

文章编号:1003-2754(2020)01-0011-06

亲环素 A 及脑梗死相关血液指标与颈动脉粥样硬化斑块形成和稳定性及脑梗死的相关性研究

赵悦杉, 郭若一, 顾天舒, 王世佳, 于萍, 郭力, 李彬

摘要: **目的** 探究亲环素 A(Cyclophilin A, CyPA)及脑梗死相关血液指标与颈动脉粥样硬化斑块形成和稳定性之间的关系,从而探究其与脑梗死的相关性。**方法** 收集河北医科大学第二医院神经内科 2017 年 12 月~2018 年 12 月就诊的患者脑梗死组 56 例,斑块组(无梗死,仅有斑块)患者 72 例,无斑块组 40 例;各组中斑块的稳定程度用斑块评分来表示,斑块评分越高斑块越不稳定;应用酶联免疫吸附测定法(Enzyme-linked immune sorbent assay, ELISA)测定 CyPA 含量,并收集一些常见血液指标数据;应用颈动脉超声检测颈动脉斑块并根据超声中颈动脉斑块的形态确定斑块评分。**结果** 无斑块组和斑块组 CyPA 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),CyPA 是颈动脉斑块形成的危险因素($OR = 1.002, 95\% CI 0.824 \sim 1.219$);脑梗死组和斑块组中 CyPA 水平与颈动脉斑块评分(颈动脉斑块稳定性)之间无相关性($P > 0.05$);斑块组与脑梗死组的斑块评分差异有统计学意义($P < 0.05$)。脑梗死组中纤维蛋白原、糖化血红蛋白与斑块评分呈正相关,血红蛋白与斑块评分之间呈负相关,且有统计学意义($P < 0.05$)。经 Logistics 回归后,纤维蛋白原是动脉粥样硬化斑块发展的独立危险因素($OR = 8.988, 95\% CI 3.017 \sim 3.422$)。血红蛋白是动脉粥样硬化斑块发展的保护因素($OR = 0.936, 95\% CI 134.031 \sim 144.583$);斑块组中高密度脂蛋白与斑块评分呈负相关,差异有统计学意义。经 Logistic 回归分析后,高密度脂蛋白是动脉粥样硬化斑块发展的保护因素($OR = 0.052, 95\% CI 1.237 \sim 1.364$)。**结论** 血清中 CyPA 水平是颈动脉粥样硬化斑块形成的危险因素,但与斑块的稳定性不相关;脑梗死患者中的斑块不稳定程度较非脑梗死患者斑块不稳定程度明显增加;对于急性脑梗死的患者纤维蛋白原、糖化血红蛋白都与颈动脉斑块的稳定程度呈负相关,血红蛋白含量与斑块稳定性呈正相关,其中纤维蛋白原是动脉粥样硬化斑块发展的独立危险因素,血红蛋白是动脉粥样硬化斑块发展的保护因素;在非脑梗死患者中,高密度脂蛋白与斑块的稳定程度呈正相关且是斑块发展的保护因素。

关键词: 亲环素 A; 血液指标; 颈动脉粥样硬化; 斑块稳定性; 缺血性脑卒中

中图分类号:R743.1

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The association of Cyclophilin A, cerebral infarction related blood indexes and carotid plaque's formation and stability as well as cerebral infarction ZHAO Yueshan, GUO Ruoyi, GU Tianshu, et al. (Department of Neurology, the second hospital of Hebei Medical University, Hebei provincial key laboratory of Neurology, Hebei 050000, China)

