

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.06.011

血浆 LysoPC 水平对 TIA 后发生脑卒中的预测价值*

李佳蓓, 张云兰[△], 李然梅, 曹冠柏

(重庆市九龙坡区人民医院急诊科 400051)

摘要:目的 探讨血浆溶血卵磷脂(LysoPC)水平对短暂性脑缺血发作(TIA)后早期发生脑卒中的预测价值。方法 选取 2015 年 3 月至 2018 年 2 月就诊于该院急诊科或神经内科的 TIA 症状发作 24 h 内就诊患者 293 例进行评估,采用酶联免疫吸附试验测定患者血浆 LysoPC 水平。随访 3 个月内发生脑卒中者列入观察组,未发生脑卒中者列入对照组。采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,比较两组血浆 LysoPC 变化,受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 LysoPC 诊断 TIA 后早期发生脑卒中的临床价值。结果 293 例 TIA 患者中 35 例早期发生脑卒中,其血浆 LysoPC 水平显著高于对照组,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,观察组血浆 LysoPC 曲线下面积(AUC)为 0.836;LysoPC 最佳截断值为 51.26 mol/L,灵敏度为 0.683,特异度为 0.879。结论 血浆 LysoPC 水平对 TIA 后早期发生脑卒中有较好的预测价值,可在临床推广。

关键词:短暂性脑缺血发作; 脑卒中; 溶血卵磷脂

中图分类号:R543.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)06-0755-03

Predictive value of plasma LysoPC for stroke recurrence after transient ischemic attack*

LI Jiabei, ZHANG Yunlan[△], LI Ranmei, CAO Guanbai

(Department of Emergency, Jiulongpo People's Hospital, Chongqing 400051, China)

Abstract: Objective To discuss the predictive value of plasma lysophosphatidylcholine (LysoPC) for stroke recurrence after transient ischemic attack (TIA). **Methods** A total of 293 cases of TIA patients admitted to Chongqing Jiulongpo People's Hospital were investigated from March 2015 to February 2018. After three months, patients who had stroke recurrence were divided into observation group, while, who had no stroke recurrence were divided into control group. Plasma LysoPC were detected by adopting the enzyme-linked immunosorbent assay. The data were analyzed using SPSS19.0, differences of plasma LysoPC between the two groups were evaluated. A receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed to calculate the area under the curve (AUC) of LysoPC. The sensitivity and specificity for the cut-points were calculated as well as to estimate the accuracy of the diagnosis. **Results** Level of LysoPC of stroke I patients was significantly higher than that of control group ($P<0.05$). ROC analysis showed that cut-off value of plasma LysoPC was 51.26 mol/L, and the AUC was 0.836. The sensitivity and specificity were 0.683 and 0.879 respectively. **Conclusion** Plasma levels of LysoPC are reliable in predictive for stroke recurrence after TIA, which is worthy of promotion.

Key words: transient ischemic attack; stroke; lysophosphatidylcholine

短暂性脑缺血发作(TIA)为常见的缺血性脑血管病之一, TIA 后短期内继发脑卒中的风险比较高,如果能够对 TIA 患者及时进行简单、有效的风险评估和预测,筛选出其中的高危患者,并采取积极的治疗措施,则有可能阻止继发脑卒中的发生。随着 TIA 诊断标准的不断完善,临床上用于 TIA 后继发卒中评估的工具也在不断改进。本研究探讨血浆溶血卵磷脂(LysoPC)对 TIA 后早期发生脑卒中风险的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2018 年 2 月就

诊于重庆市九龙坡区人民医院急诊科或神经内科的 TIA 患者 293 例。TIA 患者在随访期 3 个月内发生脑卒中者 35 例纳入观察组,在随访期 3 个月内未发生脑卒中者 258 例纳入对照组。纳入标准:观察组为诊断明确的 TIA 患者,即某种因素造成的脑动脉一过性或短暂性供血障碍,导致相应供血区局灶性神经功能缺损或视网膜功能障碍,症状持续时间为数分钟到数小时,24 h 内完全恢复,可反复发作,不遗留神经功能缺损的症状和体征;TIA 后发生脑卒中诊断需 CT 或 MRI 影像学资料,明确为缺血性脑卒中;TIA 患者

* 基金项目:重庆市九龙坡区科学技术委员会科技计划项目(2015-12)。

作者简介:李佳蓓,女,副主任医师,主要从事脑血管病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:250982470@qq.com。

首诊时采集静脉血测定血浆 LysoPC 水平。排除标准:癫痫、脑肿瘤、硬脑膜下血肿、精神疾病、偏头痛、颈部脊髓疾病、水电解质紊乱。本研究内容已经通过本院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血液标本的采集及测定 TIA 患者首诊时采集静脉血测定血浆 LysoPC。采用负压真空抽取静脉血 5 mL 入无热源、无内毒素的清洁试管,分离血浆后放置于-70 ℃ 深低温冰箱保存,批量测定。采用酶联免疫吸附法(ELISA)定量分析测定血浆 LysoPC,检测仪器用 BIO-RAD 680 酶标仪(美国 BIO-RAD 公司),严格按试剂盒说明书操作。

