

• 首都医科大学医学检验优秀论文 •

Hcy、CRP、sdLDL-C 及血脂相关指标在不同脑卒中患者血清中的表达及诊断价值*

陈柯霖¹, 王 艺^{2#}, 刘竞争¹, 李冉冉¹, 鲁 静¹, 马瑞敏¹, 郑光辉¹, 张国军^{1△}

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科, 北京 100070; 2. 首都医科大学临床检验诊断学系, 北京 100070)

摘 要:目的 探讨同型半胱氨酸(Hcy)、C 反应蛋白(CRP)、小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)及血脂相关指标在不同脑卒中患者血清中的表达及诊断价值。方法 选取脑卒中患者 652 例为研究对象, 其中脑梗死患者 393 例(脑梗死组), 脑出血患者 259 例(脑出血组), 另选取健康体检者 120 例作为对照组。分别比较 3 组一般资料及血清 sdLDL-C、Hcy、CRP、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A-I (ApoA-I)、载脂蛋白 B 水平。采用受试者工作特征曲线分析 sdLDL-C、Hcy、CRP 联合检测及各指标单独检测诊断脑出血与脑梗死的效能。结果 脑梗死组、脑出血组 LDL-C、CRP、sdLDL-C、Hcy 水平均高于对照组($P < 0.05$), HDL-C、ApoA-I 水平均低于对照组($P < 0.05$)。Hcy、CRP 和 sdLDL-C 3 项指标联合检测诊断脑梗死的曲线下面积(AUC), 为 0.965, 灵敏度为 83.5%, 特异度为 99.0%, 高于其他各指标单独检测。Hcy、CRP 和 sdLDL-C 3 项指标联合检测诊断脑出血的 AUC 为 0.962, 灵敏度为 85.2%, 特异度为 99.0%, 高于其他各指标单独检测。结论 与单一指标相比, Hcy、CRP、sdLDL-C 3 项指标联合检测诊断脑出血、脑梗死的效能更高, 可在临床进一步推广应用。

关键词:脑卒中; 脑出血; 脑梗死; 小而密低密度脂蛋白胆固醇; C 反应蛋白; 同型半胱氨酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.18.004

中图法分类号:R743.3

文章编号:1673-4130(2020)18-2190-04

文献标识码:A

The expression and diagnostic value of Hcy, CRP, sdLDL-C and blood lipid related indexes in the serum of patients with different strokes*

CHEN Kelin¹, WANG Yi^{2#}, LIU Jingzheng¹, LI Ranran¹, LU Jing¹,
MA Ruimin¹, ZHENG Guanghui¹, ZHANG guojun^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. Department of Clinical Laboratory Diagnosis, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

Abstract: Objective To explore the expression and diagnostic value of homocysteine (Hcy), C-reactive protein (CRP), small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) and blood lipid related indexes in the serum of patients with different strokes. **Methods** A total of 652 stroke patients were selected as the research objects, among them, there were 393 patients with cerebral infarction (cerebral infarction group), 259 patients with cerebral hemorrhage (cerebral hemorrhage group), and 120 healthy people were selected as the control group. The general information and serum levels of sdLDL-C, Hcy, CRP, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), apolipoprotein A-I (ApoA-I) and apolipoprotein B were compared among the 3 groups. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the efficacy of the combined detection of sdLDL-C, Hcy and CRP and the individual detection of each index in the diagnosis of cerebral hemorrhage and cerebral infarction. **Results** The levels of LDL-C, CRP, sdLDL-C and Hcy in the cerebral infarction group and cerebral hemorrhage group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while HDL-C and ApoA-I levels were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the combined detection of Hcy, CRP and sdLDL-C in the diagnosis of cerebral infarction was 0.965, the sensitivity was 83.5%, and the specificity was

* 基金项目:北京市优秀人才青年骨干项目(2017000021469G270)。

作者简介:陈柯霖,女,主治医师,主要从事临床分子诊断研究。 # 共同第一作者简介:王艺,女,在读硕士,主要从事临床免疫学研究。

△ 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163.com。

本文引用格式:陈柯霖,王艺,刘竞争,等. Hcy、CRP、sdLDL-C 及血脂相关指标在不同脑卒中患者血清中的表达及诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(18): 2190-2193.