Abstract: Objective To explore the association of Cyclophilin A, cerebral related blood indexes and carotid plaque's formation and stability as well as cerebral infarction. **Methods** From December 2017 to December 2018, 56 patients with acute cerebral infarction were admitted to cerebral infarction group; 72 patients with carotid atherosclerotic plaques but no acute cerebral infarction were regarded as plaque group; 40 healthy human who neither suffered from cerebral infarction nor carotid atherosclerotic plaques were divided into non-plaque group; The degree of plaque stability in each group was expressed by plaque score. The higher the plaque score, the more unstable the plaque was; The content of CypA were determined by enzyme-linked immunosorbent assay, and the common blood indexes data were collected from the text results of medical records; Carotid artery plaque was detected by carotid artery ultrasound, and the plaque score was determined according to the morphology of carotid artery plaque in ultrasound. **Results** There were statistically significant differences in CyPA levels between the non-plaque group and the non-cerebral infarction group. ($P < 0.05$). CyPA level was regarded as a risk factor for the development of carotid atherosclerosis plagues ($OR = 1.002, 95\% CI 0.824 \sim 1.219$). There was no statistical significance between CyPA levels and carotid artery plaque score (the stability of carotid atherosclerotic plaque) in cerebral infarction and non-cerebral infarction group. ($P > 0.05$). There was a significant difference in carotid atherosclerotic plaque score between the cerebral infarction group and plaque group. ($P < 0.05$). In cerebral infarction group, the content of fibrinogen and glycosylated hemoglobin were positively correlated with carotid atherosclerotic plaque score and the hemoglobin was negatively correlated with the carotid atherosclerotic plaque score, and these differences were statistically significant. ($P < 0.05$). Ordinal logistic regression showed that fibrinogen level was regarded as a risk factor for the development of carotid atherosclerosis plagues ($OR = 8.988, 95\% CI 3.017 \sim 3.422$), hemoglobin level was regarded as a protective factor for the development of carotid atherosclerosis plagues ($OR = 0.936, 95\% CI 134.031 \sim 144.583$). In plaque group, the content of high-density lipoprotein have positive correlation with the carotid atherosclerotic score, and the difference is statistically significant.

收稿日期:2019-11-15; 修订日期:2020-01-03

基金项目:河北省卒中溶栓登记研究(No. 20170097)

作者单位:(河北医科大学第二医院神经内科,河北省神经病学重点实验室,河北石家庄 050000;赵悦杉,现工作于河北省人民医院,河北石家庄 050000)

通讯作者:李彬, E-mail:jack511@163.com

cant. ($P < 0.05$). Ordinal logistic regression showed that high-density lipoprotein level was regarded as a protective factor for the development of carotid atherosclerosis plaques ($OR = 0.052, 95\% CI 1.237 \sim 1.364$). **Conclusion** The serum content of CyPA was a risk factor for the formation of carotid atherosclerosis plaque, but it was not related to the stability of the plaques. The degree of plaque instability in patients with acute cerebral infarction was significantly increased compared with the patients without cerebral infarction. For patients with acute cerebral infarction, the contents of fibrinogen and glycosylated hemoglobin were negatively correlated with the stability of carotid atherosclerotic plaques, hemoglobin content was positively correlated with the stability of carotid atherosclerotic plaques. Fibrinogen level was regarded as a risk factor for the development of carotid atherosclerosis plaques. Hemoglobin level was regarded as a protective factor for the development of carotid atherosclerosis plaques. For patients without acute cerebral infarction, the content of high-density lipoprotein was positively correlated with the stability of carotid atherosclerotic plaques and was regarded as a protective factor for the development of carotid atherosclerosis plaques.

Key words: CyclophilinA; Blood indexes; Carotid atherosclerosis; Stability of carotid plaque; Ischemic stroke

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是临床中最常见引起脑卒中的病因, 有研究表明不稳定斑块不可预测地脱落和破裂是缺血性脑卒中的独立危险因素^[1,2]。

研究表明, 动脉粥样硬化斑块的形成和发展与氧化应激、炎症因子造成的炎细胞浸润、内皮损伤等密切相关^[3]。其中 CyPA 作为一个近年来新型的炎症标志物, 被证明与斑块的不稳定性相关^[4]。CyPA 是一种具有多种生物学功能的蛋白, 为免疫抑制剂环孢素 A (cyclosporin A, CsA) 的作用靶点, 近些年又因其与动脉粥样硬化的密切关系而被关注。CyPA 作为过度氧化应激的产物, 是炎症瀑布较为上游的因子, 其通过导致内皮细胞损伤、趋化炎症细胞加重局部炎症反应、CyPA-CD147-MMP (NF- κ B) 等途径参与斑块的形成且与斑块稳定性相关。国内外的动物试验均提示 CyPA 与动脉粥样硬化斑块的稳定性相关, 但目前尚缺少临床实验证实此点。

