

# Lp-PLA2、TGF- $\beta$ 1 与脑梗死复发的相关性

梁江红,魏麓云

(南华大学附属第二医院神经内科,湖南 衡阳 421001)

**摘要:** **目的** 探讨脑梗死复发的有关独立危险因素或独立保护因素。 **方法** 选择 9 个可能影响脑梗死复发的相关因素为自变量,以脑梗死是否复发作为因变量,进行回顾性对比分析、单因素 Logistic 和多因素 Logistic 回归分析。 **结果** 单因素 Logistic 回归分析显示,年龄、吸烟、高血压、高血脂、糖尿病、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)为脑梗死复发的危险因素,转化生长因子  $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)为脑梗死复发的保护因素( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 逐步回归分析显示高血压、糖尿病、Lp-PLA2 为脑梗死复发的独立危险因素( $P < 0.05$ ),TGF- $\beta$ 1 为独立保护因素( $P < 0.05$ )。 **结论** 脑梗死复发的独立危险因素除高血压病、糖尿病外,Lp-PLA2 可能是它的独立危险因素,TGF- $\beta$ 1 为独立保护因素。

**关键词:** 脑梗死复发; 危险因素; 保护因素; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 转化生长因子  $\beta$ 1

**中图分类号:**R743 **文献标识码:**A

## Lp-PLA2 and the TGF-correlation Between Beta 1 and Recurrence of Cerebral Infarction

LIANG Jianghong, WEI Luyun

(Neurological Diseases, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the cerebral infarction an independent risk factor for recurrence or an independent protective factors. **Methods** 9 may affect the recurrence of cerebral infarction associated factors as independent variables, to whether the recurrence of cerebral infarction as the dependent variable, were retrospectively analyzed, univariate and multivariate Logistic regression analysis. **Results** Logistic regression univariate analysis age, smoking, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, Lp-PLA2, TGF- $\beta$ 1 as a risk factor for recurrence of cerebral infarction, TGF- $\beta$ 1 for protective factors ( $P < 0.05$ ). Logistic regression multivariate analysis, hypertension, diabetes, Lp-PLA2 is an independent risk factor for recurrence of cerebral infarction( $P < 0.05$ ), TGF- $\beta$ 1 to its independent protective factors( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Independent risk factor for stroke recurrence in addition to hypertension, diabetes, outside, Lp-PLA2 may be an independent risk factor for it, TGF- $\beta$ 1 as an independent protective factor.

**Key words:** cerebral infarction recurrence; risk factors; protective factors; Lp-PLA2; TGF- $\beta$ 1

脑梗死占脑血管疾病的 60% ~ 80%, 其高死亡率、高致残率和高复发率已经给社会和家庭带来沉重的负担。复发性脑梗死的死亡率、致残率均高于首次发病,对于已经发生脑梗死的患者,传统危险因素对脑梗死复发的独立预测能力有限,因此需要探寻脑梗死复发的独立危险因素,从而采取相应的治

疗和预防策略,降低脑梗死复发的风险。目前国内对于脑梗死复发的危险因素分析,大多数只局限于单因素分析,尚缺乏水平较高的多因素系统性研究。本研究拟通过对首发脑梗死患者复发情况及可能与之相关的因素进行回顾性对比分析、单因素和多因素 Logistic 回归分析,探讨脑梗死复发的独立危险因素或独立保护因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2009 年 1 月 ~ 2010 年 1 月本科室住院的急性脑梗死患者 (180 例, 男 93 例, 女 87 例), 平均年龄  $62.5 \pm 8.3$  岁。以同期脑梗死发作一次者为对照组 (119 例); 发作两次或两次以上者为复发组 (61 例)。

纳入标准及排除标准: 患者为脑梗死发作, 发病后 48 h 内入院, 所有病例均符合 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议修订的脑梗死标准。均经详细的神经系统检查及头颅 MRI 等检查确诊。除外出血性脑梗死、动脉炎所致的脑梗死、先天发育异常所致的脑梗死、各种凝血机制异常及高粘血症所致的脑梗死。

### 1.3 血浆 Lp-PLA2、TGF- $\beta$ 1 水平的测定

入院是空腹抽血测定血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)、转化生长因子  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) 水平, 由美国 ADL 公司提供 Lp-PLA2、TGF- $\beta$ 1 ELISA 定量检测试剂盒, 操作流程按试剂盒说明书进行。

