

论著·临床研究

血清脂蛋白 a 水平对脑血栓形成的诊断价值^{*}

黄 杰¹, 张 普^{2△}, 周少雄¹, 沈永坚¹, 谢伟贤¹, 邹 林¹

(1. 南方医科大学附属佛山医院检验科, 广东佛山 528000; 2. 广东医科大学, 广东佛山 528000)

摘 要:目的 应用 Logistic 回归和受试者工作特征(ROC)曲线探讨血清脂蛋白(a)[Lp(a)]水平对脑血栓形成的诊断价值。方法 选取南方医科大学附属佛山医院神经内科和外科门诊拟诊为疑似脑血栓形成的患者 316 例,再根据诊断金标准将疑似患者分为脑血栓组(196 例)和非脑血栓组(120 例),所有研究对象均采用免疫比浊法检测血清 Lp(a)水平。应用 Logistic 回归模型,绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积(AUC)综合评价 Lp(a)对脑血栓形成的诊断价值。结果 脑血栓组与非脑血栓组血清 Lp(a)水平的 P_{25} 、 P_{50} 、 P_{75} 分别为 97.23、238.22、430.01 和 29.80、92.27、233.86,平均秩次分别为 185.42 和 114.54,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示血清 Lp(a)水平与脑血栓形成的诊断相关性呈正回归,偏回归系数(B)=0.005, $Wald=31.295$,随着血清 Lp(a)水平的升高,发生脑血栓形成的风险增加。血清 Lp(a)水平对脑血栓形成的最佳诊断界值为 305.80 mg/L, AUC 为 0.724,具有中等诊断效能。诊断特异度为 91.7%,误诊率为 8.3%,阴性预测值为 48.7%;诊断灵敏度为 40.8%,漏诊率为 59.2%,阳性预测值为 88.9%。结论 血清 Lp(a)水平用于诊断脑血栓形成具有较高的诊断特异度。

关键词:脂蛋白(a); 脑血栓; Logistic 回归; 受试者工作特征曲线

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.013

中图法分类号:R743.32

文章编号:1673-4130(2018)04-0429-04

文献标识码:A

Diagnosis value of lipoprotein(a) in cerebral infarction

HUANG Jie¹, ZHANG Pu^{2△}, ZHOU Shaoxiong¹, SHEN Yongjian¹, XIE Weixian¹, ZOU Lin¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Foshan Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528000, China; 2. Guangdong Medical University, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of serum lipoprotein(a)[Lp(a)] in cerebral infarction by a model of Logistic regression and receiver operating characteristic(ROC) curve. **Methods** A total of 316 patients with cerebral thrombosis from Foshan Hospital Affiliated to Southern Medical University were collected. According to the diagnostic criteria, the patients were divided into cerebral thrombosis group(196 cases) and non-cerebral thrombosis group(120 cases). All the subjects were tested for Lp(a) by immune turbidimetry. To evaluate the diagnostic value of Lp(a) by applying logistic regression model, drawing ROC curves and calculating the area under the curve (AUC). **Results** The P_{25} , P_{50} , P_{75} of Lp(a) in cerebral thrombosis group and non-cerebral thrombosis group were 97.23, 238.22, 430.01 and 29.80, 92.27, 233.86, the average rank were 185.42 and 114.52, the differences in the two groups were significant($P < 0.05$). Logistic regression showed that the correlation between Lp(a) level and cerebral thrombosis was positive, the partial regression coefficient(B) was 0.005, $Wald$ value was 31.295. It suggested that when the levels of Lp(a) was higher the risk of cerebral thrombosis increased. The most valuable diagnosis level was 305.80 mg/L. And the area under the ROC curve(AUC) was 0.724, which has moderate diagnostic efficacy. Diagnostic specificity was 91.7%, misdiagnosis rate was 8.3%, negative predictive value was 48.7%, sensitivity was 40.8%, omission rate was 59.2%, positive predictive value was 88.9%. **Conclusion** The level of serum Lp(a) has high diagnostic specificity for the diagnosis of cerebral thrombosis.

Key words: lipoprotein(a); cerebral thrombosis; Logistic regression; receiver operating characteristic curve

^{*} 基金项目:佛山市培育医学重点专科项目(FSPY3-2015022);佛山市卫生和计划生育委员会医学科科研课题立项基金资助项目(20160124)。

作者简介:黄杰,男,技师,主要从事血液学研究。△ 通信作者, E-mail:1450141476@qq.com。

本文引用格式:黄杰,张普,周少雄,等.血清脂蛋白 a 水平对脑血栓形成的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2018,39(4):429-431.

