

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.06.028

❖ 临床研究 ❖

# 血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平在急性脑梗死患者中的表达及临床意义

臧栋, 杨丽洁, 吴振安

(北京市中西医结合医院检验科, 北京 100039)

**【摘要】目的:** 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、脂蛋白磷脂酶 A2(Lp-PLA2)及 Beclin-1 水平在急性脑梗死(ACI)患者中的表达及临床意义。**方法:** 选取 83 例 ACI 患者设为观察组,再按脑梗死面积分为小面积组( $n=34$ )、中面积组( $n=26$ )及大面积组( $n=23$ );按神经缺损程度分为轻度组( $n=37$ )、中度组( $n=23$ )、重度组( $n=23$ );按随访两个月结局分为生存组( $n=69$ )和死亡组( $n=14$ );另选取 50 名同期体检健康志愿者作为对照组。比较各组研究对象血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 表达水平。**结果:** 血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 表达水平显示,观察组高于对照组( $P<0.05$ );大面积组高于小、中面积组( $P<0.05$ ),且中面积组高于小面积组( $P<0.05$ );重度组高于轻、中度组( $P<0.05$ ),且中度组高于轻度组( $P<0.05$ );死亡组高于生存组( $P<0.05$ )。**结论:** ACI 患者血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平升高,并与脑梗死面积、神经缺损程度及患者预后有关,可作为患者病情监测及预后评估的指标。

**【关键词】** 急性脑梗死;同型半胱氨酸;脂蛋白磷脂酶 A2;Beclin1 蛋白;临床意义

**【中图分类号】** R446.1 **【文献标志码】** A

## Expression levels and clinical significance of serum Hcy, Lp-PLA2 and Beclin1 in patients with acute cerebral infarction

ZANG Dong, YANG Li-jie, WU Zhen-an

(Department of Laboratory, Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100039, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the expression levels and clinical significance of serum homocysteine (Hcy), lipoprotein phospholipase A2 (Lp-PLA2) and Beclin1 in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods:** 83 ACI patients were enrolled as observation group, while another 50 healthy controls were enrolled as control group. After admission, areas of cerebral infarction of patients in observation group were assessed. And they were divided into small area group ( $n=34$ ), medium area group ( $n=26$ ) and large area group ( $n=23$ ). According to different degrees of neurological deficits, they were divided into mild group ( $n=37$ ), moderate group ( $n=23$ ) and severe group ( $n=23$ ). The serum levels of Hcy, Lp-PLA2 and Beclin1 were compared in each group. **Results:** The levels of serum Hcy, Lp-PLA2 and Beclin1 in observation group were significantly higher than those in control group ( $P<0.05$ ). The levels of serum Hcy, Lp-PLA2 and Beclin1 were the highest in large area group, followed by medium area group and small area group ( $P<0.05$ ). The levels of serum Hcy, Lp-PLA2 and Beclin1 were the highest in severe group, followed by moderate group and mild group ( $P<0.05$ ). The levels of serum Hcy, Lp-PLA2 and Beclin1 in death group were significantly higher than those in survival group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The levels of serum Hcy, Lp-PLA2 and Beclin1 are significantly increased in ACI patients, which are related to area of cerebral infarction, severity of neurological defect and prognosis. They can be used as indicators for disease monitoring and prognosis evaluation of patients.

**【Key words】** Acute cerebral infarction; Homocysteine; Lipoprotein phospholipase A2; Beclin1 protein; Clinical significance

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是脑血供突然中断后所致的脑组织坏死,起病突然,且致死率及致残率高,多数患者治疗后仍会遗留一定程度的后遗症,给患者家属及社会带来巨大的负担<sup>[1-2]</sup>。因此,加强 ACI 患者的病情监测及预后评估尤为重要。有证据<sup>[3]</sup>显示,ACI 患者常伴随血清

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平的异常升高,可能是引发其发生的重要影响因素之一。脂蛋白磷脂酶 A2 (lipoprotein phospholipase A2, Lp-PLA2) 是一种血管特异性的炎症标志物。研究<sup>[4]</sup>表明, Lp-PLA2 可加速动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)形成,是导致 AS 发生的重要危险因素之一,还会增加

脑血管疾病发生的风险。Beclin-1 是一种自噬调控基因,可参与调控细胞凋亡,可能在脑组织缺血再灌注损伤中发挥了重要作用<sup>[5]</sup>。目前,上述三种物质在 ACI 患者中的意义尚未完全明确。本研究探旨在探讨 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 在 ACI 患者中的表达水平及临床意义,以期为患者病情监测及预后情况评估提供数据参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 10 月北京市中西医结合医院收治的 83 例 ACI 患者为观察组,再按脑梗死面积分为小面积组( $n=34$ )、中面积组( $n=26$ )及大面积组( $n=23$ );按神经缺损程度分为轻度组( $n=37$ )、中度组( $n=23$ )、重度组( $n=23$ );按随访两个月患者预后结局分为生存组( $n=69$ )和死亡组( $n=14$ );另选 50 名同期体检健康的志愿者为对照组。观察组中,男性 57 例,女性 26 例;年龄 33~73 岁,平均( $52.84 \pm 9.85$ )岁;体质指数(body mass index, BMI) ( $23.84 \pm 1.55$ ) kg/m<sup>2</sup>;既往史:高血压 25 例,糖尿病 15 例。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意,观察组与对照组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

