

血清 LP(a)、ApoE 水平与 大动脉粥样硬化型脑梗死的关系

凌启节

(池州市人民医院 神经内科,安徽 池州 247000)

【摘要】目的: 通过对大动脉粥样硬化(LAA)型脑梗死患者急性期血清脂蛋白 a [LP(a)],载脂蛋白 E(ApoE)的测定,探讨两者与 LAA 型脑梗死的关系。方法: 采用免疫比浊法检测 67 例 LAA 型脑梗死患者和 67 例健康体检者 LP(a)、ApoE 水平,并进行统计学分析。结果: 病例组血清 LP(a)、ApoE 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$);血清 LP(a)水平与 LAA 型脑梗死患者神经功能障碍、脑梗死容积均呈正相关关系($r = 0.756; P < 0.001, r = 0.800; P < 0.001$),而血清 ApoE 水平与神经功能障碍、脑梗死容积均无相关关系($P > 0.05$);ROC 曲线示 LP(a)、ApoE 的曲线下面积分别为 0.968、0.802,最佳阈值分别为 101.350 mg/L、5.015 mg/dL 时,灵敏度分别为 0.940、0.657,特异度分别为 0.925、0.910。结论: 血清 LP(a)、ApoE 水平可作为 LAA 型脑梗死的风险评估及预测指标;血清 LP(a)水平的高低对于判断脑梗死容积的大小及神经功能障碍的严重程度具有一定的临床价值。

【关键词】大动脉粥样硬化型脑梗死;脂蛋白 a;载脂蛋白 E

【中图分类号】R 743.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2017.06.012

Relationship between serum levels of LP (a) and ApoE in patients with large-artery atherosclerotic cerebral infarction

LING Qijie

Department of Neurology, Chizhou People's Hospital, Chizhou 247000, China

【Abstract】Objective: To investigate the serum lipoprotein a [LP (a)] and apolipoprotein E (ApoE) and large-artery atherosclerosis (LAA) in patients at acute cerebral infarction by determining the levels of the two proteins. **Methods:** The immunoturbidimetry method was used to measure the serum level of LP (a) and ApoE in 67 patients of LAA-type cerebral infarction (case group) and another health subjects undergoing physical examination (control group). Then the data was statistically analyzed. **Results:** Patients in the case group had significantly higher serum levels of LP (a) and ApoE than those in the control group ($P < 0.001$). Serum LP (a) level was positively correlated with nerve dysfunction and cerebral infarction volume in patients with LAA-type cerebral infarction ($r = 0.756, P < 0.001; r = 0.800, P < 0.001$), whereas ApoE level had no significant association with nerve dysfunction and cerebral infarction volume ($P > 0.05$). ROC curve showed that the area under the curve of the LP (a) and ApoE was 0.968 and 0.802; the best threshold value 101.350 mg/L and 5.015 mg/dL sensitivity 0.940 and 0.657; specificity 0.925 and 0.910, respectively. **Conclusion:** Serum levels of LP (a) and ApoE can be used as indicators to evaluate the risks for LAA-type cerebral infarction, and serum LP (a) level may be clinical value in estimating the size of cerebral infarction and the severity of neurological dysfunction in such patients.

【Key words】 large artery atherosclerotic cerebral infarction; lipoprotein a; apolipoprotein E

众所周知,动脉粥样硬化(atherosclerotic, AS)是脑梗死的根本病因之一,而 AS 的主要危险因素包括了高脂血症^[1],即血浆中总胆固醇和(或)甘油三酯指标的异常升高。在血液循环中,血脂以脂蛋白形式转运,其中低密度脂蛋白(LDL)的异常升高是引起 AS 的主要因素。而脂蛋白 a [Lipoprotein a, LP (a)]是特殊的血浆脂蛋白之一,由载脂蛋白 B、载

脂蛋白 A 以二硫键共价结合的 LDL;载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE)是 LDL 受体的配体,并且 ApoE 的浓度与血浆甘油三酯含量呈正相关。尽管国内外相关研究证明血清 LP(a)、ApoE 均与 AS 和脑梗死有关,但二者在大动脉粥样硬化(large artery atherosclerosis, LAA)型脑梗死患者急性期的联合检测及其意义的相关研究较少,故本研究旨在探讨血