1.2.2 影像学检查 采用 CT 或 MRI 对 TIA 后发生脑卒中中进行诊断。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。对血浆 LysoPC 检测结果作图绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算 ROC 曲线下面积(AUC),以及最佳截断值,利用 AUC 确定血浆 LysoPC 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床特征及血浆 LysoPC 水平比较 293 例 TIA 患者,3 个月内 35 例发生脑卒中,两组在年龄、性别、卒中史、高血压、冠心病、糖尿病、吸烟、高胆固醇血症和心房纤颤等情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组血浆 LysoPC 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 1。

表 1 两组临床特征及血浆 LysoPC 水平比较			
变量	对照组($n=258$)	观察组($n=35$)	P
血管危险因素			
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	71.7 $\pm$ 11.6	76.1 $\pm$ 6.5	0.148
男性[$n(\%)$]	157(60.9)	22(62.9)	0.819
卒中史[$n(\%)$]	55(21.3)	9(25.7)	0.627
高血压[$n(\%)$]	174(67.4)	28(80.0)	0.307
冠心病[$n(\%)$]	30(11.6)	8(22.8)	0.403
糖尿病[$n(\%)$]	69(26.8)	19(54.3)	0.103
吸烟[$n(\%)$]	35(13.6)	2(5.7)	0.220
高胆固醇血症[$n(\%)$]	97(37.6)	13(37.1)	0.859
心房纤颤[$n(\%)$]	25(9.7)	9(25.7)	0.211
基本治疗[$n(\%)$]			
阿司匹林	57(22.1)	9(25.7)	0.637
他汀类	77(29.8)	12(34.3)	0.637
肾素-血管紧张素阻断剂	121(46.9)	22(62.9)	0.105
临床症状持续时间[$n(\%)$]			
持续时间 <10 min	28(10.9)	1(2.9)	0.913
持续时间 10~59 min	100(38.8)	11(31.4)	

续表 1 两组临床特征及血浆 LysoPC 水平比较			
变量	对照组($n=258$)	观察组($n=35$)	P
持续时间 >59 min	126(48.8)	27(77.1)	
临床症状[$n(\%)$]			
无力	132(51.2)	23(65.7)	0.290
单纯感觉症状	22(8.5)	3(8.6)	0.834
语言障碍	155(60.1)	26(74.3)	0.138
椎基底动脉症状	21(8.1)	1(2.9)	0.954
血浆 LysoPC 升高[$n(\%)$]	116(45.0)	26(74.3)	<0.001
血浆 LysoPC 水平(mol/L, $\bar{x} \pm s$)	38.72 $\pm$ 5.13	55.13 $\pm$ 5.24	<0.001

2.2 血浆 LysoPC 水平与 TIA 后脑卒中的关系 经过 ROC 曲线分析,血浆 LysoPC 诊断 TIC 后脑卒中的 AUC 为 0.836,95%CI:0.746~0.926,血浆 LysoPC 最佳截断值为 51.26 mol/L,灵敏度为 0.683,特异度为 0.879。

3 讨论

TIA 是指由于某种因素造成的脑动脉一过性或短暂性供血障碍,导致相应供血区局灶性神经功能缺损或视网膜功能障碍。症状持续时间为数分钟到数小时,24 h 内完全恢复,可反复发作,不遗留神经功能缺损的症状和体征。有研究显示,4.0%的 TIA 患者 24 h 内发生脑卒中,5.0%的患者在 2 d 内发生脑卒中,8.0%~12.0%的患者 7 d 内发生脑卒中,9.2%的患者在 30 d 内发生脑卒中,10.0%~20.0%的患者 90 d 内发生脑卒中^[1]。可见 TIA 后早期脑卒中的风险较高,因此,TIA 被认为是脑卒中的预警信号,能否识别那些早期发生脑卒中高度风险的患者,将直接影响 TIA 处理的有效性。目前应用较多的 TIA 后卒中风险评估方法有 TIA 后卒中风险评估量表、神经影像技术和生物标记物 3 类。

2007 年 JOHNSTON 等^[2]在对加利福尼亚评分法及 ABCD 评分法进行改良后创立了 ABCD 2 评分法;2010 年,MERWICK 等^[3]在 ABCD 2 评分法基础上将 7 d 内的 TIA 病史列入其中,制订了 ABCD 3 评分法。上述评分系统都是以危险因素和临床症状为评分依据,其优点是简便易行,操作方便,缺点是未将 TIA 的病因及发病机制纳入其中,其准确性有待进一步提高。

神经影像技术的快速发展,为 TIA 的诊断和评估提供了有力的工具。对于 TIA 的评估,常规 CT 和 MRI 检查都有一定的局限性,而磁共振弥散加权成像(DWI)检查却有着极大的优势^[4]。数字减影血管造影(DSA)是脑血管检查的金标准,可以清晰地显示血管闭塞程度,对于 TIA 的诊断以及预后评价具有重要的作用^[5-6]。磁共振血管成像(MRA)和 CT 血管造影(CTA)也是常用的脑血管评价方法,且效果接近 DSA^[5]。对 TIA 患者进行血管评价有重要的临床意

