

• 论 著 •

Lp-PLA₂ 对短暂性脑缺血发作后发生脑梗死风险的预测价值

陈向华¹, 武英伟^{1△}, 马海峰², 耿学丽¹, 华正祥¹

(1. 承德医学院附属医院检验科 067000 ; 2. 河北省承德市丰宁满族自治县中医院检验科 067000)

摘要:目的 初步探讨血浆脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (Lp-PLA₂) 在短暂性脑缺血发作 (TIA) 后发生脑梗死 (CI) 的预测价值。方法 检测 112 例 TIA 患者血浆 Lp-PLA₂ 水平, 观察 7、30、90 d TIA 后 CI 的发生率; 并根据 Lp-PLA₂ 水平分组, 评估 Lp-PLA₂ 在 TIA 后发生 CI 的风险预测价值。结果 112 例 TIA 患者 90 d 内有 27 例 (24.1%) 进展为 CI; Lp-PLA₂ > 207 μg/L 组 TIA 后 CI 患者有 17 例 (63.0%), 明显高于 175~207 μg/L 组和 < 175 μg/L 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且 TIA 患者发生 CI 主要集中于发病 7 d 内; Lp-PLA₂ ≥ 175 μg/L 的患者主要分布于 ABCD2 评分系统的中、高危组; Lp-PLA₂ 预测 TIA 后 CI 发生的 ROC 曲线, 以 Lp-PLA₂ ≥ 194 μg/L 为诊断临界点, 敏感度为 0.730, 特异度为 0.680。结论 Lp-PLA₂ 可能是 TIA 后 CI 发生的有效风险预测指标, 可以改善 TIA 患者的不良结局。

关键词: 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A₂; 短暂性脑缺血发作; 预测价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.04.013

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)04-0465-03

Predictive value of lipoprotein-associated phospholipase A₂ on risk of cerebral infarction occurrence after transient ischemic attack

CHEN Xianghua¹, WU Yingwei^{1△}, MA Haifeng², GENG Xueli¹, HUA Zhenxiang¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Fengning Manchu Autonomous County Hospital of Chinese Medicine, Chengde, Hebei 067000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of plasma lipoprotein associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) in cerebral infarction (CI) after transient cerebral ischemia attack (TIA). **Methods** Plasma Lp-PLA₂ level was detected in 112 TIA patients, and the incidence rate of CI was observed on 7, 30, 90 d after TIA. Then the grouping was performed according to the Lp-PLA₂ level, and the predictive value of Lp-PLA₂ in the risk of CI occurrence after TIA was evaluated. **Results** Among 112 patients with TIA, 27 cases (24.1%) developed CI within 90 d; there were 17 cases (63.0%) of CI after TIA in the Lp-PLA₂ > 207 μg/L group, which were significantly higher than that in the 175~207 μg/L group and < 175 μg/L group ($P < 0.05$); moreover the CI occurrence in TIA patients was mainly concentrated within 7 d after onset; the patients of Lp-PLA₂ ≥ 175 μg/L were mainly distributed in the moderate and high risk groups of ABCD2 score system; in ROC curve of Lp-PLA₂ for predicting CI after TIA, with Lp-PLA₂ ≥ 194 μg/L as the diagnostic critical point, the sensitivity was 0.730 and specificity was 0.680. **Conclusion** Lp-PLA₂ may be an effective risk predictive indicator of CI occurrence after TIA, and can improve the adverse outcome of TIA patients.

Key words: lipoprotein-associated phospholipase A₂; transient ischemic attack; predictive value

短暂性脑缺血发作 (TIA) 是一种常见的缺血性脑血管病, 大多预后良好, 但仍有相当一部分 TIA 患者在极短时间内进展为脑梗死 (CI)。有研究表明 TIA 发生后 7 d 内 CI 发生率 8.0~10.5%, 90 d 内发生率 10%~20%^[1-3], TIA 是 CI 的强预警信号, 因此临床上及早进行风险预测, 及时采取干预措施, 预防 CI 的发生尤为重要。但目前尚无简单有效的发现不良结局的相关生物标志物对 TIA 后发生 CI 的危险性进行早期预测评估。已有报道, 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (Lp-PLA₂) 水平与动脉粥样硬化中风密切相关^[4-5]。本研究通过检查 TIA 患者 Lp-PLA₂ 水平, 探讨其在预测 TIA 后发生 CI 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2015 年 3 月本院神经内科、老年病科住院 TIA 患者 112 例。其中男 69 例, 女 43 例, 31~81 岁, 平均 (58.8 ± 2.0) 岁。常规进行血常规、生化免疫学相关指标、心电图、颈动脉超声、心脏超声、头颅 CT/MRI

