

脂蛋白相关磷脂酶 A2 与动脉粥样硬化型脑梗死患者早期神经功能恶化的相关性

桂 千 冯红选 王媚瑕 徐勤荣 程庆璋 沈明强

【摘要】目的 探讨脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2) 与动脉粥样硬化 (LAA) 型脑梗死患者早期神经功能恶化 (END) 的关系。**方法** 选取 2017 年 10 月至 2019 年 6 月于苏州市立医院本部神经内科住院且确诊为 LAA 型脑梗死的患者,共 161 例,发病至入院时间均 ≤ 48 h。所有患者住院当天行美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分,入院 72 小时内每天行 NIHSS 评分。根据患者是否发生 END 将患者分为 END 组和非 END 组,比较两组患者临床资料的差异,将单因素分析有意义的指标纳入多因素 logistic 回归分析,分析 LAA 型脑梗死患者发生 END 的独立危险因素,多因素分析有意义的指标以发生 END 为金标准,应用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析其对 LAA 型脑梗死患者发生 END 的预测价值。**结果** 与非 END 组 ($n=106$) 相比,END 组 ($n=55$) 患者糖尿病比例、低密度脂蛋白胆固醇、LP-PLA2、C 反应蛋白 (CRP)、糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)、同型半胱氨酸水平均升高,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,LP-PLA2 (95% CI: 1.008 ~ 1.026, $P<0.001$)、CRP (95% CI: 1.110 ~ 1.577, $P=0.002$)、HbA1c (95% CI: 1.150 ~ 3.274, $P=0.013$) 是 LAA 型脑梗死患者发生 END 的危险因素。ROC 曲线分析显示,LP-PLA2 预测 LAA 型脑梗死患者发生 END 的曲线下面积 (AUC) 为 0.703,灵敏度为 90.9%,特异度为 58.5%;CRP 的 AUC 为 0.669,灵敏度为 70.9%,特异度为 61.3%;HbA1c 的 AUC 为 0.638,灵敏度为 81.8%,特异度为 54.7%。**结论** LP-PLA2 是 LAA 型脑梗死患者发生 END 的危险因素,且对其具有较高的预测价值。

【关键词】 脂蛋白相关磷脂酶 A2;动脉粥样硬化型脑梗死;早期神经功能恶化

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.07.019

脑梗死是一种致残性和致死性疾病,主要影响中老年人群,动脉粥样硬化是其主要发病因素。目前研究^[1]表明,动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,炎症反应在加速动脉粥样硬化进展过程中起着关键的作用。

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-related phospholipase A2, LP-PLA2) 是磷脂酶超家族中的一种新型炎症因子,由成熟的巨噬细胞及淋巴细胞合成并分泌,可水解低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 上的氧化卵磷脂,随后将其转化为溶血卵磷脂以及氧化游离脂肪酸^[2],后两者可导致血管内皮细胞损伤、大量单核细胞浸润,形成泡沫细胞,从而加重动脉粥样硬化的发生^[2-3]。Liang 等^[4]研究报道,大动脉粥样硬化 (large-artery atherosclerosis, LAA) 型脑梗死患者 LP-PLA2 水平较小动脉闭塞型高,LP-PLA2 与伴有大动脉狭窄的脑梗死

患者相关性更强。临床上,部分 LAA 型脑梗死患者虽经积极治疗,发病数天内神经功能缺失症状仍呈进行性加重,尤其是运动功能恶化,这种现象被称为早期神经功能恶化 (early neurological deterioration, END)。关于 LP-PLA2 与 LAA 型脑梗死患者发生 END 的关系,目前罕见相关研究。因此,本研究旨在探索,LP-PLA2 与 LAA 型脑梗死患者发生 END 的关系,从而为干预其早期病情进展提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2019 年 6 月在苏州市立医院本部神经内科住院治疗的 161 例 LAA 型脑梗死患者。其中男性 94 例,女性 67 例,年龄 38 ~ 93 岁,平均 (67.86 ± 11.83) 岁,51 例有吸烟史,28 例有饮酒史。所有患者在入院当天使用美国国立卫生研究院

作者单位: 215002 江苏苏州 苏州市立医院本部 (南京医科大学附属苏州医院) 神经内科

[16] 薛蕴菁,段青,孙斌,等. 能谱 CT 在鉴别甲状腺良恶性结节中的临床应用[J]. 中国医学影像技术,2013,29(1): 30-33.

[17] 许定华,窦益腾,朱新进,等. 能谱 CT 增强扫描对甲状腺

结节良恶性诊断的价值[J]. 临床放射学杂志,2019,38(10): 1825-1828.

