

Lp-PLA2对颅内、外动脉粥样硬化性狭窄的预测价值

林洁 王爱华

250012 济南, 山东大学齐鲁医学院; 250013 济南, 山东第一医科大学第一附属医院
山东省千佛山医院神经病学 山东省神经免疫研究所 山东风湿免疫病转化医学重点实验室
通信作者: 王爱华, Email: wangah_0052@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.08.003

【摘要】目的 研究脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)对急性脑梗死患者合并颅内、外动脉粥样硬化性狭窄的预测价值。**方法** 回顾性收集2019年5月至2022年4月就诊于山东省千佛山医院神经内科的1 045例急性脑梗死患者的临床资料,根据患者的性别及血管狭窄部位分为男性无血管狭窄组($n=282$)、男性颅内动脉狭窄组($n=265$)、男性颅外动脉狭窄组($n=105$)、女性无血管狭窄组($n=173$)、女性颅内动脉狭窄组($n=156$)、女性颅外动脉狭窄组($n=64$)。采用多因素Logistic回归分析Lp-PLA2与颅内、外血管狭窄的相关性。**结果** 不同年龄、性别、卒中史、冠心病史、同型半胱氨酸水平患者的Lp-PLA2水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。3组男性患者的不同Lp-PLA2水平的患者占比比较,差异有统计学意义($\chi^2=65.276, P < 0.01$)。3组女性患者的Lp-PLA2水平患者占比比较,差异无统计学意义($\chi^2=7.061, P > 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,Lp-PLA2水平为520.3~606.5 IU/L($OR=1.842, 95\%CI=1.060 \sim 3.199, P=0.030$)、 > 606.5 IU/L($OR=3.966, 95\%CI=2.174 \sim 7.235, P < 0.001$)是男性急性脑梗死患者合并颅内动脉狭窄的危险因素;在女性患者中,未发现Lp-PLA2水平与颅内、外动脉狭窄风险相关($P > 0.05$)。**结论** 男性急性脑梗死合并颅内动脉狭窄患者的Lp-PLA2水平升高,Lp-PLA2可能作为男性急性脑梗死患者颅内动脉狭窄的一项预测指标。

【关键词】 动脉粥样硬化; 急性脑梗死; 脂蛋白相关磷脂酶A2; 危险因素

基金项目: 山东省重点研发计划(2019GSF108033)

Predictive value of Lp-PLA2 for intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis Lin Jie, Wang Aihua

Qilu Medical College, Shandong University, Jinan 250012, China; Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University & Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Shandong Institute of Neuroimmunology, Shandong Key Laboratory of Rheumatic Disease and Translational Medicine, Jinan 250013, China

Corresponding author: Wang Aihua, Email: wangah_0052@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the predictive value of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in acute cerebral infarction patients with atherosclerotic stenosis of intracranial and extracranial arteries. **Methods** Retrospectively, a total of 1 045 patients with acute cerebral infarction who visited the Department of Neurology in Shandong Provincial Qianfoshan Hospital from May 2019 to April 2022 were selected. According to gender and location of stenosis of patients with cerebral infarction, they were divided into male non-cerebral atherosclerotic stenosis group ($n=282$), male intracranial atherosclerotic stenosis group ($n=265$), male extracranial atherosclerotic stenosis group ($n=105$), female non-cerebral atherosclerotic stenosis group ($n=173$), female intracranial atherosclerotic stenosis group ($n=156$), female extracranial atherosclerotic stenosis group ($n=64$). The correlation between Lp-PLA2 and symptomatic intracranial and extracranial stenosis was analyzed by multifactor Logistic regression. **Results** The comparison of Lp-PLA2 levels in patients with different age, gender, stroke history, coronary heart disease history, and homocysteine levels was statistically significant ($P < 0.05$). The comparison of the number of patient cases with different Lp-PLA2 levels among male patients in the 3 groups showed a statistically significant difference ($\chi^2=65.276, P < 0.01$). However, there

