

血清内皮细胞特异性分子 1、视黄醇结合蛋白 4 及脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平变化对脑梗死患者疗效有影响

刘建新 薛海龙

中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院, 陕西宝鸡 721000

摘要 目的:探究血清内皮细胞特异性分子 1(ESM-1)、视黄醇结合蛋白 4(RBP-4)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性、神经功能缺损的相关性,并分析各指标对疗效的预测价值。方法:收集脑梗死患者 127 例,入院时采用酶联免疫吸附试验测定血清 ESM-1、Lp-PLA2 水平,采用免疫增强比浊法检测血清 RBP-4 水平,入院后均给予重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗,根据溶栓后第 7 天美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分分为早期有效组、无效组与恶化组,分析各血清指标与斑块稳定性、NIHSS 评分、脑梗死面积的相关性,并采用多元线性回归方程分析各指标对疗效的预测价值。结果:早期恶化组血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平高于早期无效组和有效组,且早期无效组高于早期有效组(P 均 <0.05);不稳定斑块患者血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平高于稳定斑块患者和无斑块患者,且稳定斑块患者高于无斑块患者(P 均 <0.05);神经功能重度缺损患者血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平高于神经功能中度和轻度缺损患者,且中度患者高于轻度缺损患者(P 均 <0.05);大面积脑梗死患者血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平高于中面积和小面积脑梗死患者,且中面积高于小面积脑梗死患者(P 均 <0.05);血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平与斑块稳定性呈负相关,与 NIHSS 评分、脑梗死面积呈正相关(P 均 <0.05);血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平与疗效显著相关(P 均 <0.05)。结论:血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平可能成为评估脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性、神经功能缺损情况及疗效的生物学标志物。

关键词 脑梗死; 颈动脉粥样硬化斑块; 神经功能缺损; 内皮细胞特异性分子 1; 视黄醇结合蛋白 4; 脂蛋白相关磷脂酶 A2

中图分类号 R743.33

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240114

Correlation between serum ESM-1, RBP-4, Lp-PLA2 levels and curative effect in cerebral infarction LIU Jian-xin, XUE Hai-long. The 987th Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Sanxi Baoji 721000, China

Corresponding author: Liu Jianxin, E-mail: zn929098@21cn.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between serum endothelial cell specific molecule 1 (ESM-1), retinol binding proteins 4 (RBP-4), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and carotid atherosclerotic plaque stability and neurological deficit (National Institute of Health stroke scale, NIHSS) score in patients with cerebral infarction, and the effect of each index on the efficacy. Methods: A total of 127 patients with cerebral infarction in our hospital were collected, and they were all given intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA). According to the NIHSS score on the 7th day after thrombolysis, they were divided into the early effective group, early ineffective group and early deterioration group. The correlation between each serum index and plaque stability, NIHSS score, and cerebral infarction size was examined, and the influence of each index on the curative effect and the predictive value of the curative effect were analyzed. Results: The levels of serum ESM-1, RBP-4 and Lp-PLA2 in the early deterioration group were higher than those in the early ineffective group and the early effective group, and those in the early ineffective group was higher than in the early effective group ($P < 0.05$). The levels of RBP-4 and Lp-PLA2 were higher in the patients with unstable plaques than those of patients with stable plaques and patients without plaques, and those in the patients with stable plaques were higher than those without plaques ($P < 0.05$). The level of Lp-PLA2 was higher in the patients with severe neurological deficit than that in the patients with moderate neurological deficit and mild neurological deficit, and that in the

patients with moderate neurological deficit were higher than in the patients mild neurological deficit ($P < 0.05$). Serum ESM-1, RBP-4 and Lp-PLA2 were higher in patients with large-sized cerebral infarction than those of patients with medium-sized cerebral infarction and patients with small-sized cerebral infarction, and those in the patients with medium-sized cerebral infarction were higher than those with small-sized cerebral infarction ($P < 0.05$). Serum ESM-1, RBP-4 and Lp-PLA2 levels were negatively correlated with plaque stability, and positively correlated with NIHSS score and cerebral infarction area ($P < 0.05$). Serum ESM-1, RBP-4 and Lp-PLA2 levels were significantly correlated with curative effect ($P < 0.05$). Conclusion: Serum ESM-1, RBP-4 and Lp-PLA2 levels may be biomarkers for evaluating carotid atherosclerotic plaque stability, NIHSS score and cerebral infarct size in patients with cerebral infarction.