纳入标准:(1)均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》<sup>[6]</sup>中急性缺血性脑卒中的诊断标准;(2)年龄 18~80 周岁;(3)初次发病,发病时间  $\leq 4.5$  h;(4)血压  $< 180/100$  mmHg;(5)近期无重大手术史、无出血倾向;(6)近期末服用降脂类药物;(7)配合度高,自愿检测相关指标;(8)近期均无降脂类药物服用史。排除标准:(1)经 CT 检查发现有颅内出血、颅内肿瘤、脑血管畸形等;(2)既往有颅内出血史,入组前 3 个月内有头颅外伤史及心肌梗死史;(3)合并活动性出血、严重创伤者;(4)血小板计数  $< 100 \times 10^9/L$ ;(5)伴精神疾病、晚期恶性肿瘤;(6)伴自身免疫性疾病、血液系统疾病;(7)肝、肾及心功能不全;(8)妊娠、哺乳女性。

### 1.2 方法

1.2.1 病情评估及随访 (1)脑梗死面积:采用头颅 CT、MRI 检查后评估,面积  $< 1.5$  cm 为小面积梗死,1.5~3 cm 为中面积梗死; $> 3$  cm 且累及两个以上解剖部位为大面积梗死;(2)神经缺损程度:采用美国国立卫生研究院卒中量表(national Institute of health stroke Scale, NIHSS)<sup>[7]</sup>评分评估, $\leq 4$ 分为轻度,5~15分为中度, $\geq 16$ 分为重度;(3)随访:观察组患者以电话、短信或门诊复查随访 2 个月预后结局,即生存或死亡。

1.2.2 血清学指标检测 采集所有研究对象晨起空腹静脉血 5 mL,离心分离血清。酶循环法检测 Hcy 水平,试剂盒购自宁波美康生物科技股份有限公司;酶联免疫法检测;Lp-PLA2、Beclin-1 水平,试剂盒分别购自天津康尔克生物科技有限公司、美国 Usbiological 公司。操作均按试剂盒说明进行。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件数据进行分析与处理。计量资料均以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验或方差齐性分析;计数资料以 [ $n(\%)$ ]表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 观察组与对照组血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平比较

观察组血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 观察组与对照组血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	Lp-PLA2( $\text{ng/mL}$ )	Beclin1( $\text{ng/mL}$ )
观察组( $n=83$ )	$17.92 \pm 5.70$	$320.92 \pm 92.14$	$2.07 \pm 0.64$
对照组( $n=50$ )	$9.52 \pm 2.63$	$112.52 \pm 21.53$	$0.96 \pm 0.32$
$t$ 值	11.558	19.774	13.301
$P$ 值	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

### 2.2 不同梗死面积患者血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平比较

不同梗死面积患者血清血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平差异有统计学意义,且大面积组高于小面积组及中面积组( $P < 0.05$ ),中面积组高于小面积组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同梗死面积患者血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	Lp-PLA2( $\text{ng/mL}$ )	Beclin1( $\text{ng/mL}$ )
小面积组( $n=34$ )	$12.96 \pm 3.59$	$239.39 \pm 54.97$	$1.54 \pm 0.40$
中面积组( $n=23$ )	$18.57 \pm 3.41^*$	$333.16 \pm 49.64^*$	$2.07 \pm 0.33^*$
大面积组( $n=26$ )	$23.81 \pm 3.08^{**\#}$	$416.85 \pm 54.06^{**\#}$	$2.76 \pm 0.41^{**\#}$
$F$ 值	76.149	82.597	73.846
$P$ 值	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

\* $P < 0.05$ ,与小面积组相比;# $P < 0.05$ ,与中面积组相比。

### 2.3 不同神经缺损程度患者血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平比较

不同神经缺损程度患者血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且重度组高于轻度组及中度组( $P < 0.05$ ),中度组

高于轻度组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同神经缺损程度患者血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	Lp-PLA2 (ng/mL)	Beclin1 (ng/mL)
轻度组 ( $n=37$ )	13.35 $\pm$ 3.69	244.79 $\pm$ 55.87	1.57 $\pm$ 0.40
中度组 ( $n=23$ )	19.04 $\pm$ 3.51*	340.96 $\pm$ 49.65*	2.19 $\pm$ 0.46*
重度组 ( $n=23$ )	24.13 $\pm$ 3.13*#	423.36 $\pm$ 54.12*#	2.74 $\pm$ 0.40*#
F 值	69.150	80.512	57.135
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与小面积组相比; #  $P < 0.05$ , 与中面积组相比。