随着近年来对脑血管病发病机制的深入研究及不断突破,脑动脉粥样硬化、微栓塞、血液成分及动力学改变等作为脑血管病的传统致病因素在发病机制中的作用已被临床认可。脑血栓形成是当今研究脑血管病的热点及重点。而血清脂蛋白(a)[Lp(a)]作为一项脑血栓形成的独立危险因素越来越受到重视^[1]。Lp(a)基本不受性别、年龄、饮食、营养、环境的影响,具有很强的临床实用价值^[2-3]。本文应用 Logistic 回归和受试者工作特征(ROC)曲线探讨血清 Lp(a)对脑血栓形成的诊断价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1—12 月南方医科大学附属佛山医院神经内科和外科门诊就诊患者,符合头痛、面部痛、躯体疼痛、抽搐、肢体无力、不自主运动、感觉障碍、视力视野障碍、失语、步态不稳、脑膜刺激症状、颅神经麻痹症状、眩晕、突发昏迷、记忆力及判断力下降等症状。通过病史、症状和体征分析拟诊为疑似脑血栓患者共 316 例。再采用 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议修订的脑血栓形成诊断金标准,将疑似患者分为脑血栓组(196 例)和非脑血栓组(120 例),脑血栓组中男 101 例,女 95 例,平均(71.5±9.7)岁,非脑血栓组中男 68 例,女 52 例,平均(69.2±13.9)岁。所有研究对象排除有颅内出血。两组研究对象性别、年龄等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议修订的脑血栓形成诊断标准,脑 CT 的诊断标准:(1)常于安静状态下发病;(2)大多数无明显头痛和呕吐症状;(3)发病可较缓慢,多逐渐进

展,或呈阶段性进展,多与脑动脉粥样硬化有关,也可见于动脉炎、血液病等;(4)一般发病后 1~2 d 内意识清楚或轻度障碍;(5)有颈内动脉系统和(或)椎—基底动脉系统症状和体征;(6)腰穿脑脊液一般不应含血;(7)CT、MRI 或血管造影检查发现脑血栓栓塞部位。

1.2 检测方法 患者空腹状态下采集肘静脉血 5 mL(分离胶管),3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,保存于-20 ℃冰箱待测定。检测方法为免疫比浊法,检测仪器使用全自动生化分析仪(Olympus AU5400),检测试剂采用宁波美康生物 Lp(a)试剂盒,检验过程严格按照 SOP 文件进行,对仪器进行定标,并作好室内质控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,各组数据分布进行正态性检验,呈非正态分布,两样本均数比较采用秩和检验,结果以四分位数间距(P_{25}, P_{50}, P_{75}),表示数据的集中趋势;组间比较做非参数 Mann-Whitney U 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。运用二元 Logistic 回归及 ROC 曲线综合分析数据。

2 结 果

2.1 脑血栓组与非脑血栓组血清 Lp(a)水平的比较 脑血栓组和非脑血栓组血清 Lp(a)水平呈非正态分布,以四分位数间距表示数据的集中趋势,用秩和检验分析两组数据,经 Mann-Whitney U 检验,平均秩次分别为 185.42 和 114.54,差异有统计学意义($U=6\,484.5, P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 Lp(a)的四分位数及秩和检验结果

组别	<i>n</i>	P_{25}	P_{50}	P_{75}	平均秩次	秩次和	<i>U</i>	<i>P</i>
脑血栓组	196	97.23	238.22	430.01	185.42	36 341.5	6 484.5	<0.05
非脑血栓组	120	29.80	92.27	223.86	114.54	13 744.5		

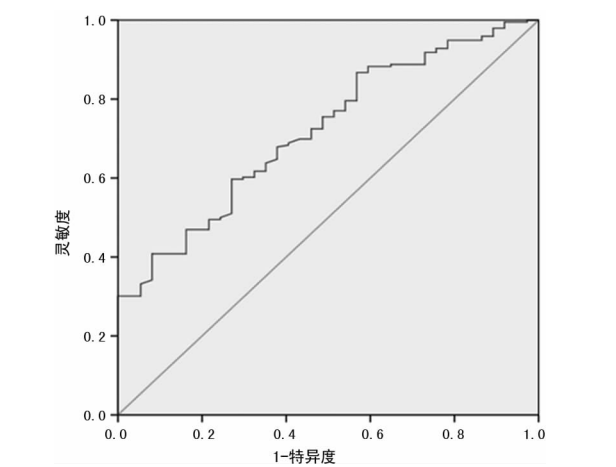


图 1 血清 Lp(a)的 ROC 曲线

2.2 二元 Logistic 回归分析评价 经二元 Logistic

回归分析,血清 Lp(a)作为检测变量对脑血栓形成的诊断具有统计学意义($P<0.05$),偏回归系数 $B=0.005$,Wald=31.295,标准误(S.E.)=0.001,比值比(OR)=1.005,95%CI=(1.003~1.007),即随着血清 Lp(a)水平的升高,脑血栓形成的风险增加。

