

·临床研究·

伴骨质疏松症的老年急性脑梗死患者血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平变化及意义

郭凤艳, 王晓薇

作者单位
复旦大学附属中山医院青浦分院老年科
上海 201700
基金项目
青浦区科技发展基金(No. QKY2018-31)
青浦区卫健委课题(No. W2021-18)
收稿日期
2021-10-06
通讯作者
郭凤艳
guo_fengyan7212@163.com

摘要 目的:探讨伴骨质疏松症的老年急性脑梗死患者血清氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平变化及意义。**方法**:选择 63 例急性脑梗死伴骨质疏松症的患者为观察组,选择同期住院的 45 例急性脑梗死不伴骨质疏松症患者为对照组。入院后,收集 2 组患者一般资料,包括年龄,性别,体质量指数(BMI),高血压、冠心病、糖尿病史。入院后次日清晨抽取空腹静脉血,检测血清钙(Ca)、磷(P)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、血红蛋白(HGB)、血清碱性磷酸酶(ALP)、LP-PLA2 和 ox-LDL 水平。进行美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评分,并根据评分结果将观察组患者分为中度卒中亚组(5~15 分)、中重度卒中亚组(16~20 分)和重度卒中亚组(21~42 分)。**结果**:与对照组相比,观察组的女性比例较高($P<0.05$)、年龄较大($P<0.05$)、BMI 指数较高($P<0.05$);观察组的血清 TC、ALP、ox-LDL、LP-PLA2 水平均高于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。根据 NIHSS 评分,观察组患者纳入中度卒中亚组 21 例,中重度卒中亚组 34 例,重度卒中亚组 8 例;中重度和重度卒中亚组患者的 ox-LDL、Lp-PLA2 水平均高于中度卒中亚组($P<0.05$),重度卒中亚组患者的 ox-LDL、Lp-PLA2 水平高于中重度卒中亚组($P<0.05$)。**结论**:血清 ox-LDL 和 Lp-PLA2 水平可能与脑梗死的严重程度有一定的关系。
关键词 急性脑梗死;骨质疏松;脂蛋白相关磷脂酶 A2;氧化低密度脂蛋白
中图分类号 R741;R741.02;R741.03 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210674
本文引用格式:郭凤艳, 王晓薇. 伴骨质疏松症的老年急性脑梗死患者血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平变化及意义[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(10): 614-616.

急性脑梗死是各种原因所致的脑部血液供应障碍,导致脑组织缺血缺氧坏死并出现相应的神经功能障碍^[1,2]。骨质疏松症的特征为骨量减少和骨组织的结构性退化,患者表现为骨强度降低、易发生脆性骨折^[3]。研究发现,首次脑卒中患者的骨折风险较健康对照者高 2~4 倍^[4]。氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)是由低密度脂蛋白氧化修饰而来,可促进动脉粥样斑块形成并对血小板具有粘附、聚集作用;脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-related phospholipase A2, Lp-PLA2)为炎性标志物,是 ox-LDL 的促炎症效应中的关键酶,两者与脑梗死的发生有密切联系^[5-7]。有研究指出骨吸收和骨重建过程中细胞内活性氧介导的氧化途径与成骨细胞活性有关,ox-LDL 和 Lp-PLA2 则可能通过氧化应激方式影响一氧化氮活性进而影响血管的舒张^[8]。本研究探讨伴骨质疏松症的老年急性脑梗死患者血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月于我院就诊的急性脑梗死伴骨质疏松症的患者 63 例纳入观察组。纳入标准:男性或绝经后女性,年龄 ≥ 50 岁;符合《中国各类主要脑血管病诊断要点 2019》^[9]中的脑梗死诊断标准,并经头颅核磁证实;美国国立卫生院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 >5 分;符合《原发性骨质疏松症

诊疗指南(2017 年)》^[10]中骨质疏松症诊断标准。排除标准:NIHSS ≤ 5 分;合并心、肝、肾功能障碍;合并血液系统疾病;免疫功能紊乱;合并恶性肿瘤;合并痛风、甲状腺功能紊乱、风湿性关节炎、强直性脊柱炎等影响骨代谢的疾病;有长期激素类药物用药史或抗癫痫药物用药史;6 个月内有钙补充剂服用史。选择同期住院的 45 例急性脑梗死不伴骨质疏松症患者为对照组。入组患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

