9.23
<i>t</i> 值	6.286	11.943
<i>P</i> 值	0.017	0.040

表 2 血清动脉粥样硬化指标水平比较 ($n=49$, $\bar{x} \pm s$)

组别	CIMT/mm	斑块最大面积/mm ²	Crouse 积分/分
观察组	0.95 ± 0.12	0.33 ± 0.04	8.19 ± 0.95
对照组	0.67 ± 0.07	0.16 ± 0.02	5.63 ± 0.62
<i>t</i> 值	6.395	5.123	8.941
<i>P</i> 值	0.023	0.031	0.019

表 3 血清神经损伤指标含量比较 ($n=49$, $\bar{x} \pm s$)

组别	SAA/(mg/L)	IGF-1/(μ g/L)	NSE/(μ g/L)	BDNF/(ng/ml)
观察组	11.27 ± 1.95	89.26 ± 9.11	16.28 ± 1.95	3.27 ± 0.39
对照组	3.95 ± 0.42	171.53 ± 18.95	8.64 ± 0.92	7.11 ± 0.89
<i>t</i> 值	6.295	11.051	7.924	6.938
<i>P</i> 值	0.029	0.009	0.015	0.021

3 讨论

CyPA 可以趋化及活化炎症细胞, 细胞外 CyPA 在配体 CD147 协同下可趋化单核细胞、中性粒细胞至炎症局部, 使其活化后直接参与炎症反应过程。王茂林等^[5]的研究证实, 急性脑梗死 (ACI) 患者血清 CyPA 含量上升, 且与患者动脉粥样硬化斑块稳定性相关。Lp-PLA2 主要由巨噬细胞及淋巴细胞产生, 林俐红等^[6]的研究发现其在急性脑梗死患者中含量上升, 且具体升高程度与神经功能缺损相关。目前关于 CyPA、Lp-PLA2 在急性脑梗死患者中的含量变化研究已经较多, 但是关于 CyPA、Lp-PLA2 加剧脑梗死病情的具体机制, 对患者神经损伤、动脉粥样硬化等的具体影响研究则较少。

本研究以本院急性脑梗死患者作为研究主体, 以

健康体检人群作为对照, 检测发现观察组患者的血清 CyPA、Lp-PLA2 含量较高, 证实 CyPA、Lp-PLA2 参与急性脑梗死的发生、发展, 但是具体机制有待下文进一步分析明确。动脉粥样硬化以及斑块形成是导致 ACI 发生的主要原因之一, 且动脉粥样硬化程度与 ACI 患者的神经功能损伤程度间有内在联系。CyPA 的促炎作用可以增加粥样斑块的不稳定性, 甚至增加斑块破溃脑梗死发生的概率^[7-8]。最新研究认为, Lp-PLA2 具有促动脉粥样硬化作用, 可以水解并释放溶血磷脂酸、氧化型游离脂肪酸等炎症因子, 吸引更多单核粒细胞聚集于病变部位, 与氧化型低密度脂蛋白结合后形成泡沫细胞、促使动脉粥样硬化形成^[9-10]。本研究采用数字彩色多普勒超声仪对两组研究对象的动脉粥样硬化情况进行检测, 发现观察组患者的 CIMT、斑块最大面积、Crouse 积分水平均较高, 说明 ACI 患者存在明显的动脉粥样硬化, 是导致 ACI 发生的重要原因, 而 CyPA、Lp-PLA2 在动脉粥样硬化形成中是否扮演重要角色有待进一步相关性分析明确。

ACI 患者必然伴随着不同程度的神经元缺血缺氧性损伤、神经功能缺损。SAA 是炎症及脂质代谢的桥梁, 可增加脂质在动脉硬化部位程度、促使多种炎症因子分泌^[11-12]。IGF-1 可以促进平滑肌细胞增殖、迁移, 增加纤维蛋白原含量, 增加动脉粥样硬化斑块稳定性。NSE 是 ACI 诊断中最特异性的指标, 生理状态下多存在于神经元胞内, 当 ACI 发生后神经元损伤并大量释放 NSE 进入胞外^[13-14]。BDNF 对神经元的存活、损伤修复、再生等均具有重要作用, 陈立英等^[15]的研究发现康复期 ACI 患者的血清 BDNF 含量增加。本研究对以上神经功能相关因子含量进行检测, 发现观察组患者的血清 SAA、NSE 含量较高, IGF-1、BDNF 含量较低, 证实 ACI 患者存在神经功能异常。