义,如果发现大血管病变则提示患者继发脑卒中的风险明显增加。大动脉粥样硬化是预测 TIA 患者发生脑卒中的独立危险因素^[7],但 DSA、CTA、MRA 设备要求高,检查费用较高,基层医院难以开展。

生物标记物作为脑卒中预测指标目前是国内外学者研究热点之一,在 TIA 患者预后方面,有几种生物标记物,如 C 反应蛋白、肽素、脂蛋白相关磷脂酶 A (Lp-PLA) 发挥一定作用^[8-9],但这些生物标记物对脑卒中预测的有效性仍存在争议^[10]。在病因学方面,仅 Lp-PLA 显示对大动脉粥样硬化预测有效^[9,11],脑钠肽前体水平与心房纤颤诊断相关^[12]。

血浆 LysoPC 是 Lp-PLA 产物之一,在脑卒中后,血清 Lp-PLA 水平增高,提示预后不良,而血清高水平的 Lp-PLA 和 LysoPC 与症状性颈动脉斑块相关^[13-14]。LysoPC 为促炎介质,通过刺激黏附分子和细胞因子的生成,促进单核细胞向管腔内膜集聚,衍生成巨噬细胞,巨噬细胞吞噬氧化低密度脂蛋白胆固醇,变成泡沫细胞,形成动脉粥样硬化斑块,斑块溃疡或破裂,导致血栓形成和缺血事件^[15]。本研究中发生脑卒中患者血浆 LysoPC 水平为 (55.13 ± 5.24) mol/L,对照组血浆 LysoPC 值为 (38.72 ± 5.13) mol/L,发生脑卒中患者血浆 LysoPC 值明显高于未发生脑卒中患者,差异有统计学意义($P < 0.001$)。以血浆 LysoPC 水平 51.26 mol/L 为阈值,其灵敏度为 0.683,特异度为 0.879,说明血浆 LysoPC 水平能够以较高的精确度区分短期内 TIA 继发脑卒中的患者与未发生脑卒中的患者,对 TIA 后早期发生脑卒中有较好的预测价值。因此,血浆 LysoPC 可能是 TIA 治疗靶点,测定血浆 LysoPC 水平可以补充先前发现的代表受损神经元或胶质释放的蛋白质生物标志物。

参考文献

[1] CHANDRTHEVA A, MEHTA Z, GERAGHTY O C, et al. Population based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA[J]. *Neurology*, 2009, 72 (22): 1941-1947.

[2] JOHNSTON S C, ROTHWELL P M, NGUYEA-HUYNH M N, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack[J]. *Lancet*, 2007, 369(9558): 283-292.

[3] MERWICK A, ALBERS G W, AMARENCO P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicenter observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(11): 1060-1069.

[4] GILES M F, ALBERS G W, AMARENCO P, et al. Early

stroke risk and ABCD2 score performance in tissue-vs time-defined TIA [J]. *Neurology*, 2011, 77 (13): 1222-1228.

[5] POISSON S N, NGUYEN-HUYNH M N, JOHNSTON S C, et al. Intracranial large vessel occlusion as a predictor of decline in functional status after transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2011, 42(1): 44-47.

[6] 邢玉波, 潘旭东. ABCD2 评分联合 DSA 预测短暂性脑缺血发作后近期卒中的临床价值[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(21): 4540-4541.

[7] PURROY F, JIMÉNEZ CABALLERO P E, GOROSPE A, et al. Prediction of early stroke recurrence in transient ischemic attack patients from the PROMAPA study: a comparison of prognostic risk scores [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(2): 182-189.

[8] KATAN M, NIGRO N, FLURI F, et al. Stress hormones predict cerebrovascular re-events after transient ischemic attacks[J]. *Neurology*, 2011, 76(6): 563-566.

[9] DELGADO P, CHACÓN P, PENALBA A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) activity is associated with large-artery atherosclerotic etiology and recurrent stroke in TIA patients[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(2): 150-158.

[10] WHITELEY W, TIAN Y, JICKLING G C. Blood biomarkers in stroke: research and clinical practice[J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(5): 435-439.

[11] CUCCHIARA B L, MESSE S R, SANSING L, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA [J]. *Stroke*, 2009, 40(7): 2332-2336.

[12] PURROY F, SUÁREZ-LUIS I, MAURI-CAPDEVILA G, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide level determined at different times identifies transient ischaemic attack patients with atrial fibrillation[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(4): 679-683.

[13] JOVÉ M, MAURI-CAPDEVILA G, SUÁREZ I, et al. Metabolomics predicts stroke recurrence after transient ischemic attack[J]. *Neurology*, 2015, 84(1): 36-45.

[14] TSAI T H, CHEN Y L, LIN H S, et al. Link between lipoprotein-associated phospholipase A2 gene expression of peripheral-blood mononuclear cells and prognostic outcome after acute ischemic stroke [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(6): 523-531.

[15] MANNHEIM D, HERRMANN J, VERSARI D, et al. Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques [J]. *Stroke*, 2008, 39(5): 1448-1455.