

# 血清 Lp-PLA<sub>2</sub>、MMP-9、NSE 水平与急性脑梗死患者神经损伤程度的关系研究

赵鑫, 章晓富, 位慧芳

郑州大学附属郑州中心医院, 河南 郑州 450007

**摘要:** 目的 探讨血清脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平与急性脑梗死患者神经损伤程度的关系。方法 选择 2014 年 1 月-2016 年 12 月郑州大学附属郑州中心医院收治的急性脑梗死患者 100 例为观察组, 选择同期健康老年人 40 例为对照组, 采集两组患者血液检测血清 Lp-PLA<sub>2</sub>、MMP-9、NSE 的浓度, 采用美国国立卫生研究院中风量表 (NIHSS) 评估患者神经功能缺损, 分析观察组与对照组以及不同程度神经功能损伤患者 Lp-PLA<sub>2</sub>、MMP-9、NSE 的浓度变化。结果 根据 NIHSS 评分, 100 例急性脑梗死患者中神经功能轻度损伤 26 例, 中度损伤 49 例, 重度损伤 25 例。观察组患者血清 Lp-PLA<sub>2</sub>、MMP-9、NSE 分别为 (527.71 ± 243.57) ng/ml、(44.96 ± 7.58) ng/ml、(73.45 ± 35.71) μg/L 均显著高于对照组的 (93.60 ± 38.65) ng/ml、(30.60 ± 5.03) ng/ml、(12.11 ± 2.35) μg/L, 差异均有统计学意义 ( $t=11.192, 10.831, 11.036$ , 均  $P<0.05$ )。轻度、中度、重度神经损伤患者 Lp-PLA<sub>2</sub>、MMP-9、NSE 浓度逐渐升高, 且组间差异均有统计学意义 ( $F=248.689, 50.143, 52.328$ , 均  $P<0.05$ )。结论 急性脑梗死患者血清 Lp-PLA<sub>2</sub>、MMP-9 和 NSE 均显著增高, 临床上或可用于评估患者神经功能损伤程度。

**关键词:** 脑梗死; 脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub>; 基质金属蛋白酶; 神经元特异性烯醇化酶; 神经功能损伤

**中图分类号:** R743.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2018)04-0480-03 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.04.026

脑梗死是指各种原因引起的脑组织血液供应障碍, 导致脑组织缺血缺氧坏死, 造成神经功能障碍<sup>[1]</sup>, 临床上也称作“脑卒中”。流行病学研究显示我国每年约有 700 万脑血管病患者, 其中约有 70% 为脑卒中患者, 并且以每年 200 万病例的速度增长<sup>[2]</sup>。动脉粥样硬化引起的脑血管狭窄和血栓形成是脑梗死的主要发病原因, 尤以颈内动脉和椎基底动脉系统的狭窄和血栓危害最大<sup>[3]</sup>。近年来, 人民生活水平提升, 高脂饮食和运动减少等不良生活习惯导致动脉粥样硬化症患者越来越多, 脑梗死患者也随之增加。脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> (lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>, Lp-PLA<sub>2</sub>) 是一种重要的炎症介质, 最近的研究发现其在动脉粥样硬化中发挥促进作用<sup>[4]</sup>, 而受到广泛关注; 基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 是一种具有分解细胞外基质的酶, 能够加速粥样斑块的分解, 是调节粥样斑块的稳定性的重要因子<sup>[5]</sup>; 神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE) 是近年来研究发现的新型脑损伤生化标志物<sup>[6]</sup>, 对于脑损伤的程度和预后具有十分重要的意义。本研究观察上述三项指标在急性脑梗死患者体内的变化情况, 分析其与神经损伤程度的关系, 现报道如下。