临床中常见的血液指标, 如总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、糖化血红蛋白、纤维蛋白等在国内外文献中与动脉粥样硬化斑块的关系呈现出的一致性, 在本文中进一步研究探讨。

彩色多普勒超声是临床中发现、评估颈动脉粥样硬化斑块的常用手段, 但由于颈动脉斑块的稳定性并没有明确的标准判定方法, 所以各研究对于彩色多普勒下动脉斑块稳定性所用的判断方法不一, 多数简单以超声下斑块的密度、大小作出人为判断, 本文将颈动脉多普勒下动脉斑块的形态、密度、长度、厚度等严格分级做出客观评分来评价斑块的稳定性, 从而进一步探讨颈动脉斑块稳定性与缺血性卒中发生的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 12 月 ~ 2018 年 12 月期间于河北医科大学第二医院神经内科的住院治疗的急性脑梗死且存在与脑梗死部位位于同侧的颈动脉斑块的患者 56 例为脑梗死组, 无急性脑梗

死但存在颈动脉斑块的人 72 例为斑块组, 未发现动脉粥样硬化斑块的且无急性脑梗死的健康体检者 40 例为无斑块组。脑梗死组还要求符合以下纳入标准: 所有脑梗死患者均符合 2012 年缺血性脑卒中诊断和诊疗质量控制行业标准, 且发病时间不超过 3 d; 脑梗死类型符合 TOAST 分型中的 LAA 型; 急性梗死灶位于前循环供血区且与颈动脉斑块位于同侧; 急性梗死灶及颈动脉斑块的对应侧无严重颅内动脉狭窄。各组排除标准: (1) 急性冠状动脉综合征、心力衰竭、各种严重的先天性心脏病; (2) 自身免疫性疾病及其它炎症性疾病; (3) 恶性肿瘤、合并严重肝肾功能损害等疾病; (4) 6 m 内既往脑血管病病史; (5) 合并脑出血、脑血管畸形、颅内静脉窦血栓等颅脑疾病者; (6) 患各类急慢性感染性疾病; 所有入选患者及健康体检者均由其本人或监护者签署知情同意书, 并提供血样, 过程符合医学伦理及人道主义要求。

1.2 方法

1.2.1 血液指标测定 住院患者于入院次日晨抽取空腹静脉血标本, 健康对照者于体检当日抽取空腹静脉血标本, 所得标本一部分进行血常规、生化全项及凝血常规检查, 另一部分放入促凝管内, 充分混合均匀, 于标本采集 30 min 内在 2 ~ 8 °C 环境下以 3000 r/min 离心 15 min, 留取血清, -80 °C 保存备用。应用 ELISA 测定 CyPA 值 (试剂盒来自上海江莱生物有限公司), 严格按照说明说进行操作。

1.2.2 颈动脉超声检查

1.2.2.1 检查方法及图像数据处理 采用西门子 ACUSON 超声仪, 探头中心频率为 10 MHz。

1.2.2.2 超声结果的判读及斑块评分 颈动脉斑块诊断标准: 检测双侧颈总动脉、颈内动脉, 并于颈动脉分叉处近心端 1 cm 处后壁放大后测量颈总动脉内膜-中层厚度 (Intima-media Thickness, IMT), IMT > 1.5 mm 定义为斑块形成^[5]。

斑块的测量: 横断面、纵断面综合判断, 观测记

录斑块的数量,长度和厚度,多角度观察斑块的质地和形状。

斑块评分:斑块的均质性(回声一致性):均质斑块记0分,不均质斑块记1分;斑块的厚度 厚度小于2 mm 记0分,厚度在2~3 mm 之间记1分,厚度大于3 mm 记2分;斑块的长度小于15 mm 记0分,大于15 mm 记1分;若斑块造成了管腔狭窄,狭窄程度50%~69%记3分,70%~99%及4分(与斑块厚度不重复记分);斑块的形态:斑块表面纤维帽中断、斑块表面可看见血栓形成,斑块表面存在较大凹陷记3分。形态规则记0分。最终取同侧颈总动脉、颈内动脉的所有可测量斑块记分之和为最终单侧颈动脉斑块的评分。脑梗死组记录与急性梗死灶对应侧的颈动脉评分,斑块组记录双侧颈动脉评分^[6,7]。

