

髓过氧化物酶检测对急性缺血性脑卒中的临床意义^{*}任建兵¹, 戴世荣^{1△}, 王兴山², 邱 谷¹, 刘培龙¹

(江苏省南通市第二人民医院: 1. 检验科; 2. 神经内科 226002)

摘要:目的 探讨急性缺血性脑卒中患者血清髓过氧化物酶(MPO)水平, 分析其与颈动脉粥样硬化斑块类型、神经功能缺损程度及日常生活活动能力(巴塞尔指数)的相关性。方法 选取 78 例急性缺血性脑卒中患者, 按巴塞尔指数分为好、中、差 3 个组; 根据神经功能缺损程度评分(中国人卒中量表)标准分为轻度损伤组(0~15 分)、中度损伤组(16~30 分)、重度损伤组(31~45 分); 根据动脉粥样硬化斑块类型分为软斑组、混合斑组、硬斑组。比较不同组别患者血清 MPO 水平结果。结果 神经功能缺损程度越严重, 患者血清中 MPO 水平越高, 且各组间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 巴塞尔指数越好, 患者血清 MPO 水平越低; 软斑组、混合斑组、硬斑组之间血清 MPO 水平不同, 血清 MPO 水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 且动脉粥样硬化斑块类型与神经功能缺损和巴塞尔指数级别具有相关性。结论 急性缺血性脑卒中的发生与血清 MPO 水平、神经功能缺损程度、巴塞尔指数, 以及动脉粥样硬化斑块稳定性相关, 血清 MPO 水平有助于判断病情, 并指导临床诊断与治疗。

关键词:髓过氧化物酶; 急性缺血性脑卒中; 巴塞尔指数

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.20.020

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)20-2854-03

The clinical significance of serum MPO in patients with acute ischemic cerebral stroke^{*}REN Jianbing¹, DAI Shirong^{1△}, WANG Xingshan², QIU Gu¹, LIU Peilong¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neurology, Nantong Second People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226002, China)

Abstract: Objective To study the changes of serum myeloperoxidase(MPO) in patients with acute ischemic stroke, and to probe into the relationship of serum MPO with types of carotid atherosclerotic plaques, the degree of neural function defect and the activities of daily living (Barthel Index). **Methods** Totally 78 cases of patients with acute ischemic stroke was selected as observation objects. The patients with acute ischemic stroke were divided into good, medium and poor three groups according to Barthel index. Based on the scoring of neurologic impairment degree from standards of CSS: mild impairment group(0 to 15 points), moderate impairment group(16 to 30 points), and severe impairment group(31 to 45 points). Based on the type of atherosclerotic plaques all patients were divided into soft plaque group, mixed plaque and hard plaque group. The levels of serum MPO was compared between different group. **Results** The heavier nerve function defect degree, the levels of serum MPO in patients with ischemic stroke were higher, and it had significant difference between groups ($P < 0.05$). The Barthel index was the better, the levels of serum MPO was lower. The levels of serum MPO was different among the soft plaque group, mixed plaque and hard plaque group, and its were significantly different between the three groups, and the type of atherosclerotic plaque was related to the neural function defect and Barthel index level. **Conclusion** Ischemic stroke is associated with serum MPO levels, neurological deficits, Barthel index and stability of atherosclerotic plaque, and the levels of serum MPO is helpful for judging state of the disease and guiding in clinical diagnosis and treatment.

Key words: myeloperoxidase; acute ischemic cerebral stroke; Barthel Index

缺血性脑卒中常在颈动脉粥样硬化基础上形成斑块引发管腔狭窄, 斑块脱落, 造成脑血栓形成, 从而发生急性缺血性脑卒中。动脉粥样硬化斑块中的炎性反应是斑块破裂及不稳定的主要原因^[1-2]。髓过氧化物酶(MPO)作为一种炎性介质在动脉粥样硬化斑块形成过程中的不稳定阶段发挥重要的作用^[3]。现探讨急性缺血性脑卒中患者血清 MPO 水平与神经功能缺损程度、日常生活活动能力(巴塞尔指数)及颈动脉斑块稳定性的相关性, 并对感官认知和客观数据进行相互验证, 分析病情发生的危险因素, 为临床对缺血性脑卒中患者病情的严重程度作出判断, 及早进行有效的干预治疗, 预防脑卒中恶化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 4 月至 2015 年 9 月该院神经内科收治的急性缺血性脑卒中患者 78 例, 男 47 例, 女 31 例, 年龄 40~87 岁。所有患者均符合中华医学会神经病学分会脑血