Key words Cerebral infarction; Carotid atherosclerotic plaque; Neurological deficit; Endothelial specific molecule 1; Retinol binding proteins 4; Lipoprotein-associated phospholipase A2

脑梗死为危害人类生命健康的重大疾病,研究显示,颈动脉粥样硬化斑块稳定性是引发缺血性脑血管事件的主要因素之一。积极评估患者硬化斑块稳定性及神经功能缺损情况,对指导临床制定干预措施具有重要意义^[1,2]。内皮细胞特异性分子(endothelial specific molecule, ESM)-1 是内皮功能紊乱相关标志物,与动脉粥样硬化的发生发展密切相关^[3]。视黄醇结合蛋白(retinol binding proteins, RBP)-4 是一种主要由脂肪组织产生的细胞因子,其水平变化与脑梗死患者梗死体积呈正相关^[4]。脂蛋白相关磷脂酶(lipoprotein-associated phospholipase, Lp-PL) A2 被证实直接参与动脉粥样硬化早期炎症反应过程,与动脉粥样硬化斑块形成和稳定性密切相关^[5,6]。本研究探究血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性、神经功能缺损评分的相关性,并分析各指标对疗效的预测价值。

资料与方法

1. 一般资料:选取中国人民解放军联勤保障部队第九八七医院 2017 年 6 月-2020 年 10 月脑梗死患者 127 例,纳入标准:①符合脑梗死诊断标准^[7];②首次患病;③无明显占位效应、对周围脑组织结构无明显影响;④既往无老年痴呆、颅脑创伤病史;⑤发病至治疗间隔时间≤4.5 h;⑥对本研究药物无禁忌。排除标准:①凝血功能障碍或有出血倾向者;②恶性肿瘤患者;③合并严重心血管疾病、肝肾功能

障碍者;④伴有动脉炎者;⑤合并其他可能影响本研究指标水平的疾病者。本研究经医院伦理委员会批准(批号:伦审 17-021),患者及家属知情并签署同意书。

2. 检测指标:入院时(治疗前)采集患者外周静脉血 5 mL,离心处理后取血清,采用酶联免疫吸附试验测定血清 ESM-1、Lp-PLA2 水平,试剂盒购自美国 Bio-RAD 公司。采用免疫增强比浊法检测血清 RBP-4 水平,试剂购自南京诺尔曼生物技术有限公司。

3. 治疗:患者入院后均常规行阿司匹林抗血小板凝聚、补充电解质、补液等常规对症治疗,发病 4.5 h 内均给予重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA,德国勃林格殷格翰药业有限公司,注册证号 S20110051)静脉溶栓。总剂量 0.9 mg/kg,最大剂量≤90 mg,其中 10% 静脉推注,于 1 min 内完成,剩余部分与 100 mL 生理盐水混合,于 60 min 内完成静脉滴注。溶栓后第 7 天采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)^[8]评估患者神经功能缺损程度,根据 NIHSS 评分进行分组,其中 92 例 NIHSS 评分减少≥4 分或神经功能缺损症状完全消失,纳入早期有效组,15 例 NIHSS 评分增加≥4 分,纳入早期恶化组,余 20 例纳入早期无效组。3 组一般资料比较,差异无统计学意义(P 均>0.05),见表 1。

4. 观察指标:①3 组血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平。②比较不同病情(斑块稳定性^[9]、神经功能缺损程度、脑梗死面积^[10])患者血清 ESM-1、

表 1 3 组一般资料比较

组别	例	男性	年龄	体重指数	脑梗死部位[例(%)]				吸烟	饮酒
		[例(%)]	(岁)	(kg/m ²)	基底节区	脑叶	脑干	小脑	[例(%)]	[例(%)]
早期有效组	92	52(58)	45~73	19.2~27.6	37(40.22)	27(29.35)	18(19.57)	10(10.87)	42(45.65)	35(38.04)
早期无效组	20	11(55)	45~76	19.5~28.1	8(40.00)	7(35.00)	3(15.00)	2(10.00)	10(50.00)	8(40.00)
早期恶化组	15	9(60)	47~75	19.9~28.6	6(40.00)	5(33.33)	3(20.00)	1(6.67)	8(53.33)	7(46.64)
χ^2/t 值		0.091	0.825	0.441		0.625			0.378	0.406
P 值		0.955	0.441	0.644		0.996			0.828	0.816

RBP-4、Lp-PLA2 水平,分析各血清指标与斑块稳定性、NIHSS 评分、脑梗死面积的相关性,并分析各指标对疗效的预测价值。

5. 统计学分析:采用 SPSS 22.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两组间比较采用 SNK-q 检验,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关系数模型,通过多元线性回归分析血清指标对疗效的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 3 组血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平:早期恶化组血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平高于早期无效组和早期有效组,且早期无效组高于早期有效组(P 均 < 0.05),见表 2。