入院后,收集 2 组患者一般资料,包括年龄,性别,体质量指数(body mass index, BMI),高血压、冠心病、糖尿病史。入院后次日清晨抽取空腹静脉血,完成实验室检查,包括:血钙(calcium, Ca)、血磷(phosphorus, P)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、LP-PLA2 和 ox-LDL。入院后,采用双能 X 线吸收测定法(DXA, Hologic 公司)完成骨密度测量,扫描取 L₁~L₄腰椎平均骨密度,计算 T-Score=(实际骨密度-同种族同性别正常健康人峰值骨密度)/同种族同性别正常健康人峰值骨密度;T-Score ≥ -1.0 为骨量正常, $-2.5<$ T-Score <-1.0 为骨量低下, T-Score ≤ -2.5 为骨质疏松, T-Score ≤ -2.5 且伴有脆性骨折为严重骨质疏松

松。进行NIHSS评分,并根据NIHSS评分结果将观察组患者分为中度卒中亚组(5~15分)、中重度卒中亚组(16~20分)和重度卒中亚组(21~42分)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0软件处理数据。符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位间距[M(P₂₅,P₇₅)]表示,t检验或Mann-Whitney U检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组一般资料比较

2组一般资料比较结果显示,与对照组相比,观察组的女性比例较高(P<0.05)、年龄较大(P<0.05)、BMI指数较高(P<0.05);2组的高血压、冠心病和糖尿病患者比例差异无统计学意义(P>0.05),见表1。

2.2 2组实验室检查结果比较

2组的Ca、P、TG、LDL-C、HDL-C、HGB差异无统计学意义(P>0.05);观察组的血清TC、ALP、ox-LDL、Lp-PLA2水平均高于对照组,差异有统计学意义(均P<0.05),见表2。

2.3 卒中严重程度与血清ox-LDL、Lp-PLA2水平的关系分析

根据NIHSS评分,观察组患者纳入中度卒中亚组(5~15分)21例,中重度卒中亚组(16~20分)34例,重度卒中亚组(21~42分)8例。中重度和重度卒中亚组患者的ox-LDL、Lp-PLA2水平均高于中度卒中亚组(P<0.05),重度卒中亚组患者的ox-LDL、Lp-PLA2水平高于中重度卒中亚组(P<0.05),见表3。

3 讨论

骨质疏松症是由于骨形成和骨吸收平衡发生破坏,该平衡随着年龄增加而发生改变。研究发现,脑梗死患者由于感觉缺失、肌力下降、肢体运动功能减退等加重了骨骼肌功能的衰退,加之制动、运动减少也可加速骨质疏松的发生,增加骨折的发生风险^[11]。急性脑梗死的发病主要与动脉粥样硬化斑块的形成有关,国内外临床研究也表明动脉粥样硬化的形成和骨质疏松症

的发生具有相似的影响因素^[12-14],例如年龄、异常的血脂水平、维生素D含量下降等。急性脑梗死和骨质疏松症之间可能有一定的联系,但目前对此方面的研究较少。

本研究结果显示,与单纯脑梗死患者相比,合并骨质疏松的脑梗死患者女性比例较高(P<0.05)、年龄较大(P<0.05)、BMI指数较高(P<0.05)。这提示年龄大、女性性别、身材矮、体重大的脑梗死患者并发骨质疏松的可能性越大,与既往研究报道结果^[15,16]相似。脑梗死和骨质疏松均为衰老相关疾病,随着患者年龄增大,动脉血管内膜增厚、斑块形成增加;同时年龄增大伴随成骨细胞活性降低,骨吸收大于骨形成。女性患者由于雌激素水平下降可直接刺激成骨细胞并抑制破骨细胞活性,同时调节甲状腺激素含量并诱导分泌降钙素,导致血清钙含量下降,促进骨吸收,从而打破骨形成和骨吸收平衡,导致骨量下降。体重过大也加重骨质疏松的形成。

血清学指标检测结果显示,合并骨质疏松的脑梗死患者的血清TC、ALP、ox-LDL、Lp-PLA2水平均高于单纯脑梗死患者,且脑梗死严重程度越高,血清ox-LDL、Lp-PLA2含量越高。因为炎症反应是动脉粥样硬化形成的重要机制之一,在此过程中血小板活化因子促进血小板聚集以及诱导中性粒细胞和单核细胞趋化释放白三烯等炎性介质,从而加重机体炎症反应并促进血栓形成。Lp-PLA2则可释放产物氧化卵磷脂生成溶血卵磷脂以及氧化型游离脂肪酸,从而促进炎性因子和粘附因子的表达。在促进细胞粘附作用的同时Lp-PLA2可吞噬ox-LDL,并诱导单核细胞衍生为巨噬细胞,再转化为泡沫细胞,而泡沫细胞可进一步发生坏死和凋亡,在基质金属蛋白酶对纤维帽的降解作用下,促进不稳定粥样斑块脆弱、破裂,导致血栓形成^[17]。