管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组修订的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2010 版)》的诊断标准^[4], 并经颅脑 CT 和(或)MRI 证实, 参考 TOAST 标准诊断为动脉粥样硬化性脑卒中。患者均排除合并严重感染、肝肾功能不全、免疫系统疾病、肿瘤、急性心血管疾病、血液病等。

1.2 仪器与试剂 B 超检查采用飞利浦 HD15 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 10 MHz。MPO 试剂盒为美国 RD 公司产品。

1.3 方法

1.3.1 影像学检查 患者取仰卧位, 按照一般程序检查颈动脉, 根据斑块内部回声特点对颈动脉斑块进行分类, 软斑组患者为动脉内膜上有低回声隆起区, 表面有连续的回声轮廓及光滑的纤维帽(内部可无回声); 硬斑组患者为动脉内膜上可见强回声区域, 边界清晰, 声影明显; 混合斑组患者介于两者之间,

^{*} 基金项目: 江苏省南通市市级科技计划项目(HS13904)。

作者简介: 任建兵, 男, 主管技师, 主要从事生化检验和血液检验的研究。 △ 通讯作者, E-mail: dsr09241@163.com。

呈混合性回声,表面不光滑。

1.3.2 血清 MPO 检测 所有患者均于清晨空腹时取肘静脉血 4 mL,分离血清置于一 80 ℃ 冰箱保存待测。血清 MPO 测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA),以试剂盒中自带的标准品作为质控品,严格按试剂说明书进行操作。

1.3.3 神经功能缺损程度和日常生活能力评定及分组 入院后由高年资医师对患者进行神经功能缺损程度与日常生活能力(巴塞尔指数)评分,评分标准采用中国脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分量表(1995)(CSS)与巴塞尔指数。按照患者的意识水平及神经功能缺损程度评分,将患者分为:轻型组(0~15 分),中型组(16~30 分),重型组(31~45 分);依据患者的活动能力和自理能力等项目进行巴塞尔指数评分,将患者分为:好(>60 分);中(60~41 分);差(≤40 分)3 个组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组之间比较使用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组神经功能缺损患者血清 MPO 水平检测结果比较 急性缺血性脑卒中重型组、中型组、轻型组患者血清 MPO 水平之间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 MPO 水平越高,神经功能缺损程度越严重。患者血清 MPO 水平与神经功能缺损程度呈正相关关系。见表 1。

表 1 3 组患者血清 MPO 水平与神经功能缺损程度的相关性($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MPO(IU/L)	<i>F</i>	<i>P</i>
轻型组	32	91.60±58.58	25.03	0.001
中型组	27	162.13±81.61	45.89	0.021
重型组	19	258.93±140.28	57.63	0.001

2.2 3 组巴塞尔指数评分患者血清 MPO 水平检测结果比较 急性缺血性脑卒中按巴塞尔指数评分的良、中、差 3 个组,血清 MPO 水平越高,患者活动能力和生活自理能力越差,巴塞尔指数评分越低。患者血清 MPO 水平与巴塞尔指数呈负相关关系。见表 2。

表 2 3 组患者血清 MPO 水平与巴塞尔指数的相关性($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MPO(IU/L)	<i>F</i>	<i>P</i>
好	33	81.25±46.28	22.30	0.001
中	20	149.48±62.57	42.20	0.004
差	25	262.30±122.15	60.04	0.011

2.3 3 组颈动脉斑块患者血清 MPO 水平检测结果比较 颈动脉粥样硬化斑块类型患者中软斑组所占比例最大,其次为混合斑组,硬斑组例数最少,3 组血清 MPO 水平依次降低,3 组之间血清 MPO 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组患者血清 MPO 水平与颈动脉斑块类型的相关性

组别	<i>n</i>	百分率(%)	MPO(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	<i>P</i>
软斑组	36	46.15	226.84±120.34	0.001
混合斑组	29	37.18	119.01±53.75	0.002
硬斑组	13	16.67	46.98±22.70	0.007

2.4 斑块类型与神经功能缺损程度及巴塞尔指数的相关性 急性粥样硬化性脑卒中患者斑块类型与神经功能缺损、巴塞尔指数级别具有相关性,软斑和混合斑等不稳定型斑块患者神经功能缺损中度以上和日常生活能力水平中等以下所占比例远高于硬斑组患者(63.08% vs. 34.62%)。见表 4。