1.2.3 统计学方法 采用SPSS25.0(IBM CorP, NY)统计软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间计量资料比较,若资料符合正态分布则用 t 检验,若资料不符合正态分布则用非参数统计的 u 检验(两组之间比较)或Kolmogorov-Smirnov 检验(多组之间比较)。计数资料采用百分比(%)描述,应用 χ^2 检验比较。各变量之间的线形关系应用spearman 相关性分析检验(CyPA及斑块评分均不符合正态分布)。Logistic 回归来进行多因素分析。差异有统计学意义的检验水准为 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 三组基础资料比较 经比较,三组之间在性别、年龄、冠心病、饮酒方面无统计学差异($P > 0.05$),但在高血压、糖尿病、吸烟史方面有统计学差异($P < 0.05$)(见表1)。

2.2 无斑块组与斑块组 CyPA 和相关血液指标的比较 斑块组 CyPA 明显高于无斑块组,且两组之间的差异有统计学意义($P = 0.012$),说明

CyPA 与斑块的形成相关。Logistic 回归表明 CyPA 是颈动脉斑块形成的危险因素($OR = 1.002, 95\% CI 0.824 \sim 1.219$)。其余指标两组之间均无统计学差异(见表2)。

2.3 脑梗死组与斑块组斑块评分的比较 将脑梗死组的病灶对应侧的颈内、颈总动脉的斑块评分与斑块组双侧颈内动脉及颈总动脉的斑块评分进行比较。结果发现脑梗死组的斑块评分显著高于斑块组的斑块评分,且两组之间差异有统计学意义($P = 0.005$),两组的斑块评分均值分别为(2.94 ± 3.63)、(0.95 ± 1.32)。说明颈动脉斑块的不稳定性与脑梗死的发生密切相关(见表3)。

2.4 脑梗死组内 CyPA 及相关血液指标与颈动脉斑块评分的比较 收集脑梗死病灶同侧颈内动脉、颈总动脉的斑块评分,与 CyPA 及相关血液指标进行比较。其中糖化血红蛋白($P = 0.019$, 相关系数为0.359)、纤维蛋白原($P = 0.041$, 相关系数为0.296)、血红蛋白($P = 0.033$, 相关系数为-0.289)与颈动脉斑块评分之间存在相关性。经Logistics 回归后,纤维蛋白原是动脉粥样硬化斑块发展的独立危险因素($OR = 8.988, 95\% CI 3.017 \sim 3.422$)。血红蛋白是动脉粥样硬化斑块发展的保护因素($OR = 0.936, 95\% CI 134.031 \sim 144.583$)。余指标与颈动脉斑块评分之间未发现明显相关性($P > 0.05$)(见表4)。

2.5 斑块组内 CyPA 及相关血液指标与颈动脉斑块评分的比较 将斑块组患者双侧颈内动脉、颈总动脉斑块的斑块总分与血 CyPA 及相关血液指标进行统计学分析。其中高密度脂蛋白与斑块总分存在相关性($P = 0.014$, 相关系数为-0.300),经 Logistic 回归分析后,高密度脂蛋白是动脉粥样硬化斑块发展的保护因素($OR = 0.052, 95\% CI 1.237 \sim 1.364$)。余指标与斑块评分之间的比较均未发现明显相关性(见表5)。

表1 3组之间基础临床资料的比较[n(%)]

项目	脑梗死组(n=56)	斑块组(n=72)	无斑块组(n=40)	P 值	统计量(χ^2 f)
性别				0.532	1.262
男性	38(67.9)	53(73.6)	26(65.0)		
女性	18(32.1)	19(26.4)	14(35.0)		
年龄(岁)	60.00 ± 12.64	59.95 ± 9.15	56.31 ± 10.83	0.174	1.769
高血压	38(67.9)	22(30.6)	10(25)	0.001	24.170
糖尿病	17(30.4)	6(8.3)	5(12.5)	0.002	12.015
冠心病	6(10.7)	5(6.9)	1(2.5)	0.282	2.531
吸烟	11(19.6)	5(6.9)	1(2.5)	0.001	18.029
饮酒	10(17.9)	10(13.9)	4(10.0)	0.067	5.398