2.3 ROC 曲线下面积(AUC)分析评价 血清 Lp(a)的 AUC 为 0.724,其诊断效能为中级(AUC 范围为 0.7~0.9 时),见图 1。Youden 指数(SE+SP-1)最大值对应的诊断点为该指标对脑血栓形成的最佳诊断界值,血清 Lp(a)诊断界值为 305.80 mg/L。

2.4 诊断价值四格表分析评价 根据诊断界值点划分阳性及阴性,绘制血清 Lp(a)对脑血栓形成的诊断价值四格表,结果显示与金标准比较,Lp(a)诊断特异度为 91.7%,误诊率为 8.3%,阳性预测值为 88.9%,

阴性预测值为 48.7%，正确率为 60.1%，诊断灵敏度为 40.8%，漏诊率为 59.2%。见表 2。

表 2 血清 Lp(a)诊断脑血栓形成价值四格表(n)

Lp(a)	脑 CT(金标准)		合计
	脑血栓组	非脑血栓组	
阳性(＋)	80	10	90
阴性(－)	116	110	226
合计	196	120	316

3 讨 论

脑血栓形成是脑血管疾病最常见的诱因,指的是脑动脉主干或皮质动脉粥样硬化导致血管增厚、管腔狭窄闭塞和微血栓形成^[4]。Lp(a)作为血管粥样硬化形成的独立危险因素^[5],其形成的粥样斑块最终导致血液流变学的改变,并引起颈内动脉、椎-基底动脉系统病变。流行病学调查表明高胆固醇血症是引起脑动脉粥样硬化的先决条件。凡能增加动脉管壁胆固醇内流和沉积的,如 Lp(a)、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)等都是致病的因素^[6]。Lp(a)在判断脑动脉狭窄程度的作用上,较其他血脂成分更为突出,研究表明随着 Lp(a)水平的增高,脑动脉粥样病变程度随之加重^[5]。这与本文的研究结果一致,Lp(a)与脑血栓形成之间存在正相关。经 NASR 等^[7]研究发现,可能的原因是 Lp(a)促使巨噬细胞清道夫受体 A(ScR-A)mRNA 表达增强,即 Lp(a)通过增强巨噬细胞 ScR-A 的表达来增加对乙酰化 LDL(Ac-LDL)的摄取,Lp(a)发生胆固醇酯化,促进泡沫细胞形成。而且 KLEZOVITCH 等^[8]研究发现,氧化的 Lp(a)更容易作用于巨噬细胞清道夫受体。此外 Lp(a)能通过抑制转化生长因子 β 1(TGF- β 1),促进巨噬细胞的增殖来达到摄取更多脂蛋白的目的,从而促进动脉粥样硬化形成^[9]。另一方面,由于载脂蛋白(a)[Apo(a)]的结构特性与纤维蛋白溶解酶原高度同源,两者均有环状样结构 K4^[10]。KOSCHINSKY^[11]研究表明由于 Apo(a)丝氨酸蛋白酶区域激活部位的精氨酸被丝氨酸取代,致使 Apo(a)无蛋白酶活。Lp(a)可通过抑制纤维蛋白酶原活性,减少纤维蛋白溶解酶生成。并与组织型、尿型纤维蛋白溶解酶原激活物(t-PA、u-PA)竞争纤维蛋白结合位点,减少纤维蛋白酶原的激活,最终抑制血栓凝块中纤维蛋白的溶解,促进血栓形成^[12]。

本文 Logistic 回归分析结果显示血清 Lp(a)与脑血栓形成的诊断呈正回归关系($P<0.05$),表明随着血清 Lp(a)水平的升高,脑血栓形成的风险增加。血清 Lp(a)诊断脑血栓形成的 AUC 为 0.724,具有中等诊断效能,灵敏度为 40.8%,特异度高达 91.7%,误诊率为 8.3%。灵敏度偏低,与 ARENILLAS 等^[13]的研究结果存在差异,主要是因为他们选取病例的梗死