等各项基本检查。治疗采用他汀类药物、抗血小板药物等进行。

1.2 入选及排除标准 入选标准: 符合美国心脏协会 (AHA)/美国卒中协会 (ASA) 在 2009 年提出的最新 TIA 诊断标准的 TIA 病例, 并经详细神经系统检查及头颅 CT/MRI 证实诊断。排除标准: 偏头痛、癫痫等发作性疾病、非缺血性脑血管疾病、脑肿瘤、低血糖发作、神经血管压迫综合征、合并严重的心肺疾病及资料不完全患者。

1.3 方法 TIA 组患者发作 1 d 内 (出现症状和血液采样之间的时间间隔定义为血液采样时间) 采集 EDTA 抗凝血 3 mL, 最好于空腹采血。30 min 内于室温 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, 分装后密封于 -80 °C 保存, 待测 Lp-PLA₂。试剂采用天津康尔克人血浆脂蛋白磷脂酶 A₂ (Lp-PLA₂) 定量测定试剂盒 (酶联免疫法), 操作流程严格按照试剂说明书进行。Lp-PLA₂ 参考范围: 175 μg/L 以下为正常, 175~207 μg/L 为临界范围, 207 μg/L 以上为危险。

1.4 随访及转归 住院患者通过电子病历随访,出院患者根据复诊门诊病历随访,不能按时复诊患者电话随访。所有患者于 TIA 发作后 7、30、90 d 随访。至 2015 年 6 月 30 日所有患者随访结束。TIA 进展为 CI 危险性评估采用 Johnston 等^[6]在加利福尼亚评分和 ABCD 评分基础上衍生出来的 ABCD2 评分法。

1.5 统计学处理 用 SPSS17.0 软件进行分析。计数资料比较采用 χ^2 检验;诊断效能评价采用 ROC 曲线。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同 Lp-PLA₂ 水平与 TIA 后 CI 发生的关系 将 112 例 TIA 患者以 Lp-PLA₂ 水平分为 3 组:<175 $\mu\text{g/L}$ 组 35 例,175~207 $\mu\text{g/L}$ 组 31 例及>207 $\mu\text{g/L}$ 组 46 例。TIA 后 CI 发生的随着 Lp-PLA₂ 水平的增加而增高,112 例 TIA 患者进展为 CI 7 d 内有 15 例(13.3%),30 d 内有 23 例(20.5%),90 d 内有 27 例(24.1%)。<175 $\mu\text{g/L}$ 组 3 例(11.1%)明显低于 175~207 $\mu\text{g/L}$ 组 7 例(25.9%)和>207 $\mu\text{g/L}$ 组 17 例(63.0%),差异有统计学意义($P<0.05$);175~207 $\mu\text{g/L}$ 组低于>207 $\mu\text{g/L}$ 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。TIA 患者发生 CI 主要集中于发病 7 d 内,结果见表 1。

表 1 Lp-PLA ₂ 水平与 TIA 后 CI 发生相关性				
组别	n	TIA 后 CI 者(n)		
		≤7 d	7~<30 d	30~<90 d
<175 $\mu\text{g/L}$ 组	35	2	1	0
175~207 $\mu\text{g/L}$ 组	31	4	2	1
>207 $\mu\text{g/L}$ 组	46	9	5	3

2.2 Lp-PLA₂ 水平在预测 TIA 后 CI 发生的 ROC 曲线分析 血浆 Lp-PLA₂ 的 ROC 曲线下面积 0.698 (95% CI: 0.594~0.802),见图 1。血浆 Lp-PLA₂ 用于判断 TIA 后 90 d 发生脑血管事件有显著意义($P=0.003$),水平越高 90 d 内发生 CI 的危险性越大。本组结果显示,以血浆 Lp-PLA₂ ≥194 $\mu\text{g/L}$ 为诊断临界点,敏感度为 0.730,特异度为 0.680。此时的阳性预测值为 81.48%,阴性预测值为 56.74%。

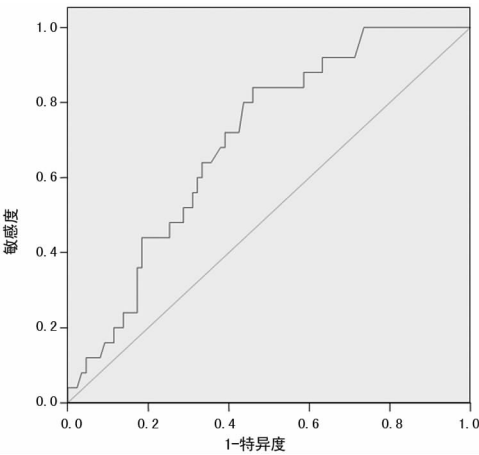


图 1 Lp-PLA₂ 预测 TIA 后发生 CI 的 ROC 曲线

2.3 TIA 后发生 CI 患者 Lp-PLA₂ 水平与 ABCD2 预后评分危险分组的 Lp-PLA₂<175 $\mu\text{g/L}$ 组的患者主要分布于 ABCD2 预后评分危险分组的中、低危组;175~207 $\mu\text{g/L}$ 组和>207 $\mu\text{g/L}$ 组的患者主要分布于中、高危组,Lp-PLA₂>