注:两组间差异有统计学意义 $P < 0.05$

表 2 斑块组与无斑块组 CyPA 与相关血液指标的比较($\bar{\chi} \pm s$)

项目	斑块组(n=72)	无斑块组(n=40)	P 值	统计量(Z)
CyPA(ng/ml)	8.10 ± 2.23	7.02 ± 1.89	0.012	-0.524
血红蛋白(g/L)	151.10 ± 12.12	146.69 ± 12.49	0.101	-1.638
血小板(10 ⁹ /L)	234.13 ± 55.32	229.13 ± 57.47	0.742	-0.329
白细胞(10 ⁹ /L)	6.20 ± 1.35	6.98 ± 6.47	0.626	-0.487
总胆固醇(mmol/L)	5.68 ± 1.59	5.43 ± 1.07	0.654	-0.448
甘油三酯(mmol/L)	1.88 ± 1.39	1.77 ± 1.35	0.391	-0.857
LDL(mmol/L)	3.49 ± 0.78	3.42 ± 0.74	0.685	-0.406
HDL(mmol/L)	1.29 ± 0.26	1.31 ± 0.31	0.910	-0.113
载脂蛋白 a(g/L)	1.48 ± 0.13	2.75 ± 2.03	0.107	-1.610
载脂蛋白 b(g/L)	1.04 ± 0.20	1.43 ± 0.38	0.085	-1.722

注:两组间差异有统计学意义 P < 0.05

表 3 脑梗死组与斑块组颈动脉斑块评分比较($\bar{\chi} \pm s$)

项目	斑块组(n=72)	脑梗死组(n=56)	P 值	统计量(Z)
斑块评分	0.95 ± 1.32	2.94 ± 3.63	0.005	-2.790

注:两组间差异有统计学意义 P < 0.05

表 4 脑梗死组内颈动脉斑块评分与 CyPA 及相关血液指标比较

项目	脑梗死组均值(n=56)	P 值	相关系数(r)
CyPA(ng/ml)	12.76 ± 2.09	0.667	0.06
血红蛋白(g/L)	139.30 ± 18.95	0.033	-0.289
血小板(10 ⁹ /L)	217.25 ± 63.58	0.916	-0.015
白细胞(10 ⁹ /L)	7.11 ± 2.55	0.710	0.053
总胆固醇(mmol/L)	4.34 ± 1.10	0.975	0.004
甘油三酯(mmol/L)	1.48 ± 0.78	0.79	0.037
LDL(mmol/L)	2.80 ± 1.06	0.846	0.027
HDL(mmol/L)	1.13 ± 0.31	0.844	-0.028
载脂蛋白 a(g/L)	1.11 ± 0.23	0.540	-0.086
载脂蛋白 b(g/L)	0.94 ± 0.32	0.447	0.018
HCY(μmmol/L)	17.96 ± 11.53	0.997	-0.001
糖化血红蛋白(%)	6.66 ± 1.80	0.019	0.359
纤维蛋白原(mmol/L)	3.21 ± 0.69	0.041	0.296

注:两组间差异有统计学意义 P < 0.05

表 5 斑块组内颈动脉斑块评分与 CyPA 及相关血液指标比较

项目	斑块组均值(n=56)	P 值	相关系数(r)
CyPA(ng/ml)	8.10 ± 2.23	0.315	0.122
血红蛋白(g/L)	151.10 ± 12.12	0.400	-0.103
血小板(10 ⁹ /L)	234.13 ± 55.32	0.060	0.230
白细胞(10 ⁹ /L)	6.20 ± 1.35	0.412	0.100
总胆固醇(mmol/L)	5.68 ± 1.59	0.120	-0.191
甘油三酯(mmol/L)	1.88 ± 1.39	0.143	0.179
LDL(mmol/L)	3.49 ± 0.78	0.202	0.157
HDL(mmol/L)	1.29 ± 0.26	0.014	-0.300
载脂蛋白 a(g/L)	1.48 ± 0.13	0.843	0.072
载脂蛋白 b(g/L)	1.04 ± 0.20	0.914	0.039

