

缺血性脑卒中患者血清内脂素和髓过氧化物酶水平与颈动脉粥样硬化关系的研究

文锐¹, 徐平², 胡兴国¹, 王明建¹, 洪云军², 雷鸣²

1. 湖南省桃源县人民医院, 湖南 桃源 415003; 2. 常德市第一人民医院

摘要: **目的** 探讨缺血性脑卒中患者血清内脂素(visfatin)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)水平与颈动脉粥样硬化斑块形成及稳定性之间的关系。**方法** 选取2015年3月-2016年6月常德桃源县人民医院神经内科收治入院的缺血性脑卒中患者139例作为研究对象,另选取本院体检正常者65例作为对照组,采用酶联免疫吸附法检测血清visfatin和MPO水平。收集各入选病例相关临床资料及颈动脉超声检查结果,并计算反映颈动脉斑块的Crouse积分。**结果** 缺血性脑卒中患者血清visfatin、MPO水平均明显高于对照组($P<0.01$),且不稳定斑块组血清visfatin、MPO水平以及Crouse积分明显高于稳定斑块组和无斑块组($P<0.01$);患者血清visfatin、MPO水平与颈动脉粥样硬化斑块Crouse积分呈正相关($r=0.796, P<0.01$; $r=0.723, P<0.01$);多因素分析结果显示,血清visfatin($OR=1.42, 95\%CI: 1.15\sim1.75, P=0.0011$)、MPO($OR=1.08, 95\%CI: 1.03\sim1.13, P=0.0015$)、脂蛋白(a)($OR=1.11, 95\%CI: 1.02\sim1.21, P=0.0156$)、低密度脂蛋白($OR=2.13, 95\%CI: 1.25\sim3.63, P=0.0054$)、高血压病($OR=1.98, 95\%CI: 1.13\sim3.45, P=0.0201$)、糖尿病($OR=1.23, 95\%CI: 1.02\sim1.48, P=0.0302$)和年龄($OR=1.95, 95\%CI: 1.11\sim3.43, P=0.0202$)是影响颈动脉粥样硬化患者斑块稳定性的独立危险因素。**结论** 缺血性脑卒中患者血清visfatin、MPO水平与其颈动脉内膜斑块形成及斑块稳定性密切相关,检测患者血清visfatin、MPO水平对缺血性脑卒中的预防、病情监测和治疗有重要临床意义。

关键词: 内脂素; 髓过氧化物酶; 缺血性脑卒中; 颈动脉粥样硬化; 斑块稳定性

中图分类号: R743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2018)01-0062-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.01.018

Relationship of serum visfatin and myeloperoxidase levels and carotid atherosclerosis in patients with ischemic stroke

WEN Kun*, XU Ping, HU Xing-guo, WANG Ming-jian, HONG Yun-jun, LEI Ming

* The People's Hospital of Taoyuan County, Taoyuan, Hunan 415003, China

Corresponding author: LEI ming, E-mail: 285928388@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the correlation between serum visfatin and myeloperoxidase levels and the formation and stability of carotid atherosclerosis plaques in patients with ischemic stroke. **Methods** One hundred and thirty-nine ischemic stroke patients hospitalized in Department of Neurology, the People's Hospital of Taoyuan County, Changde City from March 2015 to June 2016 were selected as the research objects; meanwhile, 65 individuals with healthy check-up results reported by the hospital served as the controls. Their serum levels of visfatin and myeloperoxidase were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. We collected their clinical data and results of carotid ultrasound scan, and then calculated Crouse integral of carotid plaques.

Results The serum levels of visfatin and myeloperoxidase were significantly higher in patients with ischemic stroke than in the controls ($P<0.01$); moreover, the serum visfatin and myeloperoxidase levels and Crouse integral were significantly higher in the plaque destabilization group than in the stable plaque group as well as the non-plaque group (all $P<0.01$). The serum levels of visfatin and myeloperoxidase in patients with ischemic stroke were positively correlated with the Crouse integral of carotid plaques ($r=0.796, P<0.01$; $r=0.723, P<0.01$). Multivariate linear regression analysis showed that the serum levels of visfatin($OR=1.42, 95\%CI: 1.15\sim1.75, P=0.0011$), MPO($OR=1.08, 95\%CI: 1.03\sim1.13, P=0.0015$), LP(a) ($OR=1.11, 95\%CI: 1.02\sim1.21, P=0.0156$), LDL-C($OR=2.13, 95\%CI: 1.25\sim3.63, P=0.0054$), hypertension($OR=1.98, 95\%CI: 1.13\sim3.45, P=0.0201$), diabetes($OR=1.23, 95\%CI: 1.02\sim1.48, P=0.0302$) and age($OR=1.95, 95\%CI: 1.11\sim3.43, P=0.0202$) were the independent risk factors affecting plaque stability of patients with ischemic stroke. **Conclusions** The serum levels of visfatin and myeloperoxidase