**基金项目:** 河南省医学科技攻关项目 (201503213)

**作者简介:** 赵鑫 (1972-), 女, 本科学历, 主治医师, 研究方向: 脑血管病。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选择 2014 年 1 月-2016 年 12 月郑州大学附属郑州中心医院收治的急性脑梗死患者 100 例为观察组, 其中男 56 例, 女 44 例, 年龄 35~80 岁, 平均 (59.5 ± 10.9) 岁。纳入标准: ①诊断符合第四届全国脑血管病学术会议修订的缺血性卒中诊断标准<sup>[7]</sup>, 且经过头颅 CT 或 MRI 确证; ②既往无卒中史, 发病 24 h 内入院。排除标准: ①脑出血, 近期有外伤、手术史或出血倾向; ②椎基底动脉、心源性栓塞或大动脉炎所致脑梗死; ③肝肾功能不全, 既往心血管疾病; ④近 1 个月内有严重感染; ⑤血液系统、免疫系统疾病患者。选择同期该院体检中心健康老年人 40 例为对照组, 其中男 22 例, 女 18 例, 平均年龄 (61.2 ± 8.4) 岁, 排除既往卒中史、冠心病史, 头颅 CT 或 MRI 证实无脑梗死。两组患者年龄、性别等一般资料差异无统计学意义, 有可比性。本研究经过医院伦理审查委员会审核通过, 所有研究对象均自愿加入, 且签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 血液标本采集** 观察组患者入院后 2 h 内抽取静脉血 4 ml, 室温静置 30 min, 3 000 rpm 离心 10 min, 小心吸取上层血清, 分装至 EP 管中编号, 保存于 -80 ℃ 冰箱中。对照组患者于纳入研究次日清晨采集空腹静脉血 4 ml, 处理同观察组。

1.2.2 检测方法 Lp-PLA2 和 MMP-9 均采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 进行检测,试剂盒购自美国 R&D 公司,操作严格按照说明书进行。NSE 采用电化学发光法 (Electrical Chemiluminescence Immunoassay, ECLI) 进行检测,试剂盒购自罗氏诊断试剂公司,使用罗氏 Cobase 601 全自动电化学发光免疫分析仪进行检测,操作严格按照说明书进行。

1.2.3 神经功能损伤评价 采用美国国立卫生研究院中风量表<sup>[6]</sup> (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 进行神经功能缺损评估,该量表评估内容包括意识、视觉功能、运动功能、感觉、语言等 11 个条目,总分 42 分。评分<4 分为轻度神经功能损伤,评分 4~15 分为中度神经功能损伤,评分>15 分为重度神经功能损伤。

1.3 统计学方法 所有资料采用 SPSS 17.0 进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示,观察组与对照组间 Lp-PLA2、MMP-9、NSE 的浓度比较采用 *t* 检验,不同神经功能损伤程度患者 Lp-PLA2、MMP-9、NSE 比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 急性脑梗死患者神经功能损伤评价 根据 NIHSS 评分,100 例急性脑梗死患者中神经功能轻度损伤 26 例,中度损伤 49 例,重度损伤 25 例。

2.2 两组患者血清 Lp-PLA2、MMP-9、NSE 比较 观察组患者血清 Lp-PLA2、MMP-9、NSE 浓度均显著高于对照组,差异有统计学意义 (均 *P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组患者血清 Lp-PLA2、MMP-9、NSE 比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	Lp-PLA2 (ng/ml)	MMP-9 (ng/ml)	NSE (μg/L)
对照组	40	93.60±38.65	30.60±5.03	12.11±2.35
观察组	100	527.71±243.57	44.96±7.58	73.45±35.71
<i>t</i> 值		11.192	11.036	10.831
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.3 不同神经功能损伤程度患者 Lp-PLA2、MMP-9、NSE 比较 根据 NIHSS 评分将患者依据神经功能损伤程度进行分组,结果显示轻度、中度、重度神经损伤患者 Lp-PLA2、NSE、MMP-9 浓度逐渐升高,且组间差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05)。见表 2。

表 2 不同神经功能损伤程度患者 Lp-PLA2、MMP-9、NSE 比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	Lp-PLA2 (ng/ml)	MMP-9 (ng/ml)	NSE (μg/L)
轻度组	26	264.21±40.94	38.10±4.67	46.72±16.38
中度组	49	514.88±88.25 <sup>a</sup>	44.11±6.26 <sup>a</sup>	72.01±25.35 <sup>a</sup>
重度组	25	826.90±124.89 <sup>ab</sup>	53.76±5.26 <sup>ab</sup>	104.08±7.90 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		248.689	50.143	52.328
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:与轻度组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与中度组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05。

