

·临床研究·

炎性因子在脑梗死患者血液中的检测意义

吴强^a, 吕晓影^a, 张乐国^b

作者单位
沧州市中心医院 a. 神经内六科 b. 神经内二科
河北 沧州 061000
收稿日期
2018-04-10
通讯作者
吴强
wujifs@163.com

摘要 目的:探讨脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)、硫化氢(H₂S)、一氧化氮(NO)、血清胱抑素C(CysC)和同型半胱氨酸(Hcy)在脑梗死患者血液中的表达及意义。**方法:**选取100例急性脑梗死患者为梗死组,同时选取同期本院健康体检者50例为对照组,检测受试者血液中Lp-PLA2、H₂S、NO、CysC和Hcy的含量。**结果:**与对照组相比,梗死组患者血液中Lp-PLA2、NO、CysC和Hcy显著上升,H₂S含量显著下降(均 $P < 0.05$)。梗死组患者随着脑梗死病灶的加大,Lp-PLA2、NO、CysC和Hcy显著上升,H₂S含量显著下降(均 $P < 0.05$)。梗死组患者随着脑梗死病灶的加大,Lp-PLA2、NO、CysC和Hcy呈明显正相关,H₂S呈明显负相关。**结论:**Lp-PLA2、H₂S、NO、CysC和Hcy在脑梗死患者的血清中呈异常表达状态;且Lp-PLA2、H₂S、NO、CysC和Hcy联合检测及实时监测对于诊断脑梗死具有重要的临床意义。

关键词 脑梗死;脂蛋白相关磷脂酶A2;硫化氢;一氧化氮;胱抑素C;同型半胱氨酸

中图分类号 R741;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.03.010

吴强, 吕晓影, 张乐国. 炎性因子在脑梗死患者血液中的检测意义[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(3): 140-142.

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是一种严重危害中老年人生命健康的常见疾病,其致残率和病死率均较高,在我国发病率呈逐年上升趋势^[1,2]。急性脑梗死主要是以动脉粥样硬化为病理基础,由各种原因所致的局部脑组织区域血液供应障碍,导致脑组织缺血缺氧性病变坏死,进而产生临床上对应的神经功能缺失表现^[3,4]。因此,早期诊断和合理预防对ACI的治疗及预后具有十分重要的意义。近年来国内外研究表明,脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)、硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、血清胱抑素C(cystatin C, CysC)和同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)均为参与动脉粥样硬化形成的重要炎性因子,可能与ACI的发生和发展程度存在密切的联系,其含量的变化可反映机体动脉粥样硬化及脑梗死的进展^[5-7]。因此,本研究通过检测急性脑梗死患者血液中Lp-PLA2、H₂S、NO、CysC和Hcy的含量,以探讨Lp-PLA2、H₂S、NO、CysC和Hcy血液指标在急性脑梗死的诊断中的重要作用及联合检测的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年5月至2017年5月本院收治的ACI患者100例为梗死组,均符合1995年全国第四届脑血管病学术会议制定的ACI诊断标准^[8]。纳入标准:经头CT和/或MRI证实脑梗死,发病48h内就诊;近1个月内未服用过任何类型的抗生素、激素、抗凝药物、影响纤溶活性的药物及非甾体抗炎药等;无手术外伤史。排除标准:经头颅CT和/或MRI排除脑出血及其他脑性疾病;患有肝、肾功能不全,贫血、肿瘤,凝血功能异常及自身免疫性疾病、甲状腺