基金项目: 湖南省卫计委科技计划课题(C2014-54);常德市科技计划项目(2014SK04)

作者简介: 文锐(1974-),男,湖南常德人,副主任检验师,研究方向:临床检验诊断。

通信作者: 雷鸣, E-mail: 285928388@qq.com。

in patients with ischemic stroke are closely correlated with the formation and stability of carotid artery intimal plaque; and hence, it is of an important clinical significance to prevention, monitoring and treatment of ischemic stroke with detecting the serum levels of visfatin and myeloperoxidase.

Key words: visfatin; myeloperoxidase; ischemic stroke; carotid atherosclerosis; plaque stability

随着社会人口的老龄化和生活方式的急剧改变,缺血性脑卒中的发病率呈不断上升趋势,占脑卒中患者的 60%~70%^[1]。在缺血性脑卒中的发病原因中,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)占据主导地位。AS 是一种慢性炎症过程,各种炎症细胞及相应炎症介质参与了动脉粥样硬化斑块的形成和发展,且与斑块稳定程度、破裂风险相关。而颈动脉粥样硬化不稳定性斑块的破裂和脱落是引发缺血性脑卒中发生的重要机制。内脂素(visfatin)是新近发现的一种脂肪源性的肽类分子,具有类胰岛素样作用,能够与胰岛素受体相结合,其与 AS 的关系日益受到重视^[2]。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是由活化的中性粒细胞和某些组织的巨噬细胞分泌的一种血红蛋白酶^[3]。有证据表明,MPO 可能通过氧化修饰作用促进动脉粥样硬化的形成,参与了动脉粥样斑块的发展演变过程,引起动脉粥样斑块的不稳定或破溃^[4]。本研究旨在通过观察缺血性脑卒中患者血清 visfatin、MPO 水平的变化,探讨其与颈动脉粥样硬化斑块形成及稳定性之间的关系,为临床缺血性脑卒中的预防和治疗开辟新的途径。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 3 月-2016 年 6 月常德桃源县人民医院神经内科收治入院的脑卒中(缺血型)患者 139 例作为病例组,其中男 78 例,女 61 例,平均(65.59±12.3)岁。所有病例均符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 的诊断标准^[5],并经头颅 CT 和/或头颅 MRI 证实。排除标准:(1)有严重感染和癫痫者;(2)心源性栓塞和其它原因所致的脑栓塞;(3)有意识障碍;(4)严重的慢性疾病(如肝硬化、肿瘤)。所有入选患者均记录是否存在高血压病、高脂血症、糖尿病、吸烟、酗酒、肥胖等脑血管病的危险因素。另选择同期在本院体检的 65 例健康者作为对照组,平均(66.21±11.8)岁。该实验通过医院伦理委员会的批准,所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 颈动脉超声检查 采用高频超声检测所有研究对象双侧颈动脉。颈动脉粥样硬化诊断标准^[6]:1.0 mm<颈动脉内膜中层厚度(Intima-media Thickness, IMT)<1.2 mm 为颈动脉 IMT 增厚,≥1.2 mm 为斑块形

成,IMT 增厚和斑块形成诊断为颈动脉粥样硬化。根据显示斑块的形态和回声特点分为软斑、溃疡斑、扁平斑和硬斑四型,其中软斑和溃疡斑为不稳定斑块,扁平斑和硬斑为稳定斑块。对同时有稳定斑块和不稳定斑块的患者纳入不稳定斑块组。根据颈动脉彩超显示的斑块性质将患者分为三个试验组,即无斑块组共 37 例,稳定性斑块组共 69 例,不稳定斑块组共 33 例。

1.3 颈动脉粥样斑块积分采用改良 Crouse 积分法^[7]

从长轴、短轴各个切面进行扫查,寻找所有存在的颈动脉斑块,将颈动脉内中膜厚度(IMT)≥1.2 mm 定为斑块形成,独立测量每个斑块的最大厚度(mm),将双侧所有斑块最大厚度相加,得分再乘以不同斑块性质对应的权重系数(硬斑块:1 分,软斑块或溃疡斑块:2 分,混合型斑块:1.5 分)即为其斑块总积分。