3 讨 论

心脑血管疾病是我国致死率、致残率最高的疾病,随着人民生活水平和医疗水平提升,社会老龄化加剧,脑血管病发病率逐年增加,流行病学调查显示,我国脑血管病死亡率居各种疾病之首<sup>[8]</sup>。急性脑梗死发病急骤,通常是供应脑部血液的动脉急性供血不足,造成局部脑组织坏死,其中动脉粥样硬化是导致脑梗死的主要原因,约占全部脑梗死的 60%~80%<sup>[9]</sup>。动脉粥样硬化主要累及大、中型动脉,导致血管壁增厚、失去弹性,导致血压升高,心脏负荷增加,其导致心脑血管疾病的主要病理基础是粥样斑块形成,以动脉分叉处最常见,粥样斑块形成后造成动脉狭窄,斑块体积不断增大可能阻塞血管,一些不稳定斑块在形成过程中破裂形成栓子可能阻塞远端血管,最终导致急性血管闭塞,局部组织供血不足,当阻塞血管为脑部动脉时,即表现为急性脑梗死<sup>[10-11]</sup>。

目前研究公认,炎症反应在动脉粥样硬化过程中发挥重要作用,其参与了动脉粥样硬化斑块的形成、发展和破裂的全部过程。Lp-PLA2 是近几年发现的炎症标记物,国外已有一些研究认为它是急性脑梗死的独立危险因素<sup>[12]</sup>。Lp-PLA2 具有水解磷脂甘油 Sn-2 位点上的酰基的作用,血液中超过 80% 的 Lp-PLA2 通过载脂蛋白 B 与低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 结合<sup>[13]</sup>,而 LDL 沉积于动脉壁上导致粥样斑块形成的起始环节,Lp-PLA2 水解 LDL 后生成溶血磷脂酰胆碱和氧化性游离脂肪酸,刺激巨噬细胞和 T 淋巴细胞,诱导内皮细胞凋亡,并分泌趋化因子使更多巨噬细胞聚集,吞噬 LDL 形成泡沫细胞,同时分泌更多 Lp-PLA2,形成恶性循环,加速动脉粥样斑块形成<sup>[14]</sup>。粥样斑块还能释放某些细胞因子和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs),MMPs 是一类依赖钙、锌离子的蛋白酶,目前已知的 MMPs 家族成员超过 20 个,根据其底物特异性分为四大类,胶原酶、

间质溶素、明胶酶和膜型金属蛋白酶, MMP-9 属于明胶酶,能够降解明胶、弹性蛋白和蛋白多糖<sup>[15]</sup>。血管壁的主要成分是细胞外基质,生理状态下其合成和分解处于动态平衡之中,主要由内皮细胞和平滑肌细胞合成和分泌<sup>[16]</sup>,在粥样斑块形成过程中,大量聚集的巨噬细胞、T 细胞和泡沫细胞均能分泌 MMPs,导致细胞外基质的分解与合成平衡被打破,斑块形成初期,分解作用增强,血管内皮破损炎症细胞聚集,给粥样斑块的形成创造有利条件,而当粥样斑块体积不断增大时, MMPs 的增加使斑块表层的纤维帽分解变薄,当血流突然变化或遭受外力作用时斑块极易破裂,引发突然栓塞<sup>[17]</sup>。大量研究表明 MMP-9 在粥样斑块中的表达增强,尤其是斑块的纤维帽和肩部<sup>[18]</sup>。本研究对急性脑梗死患者发病后血液中的 Lp-PLA2 和 MMP-9 进行分析,结果均显著高于对照组,且 Lp-PLA2、MMP-9 随着神经损伤程度加深浓度增加。表明 Lp-PLA2、MMP-9 对于评价和预测患者神经功能损伤程度也具有良好的参考价值。

NSE 是烯醇化酶的同工酶,能够催化  $\alpha$  磷酸甘油与磷酸烯醇式丙酮酸相互转化,在脑组织中 NSE 占可溶性蛋白的 1.5%~3%,在全部烯醇化酶中占 40%~65%<sup>[19]</sup>。NSE 最初发现时作为肿瘤标志物用于检测小细胞肺癌,随着研究深入,发现其具有神经元特异性,正常情况下在血液和脑脊液中含量极低,当神经元受损时被释放入血液和脑脊液中,且可在短期内被检测到,因而被用于评价颅脑损伤型疾病中神经功能损伤程度<sup>[20]</sup>。本研究发现在急性脑梗死患者血清中 NSE 浓度显著高于对照组,且神经功能损伤程度越高,患者血清 NSE 浓度也越高,表明 NSE 可用于急性脑梗死患者病情和预后的评价。