### 2.4 不同预后结局患者血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平比较

死亡组患者血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平高于生存组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 不同结局患者血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	Lp-PLA2 (ng/mL)	Beclin-1 (ng/mL)
生存组 ( $n=69$ )	16.63 $\pm$ 5.25	299.37 $\pm$ 82.84	1.92 $\pm$ 0.57
死亡组 ( $n=14$ )	24.25 $\pm$ 2.93	427.17 $\pm$ 54.12	2.81 $\pm$ 0.41
t 值	7.623	7.307	6.907
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

## 3 讨论

ACI 是十分常见的脑卒中类型, 发病机制较复杂, 一般认为是因患者供应脑部血液的动脉出现粥样硬化和血栓形成, 造成管腔狭窄、闭塞, 继而引发区域性脑组织出现缺血, 最终导致其发生<sup>[8]</sup>。患者由于脑部局灶性血运减少, 会损伤周围神经元细胞、神经胶质细胞等, 造成神经功能损害, 诱发感觉及运动异常, 甚至意识障碍, 危及患者生命。

已有证据<sup>[9]</sup>表明, AS 是导致 ACI 发生的重要病理生理学机制, 而炎症反应在 AS 的发生、发展过程中扮演了重要角色。Lp-PLA2 是磷脂酶 A2 超家族中的成员之一, 主要由淋巴细胞、巨噬细胞等炎性细胞分泌, 是一种与低密度脂蛋白 C (low density lipoprotein C, LDL-C) 水解氧化生成促炎物质相关的酶。有文献<sup>[10]</sup>报道, Lp-PLA2 不仅与血管炎性反应关系密切, 还对 AS、不稳定斑块形成有促进作用。本研究结果显示, 观察组患者血清 Lp-PLA2 水平高于对照组, 且随着 ACI 患者的脑梗死面积增大、神经缺损程度加剧及预后结局的恶化不断升高 ( $P < 0.05$ ), 表明其水平可能在一定程度上反映了患者病情进展情况, 并可作为预后评估的潜在参考指标。

LDL 的氧化过程中, Lp-PLA2 作用后产生了自由脂肪酸、溶血磷脂酰胆碱两种促炎产物, 均会刺激黏附因子及细胞因子产生, 从而促进 AS 的发生, 加速病情进展。

血清同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是蛋氨酸代谢的中间产物, 为一种血管损伤性氨基酸, 与血管内皮损伤密切相关。既往研究<sup>[11]</sup>显示, 血清 Hcy 水平异常升高可能会增大 AS 等心血管疾病的发生风险。近年有研究<sup>[12]</sup>发现, 血清 Hcy 水平异常升高在 ACI 患者中也较为常见, 且 Hcy 水平越高, 患者神经功能损伤越严重, 可能是 Hcy 可介导炎症因子和自由基的生成, 而高 Hcy 水平会引发机体的炎症反应和氧化应激增加, 损害血管内皮细胞, 导致血管功能障碍, 病情加剧<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, 观察组患者血清 Hcy 水平明显高于对照组, 且随患者脑梗死面积、神经缺损程度的增加而升高 ( $P < 0.05$ ), 表明 Hcy 可能与 ACI 的发生发展有关, 可能是一种潜在的病情监测指标。同时, 本研究还发现, 死亡组患者血清 Hcy 水平高于生存组 ( $P < 0.05$ ), 提示监测血清 Hcy 水平对患者预后判断可能也有一定的意义。

Beclin-1 属于酵母 Apg6/Vps30 基因的同源物, 能与死亡相关蛋白相结合, 诱导细胞凋亡。多数哺乳动物体内均含有 Beclin-1 蛋白, 能够参与自噬调控机制, 当机体内存在氧化应激、神经毒反应时, 会激活机体发生自噬<sup>[14]</sup>。目前有关 Beclin-1 在 ACI 患者中的表达情况报道较少。本研究结果显示, ACI 患者血清 Beclin-1 水平升高, 且随着脑梗死面积增大、神经缺损程度加剧不断升高 ( $P < 0.05$ ), 表明 Beclin-1 可能参与了 ACI 的发生、发展过程。脑缺血损伤后, 机体主要通过抑制自噬, 发挥对神经保护的作用, 而 Beclin-1 蛋白可能在此过程中起到关键作用。一项动物实验研究<sup>[15]</sup>表明, ACI 大鼠梗死组织中的 Beclin-1 蛋白表达明显增多, 提示脑缺血时可能存在神经细胞的过度自噬。本研究还发现, 存活患者相比, 死亡组患者血清 Beclin-1 水平高于生存组 ( $P < 0.05$ ), 表明 Beclin-1 与患者预后也存在一定关联, 可为预后评估提供参考。

综上所述, ACI 患者血清 Hcy、Lp-PLA2 及 Beclin-1 水平升高, 并与脑梗死面积、神经缺损程度及患者预后有关, 可作为患者病情监测及预后评估的指标。

(下转第 801 页)