(2021-07-20 收稿)

(本文编校:胡欣,刘菲)

卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 进行评分,并在入院后 72 小时内每天进行评估。与基线评分相比,将 END 定义为住院后 72 小时内 NIHSS 评分总分增加 ≥ 2 分或运动功能评分增加 ≥ 1 分^[5]。每位患者的 NIHSS 评分均由神经内科主治医师及以上职称医师进行评估,根据是否发生 END 分成 END 组($n = 55$ 例)和非 END 组($n = 106$ 例)。纳入标准:①发病至入院时间 ≤ 48 h;②年龄 ≥ 18 岁;③经头颅 MRI 或 CT 检查证实,均符合急性脑梗死的诊断标准^[6];④病因学(trial of org 10 172 in acute stroke treat-

ment,TOAST)分型均为 LAA 型。排除标准:①既往有脑梗死病史,伴明显后遗症,改良的 Rankin 量表(modified Rankin scale,mRS)评分 ≥ 2 分;②脑梗死伴出血患者;③接受溶栓或机械取栓的患者;④入院时伴有感染或入院后 72 小时内出现发热的患者;⑤严重肾功能衰竭患者;⑥伴冠心病及自身免疫性疾病的患者。两组患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经本院伦理委员会审查批准,批文号 L2018005。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	吸烟[例(%)]	饮酒[例(%)]
		男性	女性			
END 组	55	33	22	67.18 $\pm$ 10.73	22 (40.0)	13 (23.6)
非 END 组	106	61	45	68.22 $\pm$ 12.40	29 (27.4)	15 (14.2)
χ^2 值		0.090		-0.525	2.674	2.268
P 值		0.765		0.600	0.102	0.132

1.2 方法

1.2.1 病史收集 入院后收集患者基本资料,包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史与高血压病史(危险因素的定义参照 Liang 等^[4]的研究)、卒中史、入院时的收缩压与舒张压、发病至入院时间、入院时的 NIHSS 评分、梗死部位(前循环/后循环)及入院后有无使用抗血小板药、抗凝药、他汀类、降压药。

1.2.2 血液学指标检测 所有患者于入院第 2 天清晨用促凝管抽取空腹静脉血 2 mL,4℃下放置 30 min 后,3 500 r/min 离心 5 min,收集血清上清液,放置于 -20℃冰箱保存,采用酶联免疫法统一检测 LP-PLA2 水平,具体操作流程按试剂盒说明书进行,检测试剂由天津康尔克生物科技有限公司供应。其余指标包括 LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, Hb)A1c、尿酸(uric acid, UA)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平,按常规方法检测。

1.2.3 影像学检查 所有患者入院后完善头颅 MRI 和颈动脉彩超检查。头颅 MRI 序列包括 T₁、T₂、弥散加权成像、血管成像,颈动脉彩超由超声科经验丰富的医师完成。必要时对不能完成头颅 MRI 检查的患者进行 CT 血管成像或脑血管造影检查。TOAST 分型^[7]是根据临床症状和上述影像学检查结果综合确定的,

依据分型结果,选取 LAA 型脑梗死患者。

1.3 观察指标 采用 NIHSS 评估患者入院时、24 小时、48 小时、72 小时的神经功能,主要包括意识状况、眼球凝视、面瘫、肢体运动功能、语言功能等内容,评分越高表示神经功能缺损程度越重。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计数资料以频数和百分比表示,两组比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用多因素 logistic 回归分析确定 END 的危险因素;以 LAA 型脑梗死患者发生 END 为金标准,对多因素分析有意义的指标,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定其曲线下面积(area under curve, AUC),且评价效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基础资料、血液学指标比较 共 161 例 LAA 型脑梗死患者符合入组标准,END 组 55 例,非 END 组 106 例,END 总发生率为 34%。与非 END 组相比,END 组患者的糖尿病比例、血 LDL-C 水平、LP-PLA2 水平、CRP 水平、HbA1c 水平及 Hcy 水平均较高。两组之间,发病至入院时间、入院时 NIHSS 评分、梗死部位、既往史(高血压病和脑梗死史)、入院时血

压水平、其他实验室检查 (HDL - C、TG、Fib、UA)、入院后 72 小时内治疗 (抗血小板药、抗凝药、他汀类药、降压药) 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.2 LAA 型脑梗死患者发生 END 的多因素回归分析
将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量作为自变量,赋值如下:有糖尿病 = 1,无糖尿病 = 0;LDL - C、LP - PLA2、

