·论　　著·

缺血性脑卒中患者脂蛋白相关磷脂酶 A2、同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白联合检测的意义

丁　萌[1]，武英伟[1△]，谢守军[1]，耿学丽[1]，王亚菊[2]

（1. 承德医学院附属医院检验科，河北 承德 067000；2. 河北省承德市滦平县中医院药剂科　067000）

摘　要：目的　分析缺血性脑卒中（ICS）患者血浆同型半胱氨酸（Hcy）、超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）和脂蛋白相关磷脂酶 A2（Lp-PLA2）的水平及联合检测的意义。**方法**　选取 ICS 患者 140 例纳入 ICS 组，健康体检者 100 例纳入对照组，检测血浆 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 水平，统计三者阳性率，分析血浆 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 水平及联合检测对 ICS 诊断的意义。**结果**　ICS 组血浆 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 水平及阳性率均高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。联合检测血浆 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 水平诊断 ICS 的受试者工作特征曲线下面积为 0.949，灵敏度为 0.850，特异度为 0.807，均高于 3 项指标单独检测。**结论**　ICS 患者血浆 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 水平均升高，三者联合检测可提高对 ICS 早期诊断价值。

关键词：缺血性脑卒中；　同型半胱氨酸；　超敏 C 反应蛋白；　脂蛋白相关磷脂酶 A2

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.010　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1673-4130(2017)14-1898-03

Analysis on value of combined detection of Hcy, hs-CRP and Lp-PLA2 in diagnosis of ischemic cerebral stroke

DING Meng[1], *WU Yingwei*[1△], *XIE Shoujun*[1], *GENG Xueli*[1], *WANG Yaju*[2]

(1. *Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei* 067000, *China*; 2. *Department of Pharmacy, Luanping County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengde, Hebei* 067000, *China*)

Abstract: Objective　To analyze the significance of levels and combined detection of plasma homocysteine (Hcy), high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP) and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in patients with ischemic cerebral stroke (ICS). **Methods**　A total of 140 patients with ICS were selected into ICS group, and 100 healthy individuals were recruited in the control group. The plasma levels of Hcy, hs-CRP, Lp-PLA2 were examined, then the positive rates of them were statistically analyzed. Analyzed the value of the levels and joint detection of Hcy, hs-CRP and Lp-PLA2. **Results**　The plasma levels and the positive rates of Hcy, hs-CRP and Lp-PLA2 in ICS group were statistically higher than those in the control group ($P<0.05$). The area under the receiver-operating characteristic curve of combined detection of Hcy, hs-CRP and Lp-PLA2 in diagnosis of ICS was 0.949, the sensitivity was 0.850, and the specificity was 0.807, which were higher than Hcy, hs-CRP and Lp-PLA2 alone. **Conclusion**　The plasma levels of Hcy, hs-CRP and Lp-PLA2 increase in ICS patients, and the combined detection of the three indicators might improve the early diagnostic value of ICS.

Key words: ischemic cerebral stroke;　homocysteine;　hypersensitive C-reactive protein;　lipoprotein-associated phospholipase A2

缺血性脑卒中（ICS）的病理基础是动脉粥样硬化（AS），而慢性炎症是 AS 发生、发展的重要机制。在传统危险因素的基础上，结合血清生物标志物，对预测 ICS 风险具有重要意义。风险评估的目的是识别脑卒中发生、复发的高危人群，明确预防重点[1]。本研究通过检测 ICS 患者同型半胱氨酸（Hcy）、超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）、脂蛋白相关磷脂酶 A2（Lp-PLA2）水平，结合传统危险因素，分析各项指标及其联合检测对 ICS 诊断的意义，以加强对各项指标更好的理解与临床合理使用。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2016 年 5－8 月承德医学院附属医院神经内科住院 ICS 患者 140 例纳入 ICS 组，其中男 91 例，女 49 例，27～95 岁，平均（61.9±17.4）岁。于入院时常规记录患者性别、年龄、身高、体质量、体质量指数（BMI）等，进行血尿常规、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。纳入标准：符合中华医学会神经病学分会制定的 ICS 诊断标准。排除标准：严重心、肝、肾及血液系统疾病，自身免疫性疾病及资料不完全患者。同时随机抽取本院体检科健康体检者 100 例纳入对照组，其中男 66 例，女 34 例，30～86 岁，平均（60.8±14.8）岁。对照组年龄、体质量均与 ICS 组匹配，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