功能障碍等。男59例,女41例;年龄38~67岁,平均(56.87±10.36)岁。梗死组根据患者入院颅脑CT平扫或MRI影像资料检查结果计算梗死病灶大小^[9],计算方法按Pullicino公式:脑梗死灶体积=长×宽×CT扫描层数/2。根据梗死灶直径的大小可分为小梗死灶(直径<3.0 cm)、中梗死灶(3.0 cm≤直径<5.0 cm)和大梗死灶(直径≥5.0 cm)。同时选取同期本院健康体检者50例为对照组,男28例,女22例;年龄40~65岁,平均(56.45±4.36)岁;BMI(23.95±1.23) kg/m²;吸烟26例(52.00%),高血压24例(48.00%)。梗死组根据梗死面积大小可分为3亚组:①小梗死亚组35例,男21例,女14例;平均(57.18±4.12)岁;BMI(24.22±1.30) kg/m²;吸烟19例(54.29%),高血压21例(60.00%);②中梗死亚组34例,男18例,女16例;平均(56.85±4.24)岁;BMI(24.14±1.41) kg/m²;吸烟18例(52.94%),高血压20例(58.82%);③大梗死亚组31例,男20例,女11例;平均(56.59±4.18)岁;BMI(24.35±1.06) kg/m²;吸烟16例(51.61%),高血压18例(58.06%)。2组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准,患者自愿签署知情同意书。

1.2 方法

抽取受试者清晨空腹静脉血2管,每管4 mL。1管用促凝剂真空采血后,低温2 000 r/min离心15 min,常规分离血清,备用待测;另一只采用含枸橼酸钠的真空抗凝管,低温2 000 r/min离心15 min,常规分离血浆,备用待测。采用散射比浊法测定Lp-PLA2浓度(试剂盒购于北京利德曼生化股份有限公司),ELISA法检测H₂S和NO(试剂盒购于上海江莱生物科技有限公司),乳胶颗粒增强免疫透射比浊法检测血清CysC水平(试剂盒购于上海太阳生物技术有限公司);免疫比浊法在全自动生化分析仪上测定Hcy

水平(试剂盒购于浙江伊利康生物技术有限公司),按照试剂盒的操作说明严格进行实验。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件处理数据,对数据行正态性和方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以(均数±标准差)表示,计数资料以例(%)表示, χ^2 检验,组间差异采用单因素方差分析和 Bonferroni's 多重比较检验。两两相关性分析采用直线相关分析。Logistic 回归分析计算 Lp-PLA2、H₂S、NO、CysC 和 Hcy 预测脑梗死的比值比(odds ratio, OR)和 95% CI。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血液 Lp-PLA2、H₂S、NO、CysC 和 Hcy 量表达

与对照组血液炎症因子含量相比,梗死组血液中 Lp-PLA2、NO、CysC 和 Hcy 含量上升,H₂S 含量下降,差异有统计学意义(P<0.05)。梗死组中,大梗死亚组、中梗死亚组的 Lp-PLA2、NO、CysC 和 Hcy 水平高于小梗死亚组,H₂S 含量低于小梗死亚组,差异均有统计学意义(均 P<0.05),见表 1。

2.2 脑梗死面积与各血液细胞因子的相关性分析

直线相关分析结果提示,梗死组小梗死亚组、中梗死亚组和大梗死亚组的患者脑梗死面积均与血清 Lp-PLA2、NO、CysC 和 Hcy 蛋白存在显著正相关(P<0.01),提示脑梗死患者的脑部梗死区域越大,血清 Lp-PLA2、NO、CysC 和 Hcy 含量水平越高。脑梗死患者小梗死亚组、中梗死亚组和大梗死亚组的患者

脑梗死面积均与血清 H₂S 蛋白存在显著负相关(P<0.01),提示脑梗死患者的脑部梗死区域越大,血清 H₂S 含量水平越低,见表 2。

2.3 Lp-PLA2、H₂S、NO、CysC 和 Hcy 单独检出率和联合检出率

梗死组随着患者脑梗死面积的加大,Lp-PLA2、H₂S、NO、CysC 和 Hcy 单独检出率明显低于各指标的联合检出率,差异均有统计学意义(均 P<0.05),且各指标联合检测在不同类型的脑梗死中具有重要的诊断意义,差异均有统计学意义(均 P<0.05),见表 3。