面积较大,目的在于证实 Lp(a)与脑梗死的相关性。而有研究通过选取 100 例经颅内血管造影证实为脑血管梗阻的患者作为研究对象,检测其血浆 Lp(a)水平发现广泛血管梗阻与小面积梗阻患者相比(以梗阻血管数量 3 为界限区分大小面积),广泛梗阻患者血浆 Lp(a)水平更高($OR=3.43$),且 Lp(a)水平与颅内血管梗阻数目呈正相关($r=0.310$, $P=0.002$)。说明 Lp(a)水平可独立预测患者颅内血管梗阻严重情况^[13]。虽然本研究结果显示血清 Lp(a)对于脑血栓形成的诊断灵敏度欠佳,但是具有很高的特异度,可以降低误诊率,笔者将继续深入研究,进一步联合相关检测指标进行分析,尽可能地提高其诊断的灵敏度,建立 Fisher 模型做判别分析。

综上所述,高 Lp(a)血症是脑血管疾病发生的一个独立危险因素,是脑血管病的强预报因子,在脑血栓形成的过程扮演重要的角色^[14]。KURT 等^[15]最新的论述指出研究和控制 Lp(a)将会是临床未来的挑战。通过对其监测,可以了解脑血栓形成方面疾病的发展程度和预后,从而降低病死率和复发率。

参考文献

[1] LIS Y,GAO Y,MA W N,et al. The relationship between serum lipoprotein (a) levels and ischemic stroke risk; a cohort study in the Chinese population[J]. Inflammation, 2014,37(3):686-693.

[2] 杨简. 脂蛋白(a)与动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2012,20(5):472-476.

[3] 李红林,陆银宝. 脂蛋白(a)的生物化学特征及临床应用研究进展[J]. 江西医学检验杂志,2007,25(2):156-158.

[4] 中华神经科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经精神科杂志,1997,12(1):379-380.

[5] 王素红. 脂蛋白 a 的分子生物学及其与脑梗死相关性的研究进展[J]. 医学综述杂志,2003,9(4):202-204.

[6] 吴中华,王叙德,包友枝,等. 脑血栓形成患者血脂及颈动脉粥样硬化情况的回顾性分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2016,37(23):2876-2878.

[7] NASR N,RUIDAVETS J B,FARGHALI A,et al. Lipoprotein (a) and carotid atherosclerosis in young patients with stroke[J]. Stroke,2011,42(12):3616-3618.

[8] KLEZOVITCH O,EDELSTEIN C,SCANU A M,et al. Stimulation of interleukin-8 production in human THP-1 macrophages by lipoprotein(a). Evidence for a critical involvement of elements in its C-terminal domain[J]. J Biol Chem,2001,276(50):46864-46869.

[9] RICHES K,PORTER K E. Lipoprotein(a):cellular effects and molecular mechanisms[J]. Cholesterol,2012,2012(2):1-10.

[10] SCHLOTTERER C,TAUTZ D. Slipping synthesis of simple sequence DAN[J]. Nucleic Acids Res,1992,20(2):211-215.

[11] KOSCHINSKY M L. Novel insights into Lp(a) physiology and pathogenicity: more questions than answers[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets,2006,6(4):267-278.

(下转第 434 页)

Ag 水平上升,且随着病情加重上升越明显。

IL-6 是一种多功能细胞因子,在肿瘤发生、炎症反应、细胞生成及免疫调节等方面发挥重要作用。IL-6 及其受体异常表达参与前列腺癌、自身免疫疾病及多发性骨髓瘤等多种疾病的发生。有研究表明肿瘤细胞可自分泌 IL-6,作用于宿主的血管内皮细胞、免疫细胞等,控制局部的免疫过程,且能够经各种因子的作用诱导肿瘤细胞的浸润和转移^[12]。且有研究报道显示,宫颈成纤维细胞和上皮细胞均能够分泌 IL-6,IL-6 不仅能够促进正常上皮细胞的增殖,且能够促进非肿瘤源性 HPV 转染的永生化细胞及鳞癌细胞的增殖^[13]。在宫颈组织中,肿瘤细胞、上皮细胞、成纤维细胞及巨噬细胞等有助于 IL-6 水平的上调。本研究结果表明,观察组血清 IL-6 水平高于对照组,I~II 期血清 IL-6 水平低于 III~IV 期,高分化血清 IL-6 低于中分化和低分化,说明宫颈癌患者血清 IL-6 水平上升,且随着病情加重上升越明显。