表 4 斑块类型与神经功能缺损程度及巴塞尔指数的相关性(*n*)

斑块类型	<i>n</i>	神经功能缺损程度			巴塞尔指数级别		
		轻	中	重	轻	中	重
软斑	36	9	13	14	11	7	18
混合斑	29	15	9	5	13	10	6
硬斑	13	8	5	0	9	3	1

3 讨 论

流行病学调查表明,我国是全球脑卒中人数最多的国家,每年有 200 万新发病例,卒中病死例数 165 万。现有缺血性脑血管病患者 700 余万例,其中 60%~80% 为缺血性脑卒中患者,而颈动脉粥样硬化斑块的形成是引起缺血性脑卒中的主要原因[5]。众多研究表明,炎症反应和氧化应激状态在心脑血管疾病的发生、发展过程中起重要的作用[6]。

MPO 是一种过氧化物酶超家族亚铁血红素酶,相对分子质量为 150×10^3 ,主要存在于中性粒细胞内,是中性粒细胞活化的标志物[7]。MPO 作为体内的一种炎症指标,贯穿于颈动脉粥样硬化斑块形成的全过程,并对急性缺血性脑卒中发生起到重要的作用。Furuichi 等[8]利用酶活性核磁共振成像技术发现,发生缺血性脑损伤时脑损伤部位含大量 MPO,其水平与缺血梗死面积呈正相关。Guilpain 等[9]也报道证实,缺血时脑部中性粒细胞浸润程度与脑缺血预后密切相关,轻度中性粒细胞浸润者脑梗死体积小、缺损的神经功能恢复好,而重度中性粒细胞浸润者脑梗死体积大、预后差。本研究结果表明,血清 MPO 水平与神经功能缺损程度和巴塞尔指数级别密切相关,血清 MPO 水平越高,神经功能评分越低,神经元所受损伤越大,日常生活活动受到的影响也越大。目前认为,血清 MPO 水平的升高与急性缺血性脑卒中及其病情发生、发展相关,可能机制:(1)MPO 水平代表局部中性粒细胞数目,缺血后中性粒细胞黏附能力增加,进而损害血管内皮细胞并增加毛细血管的通透性,导致水肿、缺血与炎症反应的恶性循环。而激活的中性粒细胞向局部组织聚集,高密度脂蛋白(HDL)被氧化修饰、一氧化氮(NO)降解速率、加快从而造成血管内皮功能损伤[10]。(2)脑缺血发生时许多促氧化剂参与氧化应激诱导的信号传递,并最终引起神经元坏死。通过应用中性粒细胞阻断剂,防止中性粒细胞黏附,发现对脑缺血损伤有保护作用;通过“保护神经”的抗感染治疗阻止中性粒细胞的浸润,使 MPO 水平下降,改善脑血流、保护血脑屏障、减轻脑水肿、降低颅内压和自由基产生,达到有效治疗颅脑损伤的目的,提示血清 MPO 水平与病情变化密切相关[11-12]。因此缺血性脑卒中患者 MPO 水平的检测对病情的评估、继发性脑损伤及治疗具有临床指导作用。

近年来,动脉粥样斑块的不稳定性在缺血性脑血管病中的发病机制逐渐受到重视,MPO 还有促进动脉粥样硬化形成的作用,并影响粥样斑块的稳定性,造成斑块脱落,导致脑卒中形成[13]。本研究结果显示,急性缺血性脑卒中患者颈动脉斑块类型与神经功能缺损程度及巴塞尔指数相关,软斑与混合斑患者的病情严重程度远大于硬斑患者,同时软斑和混合斑患者血

清 MPO 水平也显著高于硬斑患者,且软斑和混合斑例数远多于硬斑例数,提示软斑、混合斑组患者的炎性因子活跃程度较硬斑组高,软斑、混合斑较硬斑更不稳定,更易脱落造成脑卒中的发生。因此,应按照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2010 版)》要求对有条件的患者进行超声检查,对存在斑块的患者引起足够重视,加强随访追踪观察,提醒患者定期检查并积极采取必要的防治措施。

综上所述,血清 MPO 水平可作为预测缺血性脑卒中事件发生的指标;将神经功能缺损和巴塞尔指数等主观评分与实验室定量指标相结合,可客观评价患者的病情;定期进行颈动脉超声检查结合血清 MPO 水平的检测,有助于全面评价斑块的稳定性,及早对软斑和混合斑块进行干预治疗,控制动脉斑块的进一步进展,从而有效地预防缺血性脑卒中的发生,降低发病率,提高生存质量。