1.4 检测方法 采用 ELISA 法测定血清 visfatin 和 MPO 水平,全部样品检测均同一批次完成,试剂盒分别由上海劲马生物科技有限公司和美国 Assay Designs 公司提供;酶标仪为美国 ELX800 型检测仪,操作流程严格按试剂盒说明书进行;血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、脂蛋白(a)(LP(a))水平采用罗氏 Modular DPP 全自动生化分析仪及 ROCHE 配套试剂进行检测。

1.5 统计学分析 利用 Epi Data 3.1 建立数据库,运用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行统计分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述;两组数据的组间比较采用 *t* 检验;多组数据的组间比较采用方差分析(总体方差齐,进一步通过 LSD-*t* 检验进行多重比较);计数资料采用频数和百分比进行统计描述,组间两两比较采用 χ^2 检验;血清 visfatin、MPO 水平与 Crouse 积分的相关性分析采用 Pearson 相关分析,血清 visfatin、MPO 水平与 Crouse 积分与斑块不稳定情况采用 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。通过 logistic 回归分析探讨颈动脉斑块稳定性的影响因素。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 对照组、病例组一般临床资料的比较 两组间年龄、性别构成、高血压、糖尿病、肥胖、吸烟、饮酒史的

分布情况见表 1。统计学分析显示,病例组与对照组相比,性别、年龄、吸烟史、饮酒史以及肥胖史差异均无统计学意义($P>0.05$);但两组间相比高血压史、糖尿病史差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 对照组、病例组一般临床资料的比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	男性例数 (构成比,%)	高血压病史例数 (构成比,%)	糖尿病史例数 (构成比,%)	肥胖史例数 (构成比,%)	吸烟史例数 (构成比,%)	饮酒史例数 (构成比,%)
对照组	65	66.21 \pm 11.8	37(56.92)	11(16.92)	9(13.85)	13(20.00)	20(30.77)	15(23.08)
病例组	139	65.59 \pm 12.3	78(56.11)	92(66.19)	43(30.93)	37(26.62)	48(34.53)	41(29.50)
χ^2 值		0.339	0.002	41.050	5.940	0.721	0.138	0.623
P 值		0.734	0.966	0.000	0.015	0.396	0.710	0.430

2.2 对照组与病例组血清 visfatin、MPO、TC、TG、LDL-C、HDL-C、LP(a) 水平比较 病例组与对照组相比较,病例组的血清 visfatin、MPO、LDL-C、LP(a) 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组间血清 TC、TG、HDL-C 水平差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表 2。

表 2 对照组、病例组血清 visfatin、MPO、TC、TG、LDL-C、HDL-C、LP(a) 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	visfatin ($\mu\text{g/L}$)	MPO ($\mu\text{g/L}$)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	LP(a) (mg/L)
对照组	65	7.59 \pm 2.16	145.52 \pm 56.98	4.73 \pm 1.31	1.76 \pm 0.68	1.26 \pm 0.35	3.28 \pm 0.79	172.63 \pm 161.59
病例组	139	11.65 \pm 2.43	248.67 \pm 47.49	5.07 \pm 1.35	1.85 \pm 0.59	1.23 \pm 0.29	3.55 \pm 0.83	352.15 \pm 284.33
t 值		-11.508	-13.543	-1.692	-0.966	0.643	-2.238	-5.725
P 值		0.000	0.000	0.092	0.335	0.521	0.027	0.000

2.3 缺血性脑卒中患者不同斑块类型分组血清 visfatin、MPO 水平以及 Crouse 积分的比较 LSD- t 检验结果显示,3 组间两两比较,血清 visfatin、MPO 水平差异有统计学意义($P<0.01$);不稳定斑块组的 Crouse 积分明显高于稳定斑块组,差异有统计学意义($P<0.01$),斑块不稳定情况与缺血性脑卒中患者血清 visfatin 水平($r=0.65$, $P=0.001$)、MPO 水平($r=0.62$, $P=0.001$)以及 Crouse 积分($r=0.81$, $P=0.000$)呈正相关,结果见表 3。

表 3 不同斑块类型分组血清 visfatin、MPO 水平以及 Crouse 积分的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	visfatin($\mu\text{g/L}$)	MPO($\mu\text{g/L}$)	Crouse 积分
无斑块组	37	8.05 \pm 2.38★	192.70 \pm 40.31★	0.00 \pm 0.00
稳定斑块组	69	11.76 \pm 2.41▲	257.35 \pm 37.28▲	12.07 \pm 6.12
不稳定斑块组	33	16.15 \pm 2.49▲★	280.52 \pm 43.66▲★	19.98 \pm 7.31★

