

• 研究报告 •

血浆溶血磷脂酸水平与缺血性脑卒中预后关系的研究

楼小亮 廖细平 李晓萍 徐江霞 范华 龚淑琪 谭建萍 刘海江 徐剑君

【关键词】溶血磷脂酸；脑梗死，急性；短暂性脑缺血发作；预后；美国国立卫生院卒中量表评分；Barthel 指数

近年来，缺血性脑卒中的发病率呈不断上升趋势，一旦脑细胞发生不可逆损害，将遗留严重的神经功能障碍，因此，对其早期诊断和治疗尤为重要。目前，溶血磷脂酸(LPA)在心脑血管病中的临床应用价值引起人们的高度兴趣，主要表现为以下两个方面：一个是诊断学方面，由于 LPA 产生释放特点，它可作为一个分子标记物，标示血小板等细胞的活化，预警血栓形成的危险性；另一个是治疗和预防方面，LPA 具有致动脉硬化和血栓形成的作用，可利用其受体拮抗剂进行相应的干预。本试验中进一步探讨血浆 LPA 水平与缺血性脑卒中预后的关系，为判断急性脑梗死(ACI)预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例及分组：选择 2006 年 7 月—2007 年 11 月本院门诊及住院的缺血性脑卒中患者。发病均在 24 h 之内，且为首次发病，诊断均符合 1995 年全国第四届脑血管病会议修订的标准，并经头颅 CT 或磁共振成像(MRI)检查证实。除外严重心、肺、肝、肾功能障碍，以及炎症、肿瘤性疾病、心肌梗死和脑梗死病史，发病前 1 周内未使用任何抗血小板活性药物。短暂性脑缺血发作(TIA)组 40 例中男 26 例，女 14 例；年龄 40~79 岁，平均(61.75±7.62)岁；ACI 组 50 例男 30 例，女 20 例；年龄 42~83 岁，平均(67.45±9.78)岁。选择同期 62 例本院健康体检者作为对照组，男 32 例，女 30 例；年龄 45~75 岁，平均(60.36±8.24)岁；无高血压、高血脂、糖尿病、心脑血管病和肝、肾、肿瘤等疾病。3 组间年龄和性别比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)，有可比性。

基金项目：江西省医药卫生科技计划项目(20052026)

作者单位：330003 江西南昌，南昌大学第四附属医院神经内科

作者简介：楼小亮(1963-)，男(汉族)，江苏省人，教授，主任医师。

表 1 ACI 和 TIA 患者血浆 LPA 水平及 NIHSS 评分比较

组别	发病时间	例数	LPA ($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)	NIHSS 评分 ($\bar{x}\pm s, \text{分}$)	直线相关分析		回归方程
					r 值	P 值	
ACI 组	24 h 内	50	5.10±1.44 ^a	12.50±5.68	0.706	<0.001	NIHSS=-0.84+2.78×LPA
	3 d	50	4.62±1.44 ^a	12.70±5.57	0.433	0.002	NIHSS=3.40+1.67×LPA
	7 d	50	3.08±0.67 ^{ab}	11.30±5.63	0.330	0.016	NIHSS=0.53+2.83×LPA
	14 d	50	2.50±0.52 ^b	9.58±5.49	0.217	0.131	
	21 d	50	2.26±0.34 ^b	7.62±5.49	0.061	0.673	
TIA 组		40	5.04±1.33 ^a				
对照组		62	2.32±0.64				

注：与对照组比较，^a P <0.01；与 TIA 组比较，^b P <0.01；空白代表无此项

1.2 研究方法：分别采集 ACI 组患者于发病 24 h 内及 3、7、14 和 21 d 的空腹静脉血 4 ml；TIA 组和对照组在接诊时采血 1 次，4 ml，检测下列指标。

1.2.1 LPA 浓度测定：血标本置于抗凝试管中，离心，取血浆 1 ml，参照试剂盒说明书操作，提取磷脂成分，经过滤、浓缩、分离、显色、90℃水浴、室温下放置，用分光光度计测定吸光度值，使用专用公式计算 LPA 值。

1.2.2 ACI 组患者神经功能缺损程度评价：按照美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评定，于 ACI 患者抽血相应时间进行，评分越高，表示神经功能缺损程度越严重。

1.2.3 日常生活活动能力(ADL)量表(Barthel 指数, BI)评定：于 ACI 患者发病 90 d 随访进行 BI 评定，评分越高，独立性越好，表示预后越好。

1.2.4 脑梗死体积计算：按照 Pulicino 等介绍的公式[脑梗死体积(cm^3)=长×宽×CT 或 MRI 扫描阳性层数× $\pi/6$]计算，其中脑梗死灶>10 cm^3 为大梗死灶，4~10 cm^3 为中梗死灶，<4 cm^3 为小梗死灶。

