

论著·临床研究

血清淀粉样蛋白 A 和脂蛋白磷脂酶 A2 联合同型半胱氨酸检测在急性缺血性脑卒中的诊断价值^{*}

兰庆站,高琦,成士清[△],路超,武春晓,潘翠翠,郑妮,杜栋栋,张凤,朱洁
(山东大学附属省立医院临床医学检验部,山东济南 250014)

摘要:目的 探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)、脂蛋白磷脂酶 A2(Lp-PLA2)和同型半胱氨酸(Hcy)联合检测在急性缺血性脑卒中的诊断价值。方法 选取 168 例急性缺血性脑卒中患者为实验组,根据 MRI 或 CT 显示梗死灶最大截面长短径分为小面积组($n=56$)、中面积组($n=42$)、大面积组($n=70$);根据美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分将实验组患者分为轻度损伤组(<4 分, $n=62$)、中度损伤组($4\sim15$ 分, $n=35$)和重度损伤组(>15 分, $n=71$)。选择同时期体检健康者 50 例为对照组,采用胶乳免疫比浊法测定 SAA,酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定 Lp-PLA2,循环酶法测定 Hcy,对三者单独及联合检测预测急性缺血性脑卒中的价值进行比较,另外分析三者浓度与脑梗死面积和神经功能损伤程度的关系。结果 实验组 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),各指标浓度呈正相关(r 分别为 0.545 、 0.339 、 0.297 , $P<0.01$)。三者联合检测优于单独检测,并且三者浓度随着脑梗死面积的增加和神经功能损伤程度的升高而升高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。结论 急性缺血性脑卒中患者 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度明显升高,三者联合检测对临床预测、诊断及判断脑梗死严重程度有重要意义。

关键词:急性缺血性脑卒中; 血清淀粉样蛋白 A; 脂蛋白磷脂酶 A2; 同型半胱氨酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.16.012 **中图法分类号:**R743.3

文章编号:1673-4130(2018)16-1980-04

文献标识码:A

The value of serum amyloid A and lipoprotein phospholipase A2 combined with homocysteine in the diagnosis of acute ischemic stroke^{*}

LAN Qingzhan, GAO Qi, CHENG Shiqing[△], LU Chao, WU Chunxiao, PAN Cuicui, ZHENG Ni, DU Dongdong, ZHANG Feng, ZHU Jie

(Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250014, China)

Abstract: Objective To explore the value of the combined detection of serum amyloid protein A (SAA), plasma lipoprotein phospholipase A2 (Lp-PLA2) and homocysteine (Hcy) in the diagnosis of acute ischemic stroke. **Methods** 168 cases of acute ischemic stroke were selected as experimental group. According to the maximum section of the infarct size of MRI or CT, the patients were divided into small area group ($n=56$), medium area group ($n=42$) and large area group ($n=70$). According to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, the patients in the experimental group were divided into mild injury group (<4 scores, $n=62$), moderate injury group ($4\sim15$ scores, $n=35$) and severe injury group (>15 scores, $n=71$). 50 healthy subjects at the same time were selected as the control group. SAA was measured by latex immuno turbidimetry, Lp-PLA2 was measured by ELISA, and Hcy was measured by cyclic enzyme method. The value of the three individual and combined detection of acute ischemic stroke was compared. In addition, the relationship between the three levels and the infarct size of the cerebral infarction and the degree of nerve function injury was analyzed. **Results** The SAA, Lp-PLA2 and Hcy levels in the experimental group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$), and the concentration of each index was positively correlated ($r=0.545, 0.339, 0.297$, $P<0.01$). The combined detection of the three was superior to the single test, and the concentration of the three was increased with the increase of the area of cerebral infarction and the increase of the degree of nerve function injury, and the differ-

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81372775)。

作者简介:兰庆站,男,检验技师,主要从事临床生物化学研究。 △ 通信作者,E-mail:307567631@qq.com。

本文引用格式:兰庆站,高琦,成士清,等.血清淀粉样蛋白 A 和脂蛋白磷脂酶 A2 联合同型半胱氨酸检测在急性缺血性脑卒中的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2018,39(16):1980-1982.

ence was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The concentration of SAA, Lp-PLA2 and Hcy in the patients with acute ischemic stroke is obviously increased. The combined detection of the three is of great significance to the clinical prediction, diagnosis and judgement of the severity of cerebral infarction.