was no significant differences in the comparison of the number of patient cases with different Lp-PLA2 levels among the three groups in female patients ($\chi^2=7.061, P>0.05$). Multifactor Logistic regression analysis showed that Lp-PLA2 levels of 520.3 to 606.5 IU/L ($OR=1.842, 95\%CI=1.060$ to $3.199, P=0.030$) and >606.5 IU/L ($OR=3.966, 95\%CI=2.174$ to $7.235, P<0.001$) were risky factors for the combination of intracranial atherosclerotic stenosis in male patients with acute cerebral infarction, whereas no association was found between Lp-PLA2 and the risk of intracranial or extracranial atherosclerotic stenosis in female patients ($P>0.05$). **Conclusions** Lp-PLA2 levels are significantly increased in male patients with acute cerebral infarction combined with intracranial atherosclerotic stenosis, and Lp-PLA2 may be used as a predictor of intracranial atherosclerotic stenosis in male patients.

【Key words】 Atherosclerosis; Acute cerebral infarction; Lipoprotein-associated phospholipase A2; Risk factor

Fund program: Key Research and Development Plan of Shandong Province (2019GSF108033)

由于人口数量增加和老龄化日益严重,卒中给患者、家庭以及社会带来巨大的经济与健康负担^[1]。颅内动脉粥样硬化是卒中的重要危险因素,亚洲国家颅内动脉粥样硬化性狭窄的患病率达9%~65%^[2]。炎症在血管疾病的发病机制中发挥重要作用,脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)通过调节血液中的脂质代谢介导血管炎症,参与动脉粥样硬化的发生、发展^[3]。Lp-PLA2与卒中严重程度相关,血清Lp-PLA2水平高的急性脑卒中患者的短期预后较差^[4]。此外,男性急性脑卒中患者的Lp-PLA2活性高于女性,因此为不同性别患者建立不同的Lp-PLA2水平参考区间更为科学客观^[5]。目前,分析Lp-PLA2与颅内外动脉粥样硬化关系的研究较少。因此,本研究分析急性脑梗死患者Lp-PLA2水平的性别差异,分别对不同性别患者的Lp-PLA2水平与颅内外动脉粥样硬化的相关性进行探讨。

一、对象与方法

1. 研究对象: 回顾性分析2019年5月至2022年4月于山东省千佛山医院神经内科接受治疗的1 045例急性脑梗死患者的临床资料。纳入标准:(1)发病 <7 d;(2)既往史、实验室检查指标、影像学检查等临床资料完整;(3)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中急性脑梗死诊断^[6],并在住院期间行全脑数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)或CT血管造影术(CT Angiography, CTA)或颅脑磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)检查,证实存在颅内外动脉粥样硬化性狭窄;(4)入院前1个月未服用降脂药物。排除标准:(1)心源性卒中,凝血障碍性疾病,血液成分改变,以及各种原因引起的血管炎、血管畸形及原因不明等引起的卒中;(2)接受过脑动脉狭窄支架置入手术。入院后根据患者性别及血

管狭窄部位分为无狭窄(NCAS)组、颅内血管狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)组、颅外血管狭窄(extracranial artery stenosis, ECAS)组,其中男性无NCAS组282例,男性ICAS组265例,男性ECAS组105例,女性NCAS组173例,女性ICAS组156例,女性ECAS组64例。本研究已获得山东省千佛山医院医学伦理委员会审核批准[审批号:【2023】伦审字(S143)号]。

