

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.09.010

抗心磷脂抗体及抗 $\beta 2$ 糖蛋白 1 抗体检测血脂正常脑梗死患者的临床意义^{*}

程 娟, 陈礼文, 唐 伟, 姚 杰, 周 强, 管世鹤[△]

(安徽医科大学第二附属医院检验科, 合肥 230601)

摘 要:目的 研究抗心磷脂抗体(ACA)及抗 $\beta 2$ 糖蛋白 1 抗体(anti- $\beta 2$ -GP1)在脑梗死患者中的表达及其临床意义。方法 选取确诊的脑梗死患者 211 例,按照是否合并高脂血症,分为血脂正常脑梗死组($n=121$)和高脂血症合并脑梗死组($n=90$)。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)对两组患者血清 IgA、IgG、IgM 型 ACA 和 anti- $\beta 2$ -GP1 进行测定并比较两组阳性率的差异;同时比较不同年龄、性别、病灶数量的血脂正常脑梗死组患者 ACA 和 anti- $\beta 2$ -GP1 阳性率差异及脑梗死患者两类抗体之间的相关性。结果 血脂正常脑梗死组和高脂血症合并脑梗死组的 ACA 阳性率分别为 14.0%和 4.4%($\chi^2=4.295, P=0.038$), anti- $\beta 2$ -GP1 阳性率分别为 17.4%和 5.6%($\chi^2=6.651, P=0.010$)。血脂正常脑梗死组患者中,90 例单发性脑梗死和 31 例多发性脑梗死患者的 ACA 阳性率分别为 8.9%和 29.0%($\chi^2=7.748, P=0.005$), anti- $\beta 2$ -GP1 阳性率分别为 10.0%和 38.7%($\chi^2=13.250, P=0.000$);在血脂正常脑梗死组患者中, ≤ 50 岁 67 例, > 50 岁 54 例,ACA 阳性率分别为 20.9%和 5.6%($\chi^2=4.626, P=0.031$), anti- $\beta 2$ -GP1 阳性率分别为 25.4%和 7.4%($\chi^2=5.534, P=0.019$);ACA 和 anti- $\beta 2$ -GP1 阳性率在性别上差异无统计学意义($P>0.05$);一致性 χ^2 检验显示 211 例脑梗死患者 ACA 和 anti- $\beta 2$ -GP1 有相关性($P<0.05$)。结论 ACA 及 anti- $\beta 2$ -GP1 可能是血脂正常中青年脑梗死患者的重要发病原因之一,临床应加强对这类人群 ACA 及 anti- $\beta 2$ -GP1 的联合检测。

关键词:脑梗死; 抗心磷脂抗体; 抗 $\beta 2$ 糖蛋白 1 抗体

中图法分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)09-1187-04

Clinical significance of antiphospholipid antibodies in patients of cerebral infarction without hyperlipidemia^{*}

CHENG Juan, CHEN Liwen, TANG Wei, YAO Jie, ZHOU Qiang, GUAN Shihe[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

Abstract: Objective To study the expression and clinical significance of anti cardiolipin antibody (ACA) and anti beta 2 glycoprotein 1 antibody (anti- $\beta 2$ -GP1) in cerebral infarction without hyperlipidemia group. **Methods** A total of 211 patients with cerebral infarction were selected and divided into two groups according to whether they were hyperlipidemia: cerebral infarction without hyperlipidemia group and hyperlipidemia combined cerebral infarction group. The serum levels of IgA, IgG, IgM type ACA and anti- $\beta 2$ -GP1 were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), the positive rates of the two groups were compared. The positive rates of ACA and anti- $\beta 2$ -GP1 in patients with cerebral infarction with different ages, genders and number of lesions were compared, the correlation between the two types of antibodies in patients with cerebral infarction were analyzed. **Results** There were 121 cases of cerebral infarction without hyperlipidemia group, 90 cases of cerebral infarction with hyperlipidemia group. The positive rates of ACA were 14.0% and 4.4% ($\chi^2=4.295, P=0.038$), respectively. The positive rates of anti- $\beta 2$ -GP1 were 17.4% and 5.6% ($\chi^2=6.651, P=0.010$), respectively. The positive rates of ACA and anti- $\beta 2$ -GP1 in the two groups were statistically difference. Among the patients of cerebral infarction without hyperlipidemia group, 90 cases were single cerebral infarction and 31 cases were multiple cerebral infarction. The positive rates of ACA were 8.9% and 29.0% ($\chi^2=7.748, P=0.005$), respectively. The positive rates of anti- $\beta 2$ -GP1 were 10.0% and 38.7% ($\chi^2=13.250, P=0.000$), respectively. In the patients in cerebral infarction without hyperlipidemia group, 67 cases were less than 50 years old, 54 cases were more than 50 years old. The positive rates of ACA were 20.9% and

