

• 论 著 •

抗磷脂抗体水平对颈动脉粥样硬化患者的诊断价值*

崔佳, 张明明, 霍丽静, 路永刚, 马倩, 帖彦清
河北省人民医院检验科, 河北石家庄 050051

摘要:目的 探讨抗磷脂抗体水平对颈动脉粥样硬化患者的诊断价值。方法 选择该院收治的 72 例颈动脉粥样硬化患者为研究组, 56 例体检健康者为对照组。比较两组患者狼疮抗凝物(LAC)、抗心磷脂抗体(ACL)、抗 β 2-糖蛋白 I 抗体(抗 β 2-GPI)的表达水平, 分析抗磷脂综合征患者和非抗磷脂综合征患者不同抗磷脂抗体阳性率及血栓事件发生率, 并通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 LAC、ACL、抗 β 2-GPI 对颈动脉粥样硬化患者的诊断价值。结果 研究组 LAC、ACL、抗 β 2-GPI 阳性率均显著高于对照组($P < 0.05$), 研究组 LAC、ACL、抗 β 2-GPI 水平均明显高于对照组($P < 0.05$), 研究组抗磷脂综合征患者的 LAC、ACL、抗 β 2-GPI 阳性率, 以及血栓事件发生率明显高于非抗磷脂综合征患者($P < 0.05$), ROC 曲线分析结果显示, LAC 诊断颈动脉粥样硬化的曲线下面积(AUC)为 0.627, ACL 诊断颈动脉粥样硬化的 AUC 为 0.948, 抗 β 2-GPI 诊断颈动脉粥样硬化的 AUC 为 0.677。结论 颈动脉粥样硬化患者血清 LAC、ACL、抗 β 2-GPI 水平明显升高, LAC、ACL、抗 β 2-GPI 检测在颈动脉粥样硬化诊断中均具有一定临床价值。

关键词:颈动脉粥样硬化; 抗磷脂抗体; 抗磷脂综合征; 诊断价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.014

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2022)12-1471-04

文献标志码: A

Diagnostic value of antiphospholipid antibody level in patients with carotid atherosclerosis*

CUI Jia, ZHANG Mingming, HUO Lijing, LU Yonggang, MA Qian, TIE Yanqing

Department of Clinical Laboratory, Hebei Provincial People's Hospital,

Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of antiphospholipid antibodies in patients with carotid atherosclerosis. **Methods** A total of 72 patients with carotid atherosclerosis in our hospital were collected as the study group and 56 healthy people were collected as the control group. The expression levels of lupus anticoagulant (LAC), anticardiolipin antibody (ACL) and resist β 2-glycoprotein I antibody (anti- β 2-GPI) in the two groups were compared, the positive incidences of antiphospholipid antibodies and the incidence of thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome and non antiphospholipid syndrome were analyzed. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the LAC, ACL, anti- β 2-GPI in diagnosis of patients with carotid atherosclerosis. **Results** The positive rates of LAC, ACL and anti- β 2-GPI in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The detection levels of LAC, ACL and anti- β 2-GPI in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The positive rates of LAC, ACL, anti- β 2-GPI and thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome in the antiphospholipid syndrome patients were significantly higher than those in patients with non antiphospholipid syndrome ($P < 0.05$). ROC curve showed that the AUC of LAC in the diagnosis of carotid atherosclerosis was 0.627 the AUC of ACL in the diagnosis of carotid atherosclerosis was 0.948, and the AUC of anti- β 2-GPI in the diagnosis of carotid atherosclerosis was 0.677. **Conclusion** The level of LAC, ACL and anti- β 2-GPI increased significantly. LAC, ACL and anti- β 2-GPI detection has certain clinical value in the diagnosis of carotid atherosclerosis.