2. 研究方法: 每例患者的临床信息通过入院病历获取。(1)收集一般资料。包括性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史、卒中史、冠心病史。(2)收集实验室检查指标。所有研究对象于入院24 h内抽取清晨空腹静脉血3.5~5 ml,检测甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸、Lp-PLA2。(3)评估颅内外血管狭窄程度。采用DSA、CTA或MRA评估患者的颅内外血管狭窄程度。颅内血管包括大脑前、中、后动脉,基底动脉,椎动脉和颈内动脉颅内部分;颅外血管包括椎动脉和颈内动脉的颅外段。按照北美症状性颈动脉狭窄试验法(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy, NASCET)计算狭窄率($\%=(1-\text{狭窄段最窄处的直径}/\text{同处正常的直径})\times 100\%$ ^[7]。颅内外血管狭窄定义为颅内或颅外大血管狭窄 $\geq 50\%$ 。如同时存在颅内及颅外血管狭窄则按血管狭窄程度较重者归类。

3. 统计学方法: 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。计量资料采用Shapiro-Wilk正态性检验,若服从正态分布采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;若为非正态分布采用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料用频数、百分数($\%$)表示,组间比较采用 3×4 列表进行 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析Lp-PLA2与颅内外血管狭

窄程度的相关性。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 不同特征的急性脑梗死患者的Lp-PLA2水平比较: 不同年龄、性别、卒中史、冠心病史、同型半胱氨酸水平患者的Lp-PLA2水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 见表1。

表1 不同特征的1 045例急性脑梗死患者的Lp-PLA2水平比较 [IU/L, $M(P_{25}, P_{75})$ 或 $(\bar{x} \pm s)$]

项目	例数	Lp-PLA2	Z/t值	P值
性别				
男	652	520.5(430.9, 606.5)	-3.032	0.002
女	393	493.0(419.1, 568.6)		
年龄(岁)				
< 60	461	497.0(387.3, 572.0)	-3.440	0.001
≥ 60	584	512.9(430.2, 602.6)		
高血压病史				
有	654	506.4 ± 129.7	0.882	0.378
无	391	513.5 ± 122.4		
糖尿病史				
有	248	508.4 ± 127.8	0.086	0.932
无	797	509.2 ± 126.8		
吸烟史				
有	347	510.2(430.3, 595.6)	-0.143	0.886
无	698	515.4(405.3, 603.9)		
饮酒史				
有	227	508.4 ± 122.3	-0.329	0.742
无	818	511.8 ± 142.9		
卒中史				
有	204	498.3 ± 125.4	-5.673	< 0.001
无	841	553.6 ± 124.1		
冠心病史				
有	80	504.3 ± 125.6	-3.880	< 0.001
无	965	556.1 ± 131.6		
同型半胱氨酸(mmol/L)				
< 15	555	498.2 ± 131.6	-3.653	< 0.001
≥ 15	490	527.0 ± 117.2		

注: Lp-PLA2 脂蛋白相关磷脂酶 A2

2. 不同性别NCAS组、ICAS组、ECAS组患者的一般资料、实验室检查指标比较: 3组男性患者的年龄、高血压病史、糖尿病史、卒中史、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸、Lp-PLA2水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。男性ICAS组患者的Lp-PLA2水平高于男性NCAS、ECAS组患者, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。3组女性患者的年龄、高血压病史、卒中史、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸比

较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而Lp-PLA2水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

3. 不同性别患者的Lp-PLA2水平分层分析: 将不同性别患者的Lp-PLA2水平根据四分位数分为4层, 每层的Lp-PLA2水平取值范围见表3。3组男性患者的不同Lp-PLA2水平的患者占比比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 见表4。3组女性患者不同Lp-PLA2水平的患者占比比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表5。

4. Lp-PLA2与急性脑梗死合并ICAS或ECAS相关性的多因素 Logistic 回归分析: 以不同性别患者的血管狭窄部位为因变量, 以Lp-PLA2水平为自变量, 以年龄、高血压病史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、卒中史、同型半胱氨酸、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇为混杂因素, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, Lp-PLA2水平为520.3 ~ 606.5 IU/L、> 606.5 IU/L是男性患者合并ICAS的危险因素($OR > 1, P < 0.05$); 在女性患者中, 未发现Lp-PLA2水平与ICAS或ECAS风险相关($P > 0.05$), 见表6。