### 1.4 调查内容

以年龄、性别、BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )、吸烟、高血压、高血脂、糖尿病、Lp-PLA2、TGF- $\beta$ 1 为脑梗死复发相关因素为自变量, 根据是否脑梗死复发作为因变量 (0 = 未复发, 1 = 复发) 作统计学分析。

### 1.5 统计学方法

使用 SPSS18.0 统计软件处理数据, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。单因素分析采用二分类非条件 Logistic 回归分析筛选危险因素或保护性因素; 多因素分析采用多因素 Logistic 逐步回归分析, 确定独立的危险因素或保护性因素。

## 2 结果

### 2.1 单因素分析筛选危险因素或保护性因素

为探讨脑梗死复发的独立危险因素或独立保护因素, 对 180 例脑梗死患者首次发作 119 例, 复发脑梗死 61 例 (33.89%), 采用二分类非条件 Logistic 回归分析筛选危险因素或保护性因素 ( $a_{\lambda} = 0.05$ ,  $a_{\text{出}} = 0.10$ )。

将脑梗死是否复发作为因变量 (0 = 未复发, 1 = 复发), 以年龄、性别、BMI、吸烟、高血压、高血脂、糖尿病、Lp-PLA2、TGF- $\beta$ 1 为自变量 (各变量的赋值见表 1) 进行单因素 Logistic 回归分析。结果显示, 年龄、吸烟、高血压、高血脂、糖尿病、Lp-PLA2 为脑梗死复发可能的危险因素 ( $P < 0.05$ ), TGF- $\beta$ 1 为可能的保护因素 ( $P < 0.05$ ) (表 2)。

表 1 脑梗死复发相关因素赋值

Table 1 Recurrence of cerebral infarction related factors assigned

编号	变量	赋值
X1	年龄 (岁)	1 = <60, 2 = 60 ~ 75, 3 = $\geq 75$
X2	性别	1 = 男, 2 = 女
X3	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	1 = <23.02, 2 = 23.02 ~ 24.07 3 = 24.07 ~ 25.11, 4 = $\geq 25.11$
X4	吸烟	0 = 无, 1 = 有
X5	高血压	0 = 无, 1 = 有
X6	高血脂	0 = 无, 1 = 有
X7	糖尿病	0 = 无, 1 = 有
X8	Lp-PLA2 ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	1 = <56.97, 2 = 56.97 ~ 65.98 3 = 65.98 ~ 72.85, 4 = $\geq 72.85$
X9	TGF- $\beta$ 1 (ng/L)	1 = <14.40, 2 = 14.40 ~ 20.15 3 = 20.15 ~ 25.60, 4 = $\geq 25.60$

表 2 脑梗死复发单因素 Logistic 回归分析

Table 2 Recurrence of cerebral infarction Univariate Logistic Regression Analysis

变量	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI
年龄	0.257	0.145	4.541	0.039	1.001	1.016 ~ 1.956
性别	-0.641	0.543	1.391	0.238	0.527	0.182 ~ 1.528
BMI	0.837	0.873	1.382	0.186	0.567	1.266 ~ 2.856
吸烟	0.283	0.152	4.865	0.041	1.021	1.014 ~ 1.745
高血压	1.315	0.545	5.833	0.016	3.727	1.281 ~ 10.838
高血脂	0.294	0.148	4.578	0.037	1.287	1.150 ~ 1.784
糖尿病	0.644	0.217	8.769	0.003	1.904	1.243 ~ 2.915
Lp-PLA2	0.102	0.033	9.396	0.002	1.107	1.038 ~ 1.182
TGF- $\beta$ 1	-0.109	0.035	9.918	0.002	0.897	0.838 ~ 0.960
常数项	-10.442	5.478	3.633	0.000	0.000	

## 2.2 多因素分析确定独立的危险因素或保护因素

对单因素分析有意义的暴露因素进行多因素 Logistic 逐步回归分析,采用偏最大似然估计前进法 (Forward LR)。最后入选回归方程有显著意义的 4 个变量为高血压、糖尿病、Lp-PLA2、TGF- $\beta$ 1,其中高

血压、糖尿病、Lp-PLA2 为脑梗死复发可能的独立危险因素,TGF- $\beta$ 1 为可能的独立保护因素(表 3)。

Logistic 回归方程:  $\text{Logistic } P = -9.911 + 1.141 \text{ 高血压} + 0.641 \text{ 糖尿病} + 0.095 \text{ Lp-PLA2} - 0.101 \text{ TGF-}\beta 1$ 。