1.3 统计学处理：使用 SPSS 11.5 统计软件，计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用独立样本 t 检验和方差分析(F 检验)，相关性评价用直线相关与回归分析， P <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血浆 LPA 水平比较(表 1)：

ACI 和 TIA 患者血浆 LPA 水平于发病 24 h 内最高，随发病时间延长呈下降趋势，以 7 d 下降最为明显(P 均<0.01)，14 d 恢复至正常水平。

2.2 不同体积梗死灶 ACI 患者血浆 LPA 水平比较(表 2)：LPA 水平随梗死灶体积减小而呈下降趋势，不同梗死灶组间比较差异均有统计学意义(P <0.05 或 P <0.01)。

表 2 不同梗死灶 ACI 患者血浆 LPA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	LPA($\mu\text{mol/L}$)
大梗死灶组	17	6.21±1.25
中梗死灶组	17	5.01±1.26 ^a
小梗死灶组	16	4.01±0.87 ^{ab}
F 值		15.21
P 值		<0.01

注：与大梗死灶组比较，^a P <0.01；与中梗死灶组比较，^b P <0.05

2.3 不同时间 ACI 患者血浆 LPA 水平与 NIHSS、BI 的相关性分析(表 1)：ACI 患者发病 24 h 内及 3 d 和 7 d 血浆 LPA 水平与相应 NIHSS 评分呈显著正相关(P <0.05 或 P <0.01)；发病 14 d 和 21 d 血浆 LPA 水平与相应 NIHSS 评分无相关性。发病 90 d BI 评分 57.4±22.0，血浆 LPA 水平与 BI 评分呈显著负相关(r = -0.607, P <0.001)，回归方程为：BI=104.62-9.266×LPA；发病 3、7、14 和 21 d 血浆 LPA 水平与 BI 均无相关性。

3 讨论

LPA 为正常细胞膜成分和脂质代谢中间产物,通过与其特异性 G 蛋白耦联受体(GPCRs)结合激活下游各转导途径,在体内组织细胞中产生广泛的生物学作用,如血小板聚集、血管平滑肌收缩和增殖、神经细胞生长锥萎缩和轴突回缩、成纤维细胞黏着斑和应力纤维形成等。目前备受国内外关注的是 LPA 导致动脉粥样硬化(AS)和血栓形成的病理学作用,其在缺血性心脑血管病变中有很大的诊断和治疗价值。LPA 是血清正常组成成分之一,以血清白蛋白结合形式存在,血液中的 LPA 主要来自活化的血小板^[1],经过凝血过程,血清中 LPA 浓度可达 2~20 $\mu\text{mol/L}$,而正常人血浆中 LPA 水平很低,甚至检测不到。血小板合成和释放 LPA 受脂质磷酸盐磷酸酯(LPPs)调节,其中 LPP1 强烈表达在血小板膜上,是 LPA 特异性脱磷酸酶,可水解 LPA 为单酰甘油,负性调节血小板生成 LPA 和 LPA 信号功能。LPA 通过与血小板膜上特异性 GPCRs 结合,可进一步激活血小板,形成恶性循环,促进血栓形成。Haserück 等^[2]发现二磷酸腺苷(ADP)受体(P2Y1 和 P2Y12)拮抗剂能完全抑制 LPA 诱导的血小板聚集,可能为治疗 LPA 引起的动脉血栓形成提供新的方法。

AS 是一个炎症过程^[3],LPA 通过刺激内皮细胞收缩、黏附分子表达、增加内皮通透性和单核细胞对内皮组织的黏附性、诱导血管平滑肌迁移增殖及导致血管形态改变,在 AS 起始和进展过程中发挥重要的病理作用。Siess 等^[4]发现,在外科手术切除的颈动脉、股动脉和主动脉粥样斑块内膜处,大量积聚了具有激活血小板的 LPA,在 AS 斑块内,高浓度的 LPA 具有激活基质金属蛋白酶(MMPs)的作用,可分解基质,促进斑块破裂,导致栓塞和血栓形成。由此可知,一旦体内 AS 斑块破裂,位于斑块脂质中心的 LPA 分子与循环血中血小板相遇,引起血小板形态改变和聚集,同时破裂的斑块本身就可作为栓子,导致动脉内栓塞或血栓形成,临床表现为各种急性缺血综合征,如不稳定型心绞痛、心肌梗死、TIA、脑梗死^[5]。