讨论 急性脑梗死的主要起病基础是供应脑部血流的血管出现管腔狭窄甚至闭塞, 从而引起局部脑组织血供不足出现症状, 其中动脉粥样硬化斑块形成是导致管腔狭窄的主要原因^[8]。我国人群颅内动脉狭窄的发生率高于颅外动脉狭窄^[9], 而白种人显示更高的颅外动脉粥样硬化患病率^[10]。Lp-PLA2是一种生物标志物, 在动脉粥样硬化的发生、发展中发挥重要作用, 并可能参与斑块炎症和斑块破裂的过程^[11]。因此, 阐明Lp-PLA2与颅内外血管狭窄的关系对明确动脉粥样硬化的机制及治疗有启示作用。王一和孙中武^[12]的研究结果表明, 血清Lp-PLA2水平升高与颅内和颅外动脉狭窄均相关, 两者之间差异无统计学意义。Wang等^[13]的研究表明, 在我国北方地区, 血清Lp-PLA2水平与男性及老年人ICAS和ECAS呈正相关。本研究结果显示, 年龄≥ 60岁、男性、有卒中史和冠心病史的脑梗死患者的Lp-PLA2水平更高。鉴于该指标存在性别差异, 本研究按研究对象性别探讨Lp-PLA2对颅内外血管狭窄的影响。

Lp-PLA2是一种与低密度脂蛋白代谢为促炎介质相关的酶, 与动脉粥样硬化斑块炎症和不稳定有关^[14]。本研究结果显示, 3组男性患者的Lp-PLA2水平比较差异有统计学意义, 而3组女性患者的Lp-PLA2水平比较差异无统计学意义。将Lp-PLA2进一步分为4层, 发现Lp-PLA2水平为520.3 ~

表2 不同性别的NCAS、ICAS、ECAS组急性脑梗死患者的一般资料、实验室检查指标比较

项目	男性(n=652)			Z/ χ^2 值	P值
	NCAS(n=282)	ICAS(n=265)	ECAS(n=105)		
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	62.0(53.0, 70.0)	64.0(57.0, 70.0) ^a	65.0(57.0, 71.0) ^a	9.643	0.009
高血压病史[例(%)]	161(57.1)	182(68.7) ^a	71(67.6) ^a	8.831	0.012
糖尿病史[例(%)]	50(17.7)	72(27.2) ^a	27(25.7) ^a	8.239	0.024
饮酒史[例(%)]	92(32.6)	89(33.6)	37(35.6)	0.961	0.866
吸烟史[例(%)]	141(49.6)	136(50.9)	58(55.2)	0.299	0.760
卒中史[例(%)]	40(14.2)	64(24.2)	18(17.1)	9.124	0.027
冠心病史[例(%)]	18(6.4)	24(9.1)	11(10.5)	2.231	0.435
甘油三酯[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.2(0.9, 1.5)	1.4(1.0, 2.1) ^b	1.3(1.0, 1.8) ^a	21.214	<0.001
总胆固醇[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.0(3.5, 4.6)	4.2(3.6, 5.0)	4.2(3.6, 4.6)	5.235	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.0(0.9, 1.2)	1.0(0.9, 1.2)	1.0(0.9, 1.2)	4.628	0.099
低密度脂蛋白胆固醇[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.2(1.6, 2.5)	2.5(2.1, 3.1) ^b	2.4(2.0, 2.8) ^b	51.214	<0.001
同型半胱氨酸[μ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	13.6(11.4, 18.6)	15.1(12.5, 20.9) ^a	15.1(12.1, 22.1) ^a	10.444	<0.001
Lp-PLA2水平[IU/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	487.2(389.0, 555.8)	582.1(473.0, 651.1) ^b	504.4(412.5, 592.5) ^b	63.282	<0.001

