

• 短篇论著 •

血清 ACE、LDH、Lp-PLA2 检测对进展性脑梗死的诊断价值

黄 杰, 谢东德, 董少文, 黄丽珊

南方医科大学附属佛山医院检验科, 广东佛山 528000

摘 要:目的 探讨血清血管紧张素转换酶(ACE)、乳酸脱氢酶(LDH)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)检测对进展性脑梗死的诊断价值。方法 回顾性分析该院 2019 年 1—12 月神经内科收治的 118 例急性脑梗死患者纳入研究组, 根据发病 6 h 至 1 周内病情是否进行性加重将研究对象分为非进展组(54 例)及进展组(64 例), 对照组为神经内科同期收治的非急性脑血管疾病患者(60 例)。检测并比较各组患者血清 ACE、LDH、Lp-PLA2 水平。采用 Logistic 回归对影响脑梗死病程进展的相关因素进行分析, 筛选关键因素, 从而建立 Fisher 判别函数模型, 评价 Fisher 判别函数模型对进展性脑梗死的诊断价值。结果 进展组血清 ACE、LDH、Lp-PLA2 水平均明显高于非进展组及对照组($P < 0.05$), 非进展组血清 Lp-PLA2 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。Logistic 回归分析得出, 血清 ACE、LDH、Lp-PLA2 及糖耐量异常是导致进展性脑梗死的关键因素($P < 0.05$)。拟合关键因素建立的 Fisher 判别函数模型: $F(\text{非进展性脑梗死}) = 0.069X_1 + 0.045X_2 + 0.068X_3 + 6.837X_4 - 16.859$; $F(\text{进展性脑梗死}) = 0.141X_1 + 0.058X_2 + 0.074X_3 + 8.989X_4 - 25.365$ (X_1 代表血清 ACE 水平, X_2 代表血清 LDH 水平, X_3 代表血清 Lp-PLA2 水平, X_4 代表糖耐量变量赋值)。该判别函数模型对进展性脑梗死的诊断灵敏度为 77.4%, 特异度为 87.2%, 总体准确率为 82.2%。结论 血清 ACE、LDH、Lp-PLA2 及糖耐量异常是影响脑梗死病程进展的关键因素, 它们共同建立 Fisher 判别函数模型, 有助于进展性脑梗死的早期诊断。

关键词: 血管紧张素转换酶; 乳酸脱氢酶; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 进展性脑梗死; 糖耐量异常; Fisher 判别函数模型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.15.027

中图法分类号: R743.33

文章编号: 1673-4130(2021)15-1912-04

文献标志码: A

急性脑梗死是最常见的脑梗死类型, 占我国脑梗死的 69.6%~70.8%。我国急性脑梗死患者的病死率为 9.0%~9.4%, 致死致残率为 34.5%~37.1%^[1]。急性脑梗死患者从出现症状到就诊, 往往由于早期诊断不及时及溶栓治疗时间窗口太过狭窄, 导致病情不断加重, 演变为进展性脑梗死^[2]。因此, 应在急性脑梗死患者病程早期进行密切监测, 做好脑梗死病程进展的预防工作。本文通过血清标志物[血管紧张素转换酶(ACE)、乳酸脱氢酶(LDH)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)]的水平检测, 建立判别预测模型, 为进展性脑梗死的早期干预及治疗提供判别依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1—12 月本院神经内科收治的符合入组标准的研究对象 118 例。根据患者发病 6 h 至 1 周内病情是否进行性加重[以美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS 评分)增加 ≥ 3 分作为量化指标]^[3], 将研究组分为非进展组(54 例)

及进展组(64 例)。非进展组中男 28 例、女 26 例, 平均年龄(69.24 ± 12.20)岁; 进展组中男 36 例、女 28 例, 平均年龄(70.39 ± 10.54)岁。对照组为同期本院神经内科收治的非急性脑血管疾病患者 60 例, 并排除血液感染、中枢神经系统感染、脑出血、肿瘤等疾病。对照组中男 31 例、女 29 例, 平均年龄(66.02 ± 11.93)岁。各组患者的年龄、性别等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究通过医院伦理委员会审核, 所有患者及家属均知情同意。