表 3 脑梗死复发多因素 Logistic 逐步回归分析

Table 3 Recurrence of cerebral infarction Multivariate Logistic regression analysis

变量	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95% CI
高血压	1.141	0.511	4.985	0.026	3.129	1.150 ~ 8.519
糖尿病	0.641	0.200	10.262	0.001	1.898	1.283 ~ 2.810
Lp-PLA2	0.095	0.030	10.309	0.001	1.100	1.038 ~ 1.166
TGF- $\beta$ 1	-0.101	0.032	9.983	0.002	0.904	0.849 ~ 0.962
常数项	-9.911	2.294	18.671	0.000	0.000	

## 3 讨 论

脑梗死具有复发率高的特点,且难以预测和有效预防,国外研究报道,脑梗死后 1 年内复发率为 14% ~ 17%<sup>[1]</sup>。本研究发现脑梗死患者 1 年内复发率为 33.89%,明显高于国外的研究,这可能与种族、遗传以及国内对卒中高危因素控制水平低于国外有关。目前,关于脑梗死复发危险因素的研究主要以单因素分析为主,多因素的系统研究报道较少。本研究中,为探讨脑梗死复发的有关独立危险因素或保护因素,选择 9 个可能影响脑梗死复发的相关因素为自变量,脑梗死是否复发作为因变量,采用二分类非条件 Logistic 回归分析筛选危险因素或保护性因素。对影响脑梗死复发的单因素 Logistic 分析中显示,年龄、吸烟、高血压、高血脂、糖尿病、Lp-PLA2 为 ACI 预后可能的危险因素,TGF- $\beta$ 1 为 ACI 预后可能的保护性因素。但单因素分析中难以在诸多可疑危险因素中平衡因素间的相互影响,为消除混杂因素的影响,采用多因素 Logistic 逐步回归分析,在调整了年龄、BMI、吸烟、血脂等传统的危险因素后,结果显示高血压、糖尿病、Lp-PLA2 为 ACI 预后的独立危险因素,TGF- $\beta$ 1 仍为脑梗死患者复发的保护性因素。

### 3.1 高血压病与脑梗死复发

有许多研究已证实,高血压病为脑梗死重要的独立的危险因素<sup>[2]</sup>,长期高血压没有得到有效控制,可导致脑内小动脉硬化、玻璃样变性,早期周身微小动脉痉挛,随着时间的推移,血管壁缺氧,呈透

明样变性;小动脉压力持续增高时,使血管壁弹性纤维增生,管壁变厚,管腔变窄。同时内皮细胞受损、内皮细胞激动、血小板激活、白细胞激活、凝血因子增高、血液粘滞度增高等异常,这些因素之间相互影响,致动脉粥样硬化斑块形成,管腔变窄闭塞或粥样斑块不稳定脱落可导致急性脑梗死复发。

### 3.2 糖尿病与脑梗死复发

有研究表明,合并有糖尿病脑梗死患者比同年龄无糖尿病者脑梗死复发率高 2 ~ 4 倍<sup>[3]</sup>。糖尿病导致脑梗死复发主要原因是脑动脉粥样硬化,导致管腔狭窄和血栓形成。糖尿病导致脑梗死复发的机制主要与糖尿病代谢紊乱所致的微血管、大血管病变以及血液流变学和抗凝纤溶系统异常有关<sup>[4]</sup>。长期高血糖可引起血小板功能紊乱,血管壁的结构蛋白发生非酶糖化改变,巨噬细胞能识别糖化改变的蛋白质,释放多种酶促进血管内皮细胞增殖,引起内膜损伤,加速动脉硬化及粥样斑块的形成。糖尿病往往随脂质代谢紊乱,血液粘稠度增高,脂类物质在血管壁内膜沉积,逐渐形成动脉粥样斑块,斑块逐步增多、增大,血管管腔逐渐狭窄、闭塞而导致脑梗死复发。

### 3.3 Lp-PLA2 与脑梗死复发

血浆型 Lp-PLA2 是磷脂酶超家族中的一员,Lp-PLA2 介导氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)引起动脉硬化形成过程中的关键性酶<sup>[5]</sup>,Lp-PLA2 作为一种炎症介质引起单核巨噬细胞主导的慢性炎症而增强动脉粥样硬化病变的进展,增加缺血性卒中发病风险。Elkind 等<sup>[6]</sup>研究提示,对于首次发生缺血性卒中的患者,Lp-PLA2 能很好地预测卒中复发风险。