项目	女性(n=393)			Z/ χ^2 值	P值
	NCAS(n=173)	ICAS(n=156)	ECAS(n=64)		
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	64.0(56.0, 70.0)	66.0(60.0, 74.0) ^a	69.0(61.8, 75.0) ^b	12.222	0.002
高血压病史[例(%)]	90(52.0)	103(66.0) ^a	47(73.4) ^a	11.684	0.003
糖尿病史[例(%)]	34(19.7)	47(30.1)	18(28.1)	5.126	0.077
饮酒史[例(%)]	3(1.7)	4(2.6)	2(3.1)	1.644	0.822
吸烟史[例(%)]	4(2.3)	7(4.5)	3(4.7)	0.792	0.664
卒中史[例(%)]	25(14.5)	41(26.3)	16(25.0)	7.746	0.024
冠心病史[例(%)]	10(9.0)	9(8.7)	8(19.5)	2.575	0.158
甘油三酯[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.2(0.9, 1.7)	1.4(1.1, 1.7) ^a	1.5(1.1, 2.4) ^a	15.421	0.038
总胆固醇[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.1(3.6, 5.0)	4.4(3.8, 5.1)	4.3(4.0, 5.2)	3.961	0.002
高密度脂蛋白胆固醇[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.2(1.0, 1.4)	1.1(1.0, 1.3)	1.1(1.0, 1.2)	5.532	0.083
低密度脂蛋白胆固醇[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.3(1.9, 3.0)	2.9(2.3, 3.9) ^b	2.5(2.2, 3.2)	30.315	<0.001
同型半胱氨酸[μ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	10.9(9.6, 13.5)	12.6(9.7, 16.7) ^a	12.5(9.0, 16.0)	4.209	0.043
Lp-PLA2水平[IU/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	476.6(389.2, 555.0)	506.4(438.2, 579.2)	493.9(421.1, 586.4)	4.888	0.068

注: NCAS 无血管狭窄组; ICAS 颅内动脉狭窄组; ECAS 颅外动脉狭窄组; Lp-PLA2 脂蛋白相关磷脂酶A2; ^a与NCAS组比较, $P < 0.05$; ^b与NCAS组比较, $P < 0.01$

表3 男性与女性急性脑梗死患者Lp-PLA2水平的四分类数值(IU/L)

性别	<25%	25% ~ <50%	50% ~ 75%	>75%
男性	<431.0	431.0 ~ 520.2	520.3 ~ 606.5	>606.5
女性	<419.1	419.1 ~ 493.0	493.1 ~ 568.6	>568.6

注: Lp-PLA2 脂蛋白相关磷脂酶A2

606.5 IU/L、> 606.5 IU/L是男性急性脑梗死患者合并ICAS的危险因素,该结果与Wang等^[13]的研究结果较一致,其研究显示Lp-PLA2水平与男性无症状性ICAS相关,但未发现女性患者Lp-PLA2水平与无症状性ICAS或ECAS相关。一项流行病学研究显示,性别、种族与Lp-PLA2水平之间存在相关性^[15],性激素的作用可能可以解释这种性别差异,证据表明雌激素降低Lp-PLA2的表达和活性,并可能降低了与Lp-PLA2相关的动脉粥样硬化的风险^[16]。在

Liu等^[17]的关于Lp-PLA2活性与亚临床动脉粥样硬化进展的关系研究中同样发现,Lp-PLA2对动脉粥样硬化的促进作用存在性别差异,该研究经多因素Logistic回归分析后发现在男性中Lp-PLA2活性增加与动脉粥样斑块进展的OR值为1.28(95%CI: 1.09 ~ 1.49, $P=0.043$),在女性中的OR值为0.92(95%CI: 0.78 ~ 1.08, $P=0.273$)。因此,Lp-PLA2与颅内外动脉粥样硬化性狭窄的相关性存在性别差异,这为个体化动脉粥样硬化治疗提供了依据。