207 $\mu\text{g/L}$ 组分布于高危组患者比例更高,见表 2。随着 Lp-PLA₂ 水平的升高,患者所处危险分组越高。

表 2 Lp-PLA ₂ 水平与 ABCD2 预后评分分组的关系(n)				
组别	n	高危组	中危组	低危组
<175 $\mu\text{g/L}$ 组	33	0	22	11
175~207 $\mu\text{g/L}$ 组	7	3	3	1
>207 $\mu\text{g/L}$ 组	17	9	6	2

3 讨 论

TIA 是一种常见的神经系统急病,有很高的发病率,虽为独立事件但其发作后进展为 CI 的发生率很高^[7-8]。但是并不是所有的 TIA 发作后都发生 CI,由于 TIA 发作后 CI 的症状不明显,给预防和治疗带来了极大的困难。发现高危人群,早期预防,及时治疗可以减少 CI 的发生率或延缓发生。分析 TIA 发作后 CI 发生的危险因素具有重要的价值。临床常用的 ABCD2 评分系统方便快捷,但有一定的不足之处,即其预测因素以临床症状和病史为主,缺乏辅助检查的参与。发现一种简单、快捷的标志物,可能更为有效的预测风险,预防 TIA 后 CI 的发生。

本研究显示 TIA 患者 90d 内有 27 例(24.1%)发生 CI,高于文献报道的 10%~20%,特别是国外文献报道的发生率,这与目前我国 TIA 的诊治领域低估、误判现象严重且住院率仅约为 6%,远低于发达国家 30%左右的比例有关^[9]。一些 TIA 患者自觉症状轻微,而医院医疗资源有限,也造就了我国 TIA 患者住院治疗率低,甚至门诊率低。所以 TIA 后 CI 的发生率居高不下。

有关国内外临床和流行病学研究显示^[10-12],缺血性脑卒中患者的 Lp-PLA₂ 浓度水平或活性明显高于健康对照人群,可作为缺血性脑血管疾病(ICVD)的独立危险因素。邓耀芳等^[13]研究显示急性 CI 与 Lp-PLA₂ 水平密切相关。Lp-PLA₂ 是动脉粥样硬化斑块中炎性细胞表达的一种酶,在循环系统中主要与低密度脂蛋白(LDL)结合。Lp-PLA₂ 水解氧化卵磷脂产生促炎性物质,从而使血管内皮细胞出现功能障碍,进一步加强炎症反应,促进斑块的形成、进展并在动脉内膜内形成坏死核心,使斑块其稳定性减弱。Ballantyne 等^[14]应用比例风险模型研究结果显示 Lp-PLA₂ 水平升高与卒中风险有独立相关关系,研究中随访发现 Lp-PLA₂ 水平升高患者卒中发生率较非升高者高 2 倍以上。而 TIA 作为一种缺血性脑血管病,目前认为主要与动脉粥样硬化有关,那么 Lp-PLA₂ 在 TIA 中的水平及其与 CI 发生的相关性值得探讨。

本研究显示,TIA 后发生 CI 的风险随 Lp-PLA₂ 水平的增高而增加,Lp-PLA₂>207 $\mu\text{g/L}$ 组的 TIA 患者发生 CI 率最高(63%)。而且 TIA 后 CI 患者中 Lp-PLA₂ 175~207 $\mu\text{g/L}$ 组和 Lp-PLA₂>207 $\mu\text{g/L}$ 组的患者主要分布于 ABCD2 评分法分组的中、高危组中,且 Lp-PLA₂>207 $\mu\text{g/L}$ 组分布于高危组患者比例更高(52.9%),Lp-PLA₂ 水平与 ABCD2 评分二者呈正相关。

Lp-PLA₂ 预测 TIA 后 CI 发生的 ROC 曲线下面积 0.698 (95% CI: 0.594~0.802)。血浆 Lp-PLA₂ 用于判断 TIA 后 90 d 发生脑血管事件差异有统计学意义($P=0.003$),水平越高 90 d 内发生 CI 的危险性越大。Lp-PLA₂ 可能作为预测 TIA 后发生 CI 风险因素的指标。