1.2 研究组纳入与排除标准 纳入标准: 急性脑梗死患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018 版)》的相关诊断标准^[4], (1)临床症状表现为头晕、偏瘫、失语、意识障碍等; (2)神经专科检查包含阳性体征; (3)颅脑 CT 血管成像(CTA)、MRI 影像结果提示脑梗死相关病灶信息, 如 CTA 明确有关血管闭塞或狭窄, 多模式 MRI(包含 DWI、PWI)中 DWI 发现缺血灶, 可确定病灶大小、部位, PWI 显示脑血流动力

学改变。排除标准:(1)不愿意配合医学观察研究的患者;(2)有心、肝、肾功能异常患者;(3)有血液感染、中枢神经系统感染、脑出血、脑肿瘤等疾病患者。

1.3 方法 患者入院后完善相关生化常规检查,采用分离胶管采集 3 mL 静脉血,高速离心机 3 000 r/min 离心 5 min 分离血清。采用贝克曼 Au5400 生化仪检测血清 ACE、LDH 水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Lp-PLA2 水平。ACE 及 LDH 检测试剂由宁波瑞源生物科技有限公司提供,Lp-PLA2 检测试剂由江苏宜诺维盛生物科技有限公司提供。检测过程严格按照实验室标准化操作规程文件进行,对试剂进行定标,并保证室内质控结果在控。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件对数据进行处理和分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 *F* 检验,组间两两比较采用 SNK-*q* 法;对进展性脑梗死相关影响因素进行 Logistic 回归分析,筛选关键因素,再采用 Fisher 判别分析法建立判别函数模型,分析该判别模型对进展性脑梗死的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 ACE、LDH、Lp-PLA2 水平比较 3 组血清 ACE、LDH、Lp-PLA2 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。进展组血清 ACE、LDH、Lp-PLA2 水平均明显高于非进展组及对照组($P < 0.05$),非进展组血清 Lp-PLA2 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 ACE、LDH、Lp-PLA2 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	ACE(U/L)	LDH(U/L)	Lp-PLA2(μ g/L)
进展组	54	40.66±10.82* [△]	236.44±79.52* [△]	196.22±56.16* [△]
非进展组	64	24.47±7.35	182.98±41.61	176.04±34.81*
对照组	60	25.07±8.22	185.67±31.40	149.68±36.75

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与非进展组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 相关因素的筛选结果 经单因素分析,血清 ACE、LDH、Lp-PLA2 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),再进行多因素 Logistic 回归分析。在多因素 Logistic 回归分析中,选择可能与脑梗死病程进展相关的因素并进行赋值,具体如下:性别(男性=1;女性=2);年龄(50 岁及以下=1;>50~70 岁=2;70 岁及以上=3);高血压(无高血压病史=1;有高血压病史=2);糖耐量异常(糖耐量正常=1;糖耐量异常=2);高脂血症(血脂正常=1;高脂血症=2);颈动脉斑块(无斑块=1;单侧有斑块=2;双侧有斑块=3);焦虑状态(无焦虑状态=1;焦虑状态=2);CTA(轻度缺血=1;中度缺血=2;重度缺血=3);头颅 MRI(不能