参考文献

- [1] Jander S, Sitzer M, Wendt A, et al. Expression of tissue factor in high grade carotid artery stenosis: association with plaque destabilization[J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 850-854.
- [2] 韩锬,贾宁,闵连秋. 脑梗死患者血清髓过氧化物酶和妊娠相关血浆蛋白 A 与颈动脉易损斑块的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(6): 561-563.
- [3] Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2003, 108(12): 1440-1445.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南(2012 版)[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 43(2): 154-160.
- [5] Lavi S, Herrmann J, Lavi R, et al. Role of lipoprotein associated phospholipase A2 in atherosclerosis [J]. *Curr*

Atheroscler Rep, 2008, 10(7): 230-235.

- [6] Lau DL, Mollnau H, Eiserich JP, et al. Myeloperoxidase mediates neutrophil activation by association with CD11b/CD18 integrins[J]. *Clin Invest*, 2005, 10(2): 431-436.
- [7] Breckwoldt MO, Chen JW, Stangenberg L, et al. Tracking the inflammatory response in stroke in vivo by sensing the enzyme myeloperoxidase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(47): 18584-18589.
- [8] Furuichi Y, Noto T, Li JY, et al. Multiple modes of action of tacrolimus(FK 506) for neuroprotective action on ischemic damage after transient focal cerebral ischemia in rats [J]. *Brain Res*, 2004, 1014(1/2): 120-130.
- [9] Guilpain L, Servetaz A, Claire G, et al. Pathogenic effects of anti-myeloperoxidase antibodies in patients with microscopic polyangiitis [J]. *Arthrit Rheum*, 2007, 56(7): 2455-2463.
- [10] Clausen F, Loram T, Lewsn A, et al. T lymphocyte trafficking: a novel target for neuroprotection in traumatic brain injury[J]. *Neurotrauma*, 2007, 24(8): 1295-1307.
- [11] Titova E, Ostrowski RP, Kevil CG, et al. Reduced brain injury in CD18-deficient mice after experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Neurosci Res*, 2008, 86(14): 3240-3245.
- [12] Fleming JC, Norenberg MD, Ramsay DA, et al. The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury[J]. *Brain*, 2006, 129(12): 3249-3269.
- [13] Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(6): 1102-1111.

(收稿日期: 2016-04-16 修回日期: 2016-06-26)

(上接第 2853 页)

参考文献

- [1] 孙自镛. 经产道感染 B 群链球菌的预防和控制[J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32(7): 834-836.
- [2] 何国才. 妊娠晚期孕妇 B 族链球菌感染的研究状况[J]. *医学综述*, 2012, 18(14): 2255-2257.
- [3] Verani JR, Mcgee L, Schrag SJ, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR/10): 1-36.
- [4] 黄树峰, 朱艳宾, 薛凤霞. 孕晚期女性感染 B 族链球菌对新生儿影响的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(21): 3415-3417.
- [5] Bjrklund V, Nieminen T, Ulander VM, et al. Replacing risk-based early-onset-disease prevention with intrapartum group B streptococcus PCR testing[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 25(3): 1-6.
- [6] 邓江红, 姚开虎, 胡惠丽, 等. 新生儿肺炎死亡病例中 B 族链球菌的检测[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(11): 850-854.

- [7] Ohlsson AI, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 1994, 10(6): 51-52.
- [8] 蔡晓昕, 钟镐镐, 王秀艳, 等. 快速、准确的 B 族链球菌检测——即时荧光探针核酸扩增技术的应用[J]. *现代预防医学*, 2013, 20(13): 2533-2535.
- [9] Taminato M, Fram D, Torloni MR, et al. Screening for group B Streptococcus in pregnant women: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2012, 19(6): 1470-1478.
- [10] Lo JY. Early-onset group B streptococcus neonatal disease: a target for prevention? [J]. *Hong Kong Med J*, 2009, 15(6): 412-413.
- [11] Madzivhandila M, Adrian PV, Cutland CL, et al. Serotype distribution and invasive potential of group B streptococcus isolates causing disease in infants and colonizing maternal-newborn dyads[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17861.

(收稿日期: 2016-04-21 修回日期: 2016-07-11)