表 2 3 组血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	ESM-1 (ng/mL)	RBP-4 (mg/L)	Lp-PLA2 (mg/L)
早期有效组	92	1.14 ± 0.13 [#]	26.81 ± 3.15 [#]	152.31 ± 50.18 [#]
早期无效组	20	1.31 ± 0.18 [*]	33.39 ± 3.84 [*]	224.44 ± 71.20 [*]
早期恶化组	15	1.52 ± 0.24 ^{*#}	37.68 ± 5.39 ^{*#}	316.91 ± 103.82 ^{*#}
F 值		43.819	76.227	50.757
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与早期有效组比较,^{*} $P < 0.05$;与早期无效组比较,[#] $P < 0.05$

2. 不同病情患者血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平:不稳定斑块患者血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平高于稳定斑块患者和无斑块患者,且稳定斑块患者高于无斑块患者;神经功能重度缺损患者血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平高于神经功能中度和轻度缺损患者,且中度高于神经功能轻度缺损患者;大面积脑梗死患者血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平高于中面积和小面积脑梗死患者,且中面积高于小面积脑梗死患者(P 均 < 0.05),见表 3。

3. 血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平与斑块稳定性、NIHSS 评分、脑梗死面积的相关性:相关性分析显示,血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 与斑块稳定性间呈负相关(r 值分别为 -0.638 、 -0.711 、 -0.743),与 NIHSS 评分(r 值分别为 0.702 、 0.645 、 0.739)、脑梗死面积间(r 值分别为 0.715 、 0.669 、 0.723)呈正相关(P 均 < 0.01)。

4. 血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平对疗效的影响:多元线性回归分析显示,将斑块稳定性、脑梗死面积、NIHSS 评分等其他因素控制后,血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平仍与疗效显著相关(P 均 < 0.05),见表 4。

讨 论

rt-PA 静脉溶栓是国内外相关指南^[11,12]推荐治

表 3 不同病情患者血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	ESM-1 (ng/mL)	RBP-4 (mg/L)	Lp-PLA2 (mg/L)
斑块稳定性				
无斑块	64	1.14 ± 0.07 ^b	25.77 ± 3.36 ^b	122.41 ± 48.76 ^b
稳定斑块	29	1.22 ± 0.10 ^a	30.23 ± 4.02 ^a	197.20 ± 55.09 ^a
不稳定斑块	34	1.33 ± 0.12 ^{ab}	34.52 ± 4.78 ^{ab}	285.34 ± 81.42 ^{ab}
F 值		46.971	56.428	81.600
P 值		<0.001	<0.001	<0.001
神经功能缺损程度				
轻度	70	1.13 ± 0.11 ^d	26.13 ± 3.47 ^d	104.53 ± 42.35 ^d
中度	35	1.25 ± 0.14 ^c	30.04 ± 4.28 ^c	236.12 ± 61.27 ^c
重度	22	1.40 ± 0.17 ^{cd}	37.25 ± 6.06 ^{cd}	348.80 ± 113.45 ^{cd}
F 值		37.179	58.787	134.828
P 值		<0.001	<0.001	<0.001
脑梗死面积				
小	60	1.06 ± 0.10 ^f	24.28 ± 5.23 ^f	116.38 ± 40.93 ^f
中	36	1.27 ± 0.14 ^e	30.36 ± 5.84 ^e	208.57 ± 51.18 ^e
大	31	1.43 ± 0.18 ^{ef}	37.09 ± 7.04 ^{ef}	282.70 ± 87.12 ^{ef}
F 值		82.189	49.521	88.649
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与无斑块患者比较,^a $P < 0.05$;与稳定斑块患者比较,^b $P < 0.05$;与轻度患者比较,^c $P < 0.05$;与中度患者比较,^d $P < 0.05$;与小面积比较,^e $P < 0.05$;与中面积比较,^f $P < 0.05$

表 4 血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平对疗效的影响

自变量	偏回归系数	标准误差	偏回归系数(标准化)	t 值	P 值
常量	2.057				
ESM-1	0.741	0.053	0.756	13.981	<0.001
RBP-4	0.692	0.062	0.703	11.161	<0.001
Lp-PLA2	0.784	0.073	0.797	10.740	<0.001