2.4 风险评估

单因素分析显示,血浆高 Lp-PLA2、NO、CysC、Hcy 和低 H₂S 水平是脑梗死发病的危险因素(P<0.05);多因素分析显示,在校正年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压史等因素影响后,血浆高 Lp-PLA2、NO、CysC、Hcy 和低 H₂S 水平仍是脑梗死发病的独立危险因素(P<0.05),见表 4。

3 讨论

Lp-PLA2 又称血小板活化因子乙酰水解酶,主要由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞进行合成和分泌,是磷脂酶超家族的一员。Lp-PLA2 能使血小板活化因子水解和丧失活性,同时可水解氧化卵磷脂,并促进并介导炎症反应,导致血管内皮细胞损伤,引起大量的单核细胞浸润,继而增强粥样硬化的形成和降低粥样硬化斑块的稳定性,导致患者出现动脉硬化性脑梗死^[10-12]。研究表明,脑梗死患者血浆中 Hcy 含量明显上升,可有效促进血

表 1 2组血液细胞因子含量表达($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Lp-PLA2/(μ g/L)	H ₂ S/(μ mol/L)	NO/(μ mol/L)	CysC/(mg/L)	Hcy/(μ mol/L)
对照组	50	25.37±1.59	59.53±5.22	63.57±10.07	0.84±0.15	10.54±2.06
梗死组						
小梗死亚组	35	56.33±4.64 ^①	38.69±5.16 ^①	89.34±10.26 ^①	1.23±0.34 ^①	23.47±3.08 ^①
中梗死亚组	34	59.48±4.72 ^{①②}	31.78±5.42 ^{①②}	103.25±12.28 ^{①②}	1.45±0.57 ^{①②}	28.63±3.20 ^{①②}
大梗死亚组	31	63.57±4.59 ^{①②}	25.17±5.31 ^{①②}	121.39±12.63 ^{①②}	1.86±0.42 ^{①②}	33.51±3.19 ^{①②}
F值		905.10	397.70	327.70	56.77	572.69
P值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

表 2 脑梗死面积与各血液细胞因子的相关性分析

组别	Lp-PLA2		NO		H ₂ S		CysC		Hcy	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
小梗死亚组	0.47	<0.01	0.26	<0.01	-0.38	<0.01	0.36	<0.01	0.41	<0.01
中梗死亚组	0.59	<0.01	0.33	<0.01	-0.42	<0.01	0.37	<0.01	0.39	<0.01
大梗死亚组	0.61	<0.01	0.39	<0.01	-0.51	<0.01	0.43	<0.01	0.45	<0.01

表 3 Lp-PLA2、H₂S、NO、CysC 和 Hcy 单独检出率和联合检出率[例(%)]

组别	例数	Lp-PLA2	H ₂ S	NO	CysC	Hcy	联合检测
小梗死亚组	35	22(62.86)	21(60.00)	22(62.86)	20(57.14)	23(65.71)	25(71.43)
中梗死亚组	34	25(73.53)	26(76.47)	27(79.41)	24(70.59)	26(76.47)	30(88.24)
大梗死亚组	31	28(90.32)	27(87.10)	28(90.32)	28(90.32)	29(93.55)	29(93.55)
χ^2 值		6.673	6.437	7.171	9.028	7.492	6.672
P值		0.036	0.040	0.028	0.011	0.024	0.036

表4 Lp-PLA2、H₂S、NO、CysC和Hcy对脑梗死的预测价值

指标	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)值	P值	OR(95% CI)值	P值
Lp-PLA2	1.32 (1.09~2.31)	0.013	1.12 (1.03~1.34)	0.032
H ₂ S	0.61 (0.18~0.73)	<0.001	0.77 (0.47~0.88)	0.007
NO	1.54 (1.13~2.27)	0.010	1.30 (1.08~1.98)	0.022
CysC	2.30 (1.69~3.01)	0.003	2.11 (1.45~3.34)	0.006
Hcy	4.38 (1.39~7.91)	<0.001	3.51 (1.53~5.72)	<0.001