Key words: acute ischemic stroke; serum amyloid A; lipoprotein phospholipase A2; homocysteine

急性缺血性脑卒中是临幊上常见的脑血管疾病,占脑卒中的 70%~80%,其发病突然,预后较差,致死率和致残率都较高^[1],是严重危害人类健康的多发病。研究表明慢性炎性反应和氧化应激反应是动脉粥样硬化(AS)发生、发展的重要因素^[2-3],而 AS 又是心脑血管疾病的病理生理基础^[4],因此血中的一些炎症标志物可被用于预测心脑血管疾病。血清淀粉样蛋白 A(SAA)就是一种急性时相反应蛋白,是敏感的血清炎症指标,能较好反映 AS 斑块的稳定性^[5]。目前 SAA 已成为预测缺血性脑卒中的独立危险因素^[6]。脂蛋白磷脂酶 A2(Lp-PLA2)又称血小板激活因子乙酰水解酶,是一种主要由巨噬细胞合成分泌的反映血管炎症的标志物,它具有促进 AS 的作用,与心脑血管疾病关系密切^[7]。同型半胱氨酸(Hcy)是甲硫氨酸代谢循环中生成的氨基酸,能够诱导过氧化酶的产生,增强氧自由基活性从而造成内皮细胞功能的损伤^[8],进而引起 AS,增加患心脑血管疾病的风险。目前 Hcy 已被列为脑卒中的独立危险因素^[9-10]。本研究检测了急性缺血性脑卒中患者 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度,分析了这 3 项指标的相关性,探讨了三者浓度与脑梗死面积及神经功能损伤程度的关系,并通过联合检测提高对急性缺血性脑卒中的预测与诊断价值,以期待为急性缺血性脑卒中患者的早期诊断和病情评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 12 月至 2017 年 9 月在山东省立医院东院神经内科住院的 168 例急性缺血性脑卒中患者作为实验组,均经过 MRI 或 CT 确诊,其中男 95 例,女 73 例,年龄 53~80 岁,平均(66.3±13.7)岁,选取本院同时期体检健康的 50 例体检者作为对照组,男 27 例,女 23 例,年龄 49~78 岁,平均(63.5±14.5)岁。2 组在年龄、性别比例方面无显著差异($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:所有患者均符合第四届全国脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》的标准,并经过 MRI 或 CT 确诊,且于发病 24 h 内入院。排除标准:(1)心源性脑栓塞、高血压性脑出血、接受过脑梗死溶栓治疗或有其他脑血管病史者;(2)恶性肿瘤、结核、甲状腺功能异常、贫血、营养不良、自身免疫病及近期身体其他部位病毒或细菌感染者;(3)心、肝、肺、肾等重要器官疾病患者。本次研究经患者及家属同意且签订知情同意书,经本院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 SAA 和 Hcy 使用贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪检测,Lp-PLA2 使用南京诺尔曼 NRM411 全自动化学发光测定仪检测,SAA

检测试剂购自河北艾驰生物科技有限公司,Lp-PLA2 检测试剂购自南京诺尔曼生物技术有限公司,Hcy 检测试剂购自浙江东瓯诊断产品有限公司,质控、校准品均采用试剂厂家原装配套产品。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 实验组于入院第 2 天,对照组于体检当天早晨空腹抽取 3 mL 静脉血,以 4 000 r/min 离心 10 min,分离血清置于-80 ℃ 冰箱冷冻保存,以备统一检验。

1.3.2 标本检测 采用胶乳免疫比浊法测定 SAA,ELISA 法测定 Lp-PLA2,循环酶法测定 Hcy,严格按照仪器标准操作流程进行操作。正常参考范围:SAA<10 mg/L; Lp-PLA2<200 ng/mL; Hcy<15 μmol/L。