注:▲与无斑块组比较, $P<0.01$;★与稳定斑块组比较, $P<0.01$ 。

2.4 颈动脉斑块稳定性影响因素的 logistic 回归分析 以年龄(以小于平均年龄 65 岁为参照)、性别、有无高血压病、有无糖尿病、有无吸烟史、有无肥胖以及血清 visfatin、MPO、TG、HDL-C、LDL-C、TC、LP(a) 水平作为自变量,以颈动脉斑块稳定与否作为因变量,进行 logistic 回归分析,采用 stepwise 法进行变量的筛选。分析结果显示:血清 visfatin、MPO、LP(a)、LDL-C、高血压病、糖尿病和年龄进入回归方程,它们即为排除其他混杂因素后影响颈动脉粥样硬化患者斑块稳定性的独立危险因素;在斑块性颈动脉粥样硬化患者中,血清

visfatin 每升高 1 $\mu\text{g/L}$,发生不稳定性斑块的可能性增加 42%,血清 MPO 每升高 1 $\mu\text{g/L}$,发生不稳定性斑块的可能性增加 8%,结果见表 4。

表 4 斑块性颈动脉粥样硬化患者斑块稳定性影响因素的 logistic 回归分析

变量	B	$S.E.$	Wald χ^2 值	P 值	OR(95%CI)
visfatin	0.3507	0.1638	10.62	0.0011	1.42(1.15~1.75)
MPO	0.0770	0.0242	39.78	0.0015	1.08(1.03~1.13)
LP(a)	0.1044	0.0431	8.47	0.0156	1.11(1.02~1.21)
LDL-C	0.7561	0.2719	17.17	0.0054	2.13(1.25~3.63)
高血压病	0.6853	0.2986	7.12	0.0201	1.98(1.13~3.45)
糖尿病	0.2070	0.0955	5.35	0.0302	1.23(1.02~1.48)
年龄(以小于 65 岁为参照)	0.6678	0.2875	7.08	0.0202	1.95(1.11~3.43)

2.5 缺血性脑卒中患者血清 visfatin、MPO 水平与 Crouse 积分的相关性分析 经非参数等级相关分析显示:visfatin 水平与 Crouse 积分的 Pearson 相关系数为 0.796($P<0.01$);MPO 水平与 Crouse 积分的 Pearson 相关系数为 0.723($P<0.01$),即缺血性脑卒中患者血清 visfatin、MPO 水平与颈动脉粥样斑块 Crouse 积分呈正相关。

3 讨论

visfatin 主要来源于内脏白色脂肪组织中的巨噬细胞,巨噬细胞可通过多种途径影响 AS 病变的进展。已有研究指出,visfatin 是 AS 的一个独立危险因素^[8-9],而 AS 是缺血性脑卒中的一个主要危险因素。AS 的发生是一个慢性炎症反应的过程,visfatin 作为巨噬细胞的炎性介质通过促进炎性细胞释放促炎因子和

抗炎因子,从而在整个炎症过程中发挥着动态调节作用。同时 visfatin 通过下调人巨噬细胞表达的 ATP 结合盒转运蛋白,减少细胞内游离胆固醇流出,从而使得胆固醇酯在细胞内聚集增加,有利于泡沫细胞的产生,最终参与粥样斑块的形成^[10-11]。另有研究发现,visfatin 可能通过上调清道夫受体和 B 类清道夫受体 CD36,诱导胆固醇在泡沫细胞积聚,促进血管局部炎症并参与了粥样斑块形成的起始、发展和稳定性丧失以及最终破裂的各个阶段,导致血栓形成和脑卒中的发生^[12-13]。本研究结果显示,缺血性脑卒中患者血清 visfatin 水平明显高于对照组($P<0.01$),且随着斑块不稳定性的增加,血清 visfatin 水平呈递增趋势;Spearman 相关分析结果表明,血清 visfatin 水平与颈动脉粥样斑块 Crouse 积分呈正相关。由此证实,血清 visfatin 水平与缺血性脑卒中发病存在联系,此外其水平与颈动脉粥样斑块稳定性也具有一定的相关性,并可作为预测颈动脉斑块稳定性的血清学标志物。