此外,本研究结果显示,Lp-PLA2是男性症状性ICAS患者的危险因素,但Lp-PLA2与男性ECAS并不相关,可能的解释为由于颅内动脉炎症抑制剂的表达减少、炎性前体蛋白的显著表达^[18]和外部弹性层的缺失^[19]。颅内动脉较颅外动脉更容易受到氧化应激和炎症反应的影响,因此颅内动脉可能

表4 3组男性急性脑梗死患者不同Lp-PLA2水平比较[例(%)]

组别	例数	< 431.0 IU/L	431.0 ~ 520.2 IU/L	520.3 ~ 606.5 IU/L	> 606.5 IU/L
NCAS组	282	91(32.3)	86(30.5)	68(24.1)	37(13.1)
ICAS组	265	39(14.7)	52(19.6)	69(26.0)	105(39.6)
ECAS组	105	33(31.4)	25(23.8)	26(24.8)	21(20.0)

注: Lp-PLA2 脂蛋白相关磷脂酶 A2; NCAS 无血管狭窄组; ICAS 颅内动脉狭窄组; ECAS 颅外动脉狭窄组; 3组患者不同 Lp-PLA2 水平比较, $\chi^2=65.276, P<0.001$

表5 3组女性急性脑梗死患者不同Lp-PLA2水平比较[例(%)]

组别	例数	< 419.1 IU/L	419.1 ~ 493.0 IU/L	493.1 ~ 568.6 IU/L	> 568.6 IU/L
NCAS组	173	52(30.1)	40(23.1)	46(26.6)	35(20.2)
ICAS组	156	31(19.9)	41(26.3)	39(25.0)	45(28.8)
ECAS组	64	15(23.4)	17(26.6)	14(21.9)	18(28.1)

注: Lp-PLA2 脂蛋白相关磷脂酶 A2; NCAS 无血管狭窄组; ICAS 颅内动脉狭窄组; ECAS 颅外动脉狭窄组; 3组患者不同 Lp-PLA2 水平比较, $\chi^2=7.061, P=0.315$

表6 不同性别急性脑梗死患者不同Lp-PLA2水平对不同血管狭窄部位影响的多因素 Logistic 回归分析

因变量	自变量	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
男性患者 ICAS(以“NCAS”为参照)	Lp-PLA2 水平(以“< 431.0 IU/L”为参照)						
	431.0 ~ 520.2 IU/L	0.285	0.273	1.089	0.285	1.343	0.783 ~ 2.305
	520.3 ~ 606.5 IU/L	0.606	0.279	4.717	0.030	1.842	1.060 ~ 3.199
	> 606.5 IU/L	1.357	0.303	20.030	<0.001	3.966	2.174 ~ 7.235
男性患者 ECAS(以“NCAS”为参照)	Lp-PLA2 水平(以“< 431.0 IU/L”为参照)						
	431.0 ~ 520.2 IU/L	-0.297	0.325	0.835	0.331	0.727	0.382 ~ 1.382
	520.3 ~ 606.5 IU/L	-0.162	0.340	0.228	0.847	0.847	0.432 ~ 1.660
	> 606.5 IU/L	0.240	0.388	0.382	0.544	1.268	0.589 ~ 2.728
女性患者 ICAS(以“NCAS”为参照)	Lp-PLA2 水平(以“< 419.1 IU/L”为参照)						
	419.1 ~ 493.0 IU/L	0.452	0.355	1.625	0.202	1.571	0.784 ~ 3.148
	493.1 ~ 568.6 IU/L	0.027	0.355	0.006	0.940	0.940	0.512 ~ 2.061
	> 568.6 IU/L	0.083	0.375	0.049	0.824	1.087	0.521 ~ 2.267
女性患者 ECAS(以“NCAS”为参照)	Lp-PLA2 水平(以“< 419.1 IU/L”为参照)						
	419.1 ~ 493.0 IU/L	-0.019	0.460	0.002	0.966	0.981	0.398 ~ 2.415
	493.1 ~ 568.6 IU/L	-0.242	0.480	0.256	0.613	0.785	0.307 ~ 2.009
	> 568.6 IU/L	0.287	0.486	0.349	0.555	1.333	0.514 ~ 3.457