1.3.3 神经功能缺损程度评估 根据美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分将实验组患者分为轻度损伤组(<4 分, n=62)、中度损伤组(4~15 分, n=35)和重度损伤组(>15 分, n=71)。脑梗死面积根据 MRI 或 CT 显示梗死灶最大截面长短径分为小面积组(<4 cm², n=56)、中面积组(4~10 cm², n=42)、大面积组(>10 cm², n=70)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件对实验数据进行统计学分析,其中计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 χ^2 检验对多组间计数资料进行比较,用 t 检验对 2 组间计量资料进行比较,相关性分析采用 Spearman 关联性分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 实验组与对照组 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度比较 急性缺血性脑卒中患者 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 实验组与对照组 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SAA(mg/L)	Lp-PLA2(ng/mL)	Hcy(μmol/L)
实验组	168	15.8±6.6*	230±36*	24.23±10.64*
对照组	50	5.4±3.2	102±23	11.62±4.88

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

2.2 急性缺血性脑卒中患者 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 水平的相关性分析 对实验组 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度进行 Spearman 相关性分析,结果显示 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 呈正相关(r 分别为 0.545、0.339、0.297, $P < 0.01$)。

2.3 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度对急性缺血性脑卒中诊断能力的评估 三者联合检测对急性缺血性脑

卒中的预测价值明显高于单项检测,见表2。

表2 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 检测对急性缺血性脑卒中诊断能力的评价[%(n/n)]

项目	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
SAA	89.9(151/168)	76.9(50/65)	90.9(151/166)	74.6(50/67)
Lp-PLA2	86.3(145/168)	75.4(49/65)	96.0(145/151)	68.1(49/72)
Hcy	88.7(149/168)	73.8(48/65)	89.8(149/166)	71.2(48/67)
SAA+Lp-PLA2+Hcy	92.2(155/168)	80.0(51/65)	91.7(155/169)	79.9(51/64)

2.4 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度与脑梗死面积的关系 3组对比显示,中面积组 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度高于小面积组,大面积组患者 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度高于中面积组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),梗死面积与 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度呈正相关,见表3。

表3 不同脑梗死面积组 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SAA(mg/L)	Lp-PLA2(ng/mL)	Hcy(μmol/L)
小面积组	56	8.9±2.9	187±12	15.2±5.6
中面积组	42	12.5±3.8*	200±14*	20.6±4.5*
大面积组	70	14.8±4.3*#	223±16*#	26.3±6.2*#

注:与小面积组比较,* $P < 0.05$;与中面积组比较,# $P < 0.054$

2.5 不同神经功能损伤程度的急性缺血性脑卒中患者 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度相关性分析 3组对比显示,中度损伤组 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度高于轻度损伤组,重度损伤组患者 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度高于中度损伤组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),结果表明神经功能缺损程度越高,SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 浓度越高,见表4。

表4 不同神经功能损伤组 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SAA(mg/L)	Lp-PLA2(ng/mL)	Hcy(μmol/L)
轻度损伤组	62	9.2±3.0	168±13	20.5±6.2
中度损伤组	35	11.6±4.1*	180±11*	24.3±4.5*
重度损伤组	71	14.2±3.5*#	231±15*#	29.6±5.5*#

注:与轻度损伤组比较,* $P < 0.05$;与中度损伤组比较,# $P < 0.05$

3 讨 论

急性缺血性脑卒中是中老年人常见的脑血管疾病之一,近年来发病率逐年上升,并且有年轻化的趋势,因其具有较高的致死率和致残率,严重威胁了人类的生命健康^[11-12]。研究表明,AS 斑块形成是缺血性脑卒中的主要原因,而慢性炎性反应又是 AS 发生、发展的重要因素。因此,血中某些炎症因子被认为是缺血性脑卒中的潜在诱因。SAA 是由 104 个氨基酸组成的多肽链,主要由肝细胞合成分泌,相对分子质量是 12 000,是一种急性时相反应蛋白,是敏感的炎症指标,能较好反映 AS 斑块的稳定性。研究发现 SAA 与载脂蛋白 A-I(apoA-I)结构相似,且与高密度脂蛋白(HDL)的亲和力高于 apoA-I,当 SAA 释放入血液后可替代 apoA-I 与 HDL 结合并抑制卵磷脂胆