CRP、HbA1c、Hcy 均为连续变量,以原始数据录入。以是否发生 END 为因变量,发生 END = 1,未发生 END = 0。引入二分类变量多因素 logistic 回归模型,结果显示,LP - PLA2、CRP 和 HbA1c 是 LAA 型脑梗死患者发生 END 的独立危险因素,而糖尿病比例、血 LDL - C 及 Hcy 水平与 END 无相关性 ($P>0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者基础资料及血液学指标比较

项目	END (n = 55)	非 END (n = 106)	t/Z / χ^2 值	P 值
发病至入院时间 (h)	15.0 (8.0,28.0)	21.3 (6.5,25.6)	-0.367	0.713
入院时 NIHSS (分)	3 (2,6)	3 (1,5)	-1.316	0.188
梗死部位 [例 (%)]			1.206	0.272
前循环	40 (72.7)	68 (64.2)		
后循环	15 (27.3)	38 (35.8)		
高血压病 [例 (%)]	46 (83.6)	86 (81.1)	0.154	0.695
糖尿病 [例 (%)]	26 (47.3)	35 (33.0)	3.126	0.077
脑梗死史 [例 (%)]	8 (14.5)	21 (19.8)	0.680	0.410
抗血小板药 [例 (%)]	52 (94.5)	99 (93.4)	0.082	0.774
抗凝药 [例 (%)]	43 (78.2)	79 (74.5)	0.263	0.608
他汀类药 [例 (%)]	52 (94.5)	100 (94.3)	0.003	0.957
降压药 [例 (%)]	4 (7.3)	9 (8.5)	0.072	0.788
收缩压 (mmHg)	161.49 ± 20.33	157.21 ± 24.65	1.107	0.270
舒张压 (mmHg)	86.58 ± 13.74	84.31 ± 15.84	0.901	0.369
LDL - C (mmol/L)	3.53 ± 1.02	3.25 ± 0.90	1.809	0.072
HDL - C (mmol/L)	1.17 ± 0.28	1.18 ± 0.29	-0.223	0.824
TG (mmol/L)	1.81 ± 0.63	1.64 ± 0.71	1.523	0.130
纤维蛋白原 (g/L)	2.78 ± 0.57	2.67 ± 0.59	1.112	0.268
LP - PLA2 (ng/mL)	180.53 ± 40.68	146.88 ± 46.33	4.551	<0.001
CRP (mg/L)	4.91 ± 2.60	3.42 ± 1.90	4.140	<0.001
HbA1c (%)	6.23 ± 0.99	5.74 ± 1.30	2.455	0.015
尿酸 (μmol/L)	303.7 (260.1,381.9)	314.4 (265.8,384.4)	-0.371	0.711
Hcy (μmol/L)	14.1 (11.9,16.9)	15.7 (13.0,19.7)	-1.863	0.063

注:NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表,LDL - C 为低密度脂蛋白胆固醇,HDL - C 为高密度脂蛋白胆固醇,TG 为三酰甘油,LP - PLA2 为脂蛋白相关磷脂酶 A2,CRP 为 C 反应蛋白,HbA1c 为糖化血红蛋白 A1c,Hcy 为同型半胱氨酸。

表 3 LAA 型脑梗死患者发生 END 影响因素的多因素 logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
糖尿病	-0.713	0.645	1.221	0.269	0.490	0.138 ~ 1.736
LDL - C	0.179	0.207	0.748	0.387	1.196	0.797 ~ 1.794
LP - PLA2	0.017	0.005	12.849	<0.001	1.017	1.008 ~ 1.026
CRP	0.280	0.090	9.762	0.002	1.323	1.110 ~ 1.577
HbA1c	-0.663	0.267	6.173	0.013	1.941	1.150 ~ 3.274
Hcy	-0.064	0.035	3.394	0.065	0.938	0.877 ~ 1.004
常量	-7.795	1.947	16.029	<0.001	0.000	

2.3 LP - PLA2、CRP、HbA1c 对 LAA 型脑梗死患者发生 END 的 ROC 预测分析 以 LAA 型脑梗死患者发生 END 为金标准,得出 LP - PLA2、CRP、HbA1c 取最佳截断值时诊断的灵敏度与特异度,制作各因素预测

END 的 ROC 曲线,结果显示,LP - PLA2、CRP、HbA1c 预测 END 发生的 AUC 分别为 0.703 ($P<0.001$)、0.669 ($P<0.001$)、0.638 ($P=0.004$)。见表 4、图 1。