99.0%, which was higher than other index detected alone. The AUC of the combined detection of Hcy, CRP and sdLDL-C in the diagnosis of cerebral hemorrhage was 0.962, the sensitivity was 85.2%, and the specificity was 99.0%, which was higher than other index detected alone. **Conclusion** Compare with single index, combine detection of Hcy, CRP and sdLDL-C is more effective in the diagnosis of cerebral hemorrhage and cerebral infarction, which can be further applied in clinical practice.

Key words: stroke; cerebral hemorrhage; cerebral infarction; small dense low density lipoprotein cholesterol; C-reactive protein; homocysteine

脑卒中是目前危害人类健康的主要疾病之一,我国脑卒中发病率为 236.6/100 000,病死率为 124.5/100 000,每年有超过 100 万人死于脑卒中^[1]。临床调查研究显示,脑卒中发病率目前仍呈不断上升趋势,且具有致死率高、发病率高、致残率高等特点,给患者和社会造成了沉重的负担^[2]。脑卒中主要分为两类:脑梗死和脑出血,其中脑梗死约占 80%^[3]。脑梗死主要的病理基础是动脉粥样硬化、血管闭塞、狭窄,以及不明原因血管炎性病变导致的脑血管栓塞。脑出血则主要是脑血管畸形、动脉瘤或高血压等原因导致的脑血管破裂。近年来的研究表明,脑卒中的发生、发展与血脂及同型半胱氨酸(Hcy)水平具有明显的相关性^[4-5]。小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)是颗粒较小、密度较大的低密度脂蛋白中的亚组分,其致动脉粥样硬化的能力较强。研究显示,急性脑梗死与炎症反应密切相关,而 C 反应蛋白(CRP)作为常见的炎症因子,在急性脑梗死的发生、发展中发挥着一定作用^[6]。本研究旨在探讨血清 sdLDL-C、Hcy、CRP 及血脂相关指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A-I (ApoA-I)、载脂蛋白 B (ApoB)]在不同脑卒中(脑梗死、脑出血)患者中的表达情况及诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 4 月到 2020 年 4 月于首都医科大学附属北京天坛医院就诊的 652 例脑卒中患者为研究对象。其中脑梗死患者 393 例为脑梗死组,男 227 例,女 166 例;年龄 26~88 岁,平均(55.6±13.0)岁。脑出血患者 259 例为脑出血组,其中男 175 例,女 84 例;年龄 21~88 岁,平均(59.5±11.6)岁。所有研究对象均经颅脑 CT 或 MRI 证实为脑卒中,排除标准:(1)合并肝、肾等重要器官器质性病变者;(2)合并感染性疾病、甲状腺疾病及恶性肿瘤者;(3)合并免疫系统、内分泌系统及血液系统疾病者。另选取同期体检健康者 120 例为对照组,其中男 72 例,女 48 例;年龄 22~73 岁,平均(53.3±10.5)岁。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 所有研究对象空腹 12 h 后采取静脉血 3.0 mL,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,于-20℃保存待测。采用贝克曼库尔特公司生产的 BeckMan AU5800 全自动生化分析仪进行相关指标检测。采用过氧化物酶法检测 sdLDL-C,试剂由柏定

生物工程有限公司提供;采用循环酶法检测 Hcy,试剂由北京九强生物技术有限公司提供;采用增强免疫比浊法检测 CRP,试剂由芬兰 Orion 公司提供;采用胆固醇氧化酶法检测 TC,去游离甘油法检测 TG,直接测定法检测 LDL-C 和 HDL-C,试剂均由四川迈克生物科技股份有限公司提供;采用免疫比浊法检测 ApoA-I 和 ApoB,试剂由德赛诊断系统(上海)有限公司提供。以上检测均采用配套校准品进行校准,且均在性能验证合格且室内质控在控条件下进行检测。