综上所述,急性脑梗死患者血清 Lp-PLA2、MMP-9 和 NSE 均显著增高,临床上或可用于评估患者神经功能损伤程度。

#### 参考文献

- [1] 刘洛同,周杰,明扬,等. 中青年脑梗死与老年脑梗死病因及危险因素的差异[J]. 中国老年学杂志,2014,34(7):1748-1749.
- [2] 李婧,马晓萍,欧文静,等. 脑梗死住院患者血压变异与出院预后关系分析[J]. 中华流行病学杂志,2014,35(1):77-80.
- [3] 樊蕴辉,李立群,郭霞,等. 老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍与血清低氧诱导因子-1 的关系[J]. 实用预防医学,2017,24(5):540-543.
- [4] 刘春燕. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 及 C 反应蛋白与颈动脉粥样

- 硬化斑块易损性的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(4):350-352.
- [5] 岳蕴华,白旭东,张小宁,等. 血清基质金属蛋白酶 9 水平及其基因 C1562T 多态性与椎基底动脉梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 临床神经病学杂志,2014,27(2):97-100.
- [6] 王静,田西菊,张东素. 急性脑梗死患者血清 NSE 及 GST 检测的临床意义[J]. 实用预防医学,2013,20(8):1000-1001.
- [7] 胡勇. MRI 与 CT 在老年多发性脑梗死诊断中的临床价值[J]. 河北医学,2016,22(3):477-479.
- [8] 宋佳成,余静,鲁珊珊,等. CT 血管成像评估中重度颈动脉狭窄患者斑块厚度及性质与急性脑血管事件的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(12):1242-1245.
- [9] 刘政,贾纪荣,任海艳,等. 脑梗死患者氧化低密度脂蛋白的相关危险因素分析[J]. 临床神经病学杂志,2015,28(1):28-30.
- [10] Zhang S, Zhu W, Zhang Y, et al. Diffusional kurtosis imaging in evaluating the secondary change of corticospinal tract after unilateral cerebral infarction[J]. Am J Transl Res, 2017,9(3):1426-1434.
- [11] 周润泽,潘旭东,王琨,等. 大动脉粥样硬化型脑梗死患者微栓子信号与卒中复发的相关性观察[J]. 中华神经科杂志,2014,47(7):469-473.
- [12] Wei L, Ke Z, Zhao Y, et al. The elevated lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> activity is associated with the occurrence and recurrence of acute cerebral infarction[J]. Neuroreport, 2017,28(6):325-330.
- [13] Delgado P, Chacón P, Penalba A, et al. Temporal profile and prognostic value of Lp-PLA2 mass and activity in the acute stroke setting[J]. Atherosclerosis, 2012,220(2):532-536.
- [14] 杨宏生,许锡荣,沈琪,等. 血浆 Lp-PLA2 水平与动脉粥样硬化脑梗死患者危险因素的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(1):10-12.
- [15] 刘娜,徐树军,王淑荣,等. MMP-9、GFAP 和 FN 浓度与脑梗死后出血转化的预测作用[J]. 中国现代医学杂志,2014,24(1):41-45.
- [16] 王荔,石娜,张小菊,等. 阿托伐他汀对脑梗死患者 hs-CRP、MMP-9 水平的影响[J]. 卒中与神经疾病,2014,21(1):23-25,封 4.
- [17] Wang SJ, Qu ZS, Zhang QD, et al. The serum levels of MMP-9, MMP-2 and vWF in patients with low doses of urokinase peritoneal dialysis decreased uremia complicated with cerebral infarction[J]. Int J Clin Exp Med, 2015,8(8):13017-13027.
- [18] 段新辉,王蓉,徐超,等. 脑梗死患者内脂素和基质金属蛋白酶-9 与颈动脉粥样硬化斑块易损性的关系[J]. 现代生物医学进展,2014,14(3):500-502.
- [19] Zhang H, Kang T, Li L, et al. Electroacupuncture reduces hemiplegia following acute middle cerebral artery infarction with alteration of serum NSE, S-100B and endothelin[J]. Curr Neurovasc Res, 2013,10(3):216-221.
- [20] 杨舒畅,徐国栋. 急性脑梗死患者血 Hcy、hsCRP、vWF、NSE 水平分析[J]. 心血管康复医学杂志,2016,25(6):623-625.

收稿日期:2017-07-16