管动脉粥样硬化和脑内血栓的形成,高同型半胱氨酸血症是脑血管疾病发病的一个独立的危险因素^[13,14]。Hcy作为机体蛋氨酸的循环代谢产物,其体内含量与动脉粥样硬化的进程及相关心脑血管疾病存在密切联系。研究表明,高同型半胱氨酸不仅可以通过加速血管壁弹力纤维的溶解以及加强胶原纤维合成来改变血管壁的纤维情况,导致血管的顺应性降低;并能通过抑制和降解机体内的NO,促进血管内皮素的合成分泌而影响血管的舒张功能^[15,16]。同时,强氧化性的Hcy可对内皮细胞产生损伤,说明高同型半胱氨酸是参与动脉粥样斑块形成的重要影响因素;并可促进细胞内血栓调节因子的表达加速血栓的形成。H₂S是蛋氨酸代谢的终产物。在生理状态下,人脑组织中即可检测到H₂S,其可参与机体脑部的功能调节。H₂S可自由通过细胞膜,并由特定内源性酶催化合成,是一种可以有效定位细胞和分子作用的靶向神经调节因子和信号传递分子^[17]。在神经系统中主要起到清除氧自由基、抗氧化应激、参与调节神经元的保护作用,还可以参与调节脑血管的扩张与收缩。NO具有神经元之间的信使物质作用,大脑缺血缺氧时会产生NO,加速促进脑组织坏死及神经元凋亡。同时可参与脑内的神经冲动传导、血管平滑肌舒张等神经,维持血管张力、抑制血小板凝集和粘附和调节血压等和心血管功能变化过程^[18,19]。血清CysC是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,常作为早期肾功能损害的敏感指标。研究表明,CysC与动脉粥样硬化、斑块的消退与稳定、缺血性心脏病和外周血管病等疾病有明显的相关性,血清CysC可能参与心血管疾病的发生和发展过程。同时,血清CysC可能参与调控炎症反应,参与肿瘤细胞的浸润性生长与转移等^[20]。

本研究结果表明,与对照组相比,梗死组患者血液中Lp-PLA2、NO、CysC和Hcy、含量显著上升,H₂S含量显著下降;梗死组随着患者脑梗死面积的加大,Lp-PLA2、NO、CysC和Hcy逐渐上升,H₂S含量逐步下降。主要是因为患者出现急性脑梗死后,Lp-PLA2、NO、CysC、Hcy和H₂S参与动脉粥样硬化的主要形成过程,脑梗死后脑脊液中CysC通过血脑屏障进入血浆,导致血浆CysC含量升高。此外,脑梗死可导致急性脑水肿,颅内压增高,通过神经内分泌紊乱机制使肾功能异常,血管紧张素和抗利尿激素分泌增加,肾血流减少,肾小球滤过率降低,血液中CysC清除率降低,造成血CysC水平增高。Hcy对血管内皮细胞造成直接或间接损伤,影响内皮细胞的正常功能,使大量脂蛋白、胆固醇沉积在血管壁上,促进患者动脉粥样硬化发展,血栓形成,最终导致脑梗死发生。Lp(a)通过竞争抑制纤溶酶原活

性作用,延缓血块溶解,影响血管壁损伤的修复,与纤溶酶原有高度同源性,可与纤维蛋白溶解酶原竞争纤维蛋白溶解酶原受体促进血栓形成。损伤的血管内皮细胞导致H₂S和NO异常表达,破坏血管张力、促进血小板凝集和粘附,加速促进脑组织坏死及神经元凋亡,进而加重脑梗死患者病情。同时,本研究发现Lp-PLA2、H₂S、NO、CysC和Hcy各指标的单因素检出率均明显低于其联合检出率,说明联合检测在脑梗死患者的诊断中具有重要意义。直线相关分析结果显示,脑梗死患者的梗死灶越大,血清Lp-PLA2、NO、CysC和Hcy含量水平越高,血清H₂S含量水平越低。进一步Logistic回归分析显示,在校正年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压史等因素影响后,血浆高Lp-PLA2、NO、CysC、Hcy和低H₂S水平仍是脑梗死发病的独立危险因素。