1.2.2 各指标参考区间 sdLDL-C:0.23~1.37 mmol/L, Hcy:5.0~15.0 μmol/L, CRP:0.0~3.0 mg/dL, TC:2.9~6.0 mmol/L, TG:0.22~1.21 mmol/L, LDL-C:<3.12 mmol/L, HDL-C:0.90~2.19 mmol/L, ApoA-I:1.40~1.45 g/L, ApoB:0.42~1.12 g/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 *M* (*P*₂₅, *P*₇₅)表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能评价。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑梗死组、脑出血组与对照组一般资料比较 脑梗死组与对照组、脑出血组与对照组性别、年龄比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。脑梗死组与脑出血组收缩压、舒张压水平及合并吸烟史、高血压患者所占比例均高于对照组(*P*<0.05);脑梗死组合并饮酒史、高脂血症和糖尿病患者所占比例均高于对照组(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 脑梗死组、脑出血组与对照组各指标水平比较 脑梗死组、脑出血组 LDL-C、CRP、sdLDL-C、Hcy 水平均高于对照组(*P*<0.05),HDL-C、ApoA-I 水平均低于对照组(*P*<0.05);脑梗死组、脑出血组 TC、TG、ApoB 水平与对照组比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.3 各指标诊断脑梗死的 ROC 曲线分析 分析脑梗死组与对照组比较差异有统计学意义的指标(HDL-C、LDL-C、Hcy、CRP、sdLDL-C、ApoA-I)及 Hcy、CRP 和 sdLDL-C 3 项指标联合检测诊断脑梗死的效能。ROC 曲线分析结果显示,CRP 单独检测诊断脑梗死的曲线下面积(AUC)为 0.879,为单项诊断

指标中效能最高的指标;Hcy、CRP 和 sdLDL-C 联合检测诊断脑梗死的 AUC 最大,为 0.965,灵敏度为 83.5%,特异度为 99.0%,高于其他各指标单独检测。见表 3。

表 1 脑梗死组、脑出血组与对照组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	饮酒史 [<i>n</i> (%)]	高脂血症 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	糖尿病 [<i>n</i> (%)]
脑梗死组	393	55.6±13.0	227/166	150.43±22.70*	93.03±17.70*	215(54.7)*	156(39.7)*	121(30.8)*	252(64.1)*	123(31.3)*
脑出血组	259	59.5±11.6	175/84	153.79±21.15*	94.30±15.33*	90(34.7)*	79(30.5)	68(26.3)	160(61.8)*	31(12.0)
对照组	120	53.3±10.5	72/48	126.65±24.03	89.96±15.23	36(30.0)	33(27.5)	26(21.7)	45(37.5)	14(11.7)

注:与对照组比较,**P*<0.05。

表 2 脑梗死组、脑出血组与对照组各指标水平比较

组别	<i>n</i>	TC	TG	HDL-C	LDL-C	CRP
		($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mg/dL]
脑梗死组	393	4.85±1.00	1.30(0.90,2.10)	0.98±0.24*	3.38±0.89*	2.00(0.60,8.70)*
脑出血组	259	4.76±1.07	1.31(0.95,1.80)	1.20±0.31*	3.07±0.99*	6.28(1.60,12.70)*
对照组	120	4.91±0.92	1.31(0.96,1.80)	1.30±0.35	2.02±0.83	0.63(0.20,1.20)

组别	<i>n</i>	Hcy[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),μmol/L]	sdLDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	ApoA-Ⅰ($\bar{x}\pm s$,g/L)	ApoB($\bar{x}\pm s$,g/L)
脑梗死组	393	16.0(12.4,18.8)*	1.38±0.46*	1.14±0.21*	1.16±0.22
脑出血组	259	16.1(12.9,21.6)*	1.15±0.58*	1.26±0.24*	1.04±0.25
对照组	120	10.5(9.0,12.5)	0.71±0.26	1.51±0.28	1.00±0.21

注:与对照组比较,**P*<0.05。

表 3 各指标诊断脑梗死的效能比较

指标	95%CI	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	截断值
HDL-C	0.780~0.853	0.817	81.5	68.2	0.497	1.055 mmol/L
LDL-C	0.537~0.632	0.584	55.0	60.5	0.155	2.515 mmol/L
Hcy	0.823~0.886	0.857	60.8	94.5	0.551	13.935 μmol/L
CRP	0.731~0.805	0.879	47.3	95.0	0.423	2.195 mg/dL
sdLDL-C	0.813~0.874	0.844	64.4	90.0	0.544	1.085 mmol/L
ApoA-Ⅰ	0.831~0.892	0.862	79.5	78.9	0.584	1.275 g/L
Hcy+CRP+sdLDL-C	0.953~0.978	0.965	83.5	99.0	0.825	—