表 4 LP-PLA2、CRP、HbA1c 预测 LAA 型脑梗死患者发生 END 的 ROC 曲线结果

项目	AUC	最佳截点	灵敏度	特异度	P 值	95% CI
LP-PLA2	0.703	154.0 ng/mL	90.9%	58.5%	<0.001	0.620~0.786
CRP	0.669	3.8 mg/L	70.9%	61.3%	<0.001	0.579~0.759
HbA1c	0.638	5.6%	81.8%	54.7%	0.004	0.552~0.723

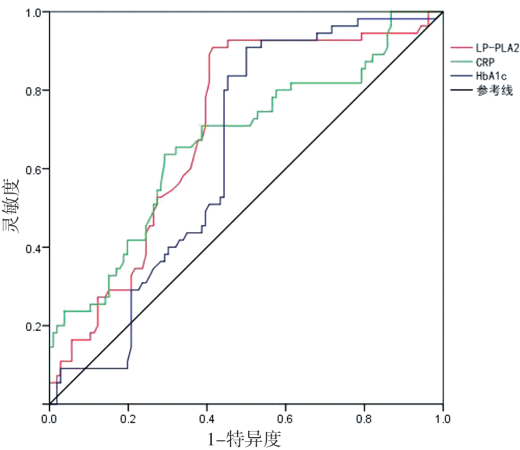


图 1 LP-PLA2、CRP、HbA1c 预测 LAA 型脑梗死患者发生 END 的 ROC 曲线

3 讨论

脑梗死是临床常见的缺血性脑血管病,其中 TOAST 分型为 LAA 型脑梗死的患者发病率较高,发生 END 亦较常见。目前认为,炎症反应是独立于高血压病、糖尿病等传统危险因素以外的引起脑动脉硬化加剧的重要因素^[1]。本研究选取了 LAA 型脑梗死患者,探讨 LP-PLA2 等因素与其发生 END 的关系。脑梗死患者 END 的发生率为 15%~30%^[8-9],本研究为 34%,较上述比例稍高,推测原因是本研究均为 LAA 型脑梗死患者,颅内大动脉狭窄可导致远端灌注不足,易导致脑梗死及病情加重。脑梗死患者发生 END 的影响因素尚不明确,可能与血管狭窄程度、梗死部位、入院时 NIHSS 评分、血糖水平、维生素 D、纤维蛋白原及炎症因子水平等有关^[8-10]。本研究纳入对象均为 LAA 型脑梗死患者,故未再对狭窄程度、梗死部位进行详细分类,但发现 END 组与非 END 组前、后循环梗死的比例差异无统计学意义,与 Kim 等^[11]的研究结果一致。本研究结果显示,LP-PLA2、CRP 和 HbA1c 是 LAA 型脑梗死患者发生 END 的危险因素,而其他因素与 END 无关。造成上述结论不一的原因,推测可能与入组标准、样本量大小、人种等因素有关。本研究入组标准相对较严,均为发病 48 小时内就诊,也排除了伴感染及溶栓取栓治疗可能影响预后的患者。有研

究^[12]表明,发生 END 会导致患者预后不佳,故研究 END 的影响因素对脑梗死的治疗具有重要意义。

Kara 等^[13]研究发现,脑梗死患者 LP-PLA2 和 CRP 水平明显升高,且随着入院时神经功能缺损程度的加重而升高,LP-PLA2 的活动和大动脉粥样硬化的发病机制相关。本研究发现,LP-PLA2 与 LAA 型脑梗死患者发生 END 独立相关,且对 END 有较高的预测价值。Wang 等^[14]也发现,LP-PLA2 与 LAA 型脑梗死患者的 END 相关,但在该研究中,入院后 10 d 内发生神经功能恶化的均定义为 END。Yang 等^[15]研究指出,LP-PLA2 与氧化应激、血管内膜损伤以及斑块破裂、脱落有关。Chen 等^[16]研究也发现,LP-PLA2 是动脉粥样硬化斑块进展的关键酶。不稳定斑块破裂、出血易形成血栓,斑块脱落则易形成动脉-动脉栓塞。在 LAA 型脑梗死患者中,大动脉斑块引起责任血管狭窄加重或斑块破裂、脱落可能进一步减少缺血区的血液供应,从而引起神经功能恶化。本研究得出的 LP-PLA2 可预测 LAA 型脑梗死患者发生 END 的结论可能与上述理论有关。