1.2　检测方法　患者入院后次日晨空腹（12 h 以上）采集静脉血，立即送检。进行肝肾功能、血脂、血糖、心肌酶谱、肌钙蛋白等、糖化血红蛋白（HbA1c）、Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 水平的检测。应用日立 7600 全自动生化分析仪及西门子 BNⅡ特种蛋白分析仪进行检测。Hcy 试剂为南京澳林生物的 Hcy 检测试剂盒，酶循环法，正常参考范围小于或等于 15 μmol/L；hs-CRP 试剂为 SIEMENS 的 C 反应蛋白检测试剂盒，散射比浊法，正常参考范围为小于或等于 3.0 mg/L；Lp-PLA2 试剂为德赛 Lp-PLA2 检测试剂盒，连续监测法，正常参考范围女：194～640 U/L（18～<50 岁），206～698 U/L（50～88 岁）；男：

作者简介：丁萌，女，主管技师，主要从事临床免疫学、生物化学研究。　△　**通信作者，**E-mail：lanlan401@sina.com。

230～728 U/L。

1.3 统计学处理　采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理及统计学分析，正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征（*ROC*）曲线来确定 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 及联合应用对 ICS 的诊断效能。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 2 组受试者各项检测指标比较　ICS 组与对照组年龄、性别组成、BMI 值、总胆固醇（TC）比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；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）、HbA1c、Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 水平比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 1。

表 1　2 组受试者各项指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	BMI（kg/m²）	TG（mmol/L）	TC（mmol/L）	LDL-C（mmol/L）	HDL-C（mmol/L）	HbA1c（%）	Hcy（μmol/L）	hs-CRP（mg/L）	Lp-PLA2（U/L）
ICS 组	140	24.80±4.36	2.32±1.53	4.70±0.99	2.38±0.86	1.01±0.31	6.2±1.4	23.8±19.6	6.0±9.1	813±283
对照组	100	24.11±3.01	1.86±1.64	4.57±0.93	2.79±0.81	1.24±0.35	5.8±0.7	12.2±4.1	1.2±1.2	493±191
t/χ^2		0.969	2.208	1.110	5.312	3.784	2.791	5.896	5.205	9.828
P		0.298	0.028	0.268	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 2 组受试者 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 阳性率比较　ICS 组 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 阳性率均高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

表 2　2 组受试者 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 阳性率比较[n(%)]

组别	n	Hcy	hs-CRP	Lp-PLA2
ICS 组	140	104(74.3)	111(79.3)	101(72.1)
对照组	100	14(14.0)	6(6.0)	17(17.0)
χ^2		84.83	125.40	70.97
P		0.00	0.00	0.00

2.3 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 对 ICS 的诊断效能分析　联合检测血浆 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 水平诊断 ICS 的 *ROC* 曲线下面积（*AUC*）为 0.949，灵敏度为 0.850，特异度为 0.807，均高于 3 项指标单独检测。*ROC* 曲线见图 1，对 ICS 的诊断效能分析见表 3。