注:—表示无数据。

表 4 各指标诊断脑出血的效能比较

指标	95%CI	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	截断值
HDL-C	0.570~0.673	0.621	56.5	64.1	0.206	1.245 mmol/L
LDL-C	0.464~0.570	0.517	61.9	45.5	0.074	2.785 mmol/L
Hcy	0.834~0.899	0.867	67.6	94.5	0.621	13.975 μmol/L
CRP	0.848~0.910	0.879	70.0	95.0	0.650	2.175 mg/dL
sdLDL-C	0.699~0.788	0.744	67.2	70.0	0.372	0.815 mmol/L
ApoA-Ⅰ	0.707~0.796	0.751	71.5	66.4	0.379	1.345 g/L
Hcy+CRP+sdLDL-C	0.946~0.978	0.962	85.2	99.0	0.842	—

注:—表示无数据。

2.4 各指标诊断脑出血的 ROC 曲线分析 分析脑出血组与对照组比较差异有统计学意义的指标(HDL-C、LDL-C、Hcy、CRP、sdLDL-C、ApoA-Ⅰ)及 Hcy、CRP 和 sdLDL-C 3 项指标联合检测诊断脑出血的效能。ROC 曲线分析结果显示,CRP 单独检测诊断脑出血的 AUC 为 0.879,为单项诊断指标中效能最高的指标;Hcy、CRP 和 sdLDL-C 联合检测诊断脑出血的 AUC 为 0.962,灵敏度为 85.2%,特异度为

99.0%,高于其他各指标单独检测。见表 4。

3 讨 论

脑卒中的危险因素较多,传统危险因素包括年龄、性别等,有研究表明,男性脑卒中发病率明显高于女性;且随着年龄增长,发病率逐渐增高。不良的生活方式(吸烟、饮酒、缺乏运动、高盐和高脂饮食等)及部分常见疾病(高血压、高脂血症、糖尿病等)与脑卒中的发生、发展也有密切关系^[7]。本研究结果显示,

脑梗死组与脑出血组收缩压、舒张压水平及合并吸烟史、高血压患者所占比例均高于对照组,脑梗死组合并饮酒史、高脂血症、糖尿病患者所占比例均高于对照组,验证了上述研究结果。此外,本研究未发现脑梗死组、脑出血组的性别、年龄与对照组存在差异,考虑可能与纳入的研究对象较少,结果可能存在偏倚有关。

脂代谢紊乱是动脉粥样硬化的危险因素。有研究显示,TG 和 HDL-C 参与 sdLDL-C 的代谢过程,且 sdLDL-C 水平与 TG、HDL-C 水平具有相关性^[8]。sdLDL-C 易被氧化,易黏附于血管内壁,从而诱导动脉粥样硬化的形成,当出现脂代谢紊乱时,其在血清中的水平变化比其他血脂相关指标出现得更早^[9]。此外,sdLDL-C 可作为评价脑血管疾病风险的一项指标,且其动态变化还与病情严重程度相关,当 sdLDL-C 水平增高时提示病情恶化^[10]。本研究中,脑梗死组、脑出血组 sdLDL-C 水平均高于对照组,提示其与脑梗死、脑出血的发生、发展有关。进一步进行 ROC 曲线分析发现,sdLDL-C 对脑梗死、脑出血均具有一定的诊断价值,AUC 分别为 0.844 和 0.744。Hcy 水平升高是脑血管疾病的危险因素。HDL-C 具有抗动脉粥样硬化及神经保护的作用,可降低脑梗死的损伤程度^[11-13]。本研究结果显示,脑梗死组和脑出血组 HDL-C 水平均低于对照组,Hcy 水平均高于对照组,提示上述 2 项指标可能与脑梗死、脑出血的发生、发展有关。进一步行 ROC 曲线分析发现,Hcy、HDL-C 均对脑梗死与脑出血具有一定的诊断价值。CRP 是具有 5 个多肽链的蛋白质,在急性炎症反应时升高显著,但不具有特异性。CRP 可与血管内皮上的受体结合,促进细胞黏附分子、白细胞介素-8 等的表达,对坏死、感染、创伤等炎症反应有级联放大作用,是机体炎症反应水平、组织损伤的标志物^[14-15]。本研究结果显示,脑梗死组和脑出血组 CRP 水平均高于对照组,且 ROC 曲线分析发现,CRP 单独检测诊断脑出血和脑梗死的 AUC 均为 0.879,为单项诊断指标中效能最高的指标,提示其在脑梗死与脑出血诊断中具有较高的临床应用价值。