为了明确 CyPA、Lp-PLA2 含量与 ACI 患者动脉粥样硬化程度、神经损伤等存在的内在联系, 本研究最后对 3 组指标进行相关性分析, 经 Pearson 检验发现, ACI 患者血清 CyPA、Lp-PLA2 含量与动脉粥样硬化指标 CIMT、斑块最大面积、Crouse 积分水平呈正相关, 与神经损伤指标 SAA、NSE 含量呈正相关, 与 IGF-1、BDNF 含量呈负相关。由此, 可以得出, ACI 患者中高水平的 CyPA、Lp-PLA2 可直观反映动脉粥样硬化及神经损伤程度, 是疾病严重程度早期判断的可靠手段, 也可作为疾病临床治疗方案选择及调整的辅助参考指标。

参 考 文 献:

- [1] XIANG Y, LIU H, YAN T, et al. Functional electrical stimulation-facilitated proliferation and regeneration of neural precursor cells in the brains of rats with cerebral infarction[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(3): 243-251.
- [2] LIU Y, ZHU S, WANG Y, et al. Neuroprotective effect of ischemic preconditioning in focal cerebral infarction: relationship with upregulation of vascular endothelial growth factor[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(11): 1117-1121.
- [3] 李凤, 朱余友, 杨孙凤, 等. 血清五聚素 3、超敏 C 反应蛋白脂蛋白、相关磷脂酶 A2 水平以及微栓子信号与大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关研究 [J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(2): 95-98.
- [4] ZHOU J, SONG B, DUAN X, et al. Association of BSG genetic polymorphisms with atherosclerotic cerebral infarction in the Han Chinese population[J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(10): 734-740.
- [5] 王茂林, 汪恩焕, 周钟阳, 等. 血清亲环素 A 与急性动脉粥样硬化性脑梗死关系研究 [J]. *淮海医药*, 2014, 32(3): 221-224.
- [6] 林俐红, 查显丰, 李珉珉, 等. 急性脑梗死患者血清 Lp-PLA2 和 hs-CRP 检测的临床意义 [J]. *暨南大学学报 (自然科学与医学版)*, 2016, 37(1): 66-69.
- [7] LI M M, LIN Y Y, HUANG Y H, et al. Association of apolipoprotein A1, B with stenosis of intracranial and extracranial Arteries in patients with cerebral infarction[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(11): 1727-1735.
- [8] 江显萍, 陈建华, 吴大鸿, 等. 阿司匹林联合奥扎格雷钠对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化纤维蛋白原和超敏 C 反应蛋白水平的的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(12): 3258-3261.
- [9] XU R, YIN X, XU W, et al. Assessment of carotid plaque neovascularization by contrast-enhanced ultrasound and high sensitivity C-reactive protein test in patients with acute cerebral infarction: a comparative study[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(7): 1107-1112.
- [10] XU P, LV L, LI S, et al. Use of high-resolution 3.0-T magnetic resonance imaging to characterize atherosclerotic plaques in patients with cerebral infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(6): 2424-2428.
- [11] 胡锦全, 李贞艳, 刘永丽, 等. 急性脑梗死后血管内皮功能变化及其与梗死类型和颈动脉斑块性质的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(12): 1713-1716.
- [12] 林群锋, 应芝英. D-二聚体、IGF-1、IGFBP-3 和 SAA 在急性脑梗死检测中的意义 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(34): 3785-3788.
- [13] WEN X, WANG Y, ZHANG F, et al. In vivo monitoring of neural stem cells after transplantation in acute cerebral infarction with dual-modal MR imaging and optical imaging[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(16): 4627-4635.
- [14] WANG S J, QU Z S, ZHANG Q D, et al. The serum levels of MMP-9, MMP-2 and vWF in patients with low doses of urokinase peritoneal dialysis decreased uremia complicated with cerebral infarction[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 13017-13027.
- [15] 陈立英, 廖仁昊, 高媛, 等. 康复训练对脑梗死患者神经功能转归及血清神经元特异性烯醇化酶、脑源性神经营养因子含量的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(16): 4470-4473.

(张西倩 编辑)