固醇酰基转移酶活性,从而降低 HDL 清除胆固醇的效率^[13],造成脂质在动脉粥样病灶沉积。Lp-PLA2 是由血管内膜中的巨噬细胞、T 细胞和肥大细胞分泌的反映血管炎症的标志物,在血管内皮中特异地水解氧化低密度脂蛋白中的氧化磷脂,生成促炎物质氧化游离脂肪酸和溶血卵磷脂,这 2 种促炎物质又能刺激内皮黏附因子和细胞因子的产生,产生的内皮黏附因子和细胞因子能募集单核细胞形成巨噬细胞,最后凋亡形成泡沫细胞进而形成 AS 斑块,增加急性心脑血管事件的风险^[14]。Hcy 是甲硫氨酸代谢循环中生成的氨基酸,能够诱导过氧化酶的产生、增强氧自由基活性从而造成内皮细胞功能的损伤,有研究表明高浓度 Hcy 可促进血管平滑肌细胞增生,促进低密度脂蛋白氧化,降低高密度脂蛋白的保护作用,促使泡沫细胞产生增加,进而形成 AS 斑块^[15]。虽然 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 已被公认为心脑血管疾病的独立危险因素,但它们在急性缺血性脑卒中的发病机制还不是十分明确,需要深入研究。

本研究表明,SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 单项诊断缺血性脑卒中的敏感度分别为 89.9%、86.3%、88.7%,特异度分别是 76.9%、75.4%、73.8%,3 项联合检测的敏感度是 92.2%,特异度是 80.0%,联合检测敏感度和特异度都相应提高,说明联合测定 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 水平可提高诊断缺血性脑卒中的价值。另外,急性缺血性脑卒中患者 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 水平与脑梗死面积和神经功能损伤程度均呈正相关,证明了 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 参与了急性缺血性脑卒中的发生、发展。

4 结 论

急性缺血性脑卒中患者联合检测 SAA、Lp-PLA2 和 Hcy 水平,对临床预测、诊断及判断脑梗死严重程度有重要意义。

参考文献

- [1] 姜玉章,王兵,李前辉,等. C 反应蛋白基因多态性与超敏 C 反应蛋白的关系及其与缺血性脑卒中的关联研究[J]. 检验医学,2013,28(2):102-105.
- [2] DEBRECENI B, DEBRECENI L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Ther, 2014, 32(3): 130-138.

(下转第 1986 页)

- 2016, 56(37):58-60.
- [4] 阙婷, 李旺, 李东明, 等. 孕早期胎儿地中海贫血基因型与血液学表型和产前诊断适应证的遗传研究[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(6):435-439.
- [5] 荣卡彬, 张绪超, 陈志红, 等. α 地中海贫血 HK $\alpha\alpha$ /--SEA 杂合型的产前诊断及其家系分析[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(11):1266-1269.
- [6] 赵艳, 谢渊, 单可人, 等. 贵州三都水族 β -地中海贫血筛查及基因分析[J]. 中华地方病学杂志, 2004, 23(6):553-555.
- [7] 张新华, 周艳洁, 罗瑞贵, 等. 南宁育龄人群 β 地中海贫血筛查及血红蛋白 A2 截断值的确定[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(1):53-55.
- [8] 汤丽霞, 李仲笑, 张晶, 等. 血红蛋白 A2 在地中海贫血筛查中的应用价值[J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(1):47-50.
- [9] 罗景荷. MCV、MCH 及血红蛋白 A2 检测在地中海贫血筛查中的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(2):276-277.
- [10] 何天文, 余丽华, 郭浩, 等. ROC 曲线分析血红蛋白 A2 筛查地中海贫血的价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(6):1828-1832.
- [11] 梁玉全, 吴素琴, 谢健敏, 等. 广东顺德地区 α -地中海贫血的流行病学调查[J]. 中国热带医学, 2009, 9(3):426-427.
- [12] HE S, LI D, LAI Y, et al. Prenatal diagnosis of β -thalassemia in Guangxi Zhuang Autonomous Region, China[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(1):61-65.
- [13] 旷凌寒, 周伟, 江咏梅, 等. 缺铁与轻型 β 地中海贫血人群血红蛋白 A2 水平的关联分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(8):1487-1489.
- [14] 杜丽, 秦丹卿, 兰菲菲, 等. 轻型 β 地中海贫血合并缺铁性贫血患者血红蛋白 A2 水平的变化[J]. 广东医学, 2016, 37(13):1982-1984.
- [15] 朱春江, 欧维琳, 丁晖, 等. 铁缺乏对轻型 β -珠蛋白生成障碍性贫血血红蛋白 A2 水平的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2011, 26(15):1221-1224.
- [16] 朱春江, 欧维琳, 丁晖, 等. 不同铁状态对血红蛋白 A2 的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2010, 25(15):1148-1149.
- [17] HARTHOOORN-LASTHUIZEN E J, LINDEMANS J, LANGENHUIJSEN M M A C. Influence of iron deficiency anaemia on haemoglobin A2 levels: possible consequences for β -thalassaemia screening[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1999, 59(1):65-70.
- [18] 冼中任, 陈秋霞, 朱伯珍, 等. 红细胞参数对轻型 β -地中海贫血与缺铁性贫血鉴别诊断的价值[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(2):164-165.
- [19] 李少兰. 红细胞参数在妊娠期女性合并 β 地中海贫血与缺铁性贫血鉴别诊断中的价值[J]. 中国医药指南, 2015, 13(21):201-202.
- [20] 霍梅, 吴文苑, 刘妹, 等. 中国深圳地区孕妇毛细管血红蛋白电泳筛查地中海贫血截断值的探讨[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(2):536-539.
- [21] 田佩玲, 郑立新, 李铭臻, 等. 14 143 名育龄人群 β -地中海贫血检查结果分析[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(5):337-338.
- [22] 夏超然, 黄英, 任兆瑞. 受试者工作特征曲线分析在地中海贫血筛查中的应用价值[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(5):340-344.