明确责任病灶=1;明确责任病灶=2)。

筛选得出血清 ACE、LDH、Lp-PLA2 及糖耐量异常是导致进展性脑梗死的关键因素。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析结果						
因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>P</i>	Exp(<i>B</i>)	Exp(<i>B</i>)95% <i>CI</i>	
					下限	上限
性别	-0.206	0.422	0.422	0.814	0.356	1.861
年龄	0.240	0.351	0.321	1.272	0.639	2.530
高血压	-0.546	0.608	0.210	0.579	0.176	1.906
糖耐量异常	1.914	0.525	0.002	3.508	1.546	7.961
高脂血症	-0.346	0.430	0.085	0.707	0.305	1.641
颈动脉斑块	0.042	0.216	0.078	1.043	0.683	1.593
焦虑状态	0.181	0.118	0.352	0.580	0.027	0.810
CTA	0.053	0.255	0.080	0.982	0.552	1.875
头颅 MRI	0.201	0.126	0.065	0.878	0.391	1.550
ACE	0.790	0.215	0.002	1.082	1.039	1.127
LDH	0.137	0.150	0.013	1.014	1.003	1.024
Lp-PLA2	0.043	0.122	0.042	1.004	0.994	1.014

2.3 Fisher 判别函数模型的建立及诊断价值评价 将拟合指标 ACE、LDH、Lp-PLA2 及糖耐量异常建立判别函数模型。对进展性脑梗死与非进展性脑梗死患者进行区分。判别函数如下: F (非进展性脑梗死)= $0.069X_1 + 0.045X_2 + 0.068X_3 + 6.837X_4 - 16.859$; F (进展性脑梗死)= $0.141X_1 + 0.058X_2 + 0.074X_3 + 8.989X_4 - 25.365$ (X_1 代表血清 ACE 水平, X_2 代表血清 LDH 水平, X_3 代表血清 Lp-PLA2 水平, X_4 代表糖耐量变量赋值,糖耐量正常=1,糖耐量异常=2)。

回代性检验结果:将变量分别代入判别函数公式进行计算。若计算结果 F (进展性) $>F$ (非进展性),则该患者判别评估属于进展组。反之,若计算结果 F (进展性) $\leq F$ (非进展性),则该患者判别评估属于非进展组。应用该判别函数模型来预测、评估进展性脑梗死临床结局的总体准确率为 82.2%,灵敏度为 77.4%,特异度为 87.2%。

3 讨论

由于进展性脑梗死存在局限性脑缺血及神经功能缺失症状阶梯式加重的情况,因此需要在病程早期对其进行密切监测。虽然常规影像学检查是诊断急性脑梗死的金标准,但在病程监测及进展性预测等方面存在不足^[5],需要在实际工作中发现更多具有价值的指标为进展性脑梗死的早期干预提供判别依据。目前国内外相关研究及调查发现,与脑梗死发病相关的影响因素包括肥胖、高血压、高脂血症、糖耐量异常

等,这部分研究主要侧重于分析及预测与脑梗死发病相关的危险因素^[6-8]。本文的侧重点在于探讨与脑梗死病程进展相关的危险因素及指标。JOHNSTON 等^[1]的研究提到,重度高血糖可通过损伤内皮功能、增强氧化应激反应和影响纤维蛋白溶解功能,进一步加重缺血性脑损伤的程度,与不良预后相关。本文的结果也与之相符。尽管目前尚不清楚通过降低血糖能否改善脑梗死患者的预后,但是本研究发现,对于糖耐量异常的脑梗死患者在早期进行血糖水平控制可能具有重要意义。

ACE 的主要生理功能是催化血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II,后者具有强烈的缩血管作用。其在急性脑梗死的病程中发挥着进一步加剧颅内缺血的作用,导致脑梗死面积逐渐增加^[9]。杨鹏等^[10]的研究也证实了 ACE 对于脑血管事件发生具有预测价值。而非进展性脑梗死患者血清 ACE 水平并没有明显升高,一方面可能是在病程早期得到有效控制,也有可能与患者的 ACE 基因型有关^[11-12],目前国内外较缺乏 ACE 基因型与进展性脑梗死关系的研究。本研究由于实验条件限制,没有进行 ACE 基因型分析及分组比较,但也是后续研究的方向。因此,在急性脑梗死的早期密切监测血清 ACE 水平对预测进展性脑梗死的发生、发展具有重要意义。