Key words: carotid atherosclerosis; antiphospholipid antibody; antiphospholipid syndrome; diagnostic value

动脉粥样硬化(AS)是临床中的常见疾病, 通常表现为动脉血管内壁脂质沉积, 分散或成片粥样斑块形

* 基金项目: 2021 年度河北省医学科技计划课题(20210778)。

作者简介: 崔佳, 女, 主管技师, 主要从事临床医学检验方面的研究。

成,以及动脉管壁内膜增厚变硬、管腔狭窄和血栓形成,引起组织或器官缺血、坏死,是缺血性脑卒中和心肌梗死发生的重要机制,严重威胁人们的生命健康^[1-2]。颈动脉粥样硬化(CAS)是全身 AS 在颈动脉的表现,近年来发病率和病死率不断升高,已经引起了临床的高度重视。研究指出,CAS 所导致的颈动脉内膜中层厚度增加和不稳定斑块形成是导致众多心脑血管疾病发生的重要诱因^[1],早期识别 CAS 对于冠心病及缺血性脑卒中等心脑血管疾病的预防和诊疗均具有重要的临床意义^[3-5]。颈部血管彩超是识别早期 CAS 的重要手段,但在灵敏度和特异度方面有一定局限性。抗磷脂抗体(APLs)是近年来发现的重要血清标志物,狼疮抗凝物(LAC)、抗心磷脂抗体(ACL)、抗 β 2-糖蛋白 1 抗体(抗 β 2-GP1)最常用,与 AS 的发生、发展均密切相关^[2]。而目前关于 APLs 对 AS 影响的临床研究相对较少。本研究通过分析 LAC、ACL、抗 β 2-GP1 在 CAS 中的表达特征,并探讨

其早期诊断和预后评估价值,以期 CAS 患者的临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月本院收治的 72 例 CAS 患者为研究组,56 例体检健康者为对照组。本研究经本院医学伦理会批准,所有受试者均自愿签署知情同意书。纳入标准:(1)符合 CAS^[6]和抗磷脂综合征(APS)^[7]的诊断标准;(2)年龄 40~70 岁;(3)未接受其他特殊治疗;(4)预计生存时间大于半年;(5)临床资料完整。排除标准:(1)合并严重肝、肾疾病,肿瘤疾病,血液疾病,恶病质患者;(2)合并严重心、肺功能不全患者;(3)传染病及精神疾病患者;(4)近期参与其他临床试验或接收特殊治疗者;(5)随访资料缺失的受试者。研究组男 41 例、女 31 例,平均年龄(66.27±6.39)岁;对照组男 34 例、女 22 例,平均年龄(65.63±5.58)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	高血压[n(%)]		吸烟[n(%)]	
		男	女			是	否	是	否
研究组	72	41(56.94)	31(43.06)	66.27±6.39	22.44±4.65	22(30.56)	50(69.44)	28(38.89)	44(61.11)
对照组	56	34(60.71)	22(39.29)	65.63±5.58	21.02±4.42	18(32.14)	38(67.86)	19(33.93)	37(66.07)
t/ χ^2		0.18		0.59	1.75	0.04		0.33	
P		0.66		0.55	0.08	0.84		0.56	

1.2 方法 空腹抽取静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 15 min,并分离血清,保存供后续使用。通过 HemosIL 试剂盒改良稀释蝰蛇毒时间(dRVVT)法,利用法国 STAGO 全自动凝血仪进行 LAC 的筛选和确证试验,按照公式 LAC=筛选试验比值/确证试验比值,计算 LAC 的标准化比值(LAC>1.2 为阳性)。运用 ELISA 并通过德国欧蒙公司的全自动酶免分析仪和配套试剂对 ACL 和抗 β 2-GP1 进行检测(ACL>40 GPL/MPL 为阳性,抗 β 2-GP1>20 RU/mL 为阳性)^[8],所有操作步骤及结果判读均按说明书进行。

1.3 观察指标 观察研究组和对照组 LAC、ACL、抗 β 2-GP1 的阳性率;观察研究组 APS 患者与非 APS 患者 LAC、ACL、抗 β 2-GP1 的阳性率和血栓事件的发生率。通过采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 LAC、ACL、抗 β 2-GP1 在 CAS 患者中的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件对数据进行分析。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;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组 APLs 阳性率对比 研究组

LAC、ACL、抗 β 2-GP1 阳性率均显著高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组不同 APLs 检出情况对比[n(%)]