本研究同样发现,CRP 也为 LAA 型脑梗死发生 END 的独立危险因素。Kara 等^[13]发现,CRP 水平与 LAA 型脑梗死的关联性更强,在斑块的不稳定活动中起着重要作用。故推测 CRP 与 LP-PLA2 可能有类似的炎症机制引起 LAA 型脑梗死患者发生 END。本研究还发现,HbA1c 水平是独立于炎症因子水平之外的预测 LAA 型脑梗死患者发生 END 的危险因素。宋文英等^[17]研究发现,HbA1c 水平升高是脑卒中后发生酸中毒、脑水肿、早期神经功能恶化的独立危险因素与本研究的结论相符。

本研究存在以下局限性。首先,这是单中心研究、样本量也偏小,未对 LP-PLA2 水平进行分层研究,有待以后扩大样本量进行多中心、分层研究。第二,本研究结果只适用于 LAA 型脑梗死患者,其他 TOAST 分型患者有待进一步明确。

参考文献

[1] CHUNG J W, OH M J, CHO Y H, et al. Distinct roles of en-

- dothelial dysfunction and inflammation in intracranial atherosclerotic stroke[J]. *Eur Neurol*,2017,77(3-4):211-219.
- [2] KOC AK S,ERTEKIN B,GIRISGIN A S, et al. Lipoprotein - associated phospholipase - A2 activity and its diagnostic potential in patients with acute coronary syndrome and acute ischemic stroke[J]. *Turk J Emerg Med*,2017,17(2):56-60.
- [3] LI D Z,WEI W,RAN X, et al. Lipoprotein - associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population: A systematic review and meta - analysis[J]. *Clin Chim Acta*,2017,471:38-45.
- [4] LIANG T,WANG S C,ZHANG D T,et al. Evaluation of lipoprotein - associated phospholipase A2, serum amyloid A, and fibrinogen as diagnostic biomarkers for patients with acute cerebral infarction[J]. *J Clin Lab Anal*,2020,34(3):e23084.
- [5] SIEGLER J E,MARTIN - SCHILD S. Early Neurological Deterioration (END) after stroke: the END depends on the definition[J]. *Int J Stroke*,2011,6(3):211-212.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*,2015,48(4):246-257.
- [7] ADAMS H P,BENDIXEN B H,KAPPELLE L J,et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial[J]. *Stroke*,1993,24(1):35-41.
- [8] 田园,王南南. 血清 25 羟维生素 D₃ 水平与急性脑梗死早期神经功能恶化的相关性分析[J]. *脑与神经疾病杂志*,2020,28(9):562-566.
- [9] LEE S J,HONG J M,LEE S E,et al. Association of fibrinogen level with early neurological deterioration among acute ischemic stroke patients with diabetes [J]. *BMC Neurol*,2017,17(1):101-107.
- [10] HUI J J,ZHANG J P,MAO X Q, et al. The initial glycemic variability is associated with early neurological deterioration in diabetic patients with acute ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*,2018,39(9):1571-1577.
- [11] KIM J T,KIM H J,YOO S H,et al. MRI Findings may predict early neurologic deterioration in acute minor stroke or transient ischemic attack due to intracranial atherosclerosis [J]. *Eur Neurol*,2010,64(2):95-100.
- [12] TSCHIRRET O,MORENO L G,MANSUY A,et al. Impact of brain atrophy on early neurologic deterioration and outcome in severe ischemic stroke treated by intravenous thrombolysis [J]. *Eur Neurol*,2018,79(5/6):240-246.
- [13] KARA H,AKINCI M,DEGIRMENCI S,et al. High - sensitivity C - reactive protein,lipoprotein - related phospholipase A2 and acute ischemic stroke[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*,2014,10:1451-1457.
- [14] WANY Y,HU S Y,REN L J,et al. Lp - PLA2 as a risk factor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke with TOAST type of large arterial atherosclerosis[J]. *Neurol Res*,2019,41(1):1-8.
- [15] YANG Y P,XUE T,ZHU J H,et al. Serum lipoprotein - associated phospholipase A2 predicts the formation of carotid artery plaque and its vulnerability in anterior circulation cerebral infarction[J]. *Clin Neurol Neurosurg*,2017,160:40-45.
- [16] CHEN C C,ZHU J,DENG X,et al. Severe periodontitis is associated with the serum levels of hypersensitive C reactive protein and lipoprotein - associated phospholipase A2 in the patients of acute ischemic stroke[J]. *J Clin Neurosci*,2021,88(2021):232-236.
- [17] 宋文英,赵静,唐浩,等. 急性脑梗死合并 2 型糖尿病患者血清 Caveolin - 1 的水平变化及其与早期神经功能恶化的关系[J]. *卒中与神经疾病*,2020,27(5):580-584.

(2021-11-21 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)