综上所述,除年龄、性别、BMI外,血清ox-LDL、Lp-PLA2水平升高与脑梗死严重程度之间可能存在一定的关系。即对于合并骨质疏松的老年急性脑梗死患者,应特别注意观察病情的进展,并给予相应的治疗。

参考文献

[1] 覃诗念,李峰.脑梗死与hsCRP及颈动脉粥样硬化斑块关系研究的进展[J].心血管康复医学杂志,2021,30:230-234.
[2] 张宇.血清Lp-PLA2、Hs-CRP、Ox-LDL水平与AIS患者血管再通

表1 2组一般资料比较[($\bar{x}\pm s$)或例(%)]

组别	例数	女性	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	高血压	冠心病	糖尿病
对照组	45	18(40.0)	60.21±7.58	23.37±2.19	16(35.6)	6(13.3)	10(22.2)
观察组	63	34(54.0) ^①	66.86±6.21 ^①	26.12±3.03 ^①	24(38.1)	8(12.7)	17(27.0)

注:与对照组比较,^①P<0.05

表2 2组患者血清指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Ca/(mmol/L)	P/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)
对照组	45	2.66±0.62	1.18±0.36	1.66±0.49	3.80±0.61	2.72±0.49
观察组	63	2.40±0.65	1.12±0.33	1.58±0.45	4.53±0.55 ^①	2.54±0.52

组别	HDL-C/(mmol/L)	HGB/(g/L)	ALP/(mmol/L)	ox-LDL/(mg/mL)	LP-PLA2/(ng/mL)
对照组	0.97±0.24	140.52±10.46	82.18±9.53	43.72±8.05	231.61±20.58
观察组	1.05±0.28	143.67±11.78	93.39±9.76 ^①	58.25±10.20 ^①	334.44±22.71 ^①

注:与对照组比较,^①P<0.05

表3 卒中严重程度与血清 ox-LDL、Lp-PLA2水平的关系($\bar{x}\pm s$)

亚组组别	例数	ox-LDL/(mg/mL)	Lp-PLA2/(ng/mL)
中度卒中亚组	21	42.45±7.28	218.56±16.75
中重度卒中亚组	34	50.76±7.71 ^①	296.37±16.88 ^①
重度卒中亚组	8	63.49±8.41 ^{①②}	325.81±17.60 ^{①②}

注：与中度卒中亚组比较，^① $P<0.05$ ；与中重度卒中亚组比较，^② $P<0.05$

率、病情严重程度及预后的关系研究[D]. 河北北方学院, 2020.

[3] 许慎, 卢春燕, 王覃, 等. 住院骨质疏松症患者共病分析研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23: 2621-2630.

[4] Kucharska-Newton AM, Monda KL, Campaell S, et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study[J]. Atherosclerosis, 2011, 216: 151-156.

[5] 余浩佳, 王赛男, 陈星弛, 等. HR-MRI 血管壁成像技术联合血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平对大脑中动脉粥样硬化性狭窄患者预后的评估价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29: 423-427.

[6] 张军, 卢祖能. 脑梗死患者血清 ox-LDL IL-18 Lp-PLA2 水平与颈动脉硬化斑块的相关性分析[J]. 河北医学, 2020, 26: 1-4.

[7] Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment[J]. Calcif Tissue Int, 2013, 93: 365-373.

[8] Koh JM, Lee YS, Kim YS, et al. Homocysteine enhances bone resorption by stimulation of osteoclast formation and activity through

increased intracellular ROS generation[J]. J Bone Miner Res, 2006, 21: 1003-1011.

[9] 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. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52: 710-715.

[10] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10: 413-426.

[11] 洪卫军, 黄琴. 急性脑梗死患者血清 ox-LDL、Lp-PLA₂ 水平变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2019, 16: 72-75.

[12] 席海洋, 王君豪, 张凯, 等. 球囊扩张椎体后凸成形术治疗老年骨质疏松性椎体压缩性骨折合并急性或亚急性脑梗死患者的效果[J]. 河南医学研究, 2019, 28: 3475-3478.

[13] Lentz SR, Erger RA, Dadyal S, et al. Folate dependence of hyperhomocysteinemia and Vascular dysfunction in cystathionine beta-synthase-deficient mice[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 279: H970-H975.