TGF- β 具有多种生理功能,与宫颈癌的发生、发展关系紧密。TGF- β 是主要由 Treg 细胞分泌产生的细胞因子,能够参与多种免疫细胞的调控作用,从而调节机体免疫应答反应^[14]。TGF- β 是功能复杂的细胞因子,与多种肿瘤的发生、发展紧密相关。杨文静等^[15]研究显示,宫颈癌患者血清 TGF- β 水平呈高表达。本研究结果表明,观察组血清 TGF- β 水平高于对照组,I~II 期血清 TGF- β 水平低于 III~IV 期,高分化患者血清 TGF- β 水平低于中、低分化患者,说明宫颈癌患者血清 TGF- β 水平随着病情加重而上升。

综上所述,宫颈癌患者 SCC-Ag、IL-6、TGF- β 水平明显升高,随着病情程度加重上升越明显,且 SCC 与 IL-6 和 TGF- β 呈正相关,具有重要研究价值,值得进一步推广应用。

参考文献

[1] TSAKRAKLIDES V, ANASTASSIADES O T, KERSEY J H. Prognostic significance of regional lymph node histology in uterine cervical cancer[J]. Cancer, 1973, 31(4): 860-868.

[2] 徐继勋,熊娟.液基薄层细胞学检查与阴道镜活检在宫颈癌诊断中的应用对比研究[J].中国性科学,2015,17(2): 11-14.

[3] HU Z, ZHU D, WANG W, et al. Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered

genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism[J]. Nat Genet, 2015, 47(2): 158-163.

[4] 王樱花,黄晖,邹轶群.磁共振扩散加权成像在宫颈癌诊断和新辅助化疗疗效预测中的应用价值[J].上海医药,2015,13(9):42-44.

[5] 闫慧,薛冰.血清肿瘤标志物 CA125、CEA 联合检测在宫颈癌诊断中的临床价值[J].国际检验医学杂志,2016,37(1):134-135.

[6] 熊翔鹏,彭冬先,郭鹏,等.液基细胞学、人乳头瘤病毒联合鳞状细胞癌抗原检测在宫颈癌治疗后随访中的价值[J].实用医学杂志,2016,32(8):1286-1288.

[7] 罗雯.癌胚抗原、鳞状细胞癌抗原、HPV-E7 蛋白检测对宫颈癌诊断的价值[J].中国生化药物杂志,2016,36(6): 185-187.

[8] 刘璐,程桂丽,刘世兰,等.宫颈癌患者血清 Th1、Th2 细胞因子表达水平及意义[J].癌症进展,2017,15(2):156-158.

[9] TAKEDA N, SAKURAGI N, TAKEDA M, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002, 81(12):1144-1151.

[10] 曾艳,安贵峰,梁桂云.血清鳞状细胞癌抗原在宫颈鳞状细胞癌中的意义[J].实用临床医药杂志,2015,19(13): 56-58.

[11] 舒丽红,丁显平.血清粒细胞集落刺激因子与鳞状细胞癌相关抗原辅助诊断宫颈鳞状细胞癌的意义[J].成都医学院学报,2016,11(6):684-688.

[12] 郭乐峰,杨治理,冯素清,等.晚期宫颈癌患者血清 TNF- α 、IL-6、VEGF 及肿瘤标志物水平与生存时间的相关性分析[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(8): 123-126.

[13] 罗守军.宫颈癌患者外周血中 IL-6、IL-8 和 IL-17 的表达及临床意义[J].中国妇幼保健,2015,30(13):1997-1998.

[14] 于丹军,樊静,胡月,等.宫颈癌患者外周血中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 淋巴细胞及血清中 IL-10、TGF- β 的表达及其临床意义[J].标记免疫分析与临床,2016, 23(10):1185-1190.

[15] 杨文静,王璐.血清鳞状细胞癌相关抗原联合 IL-6、TGF- β 在宫颈癌中的诊断价值及临床意义[J].标记免疫分析与临床,2017,24(1):77-80.

(收稿日期:2017-08-15 修回日期:2017-10-21)

(上接第 431 页)

[12] 熊小忠,赵水平,王钟林,等.健康人脂蛋白(a)与纤溶活性的相关性[J].湖南医科大学学报,1998,23(6):555-557.

[13] ARENILLAS J F, MOLINA C A, CHACON P, et al. High lipoprotein(a), diabetes, and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis[J]. Neurology, 2004, 63(1):27-32.

[14] 张捷,乔蕊.脂蛋白(a)的研究进展[J].检验医学杂志,2012,27(1):1-3.

[15] KURT B, SOUFI M, SATTLER A, et al. Lipoprotein(a)-clinical aspects and future challenges[J]. Clin Res Cardiol Suppl, 2015, 10:26-32.

(收稿日期:2017-08-17 修回日期:2017-11-09)