收稿日期: 2017-05-08

作者简介: 凌启节(1981-),男,主治医师,(电话)18956675358,(电子信箱)lingqijie1981@163.com。

清 LP(a)、ApoE 与 LAA 型脑梗死的关系及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 病例来源

1.1.1 病例组 本研究共收录 67 例急性 LAA 型脑梗死患者,均为发病 72 h 内入院,男 44 例,女 23 例。年龄 48 ~ 90 岁,平均(69.81 ± 9.73)岁,为我院神经内科 2016 年 1 ~ 12 月连续的住院病人。所有入组病例按照 TOAST 分型均符合 LAA 型脑梗死^[2]:要求有血管影像学证实颅内或颅外大动脉狭窄 > 50% 或闭塞并与脑梗死神经功能缺损相对应,而且动脉粥样硬化改变与血管病变均符合;或有间接证据证明颅外或颅内大动脉狭窄 > 50% 或闭塞,例如 CT 或 MRI 显示直径 > 1.5 cm 的位于脑干、小脑、大脑皮质、皮层下的梗死灶,主要为皮质损害体征的临床表现,如意识改变、失语、体象障碍等,或者有小脑、脑干损害的体征;同时要求至少有 1 个以上的动脉粥样硬化卒中的危险因素,如高血压、糖尿病、高血脂等,或者系统性动脉粥样硬化,如冠心病、斑块等证据。另外,还需除外心源性栓塞所致的脑梗死。病例组患者均做头颅核磁共振弥散加权成像(magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging, MRI-DWI)。

1.1.2 对照组 共 67 例,其中男 41 例,女 26 例,年龄 34 ~ 69 岁,平均(50.88 ± 8.45)岁,为我院同期体检者。

1.2 排除标准 不符合 LAA 型脑梗死急性期的患者;MRI-DWI 检查未发现高信号者或未行 DWI 检查者。

1.3 神经功能障碍评分方法 采用美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)于入院后对患者进行评定。

1.4 脑梗死容积计算方法 根据 MRI-DWI 计算脑梗死容积。具体方法^[3]:脑梗死病灶的单发容积等于 DWI 显示脑梗死最大层面的面积乘以层厚,最后乘以 2/3,如系多发病灶,则先计算脑梗死病灶的单发容积,最后相加再计算其总和。

1.5 血清 LP(a)、ApoE 水平检测 LAA 型脑梗死患者于入院时清晨、健康体检者于清晨收集空腹静脉血 2 mL 送检,均由我院检验科采用免疫比浊法完成对 LP(a)、ApoE 指标的检测。

1.6 统计学方法 正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布者以中位数表示。两组间比较采用两独立样本 *t* 检验。两者相关性分析

采用直线相关分析,不符合正态分布的计量资料通过变量变换使之正态化再分析两者相关性。计数资料以频数和百分率表示。通过 ROC 曲线分析相关指标的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 病例组 67 例患者均符合 LAA 型脑梗死急性期诊断标准。平均年龄(69.81 ± 9.73)岁,男 44 例(65.67%),女 23 例(34.33%)。既往有高血压病史 46 例(68.66%)、糖尿病病史 26 例(38.81%)、高脂血症病史 30 例(44.78%)、冠心病史 19 例(28.36%)、吸烟史 34 例(50.75%)、饮酒史 29 例(43.28%)。脑梗死容积最大值为 6.383 cm³,最小值为 0.609 cm³,中位数为 1.889 cm³。NIHSS 评分最大值为 10 分,最小值为 0 分,中位数为 3 分。LP(a)平均值为(264.66 ± 160.85)mg/L,最大值为 715.6 mg/L,最小值为 64.2mg/L。ApoE 平均值为(5.92 ± 2.26)mg/dL,最大值为 12.67 mg/dL,最小值为 1.35 mg/dL。