参考文献

- [1] 颜雪琴,陈勇.急性脑梗死并发上消化道出血相关因素的临床分析[J].标记免疫分析与临床,2017,24:770-773,811.
- [2] 蒋艳.早期康复护理干预与急性脑梗塞患者NIHSS评分及C反应蛋白的关系[J].标记免疫分析与临床,2017,24:393-395.
- [3] 江秀龙,张旭,赵振华,等.急性脑梗死患者同型半胱氨酸与高敏C反应蛋白及凝血和纤溶系统的关系[J].神经病学与神经康复学杂志,2012,9:71-73.
- [4] 张超,苗少辉,董芳.超声波联合普罗布考片对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的治疗效果分析[J].检验医学与临床,2017,14:1372-1373,1376.
- [5] 任彩丽,赵红岗,蔡德亮,等.脑梗死患者血浆中内源性硫化氢含量的变化[J].中国神经精神疾病杂志,2010,36:43-45.
- [6] 赵艳会,李东杰.急性脑梗死血清IL-6、血小板参数及凝血参数水平分析[J].临床和实验医学杂志,2012,11:1633-1634.
- [7] 顾汉沛,葛剑青,王光胜.血浆Lp-PLA2、HCY、尿酸与血脂对稳定大动脉粥样硬化性脑梗死病人颈动脉斑块的临床意义[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15:613-616.
- [8] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病的诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29:379-380.
- [9] 黄如训.神经病学[M].第4版.北京:高等教育出版社,2010.
- [10] 赵彦坡.急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸、D-二聚体、超敏C-反应蛋白水平变化及其意义[J].临床军医杂志,2017,45:736-738.
- [11] 王贤进,赵艳芳.最大颈动脉内膜中层厚度与脂蛋白相关磷脂酶A2对冠心病的预测作用[J].现代医学,2016,44:1487-1492.
- [12] Oei HH, Sayed-Tabatabaei FA, Hofman A, et al. The association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and coronary calcification. The Rotterdam Coronary Calcification Study[J]. Atherosclerosis, 2005, 182: 169-173.
- [13] 周艳霞,韩漫夫,陈旭彬,等.高同型半胱氨酸血症与脑梗死、出血性脑梗死、脑出血的相关性分析[J].现代医学,2016,5:657-661.
- [14] 李致文,黄红革.急性脑卒中患者中医体质学与血浆同型半胱氨酸、纤维蛋白原的相关性研究[J].四川中医,2017,10:64-66.
- [15] 孟广斌.血清同型半胱氨酸、血脂、尿酸与冠状动脉狭窄程度相关性研究[J].检验医学与临床,2017,9:1333-1335.
- [16] 陈海恋,何超明,庞明武,等.高龄急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸和载脂蛋白B/A1与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[J].国际神经病学神经外科学杂志,2017,44:270-274.
- [17] 樊红彬,王轶男,朱记军,等.急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸与NO水平相关性研究[J].徐州医学院学报,2010,30:253-254.
- [18] Ponnuswamy P, Schrötle A, Ostermeier E, et al. eNOS protects from atherosclerosis despite relevant superoxide production by the enzyme in apoE mice [J]. PLoS One, 2012, 7: e30193.
- [19] 齐珊珊,付赵虎,唐灵涛.普罗布考联合阿托伐他汀治疗大动脉粥样硬化性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2016,11:1707-1711.
- [20] 陈军,汪学耀.急性脑梗死患者血清胱抑素C及凝血功能的临床检验价值[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18:31-33.

(本文编辑:王晶)