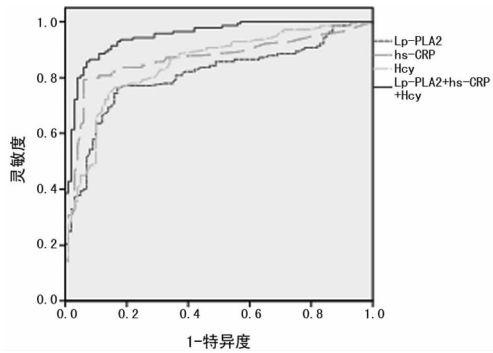


图 1　Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 及联合检测的 *ROC* 曲线

表 3　Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 对 ICS 的诊断效能分析

变量	*AUC*	95%*CI*	灵敏度	特异度	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
Hcy	0.848	0.798～0.897	0.860	0.729	88.1	70.1
hs-CRP	0.866	0.817～0.914	0.940	0.793	94.9	76.4
Lp-PLA2	0.807	0.752～0.863	0.840	0.724	85.6	68.0
三者联合检测	0.949	0.923～0.975	0.850	0.807	95.2	79.6

3 讨　论

ICS 是指由于脑供血动脉（颈动脉和椎动脉）狭窄或闭塞、脑供血不足导致的脑组织坏死的总称，其重要病理基础是 AS。AS 发生、发展的一个重要因素是慢性炎症[2]。

Hcy 是一种含硫氨基酸，由蛋氨酸脱甲基形成，作为一种致炎因子，对血管内皮细胞产生直接毒性作用，通过损伤血管内皮，介导免疫调节，引发炎性细胞浸润等机制导致 AS 的发生[3-4]。在 ICS 中作用机制可能是氧化应激，以及参与缺血诱导的神经元损伤。有研究显示，高 Hcy 是脑卒中发病的一个独立的可干预的危险因素[5-6]。hs-CRP 是全身性炎性反应急性期的非特异性标志物，炎性反应和组织损伤时被释放入血，灵敏度和准确度高，可反映低水平炎性反应状态，也参与了血栓形成和动脉硬化的病理过程，与 ICS 的发生、严重程度及预后密切相关[7-8]。Lp-PLA2 是磷脂酶 A2 超家族的一个亚型，主要由巨噬细胞和淋巴细胞产生，具有重要促炎作用，对血管壁的影响最大，是具有血管特异性的炎性标志物[9]。作为一种炎性标志物与 AS 的发生和 ICS 的发病密切相关[10-11]，有研究发现 Lp-PLA2 为缺血性卒中的独立危险因素[12-13]。

本研究显示 ICS 组患者以老年人为主，男性多于女性，与既往研究一致[5-7,12]。同时研究中分析传统危险因素显示 TG、LDL-C、HbA1c 明显高于对照组，HDL-C 低于对照组。可见血糖、血脂水平作为传统危险因素在 ICS 的发生、发展中发挥

着重要作用，有效地控制可以降低 ICS 的发生。

研究表明 ICS 组 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 水平及阳性率明显高于对照组，证实三者作为炎性指标，在 ICS 的发病中起到一定作用。而且三者的水平及阳性率处于较高水平，与对照组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），说明 ICS 疾病的发生与 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 水平有关，且阳性率较高，可作为传统危险因素的有力补充。三者作为 ICS 诊断及病情评估的指标，有助于临床医生合理评估病情、合理诊疗，同时在高危人群的筛选方面也起到重要作用。

本研究同时进行了 *ROC* 曲线分析，结果显示联合检测血浆 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 水平对诊断 ICS 的 *AUC*、灵敏度、特异度均高于 3 项指标单独检测，提示联合检测 3 项指标可提高其对 ICS 的诊断价值，在提高特异性的同时，增加了灵敏度，更加有利于临床进行及时有效的预防、治疗。但 ICS 的发病机制复杂，三者之间的联系及作用机制尚需大数据的进一步探讨研究。

综上所述，ICS 患者血浆 Hcy、hs-CRP、Lp-PLA2 水平及阳性率均升高，三者的联合检测更能提高对 ICS 的早期诊断价值，尽早治疗，改善预后。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中风险评估量表使用专家共识[J]. 中华神经科杂志，2016，49(7)：519-525.