LDH 作为一种糖酵解酶,主要作用是催化乳酸氧化为丙酮酸。当组织缺血缺氧时,葡萄糖无氧酵解增强,乳酸产生增加,使 LDH 水平同时升高。在缺血性脑梗死的疾病进程中存在脑组织缺血缺氧的情况,国内有研究表明血清 LDH 水平与脑梗死病程密切相关^[13],本文的初步探讨结果也与之相符。但是因为 LDH 广泛分布于人体各组织中,所以单独检测血清 LDH 水平显得无特异性,无法排除身体其他组织的干扰,最好能够进行 LDH 的同工酶分析、检测。时红等^[14]提到,脑脊液 LDH1 同工酶活性增高与脑梗死体积大小有关。但由于脑脊液标本的采集难度大,而且临床上非必要情况下也不进行腰椎穿刺,因此血清 LDH 水平的检测对进展性脑梗死的预测价值有限。

Lp-PLA2 是一种来源于炎症细胞的酶类物质,在血液循环中主要与低密度脂蛋白结合的方式存在^[15]。Lp-PLA2 通过产生促炎症介质,氧化水解低密度脂蛋白,进而参与血管平滑肌细胞迁移、内皮功能障碍以及黏附分子表达等过程,促进血栓斑块形成^[16]。一项 Meta 分析研究结果表明,在一般人群中,血清 Lp-PLA2 水平升高与脑梗死风险相关^[17]。本文结果也表明,进展组、非进展组脑梗死患者血清 Lp-PLA2 水平高于对照组患者。

鉴于国内外尚缺乏研究证明某一项单独的血清炎症因子或标志物具有足够的灵敏度和特异性用于预测早期进展性脑梗死的发生、发展^[18],本文将筛选到的血清标志物及糖耐量异常等危险因素进行联合分析,运用 Fisher 判别分析法建立判别函数模型,在一定程度上弥补单一指标的不足,更具有客观性及临床可操作性,但整体的判别预测效果并没有达到预期的高度。可能原因在于本研究纳入的样本量不足,也没有考虑血清 ACE 基因型分组结果,以及所选取的标志物及相关因素不全面。笔者将在后续的研究中完善不足,并继续寻找更有预测价值的指标,建立具有更高预测价值的判别模型,以利于进展性脑梗死的早期诊断。

综上所述,本研究基于血清 ACE、LDH、Lp-PLA2 水平及脑梗死相关危险因素建立的 Fisher 判别函数模型,对评估进展性脑梗死具有较高的临床实用性。通过监测急性脑梗死患者血清 ACE、LDH、Lp-PLA2 水平,并将指标结果代入建立的 Fisher 判别函数模型进行分析,把疾病诊断评估转变为量化及客观化的公式,具有可操作性,为进展性脑梗死的临床诊疗及病程干预提供客观的判断依据。

参考文献

- [1] JOHNSTON K C, BRUNO A, PAULS Q, et al. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: the SHINE randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 322(4):326-335.
- [2] LORENZANO S, ROST N S, KHAN M, et al. Oxidative stress biomarkers of brain damage: hyperacute plasma F2-Isoprostane predicts infarct growth in stroke[J]. Stroke, 2018, 49(3):630-637.
- [3] 杨隽, 杨中杰. 早期进展性脑梗死预后的临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(24):2739-2744.
- [4] 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682.
- [5] DIACINTI D, CARTOCCI G, COLONNESE C. Cerebral venous thrombosis: a case series and a neuroimaging review of the literature[J]. J Clin Neurosci, 2018, 58(12):142-147.
- [6] Sprint Mind Investigators for the Sprint Research Group, NASRALLAH I M, PAJEWSKI N M, et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions[J]. JAMA, 2019, 322(6):524-534.
- [7] YIN X, WANG D M. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2018, 379(16):