以血浆 Lp-PLA₂ ≥ 194 μg/L 为诊断临界点时,敏感度为 0.730,特异度为 0.680。与试剂盒给出的实验室参考范围(Lp-PLA₂ 参考范围:175 μg/L 以下为正常,175~207 μg/L 为临界范围,207 μg/L 以上为危险)较为一致。将 Lp-PLA₂ ≥ 194 μg/L 应用为诊断临界点时的阳性预测值为 81.48%,阴性预测值为 56.74%。此时阳性预测值较高,而阴性预测值偏低。但笔者认为 Lp-PLA₂ 应用为 TIA 后 CI 发生的风险评估指标时,阳性预测值较高更为妥当。因为其作为预测指标,牺牲一定的特异性,及时进行预防、相关治疗,改善预后,往往会达到患者更为满意的结局。

本研究有一定的局限性,研究数据是单中心观察的一个小队列,若大规模应用临床,尚需要更为的完善研究统计来证实 Lp-PLA₂ 在 TIA 后发生 CI 的风险预测作用。

总之,本研究结果表明,Lp-PLA₂ 可能作为一个有用指标应用于 TIA 后 CI 发生的风险评估中,改善 TIA 患者的不良结局,提高患者的生存质量。

参考文献

- [1] Cumblér E, Glasheen J. Risk stratification tools for transient ischemic attack: which patients require hospital admission[J]. J Hospital Med, 2009, 4(4): 247-251.
- [2] Arhami D, Meisami A, Hatamabadi H, et al. Improving the prediction of stroke or death after transient ischemic attack (TIA) by adding diffusion-weighted imaging lesions and TIA etiology to the ABCD2 score[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(7): 25-30.
- [3] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组. 短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识(2014 年)[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 94(10): 33-33.
- [4] Mallat Z, Lambeau G, Tedgui A. Lipoprotein-Associated and secreted phospholipases a(2) in cardiovascular disease roles as biological effectors and biomarkers[J]. Circulation, 2010, 122(21): 2183-2200.
- [5] 陈仁玉, 王惠娟, 陈哲, 等. 人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 与脑梗死患者颈动脉斑块稳定性关系[J]. 中国免疫学杂志

志, 2013, 29(12): 1293-1296.

- [6] Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack[J]. Lancet, 2007, 369(9558): 283-292.
- [7] 张春良, 刘宏顺, 顾莹辉, 等. 短暂性脑缺血发作后发生脑梗死风险的预测研究[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(1): 15-18.
- [8] 刘书芳, 郑春玲. 短暂性脑缺血发作后发生脑梗死风险的预测[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014(13): 93-94.
- [9] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组. 短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版(2011 年)[J]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2012, 5(2): 100-105.
- [10] 祁瑞刚, 刘海花, 钱迅, 等. 急性脑梗死患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平的改变及其与病情的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(2): 125-126.
- [11] Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies[J]. Lancet, 2010, 375(9725): 1536-1544.
- [12] 顾汉沛, 王光胜, 葛剑青, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 与脑梗死复发的相关性分析[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(4): 290-292.
- [13] 邓耀芳, 黄丹丹, 邱观养, 等. 急性脑梗死与血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 的相关性研究[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(2): 124-126.
- [14] Ballantyne CM, Hoogveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. Circulation, 2004, 109(7): 837-842.

(收稿日期: 2016-10-07 修回日期: 2016-11-28)

(上接第 464 页)

- 达标率及影响因素[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(2): 109-114.
- [2] 曾民德. 脂肪肝[J]. 中华消化杂志, 1999, 19(2): 120-122.
- [3] 李洁琪, 赵水平, 吴洁. 非诺贝特抑制脂肪细胞组织因子表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(5): 565-567.
- [4] Hodel C. Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs[J]. Toxicol Lett, 2002, 128(1/3): 159-168.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(18): 5-15.
- [6] 孟祥翠, 祁从辉, 李进. 脂肪肝患者血脂血糖及肝功能相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(24): 2989-2990.
- [7] 滕晓鹏. 脂肪肝患者血脂和肝功能指标相关性分析[J]. 健康必读(中旬刊), 2012, 11(7): 134-135.

- [8] 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(9): 652-655.
- [9] 肖雪云, 曾烈华, 黄多娣. 多种血清学指标水平检验在脂肪肝诊断中的应用价值分析[J]. 中国当代医药, 2011, 18(20): 81-82.
- [10] 刘振云, 马春风. 脂肪肝患者肝功能与血脂关系[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14(3): 209.
- [11] 何旭辉, 潘文干. 生物化学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [12] 张占卿, 陆伟, 饶敏, 等. 血清免疫球蛋白对慢性肝炎病理分级和分期的判别价值[J]. 肝脏, 2008, 13(4): 299-302.

(收稿日期: 2016-10-01 修回日期: 2016-11-21)