[2] Kruse S, Mao Q, Heinzmann A, et al. The Ile198Thr and Ala379Val variants of plasmatic PAF-acetylhydrolase impair catalytical activities and are associated with atopy and asthma[J]. Am J Hum Genet, 2000, 66(5): 1522-1530.

[3] Lentz SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(8): 1646-1654.

[4] Zhou J, Austin C. Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: Causal relationship and potential mechanisms[J]. Biofactors, 2009, 35(2): 120-129.

[5] 李萍珠，徐炜新，徐晓萍，等. 脑卒中患者血同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B12 水平的分析[J]. 检验医学，2009，24(11)：838-840.

[6] 杨怀芹，李娜. 高同型半胱氨酸血症与脑卒中的关系及临床意义(附 106 例临床观察)[J]. 中国全科医学，2005，8(3)：236-237.

[7] 姚涛，任明山，李淮玉. 缺血性脑卒中急性期超敏 C-反应蛋白水平变化与进展性卒中的相关性[J]. 实用医学杂志，2016，32(5)：735-738.

[8] 王爱民，周颖，肖波，等. 脑梗死患者血清高敏 C 反应蛋白水平的变化及其临床意义[J]. 临床神经病学杂志，2005，18(2)：153-154.

[9] Sertic J, Skoric B, Lovric J, et al. Does Lp-PLA2 determination help predict atherosclerosis and cardiocerebrovascular disease? [J]. Acta Med Croatica, 2010, 64(4): 237-245.

[10] Polupanov G, Lomteva N, Khalmatov N, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: relation to development of ischemic stroke in patients with essential hypertension [J]. Kardiologiia, 2014, 54(6): 29-34.

[11] 叶芸，李苏亮. 脑卒中患者血浆 Lp-PLA2 水平及临床意义探讨[J]. 检验医学，2014，29(3)：249-253.

[12] 陈仁玉，王惠娟，于慧丹，等. 人血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 与缺血性脑血管病的关系[J]. 脑与神经疾病杂志，2014，22(2)：109-113.

[13] Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(12A): 41F-50F.

（收稿日期：2017-01-25 修回日期：2017-03-31）

（上接第 1897 页）

of a UK population for 15 HPA alleles[J]. Eur J Immunogent, 2004, 30(6): 415-419.

[7] Kojo SJ, Sandra DB, Carl TW, et al. Multiplex PCR by multicolor fluorimetry and fluorescence melting curve analysis[J]. Nat Med, 2001, 7(2): 249-253.

[8] Hiyam HE, Salvatore AEM, Sanjay T, et al. Use of Sloppy Molecular Beacon Probes for Identification of Mycobacterial Species[J]. J Clin Microb, 2009, 47(4): 1190-1198.

[9] Fu X, Qiu YH, Xiaoyun C, et al. A melting curve analysis-based PCR assay for one-step genotyping of-thalassemia mutations[J]. J Mol Diagn, 2011, 13(4): 427-435.

[10] Yiqun L, Yulin Z, Qiwei G, et al. Simultaneous detection, genotyping, and quantification of human papilloma viruses by multicolor real-time PCR and melting curve analysis [J]. J Clin Microb, 2013, 51(2): 429-435.

[11] 张肄鹏，黄志平，聂冬梅，等. 基于荧光探针溶解曲线分析技术的 HPA 1～5，15 等位基因检测方法的建立[J]. 临床和实验医学杂志，2016，15(15)：1489-1492.

[12] Fuehrer HP, Fally MA, Habler VE, et al. Novel nested direct PCR technique for malaria diagnosis using filter paper samples[J]. J Clin Microb, 2011, 49(4): 1628-1630.

[13] Han J, Swan DC, Smith SJ, et al. Simultaneous amplification and identification of 25 human papillomavirus types with templex technology[J]. J Clin Microb, 2006, 44(11): 4157-4162.

（收稿日期：2017-02-09 修回日期：2017-04-09）