- 1579-1580.
- [8] PIERRE A M D, KIM J S, LABREUCHE J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1): 9-19.
- [9] ZC J, SYMES A J. The extended renin-angiotensin system: a promising target for traumatic brain injury therapeutics[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(6): 1025-1026.
- [10] 杨鹏, 赵丹丹, 庞占泉, 等. 血管紧张素转换酶对糖尿病合并高血压患者心脑血管事件的预测价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(11): 1151-1153.
- [11] HE Q F, FAN C H, YU M, et al. Correction: associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): 1371-1373.
- [12] MOSTAFA M A, EL-NABIEL L M, FAHMY N A, et al. ACE gene in Egyptian ischemic stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(9): 2167-2171.
- [13] 江贤智. 脑梗死患者血清 AST、CK、CK-MB、LDH 及 Fbg 水平与 TOAST 分型的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(9): 89-90.
- [14] 时红, 彭莉, 张新华, 等. 脑梗死急性期患者脑脊液 LDH 同工酶分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 1999, 25(1): 57-58.
- [15] VASQUEZ A M, MOUCHLIS V D, DENNIS E A. Review of four major distinct types of human phospholipase A(2)[J]. *Adv Biol Regul*, 2018, 67(1): 212-218.
- [16] MOUCHLIS V D, DENNIS E A. Phospholipase a(2) catalysis and lipid mediator lipidomics[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(6): 766-771.
- [17] TIAN Y, JIA H, LI S, et al. The associations of stroke, transient ischemic attack, and/or stroke-related recurrent vascular events with Lipoprotein-associated phospholipase A2: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2017, 96(51): 9413-9415.
- [18] LORENZANO S, ROST N S, KHAN M, et al. Oxidative stress biomarkers of brain damage: hyperacute plasma f2-isoprostane predicts infarct growth in stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 630-637.

(收稿日期: 2020-12-02 修回日期: 2021-06-03)

• 短篇论著 •

补体 C3 和 IL-35 水平与脓毒症患者病情严重程度的关系分析

王忠祥, 徐东升

联勤保障部队第九〇四医院急诊科, 江苏无锡 214044

摘要:目的 分析脓毒症患者白细胞介素(IL)-35、补体 C3 水平与病情严重程度的关系及其在脓毒症患者病情进展中的作用。方法 收集该院收治的 70 例脓毒症患者纳入脓毒症组, 并选择 70 例同期健康体检者作为对照组。测定所有研究对象 IL-35、补体 C3 水平, 评估脓毒症患者序贯器官衰竭(SOFA)评分, 分析补体 C3、IL-35 水平与患者 SOFA 评分、预后(死亡)的相关性。结果 脓毒症组补体 C3 水平明显低于对照组, 但 IL-35 水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症组轻症患者 IL-35 水平及 SOFA 评分明显低于重症患者, 但补体 C3 水平明显高于重症患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。脓毒症组生存患者 IL-35 水平及 SOFA 评分明显低于死亡患者, 但补体 C3 水平明显高于死亡患者。补体 C3 水平与患者 SOFA 评分、预后(死亡)呈明显负相关($P < 0.05$), IL-35 水平与患者 SOFA 评分、预后(死亡)呈明显正相关($P < 0.05$)。结论 IL-35 水平升高, 补体 C3 水平降低, 对脓毒症的病情变化有诊断价值; 血清补体 C3 和 IL-35 水平与脓毒症严重程度相关, 可用于评估脓毒症的病情及预后。

关键词: 补体 C3; 白细胞介素-35; 脓毒症

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.15.028

文章编号: 1673-4130(2021)15-1915-04

中图法分类号: R631. +2

文献标志码: A

脓毒症是指机体对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能障碍性疾病。在临床上, 该病具有病情凶险、病死率高等特点, 可导致患者发生脓毒性休克和多器官衰竭等^[1-5]。白细胞介素(IL)-35 是人体

重要的抗炎细胞因子, 研究显示 IL-35 在感染性休克及脓毒症小鼠模型中表达水平升高^[6-8]。补体 C3 活化后可抗感染, 但过度活化也会导致脓毒症病情恶化^[9-10]。因此, 本研究对 IL-35、补体 C3 水平与脓毒