Lp-PLA2 与脑梗死复发的具体机制尚不清楚,可能与 Lp-PLA2 能水解 LDL 上的氧化卵磷脂,生成炎性介质溶血卵磷脂(Lyso-PC)和氧化型游离脂肪酸(ox-FFA),促进单核细胞由管腔向内膜聚集衍生为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬 ox-LDL 变成泡沫细胞,泡沫细胞聚集成动脉粥样硬化性斑块。Lp-PLA2 介导的细胞因子可引起斑块表达基质金属蛋白酶,降解纤维帽的平滑肌细胞和胶原基质,使斑块变得脆弱、破裂,导致脑梗死复发。

### 3.4 TGF- $\beta$ 1 与脑梗死复发

TGF- $\beta$ 1 是分子量为 25 kDa 的一类多功能的多肽类生长因子,在中枢神经系统可由小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元表达,正常情况下 TGF- $\beta$ 1 在脑组织中微量表达。主要调节神经元的存活以及星形胶质细胞的生长分化;脑缺血缺氧时,TGF- $\beta$ 1 的表达可明显增加,参与脑缺血缺氧的病理生理过程,减轻脑损伤<sup>[7]</sup>。目前研究表明,TGF- $\beta$ 1 具有抗动脉硬化作用,能增强粥样斑块的稳定性<sup>[8]</sup>。TGF- $\beta$ 1 是脑梗死复发的独立保护作用因素,其具体机制尚待阐明,可能与以下方面有关:TGF- $\beta$ 1 能抑制平滑肌细胞增殖,维持正常血管壁的结构,抑制血管内皮细胞产生致炎粘附分子的表达,减少泡沫细胞形成,防止动脉内膜的脂质沉积,减慢动脉粥样硬化的进展。对于已经形成的动脉粥样斑块,TGF- $\beta$ 1 能抑制金属弹性蛋白酶的分泌和诱导金属蛋白酶抑制剂的表达<sup>[9]</sup>,增加白细胞介素-1 受体拮抗剂的表达<sup>[10]</sup>,从而增加斑块的稳定性。TGF- $\beta$ 1 通过炎症免疫调节因子发挥抗动脉硬化及增强粥样斑块稳定性的作用,从而降低脑梗死复发风险。

#### 参考文献:

[1] Boysen G, Brander C, Bristensen H. Homocysteine and risk of recurrent stroke[J]. *Stroke*,2003,34:1258-1261.  
 [2] Zheng LQ, Sun ZQ, Li J, et al. Pulse pressure and mean

arterial pressure in relation to ischemic stroke among patients with uncontrolled hypertension in rural areas of China[J]. *Stroke*,2008,39:1932-1937.

- [3] Thomas J, Jeffrey AJ, Scot HS, et al. Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes: a population-based cohort study[J]. *Stroke*,2007,38:1739-1743.  
 [4] Mathew JR, Robert SV, Gregg C. et al. Quality of care and outcomes in patients with diabetes hospitalized with ischemic stroke: findings from get with the guidelines-stroke[J]. *Stroke*,2010,41:e409-e417.  
 [5] Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2005,25:923-931.  
 [6] Ballantyne C, Cushman M, Psaty B, et al. Collaborative meta-analysis of individual participant data from observational studies of Lp-PLA2 and cardiovascular diseases[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*,2007,14(1):3-11.  
 [7] Peng HM, Oscar AC, Edward L. Peterson, and Nour-Edine Rhaleb. Ac-SDKP inhibits transforming growth factor- $\beta$ 1-induced differentiation of human cardiac fibroblasts into myofibroblasts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2010,298:H1357-H1364.  
 [8] Li X, McFarland DC, Velleman SG. Transforming growth factor- $\beta$ 1-induced satellite cell apoptosis in chickens is associated with  $\beta$ 1 integrin-mediated focal adhesion kinase activation[J]. *Poult Sci*,2009,88:1725-1734.  
 [9] Ma M, Ma Y, Yi X, et al. Intranasal delivery of transforming growth factor-beta1 in mice after stroke reduces infarct volume and increases neurogenesis in the subventricular zone[J]. *Neurosci*,2008,10:9117.  
 [10] Shyu KG, Wang BW, Chen WJ, et al. Mechanism of the inhibitory effect of atorvastatin on endoglin expression induced by transforming growth factor- $\beta$ 1 in cultured cardiac fibroblasts[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12: 219-226.