本研究结果显示,Hcy、CRP 和 sdLDL-C 联合检测诊断脑梗死的 AUC 为 0.965,灵敏度为 83.5%,特异度为 99.0%,高于其他各指标单独检测;诊断脑出血的 AUC 为 0.962,灵敏度为 85.2%,特异度为 99.0%,高于其他各指标单独检测。提示 Hcy、CRP 和 sdLDL-C 联合检测在脑梗死与脑出血的诊断中均具有较高的价值,临床可通过联合检测来提高诊断的准确性。

4 结 论

Hcy、CRP、sdLDL-C、HDL-C、LDL-C 和 ApoA-I 对脑梗死和脑出血均具有一定的诊断价值;与单一指标相

比,Hcy、CRP、sdLDL-C 3 项指标联合检测的诊断效能更高,可在临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] 王翔宇.载脂蛋白 B、A1 及其比值与新发脑卒中发病风险研究[D].汕头:汕头大学,2014.
- [2] 田雯莹,张君梅.脑卒中患者血清可溶性 CD14、同型半胱氨酸、7 项血脂及外周血白细胞膜 CD14 表达水平的意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(1):116-119.
- [3] HARTLEY A,MARSHALL D C,SALICICCIOLI J D,et al. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe:1980—2009[J]. Circulation,2016,133(20):1916-1926.
- [4] 田二军,杨秋菊,姜楠.老年脑卒中患者治疗前后血同型半胱氨酸及血脂各项指标水平变化[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(1):67-68.
- [5] 仓沈元.脑卒中患者同型半胱氨酸、血脂、D-二聚体水平与叶酸干预效果的关系[J].检验医学,2016,31(11):941-943.
- [6] GOLDSTEIN L B,BUSHNELL C D,ADAMS R J,et al. Guidelines for the primary prevention of stroke:a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2011,42(2):517-584.
- [7] 魏玲莉,张红,余雪.急性脑梗死患者感染与炎症反应的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(9):2047-2048.
- [8] 崔英华,范巧,赵春霞,等.小而密低密度脂蛋白与脑卒中及其危险因素的关系[J].中华神经科杂志,2004,37(6):552-554.
- [9] 闻华,张润玲.小而密低密度脂蛋白胆固醇临床检测应用的研究进展[J].标记免疫分析与临床,2017,24(12):1440-1442.
- [10] 刘遂心,丁荣晶,胡大一.冠心病康复与二级预防中国专家共识[J].中华全科医师杂志,2014,13(5):340-348.
- [11] 王栋.不同病原菌阳性患者炎症指标水平变化的临床意义研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(8):994-996.
- [12] LAPERGUE B,DANG B Q,DESILLES J P,et al. High-density lipoprotein-based therapy reduces the hemorrhagic complications associated with tissue plasminogen activator treatment in experimental stroke[J]. Stroke,2013,44(3):699-707.
- [13] MINEO C,DEGUCHI H,GRIFFIN J H. Endothelial and antithrombotic actions of HDL[J]. Circ Res,2006,98(3):1352-1364.
- [14] 谭迎,田迪,冯岚,等.高密度脂蛋白抗动脉粥样硬化的免疫新机制[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(1):95-97.
- [15] 佟刚强.C 反应蛋白检测在缺血性脑卒中早期诊断中的应用价值[J].临床合理用药,2017,10(9):112-113.