注: Lp-PLA2 脂蛋白相关磷脂酶 A2; ICAS 颅内动脉狭窄组; NCAS 无血管狭窄组; ECAS 颅外动脉狭窄组

更容易发生炎性变化和斑块不稳定。Lp-PLA2作为一种促炎和促氧化分子,其活性和表达水平与血管炎症的严重程度相关^[20]。因此,相较于颅外动脉,Lp-PLA2在颅内动脉中的炎症及氧化作用可能引起更严重的动脉粥样硬化。Qin等^[21]的研究表明,Lp-PLA2水平可能与TIA伴单侧大脑中动脉狭窄患者的斑块易损相关,颅内动脉粥样硬化性狭窄患者应尽早检测Lp-PLA2。Yan等^[22]的研究表明,高浓度Lp-PLA2与斑块增强和斑块表面不规则性有关,是颅内动脉粥样硬化斑块的危险因素。Yang等^[23]的研究显示,对于伴ICAS的高危TIA或轻型卒中的患者,低水平Lp-PLA2联合双联抗血小板药治疗在预防卒中复发方面优于高水平Lp-PLA2的TIA患者,这也进一步表明Lp-PLA2对颅内动脉粥样硬化有重

要影响。

综上所述,Lp-PLA2水平高(> 520.3 IU/L)为男性急性脑梗死患者ICAS的危险因素。Lp-PLA2作为一种新型血液生物标志物,可能是动脉粥样硬化及卒中潜在治疗靶点,但是需要进一步研究证明降低血清Lp-PLA2水平是否能减少颅内动脉狭窄及卒中发生率,阐明Lp-PLA2导致颅内动脉粥样硬化加重的机制。本研究存在一定的局限:(1)采用颅脑MRA、CTA、DSA技术评估血管狭窄,但是颅脑MRA、CTA并非评估血管狭窄的金标准,若全部采用DSA(金标准)评估血管则研究结果更加可信;(2)患者均来自山东地区,且女性患者较少,需要更大样本量证实Lp-PLA2与女性颅内外血管狭窄的关系,进一步阐明Lp-PLA2与性激素之间的关系,从

而提供新的治疗思路;(3)本研究的研究对象仅为急性脑梗死患者,缺乏脑梗死患者与健康人群之间Lp-PLA2水平的比较,因此后续可增加健康对照组,使研究更完善。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计、研究实施、资料收集、论文撰写为林洁,王爱华审校