对照组平均年龄(50.88 ± 8.45)岁,男 41 例(61.19%),女 26 例(38.81%)。既往有高血压病史 13 例(19.40%)、糖尿病病史 6 例(8.96%)、高脂血症病史 11 例(16.42%)、冠心病史 3 例(4.48%)、吸烟史 25 例(37.31%)、饮酒史 20 例(29.85%)。

2.2 病例组与对照组血清 LP(a)、ApoE 水平比较结果 病例组血清 LP(a)、ApoE 水平高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.001)。详见表 1。

表 1 病例组与对照组血清 LP(a)、ApoE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	病例组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
LP(a)/(mg/L)	264.66 ± 160.85	62.34 ± 39.24	10.00	< 0.001
ApoE/(mg/dL)	5.92 ± 2.26	3.93 ± 0.93	6.67	< 0.001

2.3 病例组血清 LP(a)、ApoE 水平与神经功能障碍的相关性分析 血清 LP(a)水平与神经功能障碍呈正相关关系(*r* = 0.756, *P* < 0.001),而血清 ApoE 水平与神经功能障碍无相关关系(*r* = -0.116, *P* > 0.05)。

2.4 病例组血清 LP(a)、ApoE 水平与 LAA 型脑梗死容积的相关性分析 血清 LP(a)水平与 LAA 型脑梗死容积与呈正相关关系(*r* = 0.800, *P* < 0.001),而血清 ApoE 水平与 LAA 型脑梗死容积无相关关系(*r* = 0.053, *P* > 0.05)。

2.5 血清 LP(a)、ApoE 预测 LAA 型脑梗死的受试者工作特征(ROC)曲线结果 血清 LP(a)、ApoE 的曲线下面积分别为 0.968、0.802。LP(a)、ApoE 的最佳阈值分别为 101.350 mg/L、5.015 mg/dL 时,

其预测 LAA 型脑梗死的灵敏度分别为 0.940、0.657 特异度分别为 0.925、0.910。见图 1。

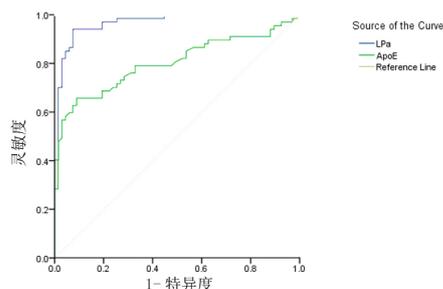


图 1 血清 LP(a)、ApoE 预测 LAA 型脑梗死的受试者 (ROC) 曲线

3 讨论

LP(a) 主要在肝脏合成,1987 年 Mclean 等^[4]发现 Lp(a) 与 AS 有关;同时发现其与人纤溶酶原(plasminogen,PLG)的结构非常类似。如果 PLG 受到抑制就会导致临床上广泛的血栓形成,如脑梗死等。Korneva 等^[5]研究发现在 40 岁以下急性心肌梗死或急性脑循环障碍患者中 LP(a) 是一个重要的心脑血管风险评估因素。Fukunaga 等^[6]研究发现 LP(a) 是慢性肾衰竭需要维持血液透析的患者中发生无症状脑梗死的危险因素。

ApoE 系具有基因多态性蛋白,主要存在于极低密度脂蛋白、乳糜微粒、低密度脂蛋白中,人类 ApoE 主要在肝脏、脑组织合成。研究发现^[7],血浆胆固醇水平的高低在很大程度上受 ApoE 决定,其与脑梗死的发生及发展关系密切。最近研究表明^[8],ApoEε4 与 miR-146a 关系密切,ApoEε4 可能通过减弱 miR-146a 的表达,提高动脉粥样硬化性脑梗死的易感性。另有研究表明^[9]载脂蛋白 E 基因多态性增加卒中后抑郁的风险,而 apoE rs429358-c 等位基因型可能影响脑卒中后神经功能的恢复。Ruscher 研究发现^[10],丰富的感觉-运动刺激能减少脑中风的炎症反应,降低 ApoE 水平,促进脑功能的恢复。