[14] 牛利红. 强化抗骨质疏松方案治疗老年急性脑梗死偏瘫伴骨质疏松症的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25: 1458-1462.

[15] Warrington S, Nagakawa S, Hounslow N. Comparison of the pharmacokinetics of pitavastatin by formulation and ethnic group: an open-label, single-dose, two-way crossover pharmacokinetic study in healthy Caucasian and Japanese men[J]. Clin Drug Investig, 2011, 31: 735-743.

[16] 李思. 腔隙性脑梗死患者同型半胱氨酸、尿酸水平与骨质疏松症的相关性研究[D]. 青海大学, 2020.

[17] Vacek TP, Kalani A, Voor MJ, et al. The role of homocysteine in bone remodeling[J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51: 579-590.

(上接第 592 页)

Microglia and Brain Myeloid Cells Revealed by Deep Single-Cell RNA Sequencing[J]. Neuron, 2019, 101: 207-223.

[6] Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. Neuron, 2017, 96: 17-42.

[7] Kanazawa M, Ninomiya I, Hatakeyama M, et al. Microglia and monocytes/macrophages polarization reveal novel therapeutic mechanism against stroke[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18: 2135.

[8] Rawlinson C, Jenkins S, Thei L, et al. Post-ischaemic immunological response in the brain: targeting microglia in ischaemic stroke therapy[J]. Brain Sci, 2020, 10: 159.

[9] Sandoval KE, Witt KA. Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke[J]. Neurobiol Dis, 2008, 32: 200-219.

[10] Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo[J]. Science, 2005, 308: 1314-1318.

[11] Koizumi T, Kerkhofs D, Mizuno T, et al. Vessel-associated immune cells in cerebrovascular diseases: from perivascular macrophages to vessel-associated microglia[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 1291.

[12] Császár E, Lénárt N, Cserép C, et al. Microglia modulate blood flow, neurovascular coupling, and hypoperfusion via purinergic actions[J]. J Exp Med, 2022, 219: e20211071.

[13] Spangenberg E, Severson PL, Hohsfield LA, et al. Sustained microglial depletion with CSF1R inhibitor impairs parenchymal plaque development in an Alzheimer's disease model[J]. Nat Commun, 2019, 10: 3758.

[14] Lou N, Takano T, Pei Y, et al. Purinergic receptor P2RY12-dependent microglial closure of the injured blood-brain barrier[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113: 1074-1079.

[15] Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, et al. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation[J]. Nat Commun, 2019, 10: 5816.

[16] Kerkhofs D, van Hagen BT, Milanova IV, et al. Pharmacological depletion of microglia and perivascular macrophages prevents vascular cognitive impairment in ang II-induced hypertension[J]. Theranostics, 2020, 10: 9512-9527.

[17] Bisht K, Okojie KA, Sharma K, et al. Capillary-associated microglia regulate vascular structure and function through PANX1-P2RY12 coupling in mice[J]. Nat Commun, 2021, 12: 5289.

[18] Zhao XL, Eyo UB, Murugan M, et al. Microglial interactions with the neurovascular system in physiology and pathology[J]. Dev Neurobiol, 2018, 78: 604-617.

[19] Plate KH, Beck H, Danner S, et al. Cell type specific upregulation of vascular endothelial growth factor in an MCA-occlusion model of cerebral infarct[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1999, 58: 654-666.

[20] Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain[J]. J Clin Invest, 2000, 106: 829-838.

[21] Zhao BQ, Wang S, Kim HY, et al. Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke[J]. Nat Med, 2006, 12: 441-445.

[22] Ma F, Martínez-San Segundo P, Barceló V, et al. Matrix metalloproteinase-13 participates in neuroprotection and neurorepair after cerebral ischemia in mice[J]. Neurobiol Dis, 2016, 91: 236-246.

[23] Giulian D, Woodward J, Young D G, et al. Interleukin-1 injected into mammalian brain stimulates astrogliosis and neovascularization[J]. J Neurosci, 1988, 8: 2485-2490.

[24] Kanazawa M, Ninomiya I, Hatakeyama M, et al. Microglia and monocytes/macrophages polarization reveal novel therapeutic mechanism against stroke[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18: 2135.

[25] Kanazawa M, Miura M, Toriyabe M, et al. Microglia preconditioned by oxygen-glucose deprivation promote functional recovery in ischemic rats[J]. Sci Rep, 2017, 7: 42582.

(本文编辑:唐颖馨)