参 考 文 献

- [1] Katan M, Luft A. Global burden of stroke[J]. *Semin Neurol*, 2018, 38(2): 208-211. DOI: 10.1055/s-0038-1649503.
- [2] Gutierrez J, Turan TN, Hoh BL, et al. Intracranial atherosclerotic stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(4): 355-368. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00376-8.
- [3] Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: the story continues[J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(1): 79-134. DOI: 10.1002/med.21597.
- [4] Li X, Xu L, Xu Z. The diagnostic and prognostic performance of Lp-PLA2 in acute ischemic stroke[J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 156(9): 437-443. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.11.034.
- [5] Lu M, Lyu L. Performance characteristics and clinical value of the lipoprotein-associated phospholipase A2 by an enzymatic kinetic method[J]. *Lab Med*, 2019, 50(3): 273-278. DOI: 10.1093/labmed/lmy086.
- [6] 钟迪,张舒婷,吴波《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(11): 897-901. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.015.
- Zhong D, Zhang ST, Wu B. Interpretation of "Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018" [J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2019, 19(11): 897-901.
- [7] Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, et al. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(4): 643-646.
- [8] 贾建平,陈生弟. *神经病学* [M]. 8版.北京:人民卫生出版社, 2018: 194-195.
- [9] Liu CY, Chen CQ. Intra- and extracranial atherosclerotic stenosis in China: epidemiology, diagnosis, treatment and risk factors[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(22): 3368-3379.
- [10] Banerjee C, Turan TN. Large artery atherosclerosis: extracranial and intracranial[J]. *Semin Neurol*, 2017, 37(3): 307-315. DOI: 10.1055/s-0037-1603588.
- [11] Liang T, Wang SC, Zhang DT, et al. Evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A2, serum amyloid A, and fibrinogen as diagnostic biomarkers for patients with acute cerebral infarction[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(3): e23084. DOI: 10.1002/jcla.23084.
- [12] 王一,孙中武.血清脂蛋白相关磷脂酶A2与颅内动脉粥样硬化性大动脉狭窄的相关性[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2021, 42(2): 181-187. DOI: 10.11778/j.jdx.2021.02.009.
- Wang Y, Sun ZW. Correlation between serum lipoprotein associated phospholipase A2 and intracranial/extracranial atherosclerotic large arterial stenosis[J]. *Journal of Jinan University(Natural Science & Medicine Edition)*, 2021, 42(2): 181-187.
- [13] Wang Y, Zhou B, Zhou P, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass with asymptomatic cerebral artery stenosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4): 2329-2336. DOI: 10.1111/jcmm.13521.
- [14] 于波心,张亚杰,王佳贺.血浆脂蛋白相关磷脂酶A2的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(8): 1394-1396. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.08.043.
- [15] 于沫,任亚萍,陈若虹,等.成人健康体检者血清脂蛋白相关磷脂酶A2活性水平及影响因素分析[J]. *实用预防医学*, 2020, 27(11): 1337-1340. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.11.014.
- Yu M, Ren YP, Chen RH, et al. Level of serum lipoprotein associated phospholipase A2 activity and its influencing factors in adult health examinees[J]. *Pract Prev Med*, 2020, 27(11): 1337-1340.
- [16] Miyaura S, Maki N, Byrd W, et al. The hormonal regulation of platelet-activating factor acetylhydrolase activity in plasma[J]. *Lipids*, 1991, 26(12): 1015-1020. DOI: 10.1007/BF02536494.
- [17] Liu J, Wang W, Qi Y, et al. Association between the lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and the progression of subclinical atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(6): 532-542.
- [18] Sun R, Xiao L, Duan S. High expression of ubiquitin conjugates and NF- κ B in unstable human intracranial atherosclerotic plaques[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(2): 784-788. DOI: 10.1002/jcp.22790.
- [19] Masuoka T, Hayashi N, Hori E, et al. Distribution of internal elastic lamina and external elastic lamina in the internal carotid artery: possible relationship with atherosclerosis[J]. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, 2010, 50(3): 179-182. DOI: 10.2176/nmc.50.179.
- [20] Wang Y, Liu G, Song H, et al. Elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 is associated with intracranial atherosclerosis[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 858302. DOI: 10.3389/fneur.2022.858302.
- [21] Qin Y, Qian X, Luo X, et al. Association between plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 and plaque vulnerability in TIA patients with unilateral middle cerebral artery stenosis[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 574036. DOI: 10.3389/fneur.2020.574036.
- [22] Yan X, Gao J, Tang M, et al. Combined assessment of elevated plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 and plaque enhancement improved accuracy in the risk of acute ischemic stroke in patients with intracranial artery stenosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(12): 106103. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106103.
- [23] Yang M, Wang A, Li J, et al. Lp-PLA2 and dual antiplatelet agents in intracranial arterial stenosis[J]. *Neurology*, 2020, 94(2): e181-e189. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008733.

(收稿日期: 2023-03-12)

(本文编辑: 赵金鑫)