组别	n	LAC 阳性	ACL 阳性	抗 β 2-GP1 阳性
研究组	72	8(11.11)	9(12.50)	9(12.50)
对照组	56	1(1.79)	1(1.79)	1(1.79)
χ^2		4.19	5.02	5.02
P		0.041	0.025	0.025

2.2 研究组和对照组 APLs 水平对比 研究组 LAC、ACL、抗 β 2-GP1 水平明显高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 研究组 APS 患者与非 APS 患者 APLs 检出情况及血栓事件发生率对比 APS 患者的 LAC、ACL、抗 β 2-GP1 阳性率以及血栓事件发生率明显高于非 APS 患者($P<0.05$)。见表 4。

表 3 研究组和对照组 APLs 水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LAC	ACL(U/mL)	抗 β 2-GP1(RU/mL)
研究组	72	1.25±0.54	46.24±13.69	21.53±3.48
对照组	56	0.47±0.60	36.72±10.15	15.50±3.12
t		7.721	4.517	10.170
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 LAC、ACL、抗 β2-GP1 诊断 CAS 的价值分析
 当 LAC 截断值为 1.327 时,诊断 CAS 的曲线下面积 (AUC) 为 0.627 ($P < 0.05$),灵敏度为 0.829,特异度为 0.848;当 ACL 截断值为 40.041 U/mL 时,诊断 CAS 的 AUC 为 0.948 ($P < 0.05$),灵敏度为 0.912,特异度为 0.871;当抗 β2-GP1 截断值为 22.133 RU/mL 时,诊断 CAS 的 AUC 为 0.677,灵敏度为 0.783,特异度为 0.790。见表 5。

表 5 LAC、ACL、抗 β2-GP1 诊断 CAS 的价值分析

指标	截断值	AUC	95%CI	灵敏度	特异度	P
LAC	1.327	0.627	0.599~0.654	0.829	0.848	<0.001
ACL	40.041 U/mL	0.948	0.943~0.952	0.912	0.871	<0.001
抗 β2-GP1	22.133 RU/mL	0.677	0.658~0.696	0.783	0.790	<0.001

3 讨 论

近年来,心脑血管疾病的发病率呈升高趋势,已严重威胁到人们的生命健康^[9]。有研究证实,AS 是冠心病、缺血性心脏病、缺血性脑卒中等多种心脑血管疾病的病理基础^[10-11]。研究表明,脑卒中和心脑血管疾病的发生风险增加与 AS 显著相关^[12]。近年来,动脉硬化性脑梗死的发病率逐年升高,但由于该病病理进展迅速,治疗不及时将严重影响患者的预后^[13]。CAS 斑块的形成是脑缺血性疾病颅内动脉栓塞发生的重要原因^[14],积极进行有效的早期诊断和预后评估具有十分重要的临床意义。颈部血管彩超检查是目前诊断 CAS 的有效检查手段^[15],目前为评估 AS 程度的重要参考依据^[16]。尽管颈部血管彩超被广泛应用于临床,但在诊断和评估 CAS 预后方面的灵敏度和特异度仍然有限。因此,积极探索可以用于诊断和评估 CAS 预后且灵敏度和特异度较高的血清学指标具有重要临床价值。

APS 是以反复动静脉血栓形成和病态妊娠为主要临床表现,以血清 APLs 持续阳性为特征的一种自身免疫性疾病^[8,17]。研究表明,APS 能使动脉粥样硬化等心血管疾病患者的发病风险明显增加^[18],同时也与动静脉血栓事件的发生密切相关^[19]。APLs 是针对各种带负电荷磷脂的自身免疫或同种免疫抗体的总称^[20],以 LAC、ACL、抗 β2-GP1 最常见^[21]。研究指出,APLs 通过分泌细胞因子、激活血管内皮细胞、激活补体、影响凝血系统等机制促使 AS 和血栓的形成^[18-22],从而诱导心脑血管疾病的发生。

本研究结果显示,与对照组相比,研究组患者的 LAC、ACL、抗 β2-GP1 的阳性率均明显升高 ($P < 0.05$),且研究组血清 LAC、ACL 和抗 β2-GP1 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$),提示 APLs 在 CAS 患者中呈高表达。APS 患者的 LAC、ACL、抗 β2-GP1 阳性率以及血栓事件发生率明显高于非 APS 患者,提示