(收稿日期: 2018-01-02 修回日期: 2018-03-20)

(上接第 1982 页)

- [3] 简正, 翟正平, 闫福岭. 急性脑梗死进展发生的相关危险因素分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(11):569-575.
- [4] YANG Z, WANG L, ZHANG W, et al. Plasma homocysteine involved in methylation and expression of thrombomodulin in cerebral infarction[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(4):1218-1222.
- [5] 陈长强, 顾志东, 樊绮诗, 等. 血清淀粉样蛋白 A 在疾病应用中的研究进展[J]. 检验医学, 2012, 27(9):776-779.
- [6] 吴修信, 李立新, 廖品君, 等. 急性脑梗死患者血清淀粉样蛋白 A 的临床和预后价值[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(2):255-258.
- [7] PACKARD C J, O'REILLY D S, CASLAKE M J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2000, 343(16):1148-1155.
- [8] 付伟光, 齐振勇, 李爱军, 等. HCY、Hs-CRP、LP(a) 及 DD 联合检测在冠心病病程中的应用研究[J]. 现代预防医学, 2014, 41(1):122-124.
- [9] ANSARI R, MAHTA A, MALLACK E, et al. Hyperhomocystinemia and neurologic disorders: a review[J]. J Clin Neurol, 2014, 10(4):281-288.
- [10] 彭道荣, 程晓东, 张涛, 等. ACA, Hcy, FA 及 VitB12 与脑梗死关系的探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2010, 25(6):40-43.
- [11] 吴金飞, 陈传琳, 曾素琴, 等. 脑梗死危险因素及生化特征分析[J]. 东南国防医药, 2014, 16(3):270-272.
- [12] HOSOMI N, SUEDA Y, MASUGATA H, et al. The optimal timing of antihypertensive medication administration for morning hypertension in patients with cerebral infarction[J]. Hypertens Res, 2012, 35(7):720-724.
- [13] GUNTHER M, SIASA F, JOHN G R, et al. The lipidation status of acute-phase protein serum amyloid A determines cholesterol mobilization via scavenger receptor classB, type I[J]. Biochem J, 2007, 402(1):117-124.
- [14] GARG P K, MCCLELLAND R L, JENNY N S, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 and endothelial function in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)[J]. Vasc Med, 2011, 16(4):247-252.
- [15] 刘颖, 李永杰, 高旭光. 急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平及相关因素分析[J]. 中国全科医学, 2006, 9(19):1161.

(收稿日期: 2018-01-14 修回日期: 2018-04-02)