注:两组间差异有统计学意义 P < 0.05

3 讨论

国内外普遍认为动脉粥样硬化是一种炎性疾病,是多种炎症因子的作用下血管内皮的一种慢性炎症^[8~10],它是各种氧化应激因素如高血压、高血糖、高血脂等的复杂作用的结果。

本实验意在探究在健康人群(无脑梗死)中和脑梗死人群中 CyPA 与颈动脉斑块的形成和稳定性的关系。关于为何将脑梗死人群和非脑梗死人群分开研究,是由于脑梗死本身存在的局部炎症反应会影响 CyPA 等炎性因子的含量。本文通过无斑块组(无斑块、无梗死)与斑块组(无脑梗死,仅有斑块)的比较来反应 CyPA 与斑块形成的关系,结果显示两组之间的 CyPA 水平有统计学差异,反应了 CyPA 与斑块的形成相关,可能的机制为在各种氧化应激的刺激下,CyPA 通过诱导内皮细胞损伤及凋亡导致内膜屏障受损,且趋化和聚集巨噬细胞等炎症细胞在血管局部吞噬脂质,导致泡沫细胞形成。本文通过脑梗死组及斑块组的组内斑块评分的比较来探究 CyPA 与颈动脉斑块稳定性的关系,结果表明无论是脑梗死组还是斑块组 CyPA 与颈动脉斑块评分无明确的相关性,对于此点与部分文献的结果不一致,我们认为这一结果:(1)在斑块组中患者均来自于体检中心,总体来说斑块的评分较低(普遍较为稳定),大多数在3分以内,这样情况下斑块稳定性差异较小,可能 CyPA 的差异未显现出来;(2)在脑梗死组中由于每个患者的梗死面积不同,局部产生的炎性因子也不同,可能对我们的测量带来误差;(3)与动物实验不同,临床试验并不能将斑块取出进行斑块内检测,我们检测的因子均为血液循环中的因子,受全身斑块的影响,我们只进行了颈动脉斑块的评分,对于身体中其余斑块并未评分,可能也成为了阴性结果的原因;(4)另外对于斑块稳定性的评价方法,每个实验不尽相同,大多数实验判断斑块的稳定性主观性较强,且只能针对单个斑块来判断,对于一根血管的整体状态反应欠佳,而本实验确定了一个相对客观的评分,可以将每个斑块评分相加来反应该血管的斑块状态,可能也是实验结果不同的原因。

本文通过比较斑块组和脑梗死组的斑块评分来探究脑梗死与斑块不稳定性之间的关系。为了使斑块与脑梗死之间的关系更有说服力,在脑梗死组我们仅计算了与脑梗死病灶对应侧的斑块总评分,与非脑梗死的的双侧颈动脉评分总分进行比较,在此种情况下两组的斑块评分仍表现出了显著的统计学差异,这也就表明了斑块的不稳定性与脑梗死的发生密切相关,不稳定斑块的脱落与破裂可能导致了脑梗死的发生,另外不稳定斑块可以导致血小板的聚集导致局部官腔狭窄,从而造成血流动力学改变而引发脑梗死。

在脑梗死组中,我们发现糖化血红蛋白与颈动

脉斑块评分之间存在明确的关系,与斑块的稳定性成负相关(斑块组由于数据缺失未分析)。高血糖是缺血性脑血管病尤其是脑梗死的危险因素这一点已经被绝大多数研究者认可,其大致机制为:(1)高浓度的血糖使机体氧化应激加强,此过程中产生大量的活性氧,促进脂氧化终末产物的生成及蓄积导致炎性因子如超敏 C 反应蛋白等的分泌及血管内皮的功能紊乱^[11];(2)糖尿病还会造成微血管、大血管病变,引起平滑肌细胞及纤维细胞增生、结构重塑,这些细胞摄取脂质的同时也造成内膜损伤而与斑块形成有关。纤维蛋白原与斑块的稳定性相关呈负相关(斑块组由于数据缺失未分析)。现在较多研究表明^[12]纤维蛋白原与冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生、发展等方面相关,免疫组化研究表明纤维蛋白原在稳定、不稳定斑块中都是重要的组成成分,但在不稳定斑块中的含量显著增加^[13]。有些临床研究表明纤维蛋白原与斑块的形态和进展相关,在冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者中尤其是急性冠脉综合征的患者中纤维蛋白原与冠状动脉斑块的斑块负荷(包括斑块面积、斑块体积)等呈正相关。Corban MT^[14]认为纤维蛋白原是斑块内大脂质核心的独立危险因素。本实验提示这种关系可能同样适用与颈动脉斑块。纤维蛋白原可以激活几条促炎通路,这些通路会导致内皮细胞^[15]、血管平滑肌细胞^[16]、单核巨噬细胞、中性粒细胞^[17]功能障碍;另外,纤维蛋白原还可以通过增加血液黏稠度,刺激血小板的聚集^[18,19],通过细胞外信号调节激酶(ERK)-F 肌动蛋白途径损伤内皮细胞,导致内皮细胞的通透性增加,刺激血管平滑肌细胞的增殖和迁移等对动脉粥样硬化的发生发展起作用。