表 4 APS 患者与非 APS 患者 APLs 检出情况及血栓事件发生率对比 [$n(\%)$]

患者	n	LAC 阳性	ACL 阳性	抗 β2-GP1 阳性	血栓事件
APS 患者	24	7(29.17)	16(66.67)	12(50.00)	24(100.00)
非 APS 患者	48	4(8.33)	11(22.92)	9(18.75)	16(33.33)
χ^2		5.371	13.071	7.561	28.801
P		0.021	<0.001	0.006	<0.001

APS 患者发生动静脉血栓事件的风险也较大,该结论与既往研究结果相似^[18,23]。

ROC 曲线分析结果显示,LAC、ACL、抗 β2-GP1 诊断 CAS 的 AUC 分别为 0.627、0.943、0.630,其灵敏度和特异度也较高 ($P < 0.05$),提示 LAC、ACL、抗 β2-GP1 对于诊断 CAS 具有较高的价值。本研究尚存在一定不足之处,如研究时间较短、样本量较小、单中心临床研究等,导致研究结果可能存在一定偏差。下一步将通过长周期、大样本、多中心的临床研究来验证本研究结果。

参考文献

- [1] 江爽,韩燕星,蒋建东,等.葛根素抗动脉粥样硬化作用及其机制的研究进展[J].药学学报,2021,56(4):966-971.
- [2] 王君君,章帆,姜丰,等.动脉粥样硬化指数与血清抗心磷脂抗体及抗 β2 糖蛋白 1 抗体水平的相关性研究[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(7):611-614.
- [3] 魏守超,刘君玲,赵兴军,等.缺血性卒中患者血清抗磷脂蛋白抗体浓度与颈动脉粥样硬化的相关性[J].中风与神经疾病杂志,2017,34(2):108-111.
- [4] 刘首明,江小萍,沈祖泓,等.氧化型低密度脂蛋白和核因子-κB 在颈动脉粥样硬化中的应用[J].检验医学与临床,2021,18(3):304-307.
- [5] 莫小雄,莫小庆,陈杰.颈动脉粥样硬化病变程度对冠状动脉病变程度及其预后的预测价值研究[J].中国处方药,2020,18(6):138-139.
- [6] 陈静非,刘飞.2 型糖尿病患者血浆氧化三甲胺水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2021,29(2):122-126.
- [7] 徐仰英,李莉,宋钰,等.抗磷脂综合征伴复发性流产的危险因素分析[J].医学综述,2021,27(6):1205-1209.
- [8] 刘长钰,黄锦维,龚彩平,等.92 例狼疮抗凝物阳性病例的临床分析[J].罕见疾病杂志,2020,27(2):70-72.
- [9] 黄蓉,武慧欣,蔡乐,等.不同性别纳西族老年人心脑血管慢性病患者率及影响因素[J].中国老年保健医学,2021,19(1):18-22.

26242.