以上研究表明 LP(a)、ApoE 均与脑梗死密切相关,而目前按 TOAST 分型,临床最常见的是 LAA 型脑梗死。结合研究结果显示病例组血清 LP(a)、ApoE 水平高于对照组,故本研究表明血清 LP(a)、ApoE 可作为 LAA 型脑梗死的风险评估指标;通过两者对于预测 LAA 型脑梗死的 ROC 曲线分析发现,当 LP(a)、ApoE 分别为 101.350 mg/L、5.015 g/L 时,其预测 LAA 型脑梗死的灵敏度分别为 0.940、0.657 特异度分别为 0.925、0.910,提示 LP(a)、ApoE 可作为预测 LAA 型脑梗死的指标。

MRI-DWI 对于脑梗死超急性期、急性期病灶的诊断敏感,结合 ADC 值(表观弥散系数),能更准确

地判断脑梗死临床分期及病理生理改变^[11]。另外,钟士江等^[12]研究证实,DWI 显示的急性脑梗死的梗死容积可作为判断预后的指标。本研究结果显示血清 LP(a) 水平与 LAA 型脑梗死患者神经功能障碍、脑梗死容积均呈正相关关系。分析认为这与血清 LP(a) 与脑梗死的根本病因 AS 有关,严重的 AS 导致大容积的脑梗死灶,伴随出现严重的神经功能障碍。故本研究提示血清 LP(a) 水平的高低对于判断 LAA 型脑梗死容积的大小及神经功能障碍的严重程度具有一定的临床价值。虽然多项研究表明血清 ApoE 水平也与 AS 及脑梗死有关,但本研究结果显示其水平与 LAA 型脑梗死容积及神经功能障碍并无相关性,有待今后进一步探讨。

【参考文献】

- [1] 李玉林. 病理学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2013,129-130.
- [2] 贾建平,陈生第. 神经病学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2013:175-176.
- [3] 韦勇. 热带地区急性缺血性中风中医证型与 DWI 脑梗死容积关系研究[J]. 海南医学,2015,26(3):676-678.
- [4] MCLEAN JW, TOMLINSON JE, KUANG WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen [J]. Nature,1987,330(6144):132-137.
- [5] KORNEVA VA, KUZNETSOVA TY, NOVITSKAYA AS, et al. Contribution of lipoprotein(A) to cardiovascular risk in patients under 40 years of age after acute myocardial infarction or acute cerebral circulation disorder[J]. Klin Med (Mosk),2016,94(3):194-199.
- [6] FUKUNAGA N, ANAN F, KANEDA K, et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for silent cerebral infarction in hemodialysis patients [J]. Metabolism,2008,57(10):1323-1327.
- [7] 邓可,肖志杰,吴晓球,等.载脂蛋白 E 基因多态性与不同年龄段腔隙性梗死关系的研究[J]. 心脑血管病防治,2011,11(1):15-18.
- [8] ZHONG H, CAI Y, CHENG J, et al. Apolipoprotein E Epsilon 4 Enhances the Association between the rs2910164 Polymorphism of miR-146a and Risk of Atherosclerotic Cerebral Infarction [J]. J Atheroscler Thromb,2016,23(7):819-829.
- [9] LI XB, WANG J, XU AD, et al. Apolipoprotein E polymorphisms increase the risk of post-stroke depression [J]. Neural Regen Res,2016,11(11):1790-1796.
- [10] RUSCHER K, JOHANNESSEN E, BRUGIERE E, et al. Enriched environment reduces apolipoprotein E (ApoE) in reactive astrocytes and attenuates inflammation of the peri-infarct tissue after experimental stroke. [J] J Cereb Blood Flow Metab,2009,29(11):1796-1805.
- [11] 缪小丽,于向荣. 磁共振扩散加权成像在脑梗死诊断中的应用 [J]. 中国现代医生,2008,46(35):25-27.
- [12] 钟士江,李平,谢鹏,等. 急性脑梗死的梗死容积与预后的相关性研究 [J]. 武警医学院学报,2009,18(3):191-193.