本研究结果显示,ACI 患者血浆 LPA 水平在发病 24 h 内最高,且随发病时间延长呈下降趋势,14 d 才恢复至正

常水平。关于脑梗死患者血浆 LPA 达到正常水平的时间,文献报道各有不同。血浆 LPA 水平高低和持续时间长短主要与梗死灶大小、是否为进展性卒中相关,大梗死灶患者的 LPA 水平较高,小梗死灶高,且下降缓慢;进展性卒中的 LPA 水平高于稳定性卒中,且持续时间相对较长。Iguchi 等^[6]用经颅多普勒超声(TCD)监测 ACI 患者的微栓子发现,24 h 内微栓子阳性率高达 49%,48 h 时阳性率仍达 29%。循环系统中微栓子处于一种“形成—溶解—形成”的动态平衡状态,期间活化的血小板可产生大量 LPA,可以认为,脑梗死发生的短期几日内仍有大量微血栓形成与溶解,可能是 LPA 持续在较高水平的原因之一;血小板生成释放的 LPA 与血浆白蛋白结合,阻止了对它的降解,是 LPA 持续在较高水平的另一个原因。总之,LPA 标志血小板活化和凝血过程的开始,可作为缺血性脑卒中的预警因子,与梗死体积和病情严重程度密切相关。

姚存嫻等^[7]研究了血浆 LPA 水平在缺血性脑卒中发生过程中处于动态变化的过程,为治疗和判断疗效提供了理论依据。阿司匹林抑制血小板活化,可有效降低血浆 LPA 水平,且患者停药阿司匹林一段时间后 LPA 水平可再次升高^[8],提示阿司匹林只在短期内抑制血小板活化,而不能从根本上消除血液系统中存在的激活血小板的因素,如 AS 破溃斑块等。氯吡格雷是一种新型的噻吩吡啶类药物,通过抑制 ADP 与 ADP 受体的结合,选择性抑制 ADP 诱导的血小板聚集,从而抑制 ADP 依赖性糖蛋白 IIb/IIIa 受体复合物的激活,氯吡格雷较阿司匹林可更好地降低 LPA 水平,减少 TIA 的临床发作次数。

本研究中还发现血浆 LPA 水平和 ACI 患者预后,尤其是 24 h 内血浆 LPA 水平与患者临床神经功能缺损程度和 90 d 预后密切相关。其原因一方面是 LPA 越高代表脑梗死体积越大,相对而言,脑梗死体积越大,神经功能缺损程度越重,预后就越差^[9]。另一方面是 LPA 对神经血管的损伤作用可引起血栓加重;增加脑血管内皮细胞释放内皮素-1,导致缺血性脑血管病的进一步发展;引起脑内皮细胞紧密连接通透性增加,破坏血脑屏障;诱导内皮细胞死亡,减少神经微血管单元;引起海马细胞、PC12 细

胞凋亡及神经元死亡,形成胶质疤痕,阻止损伤后神经元再生^[10]。

综上所述,LPA 作为活化血小板在凝血和血栓形成的产物,为早期缺血性脑卒中诊断提供实验依据,使临床医生应用抗血小板治疗、判断疗效和预后有了客观依据。

参考文献

- [1] Aoki J. Mechanisms of lysophosphatidic acid production [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2004, 15(5): 477-489.
- [2] Haserück N, Erl W, Pandey D, et al. The plaque lipid lysophosphatidic acid stimulates platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation in whole blood; involvement of P2Y1 and P2Y12 receptors [J]. *Blood*, 2004, 103(7): 2585-2592.
- [3] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [4] Siess W, Zangl KJ, Essler M, et al. Lysophosphatidic acid mediates the rapid activation of platelets and endothelial cells by mildly oxidized low density lipoprotein and accumulates in human atherosclerotic lesions [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(12): 6931-6936.
- [5] Siess W, Tigyi G. Thrombogenic and atherogenic activities of lysophosphatidic acid [J]. *J Cell Biochem*, 2004, 92(6): 1086-1094.
- [6] Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, et al. Microembolic signals at 48 hours after stroke onset contribute to new ischemia within a week [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79 (3): 253-259.
- [7] 姚存嫻,孟晓落,江波,等. 通心络对未发生急性卒中缺血性脑血管病患者的治疗作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13(3): 182-184.
- [8] 李振光,伍期专,于占彩,等. 阿司匹林对缺血性脑血管病患者血浆溶血磷脂酸含量的影响 [J]. *国外医学脑血管疾病分册*, 2005, 13(2): 102-105.
- [9] 苏成林. 血浆溶血磷脂酸在进展性脑梗死诊断中的应用研究 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2006, 6(2): 110-112.
- [10] Ye X, Fukushima N, Kingsbury MA, et al. Lysophosphatidic acid in neural signaling [J]. *Neuroreport*, 2002, 13 (17): 2169-2175.

(收稿日期: 2008-07-17)

修回日期: 2008-10-22)

(本文编辑: 李银平)