脑梗死组的患者中血红蛋白的含量与斑块的稳定性呈正相关。对于此点,尚缺乏此类研究。血红蛋白存在于红细胞内,它的变化及原理应与 HCT 相似。有研究认为^[20]红细胞比容:红细胞占全血容积的百分比(HCT)在冠心病的患者中比非冠心病患者中明显降低,国外研究学者发现颈动脉斑块形成的患者比无斑块的患者 HCT 含量显著降低。但 Gotoh 等认为无论是高水平还是低水平的 HCT 与都与冠状动脉粥样硬化性心脏病有关,但是对于不同亚型的冠心病影响不同^[21]。其中的原理还暂不清楚,可能是由于脑梗死人群和冠心病人群中氧化应激水平较高导致了血红蛋白的破坏,而红细胞破坏后释放与氧化应激相关的酶,加重了氧化应激陷入了恶性循环^[22]。在本实验中血红蛋白与斑块评分的显著差异只出现在脑梗死组,在斑块组中并没有体现,可能存在以下几点原因:(1)急性脑梗死患者可以出现严重的应激反应,加重其对红细胞的破坏;另外严重的应激反应可能对骨髓的造血有一定影响。(2)急性脑梗死患者通常会由于食欲较差或吞咽功能异常

导致一定的营养障碍,也可能造成结果的不同。在非梗死组中高密度脂蛋白与斑块的稳定性成正相关。传统观点认为高密度脂蛋白是一种保护性蛋白。动脉粥样硬化斑块的形成是炎症反应或脂质代谢异常介导的大量脂质在血管壁内的异常聚集,所以高密度脂蛋白对胆固醇的反向运输(从外周的单核巨噬细胞中运回到肝脏,再通过胆汁排泄)对动脉粥样硬化的形成以及斑块的不稳定性有阻断意义。有些研究还认为高密度脂蛋白还可以通过其抗氧化、抗炎、抗血栓对动脉粥样硬化起保护作用。但近些年高密度脂蛋白对动脉粥样硬化的作用,以及其相关疾病的发病率的关系开始出现争议。争议问题主要为以下几点:(1)有学者认为高密度脂蛋白对心脑血管疾病的保护作用不在于其血液浓度,而在于其功能强弱,故其存在一定的个体及人种差异。Favari^[23]认为临床中测量血清胆固醇的排泄率比测量血清高密度脂蛋白的浓度对脑血管、心血管等动脉粥样硬化相关性疾病的预测与复发更有意义。在对上述疾病的治疗方面,我们更不应该仅仅以增加血液中高密度脂蛋白的浓度为切入点,而应以增加血清胆固醇排泄率为标准。(2)Eduard^[24]的研究表明不同亚型的高密度脂蛋白对颈动脉粥样硬化斑块的作用不一致。高密度脂蛋白主要有2个亚型,分别为HDL2-C,HDL3-C。HDL2-C与斑块的厚度成正相关,也就是说它促进斑块厚度的增加。HDL3-L与斑块的厚度成反比,也就是说它对动脉有保护意义,且HDL3-C与动脉硬化相关性疾病的保护比总HDL-C相关性更强。