MPO 作为中性粒细胞激活的特异性标志物,其介导的反应产物具有强烈的促炎症作用,并在 AS 的发生及发展过程中发挥重要作用,且与动脉粥样硬化斑块的不稳定性有密切关系。近年来多个研究发现^[14-16],MPO 可通过产生自由基和多种反应性物质损伤血管内皮功能、加速脂质的过氧化反应、影响胆固醇摄取和排出促进胆固醇在血管壁沉积等途径促进 AS 的形成。同时 MPO 产生的 H₂O₂ 能够激活基质金属蛋白酶原,同时抑制基质金属蛋白酶组织抑制因子 1 的活性,引起基质金属蛋白酶浓度升高和活性增加,从而激活动脉壁基质裂解蛋白,使基质蛋白聚糖降解,导致纤维帽变薄,引起动脉粥样斑块的不稳定性,使斑块更易破溃以及血栓形成。本研究结果显示,缺血性脑卒中患者血清 MPO 水平明显高于对照组($P<0.01$),且随着斑块不稳定性的增加,血清 MPO 水平呈逐渐升高的趋势,进一步相关分析显示,缺血性脑卒中患者血清 MPO 水平与颈动脉粥样斑块 Crouse 积分呈正相关,提示 MPO 作为血管炎症的标志物,其水平与缺血性脑卒中的发病以及颈动脉斑块稳定性有着密切的关系,对 AS 患者而言,检测其 MPO 水平对预测缺血性脑卒中的发生有一定的临床价值。

本研究多因素分析结果显示,血清 visfatin、MPO、LP(a)、LDL-C、高血压病、糖尿病和年龄是排除其他混杂因素后影响颈动脉粥样硬化患者斑块稳定性的独立危险因素;在斑块性颈动脉粥样硬化患者中,血清 visfatin 每升高 1 $\mu\text{g/L}$,发生不稳定性斑块的可能性增

加 42%,血清 MPO 每升高 1 $\mu\text{g/L}$,发生不稳定性斑块的可能性增加 8%。

综上所述,本研究进一步证实 visfatin、MPO 在颈动脉粥样硬化的形成以及动脉粥样斑块的发展演变过程中起了较大作用,检测患者 visfatin、MPO 水平可及时了解颈动脉内膜斑块的形成及稳定情况,为临床缺血性脑卒中的预防和治疗开辟新的途径。

参考文献

- [1] 吴武鑫,徐海峰.2011-2013 年上海市奉贤区中青年脑卒中发病特点分析[J].实用预防医学,2015,22(11):1370-1371.
- [2] 彭红玉,郑绪伟,柳景华,等.血清内脂素水平与慢性稳定性冠心病的关系[J].中国动脉硬化杂志,2016,24(1):67-71.
- [3] 张艳,雷雨婷,周权,等.冠心病患者血清 MCP-1、MPO 水平变化及意义[J].山东医药,2015,55(1):73-75.
- [4] Eli Pawlus J, Rusak M, Chocieja-Stypulkowska J, et al. Parameters of platelets activation and myeloperoxidase concentration as markers of coronary disease[J]. Pol Merkuri Lekarski, 2010, 29(172):259-262.
- [5] 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 2010[J].中华神经科杂志,2010,43(1):2-3.
- [6] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus[J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 18(4):346-349.
- [7] 刘兰,黄岚.心血管危险因素对颈动脉粥样硬化的影响及超声评价的意义[J].心血管病学进展,2007,28(2):139-142.
- [8] Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, et al. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(2):115-130.
- [9] Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization[J]. Circulation, 2007, 115(8):972-980.
- [10] Kadoglou NP, Gkontopoulos A, Kapelouzou A, et al. Serum levels of vaspain and visfatin in patients with coronary artery disease-Kozani study[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(1-2):48-52.
- [11] Wang LS, Yan JJ, Tang NP, et al. A polymorphism in the visfatin gene promoter is related to decreased plasma levels of inflammatory markers in patients with coronary artery disease[J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(2):819-825.
- [12] 邓毅,雷鸣,吴雪峰,等.冠心病患者血清内脂素和氧化低密度脂蛋白水平与冠状动脉病变的关系[J].河北医药,2015,37(20):3112-3114.
- [13] Rho YH, Chung CP, Solus JF, et al. Adipocytokines, insulin resistance, and coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(5):1259.
- [14] Pawlus J, Holub M, Kozuch M, et al. Serum myeloperoxidase levels and platelet activation parameters as diagnostic and prognostic markers in the course of coronary disease[J]. Int J Lab Hematol, 2010, 32(3):320-328.
- [15] 汤峻,谢清华.PAPP-A 与 MPO 在急性冠脉综合征预后评估的临床价值[J].实用预防医学,2013,20(1):89-91.
- [16] Nakbi A, Koubaa N, Ben Hamda K, et al. Association between oxidative stress parameters and inflammation markers according to the gravity of the acute coronary syndrome[J]. Tunis Med, 2011, 89:621-626.

收稿日期:2016-12-07