- [14] YAN P J, XU Y, WAN Q, et al. Decreased plasma neuregulin 4 concentration is associated with increased high-sensitivity C-reactive protein in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(12): 1091-1099.
- [15] CHEN J, GONG X, LIU J, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of type 2 diabetic microangiopathy: a protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(33): e20978.
- [16] PRATLEY R E, ROSENSTOCK J, HELLER S R, et al. Reduced glucose variability with glucose-dependent versus glucose-independent therapies despite similar glucose control and hypoglycemia rates in a randomized, controlled study of older patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2018, 12(6): 1184-1191.
- [17] KATAOKA Y, HOSODA K, MAKINO H, et al. The efficacy of glycemic control with continuous glucose monitoring on atheroma progression; rationale and design of the Observation of Coronary Atheroma Progression under Continuous Glucose Monitoring Guidance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (OPTIMAL) [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(5): 431-438.
- [18] ZHANG X L, WAN G, YUAN M X, et al. Improved Framingham Risk Scores of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Beijing Community: A 10-Year Prospective Study of the Effects of Multifactorial Interventions on Cardiovascular Risk Factors (The Beijing Communities Diabetes Study 22) [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(4): 885-903.
- [19] LEE S, LIU T, ZHOU J, et al. Predictions of diabetes complications and mortality using hba1c variability: a 10-year observational cohort study[J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(2): 171-180.
- [20] ORSI E, SOLINI A, BONORA E, et al. Haemoglobin A1c variability is a strong, independent predictor of all-cause mortality in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(8): 1885-1893.
- [21] SUN Y, YANG Z, ZHENG B, et al. A novel regulatory mechanism of smooth muscle α -actin expression by NRG-1/circACTA2/miR-548f-5p Axis [J]. *Circ Res*, 2017, 121(6): 628-635.
- [22] CAI C, LIN M, XU Y, et al. Association of circulating neuregulin 4 with metabolic syndrome in obese adults: a cross-sectional study[J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 165.
- [23] GUO L, ZHANG P, CHEN Z, et al. Hepatic neuregulin 4 signaling defines an endocrine checkpoint for steatosis-to-NASH progression [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(12): 4449-4461.
- [24] YAN P, ZHANG Z, MIAO Y, et al. Changes of circulating neuregulin 4 and its relationship with 25-hydroxy vitamin D and other diabetic vascular complications in patients with diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12(24): 42.
- [25] WANG Y, HUANG S, YU P. Association between circulating neuregulin4 levels and diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0225705.

(收稿日期: 2021-10-03 修回日期: 2022-01-27)

(上接第 1473 页)

- [10] 朱一丹. 大剂量厄贝沙坦对冠心病患者颈动脉粥样硬化程度及血清炎症因子水平的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(5): 4-6.
- [11] 张卫星. 阿司匹林联合阿托伐他汀对脑梗死患者血脂及颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. *中国校医*, 2021, 35(5): 129-130.
- [12] 张丽, 赵珈艺, 范乐, 等. 内脏脂肪指数、脂质蓄积指数与脑卒中高危人群颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(3): 240-246.
- [13] 黄淑英, 敖福娥. 颈部血管彩色多普勒超声在动脉硬化性脑梗死患者诊断中的应用[J]. *医疗装备*, 2019, 32(13): 37-38.
- [14] 黄炎. 颈部血管彩超在诊断动脉硬化性脑梗死中的临床价值[J]. *中国卫生工程学*, 2019, 18(3): 409-410.
- [15] 窦岩岩. 颈部血管彩超在诊断动脉硬化性脑梗死中的应用[J]. *临床研究*, 2021, 29(2): 141-142.
- [16] 张秋菊. 颈部血管彩超对动脉硬化性脑梗死的诊断价值研究[J]. *中国医疗器械信息*, 2019, 25(7): 52-53.
- [17] 郭晗, 乔蕊. 抗磷脂综合征实验室检查项目的结果解读[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(9): 652-656.
- [18] 邵钊钰, 冯娟, 王宪. 抗磷脂抗体引起血管内皮细胞功能紊乱的机制及其病理生理意义[J]. *生理科学进展*, 2018, 49(3): 172-176.
- [19] 窦智智, 贾风娇, 梁宏达, 等. 视网膜分支动脉阻塞合并抗磷脂抗体综合征诊治 1 例并文献复习[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2021, 57(1): 143-145.
- [20] 谢雅贞, 陆启滨. 抗心磷脂抗体阳性复发性流产小鼠胎盘的差异蛋白组学研究[J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30(2): 209-216.
- [21] 刘学博. 孕产妇抗磷脂抗体水平的检测及意义[J]. *当代医学*, 2021, 27(3): 98-100.
- [22] MACHA K, VOLBERS B, BOBINGER T, et al. Early initiation of anticoagulation improves the long-term prognosis in patients with antiphospholipid syndrome associated portal vein thrombosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(9): 2317-2321.
- [23] 姜波涛. 抗心磷脂抗体与冠心病及冠状动脉狭窄关系的研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(6): 772-773.

(收稿日期: 2021-10-12 修回日期: 2022-02-18)