疗脑梗死的有效方法,本研究发现,rt-PA 静脉溶栓早期有效组、早期无效组、早期恶化组治疗前的血清 ESM-1 水平存在明显差异,血清 ESM-1 水平越高,患者静脉溶栓疗效越差,提示 ESM-1 水平可能与脑梗死病情进展有关。ESM-1 被证实是一种强大的炎性因子,其合成和分泌受肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1b 的正向调节,其水平过度升高可促进血管细胞粘附因子 1 及细胞间粘附分子 1 等合成、分泌,参与机体内炎症反应的发生发展,同时能刺激血管平滑肌细胞增殖和迁移,促进动脉粥样硬化斑块形成^[13]。本研究中,脑梗死患者治疗前血清 RBP-4 水平越高,溶栓效果越差。RBP-4 是一种具有转运维生素功能的蛋白质,在人体血液、脑脊液及体液中广泛存在。Rist 等^[14]认为,RBP-4 水平越高,老年女性的脑血管疾病发生率越高。侯丹等^[4]报道,急性缺血性卒中患者入院时血清 RBP-4 水平明显升高,RBP-4 能有效预测患者短期病情严重程度。结合本研究,笔者推测 RBP-4 在脑梗死病情进展中发挥正向调节作用,其机制可能在于 RBP-4 水平升高可促进动脉粥样硬化斑块形成,从而增加脑血管阻力,促进脑梗死发生发展。此外,Lp-PLA2 被证实在动脉粥样硬化形成和发展中起着重要作用,同样参与脑梗死的患病机制^[15]。本研究发现,脑梗死患者治疗过程中血清 Lp-PLA2 水平变化的趋势与血清 ESM-1、RBP-4 相同,其水平升高可能促进脑梗死病情进展。Lp-PLA2 是新型炎性标志物,与脂质相互作用,促进粘附分子和细胞因子产生,加重炎症反应,同时能促进巨噬细胞吞噬抗氧化低密度脂蛋白抗体,该过程可产生泡沫细胞,而泡沫细胞聚集于动脉内膜,是粥样硬化斑块形成的主要机制^[16],因此,Lp-PLA2 水平升高可促进脑梗死发生。本研究发现血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 与斑块稳定性呈负相关,与 NIHSS 评分、脑梗死面积呈正相关,多元回归分析显示血清 ESM-1、RBP-4、Lp-PLA2 水平与脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓的疗效显著相关,证实上述指标在脑梗死疾病进展过程中发挥正向调节作用,可在一定程度上反映患者斑块稳定性、神经功能缺损程度及脑梗死面积情况,有助于临床评估患者病情。

参 考 文 献

1 Wang L,Wang J,Shen Y,et al. Relationship between internal carotid artery angle and plaque morphology in patients with acute anterior circulation infarction[J]. Chin J Stroke,2019,14(7):671-676.

2 白一蕾,付志新. APACHE II评分对静脉溶栓治疗的重症脑梗死患者病情评估的价值[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(2):135-137.

3 K p A,Toprak C,Bayam E,et al. Serum endocan levels predict drug-eluting stent restenosis in patients with stable angina pectoris[J]. Acta Cardiol Sin,2020,36(2):111-117.

4 侯丹,余丹,杨国帅. 视黄醇结合蛋白 4 与急性缺血性脑卒中患者脑梗死体积的关系及对病情严重程度的预测价值[J]. 实用医学杂志,2019,35(24):3818-3822.

5 中国,王丹丹,赵性泉. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平对颈动脉粥样硬化斑块及其稳定性预测价值的研究[J]. 中国卒中杂志,2019,14(9):882-888.

6 Guibbal F,Meneyrol V,Ait-Arsa I,et al. Synthesis and automated labeling of [18F] darapladib, a Lp-PLA2 ligand, as potential PET imaging tool of atherosclerosis[J]. ACS Med Chem Lett,2019,10(5):743-748.

7 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.

8 Eskioglu E,Huchmandzadeh Millotte M,Amiguet M,et al. National institutes of health stroke scale zero strokes [J]. Stroke,2018,49(12):3057-3059.

9 张海燕,庄雷,高峰,等. 血清视黄醇结合蛋白与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中华保健医学杂志,2020,22(2):197-199.

10 郭连峰,牟娜,刘兆玮,等. 老年急性脑梗死患者血清 CRP、VEGF 及 YKL-40 水平动态变化及相关性[J]. 中国老年学杂志,2020,40(1):14-19.

11 Toyoda K,Koga M,Iguchi Y,et al. Guidelines for intravenous thrombolysis (Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator), the Third Edition, March 2019: A guideline from the Japan stroke society[J]. Neurol Med Chir (Tokyo),2019,59(12):449-491.

12 Dong Q,Dong Y,Liu L,et al. The Chinese Stroke Association scientific statement: intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke [J]. Stroke Vasc Neurol,2017,2(3):147-159.

13 Sun H,Zhang H,Li K,et al. ESM-1 promotes adhesion between monocytes and endothelial cells under intermittent hypoxia[J]. J Cell Physiol,2019,234(2):1512-1521.

14 Rist PM,Jiménez MC,Twoogor SS,et al. Plasma retinol-binding protein 4 levels and the risk of ischemic stroke among women [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2018,27(1):68-75.

15 王成云,夏磊,朱晓峰,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和血清铁蛋白与急性动脉粥样硬化性脑梗死的相关性[J]. 中国老年学杂志,2020,40(23):4935-4938.

16 Huang L,Yao S. Carotid artery color Doppler ultrasonography and plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 and cystatin C in arteriosclerotic cerebral infarction[J]. J Int Med Res,2019,47(9):4389-4396.