本实验仍有不足之处,总体数量较少,各组之间数据收集欠完整,还需后续更多大样本实验继续探索相关机制。

综上所述:血清中CyPA水平是颈动脉粥样硬化斑块形成的危险因素,但与斑块的稳定性不相关;脑梗死患者中的斑块不稳定程度较非脑梗死患者斑块不稳定程度明显增加,提示斑块破裂与脑梗死的发生息息相关;纤维蛋白原及糖化血红蛋白会加重斑块的不稳定性,而血红蛋白和高密度脂蛋白是动脉粥样硬化斑块发展的保护因素。

[参考文献]

- [1] Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, et al. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(7): 1167-1186.
- [2] Skarpathiotakis M, Mandell DM, Swartz RH, et al. Intracranial atherosclerotic plaque enhancement in patients with ischemic stroke [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(2): 299-304.
- [3] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 317-325.
- [4] Nigro P, Satoh K, Dell MR, et al. Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Exp Med*, 2011, 208(1): 53-66.
- [5] Coppola G, Corrado E, Piraino D, et al. Carotid intimal-media thickness and endothelial function in young patients with history of myocardial infarction [J]. *Int Angiol*, 2009, 28(2): 120-126.
- [6] Millon A, Bousset L, Brevet M, et al. Clinical and histological significance of gadolinium enhancement in carotid atherosclerotic plaque [J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 3023-3028.
- [7] 勇强, 张蕾, 王丽娟, 等. 颈动脉斑块风险等级的超声评价 [J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2016, 2(4): 278-281.
- [8] Bäck M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 199-211.
- [9] Ramachandran S, Venugopal A, Sathisha K, et al. Proteomic profiling of high glucose primed monocytes identifies cyclophilin A as a potential secretory marker of inflammation in type 2 diabetes [J]. *Proteomics*, 2012, 12(4): 2808-2821.
- [10] Seizer P, Schonberger T, Schott M, et al. EMMPRIN and its ligand cyclophilin A regulate MT1-MMP, MMP-9 and M-CSF during foam cell formation [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 51-57.
- [11] 杨庆华, 沈文, 贾贤达, 等. 颈动脉粥样硬化斑块的超声检测与缺血性脑卒中的相关性研究 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(15): 1755-1757.
- [12] Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(14): 1310-1320.
- [13] Li T, Wang F, Peng R, et al. Sex-related differences in the association between plasma fibrinogen and non-calcified or mixed coronary atherosclerotic plaques [J]. *Biol Sex Differ*, 2018, 12(5): 51-52.
- [14] Corban MT, Hung OY, Mekonnen G, et al. Elevated levels of serum fibrin and fibrinogen degradation products are independent predictors of larger coronary plaques and greater plaque necrotic core [J]. *Circ J*, 2016, 80(4): 931-937.
- [15] Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, et al. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2010, 198(1): 1-13.
- [16] Lu PP, Liu JT, Liu N, et al. Pro-inflammatory effect of fibrinogen and FDP on vascular smooth muscle cells by IL-6, TNF-alpha and iNOS [J]. *Life Sci*, 2011, 88(19): 839-845.
- [17] De Almeida VV, Calado A, Rosario HS, et al. Differential effect of soluble fibrinogen as a neutrophil activator [J]. *Microvasc Res*, 2012, 83(3): 332-336.
- [18] Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease [J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(1): 43-62.
- [19] De Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(6): 585-595.
- [20] 杨倩倩, 崔建国, 王树娟, 等. 红细胞比容与老年冠心病患者冠状动脉病变的相关性研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(4): 370-373.
- [21] Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama Study [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 199-204.
- [22] Siems WG, Sommerburg O, Grune T. Erythrocyte free radical and energy metabolism [J]. *Clin Nephrol*, 2000, 53(Suppl 1): S9-S17.
- [23] Favari E, Thomas MJ, Sorci-Thomas MG. High-Density Lipoprotein Functionality as a New Pharmacological Target on Cardiovascular Disease: Unifying Mechanism That Explains High-Density Lipoprotein Protection Toward the Progression of Atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71(6): 325-331.
- [24] Eduard T, Hannah G. High-density lipoprotein subfractions and carotid plaque: The Northern Manhattan Study [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1): 163-168.