^{*} 基金项目:安徽省自然科学基金资助项目(1808085MH229);安徽医科大学校科学研究基金资助项目(2018xkj052)。

作者简介:程娟,女,技师,主要从事临床免疫学研究。 [△] 通信作者, E-mail: shiheguan@126.com。

5.6% ($\chi^2=4.626, P=0.031$), respectively. The positive rates of anti- β 2-GP1 were 25.4% and 7.4% ($\chi^2=5.534, P=0.019$), respectively. ACA and anti- β 2-GP1 in the two groups were statistically difference, but no statistically difference in sex ($P>0.05$). Conformance chi-square tests showed a correlation between ACA and anti- β 2-GP1 in 211 patients with cerebral infarction ($P<0.05$). **Conclusion** ACA and anti- β 2-GP1 may be one of the important etiological factors of cerebral infarction without hyperlipidemia in middle-aged patients. It is important to pay more attention to the combined detection of ACA and anti- β 2-GP1 in this group of people.

Key words: cerebral infarction; anti cardiolipin antibody; anti beta 2 glycoprotein 1 antibody

脑梗死具有发病率、致死率和致残率高的特点,高脂血症是其最常见的危险因素,其他如高血压、糖尿病、心房血栓、吸烟等也与脑梗死紧密相关^[1]。但是,传统危险因素不能解释全部脑梗死的发生。近年来,抗磷脂抗体与脑梗死的相关性已受到广泛的重视^[2]。抗磷脂抗体包括抗心磷脂抗体(ACA)及抗 β 2糖蛋白1抗体(anti- β 2-GP1),是一组与血栓性疾病密切相关的自身抗体^[3]。本研究以高脂血症合并脑梗死作为对照,探讨ACA及anti- β 2-GP1在血脂正常脑梗死患者中的意义,并比较ACA和anti- β 2-GP1在不同年龄、性别、病灶数量的血脂正常脑梗死组患者阳性率的差异,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2016年4月至2018年4月收治的211例确诊的脑梗死患者,脑梗死诊断均符合2014中华医学会神经病学分会所修订的中国急性缺血性脑卒中诊治指南的诊断标准,并经头颅CT和(或)MRI确诊^[4]。其中高脂血症合并脑梗死组90例,该组均被临床确诊为高脂血症,男54例、女36例,年龄31~80岁、平均(52.60±11.24)岁;血脂正常脑梗死组121例,男57例、女64例,年龄22~87岁、平均(50.33±13.26)岁。两组的性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有受试对象均排除近期感染、肝、肾、心功能不全,血液病,自身免疫性疾病及妊娠等。本研究经本院伦理委员会批准进行。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 清晨空腹抽取患者静脉血3~5 mL,3 500 r/min离心10 min后取上层血清于EP管中,保存于-20℃冰箱中待测。

1.2.2 测定方法 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)分别检测IgA、IgG、IgM型ACA和anti- β 2-GP1,试剂盒购自德国欧蒙医学实验诊断股份公司,严格按照试剂说明书操作。血清标本用标本稀释液按1:201稀释,以线性相关方式计算结果。ACA(U/mL)为国际标准单位,定义为经亲和层析从标准血清纯化得到的1 g/mL抗心磷脂IgG抗体结合心磷脂的活性;anti- β 2-GP1暂无国际单位,以相对单位(RU)表示。项目截断值参照试剂说明书,以ACA抗体滴度>12 U/mL,anti- β 2-GP1滴度>20 RU/mL判断为阳性。

1.3 统计学处理 采用SPSS19.0进行统计分析,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂正常脑梗死组和高脂血症合并脑梗死组ACA和anti- β 2-GP1阳性率比较 血脂正常脑梗死组ACA、anti- β 2-GP1阳性率明显高于高脂血症合并脑梗死组,两者差异有统计学意义($\chi^2=4.295, P=0.038; \chi^2=6.651, P=0.010$),见表1。

表1 两组ACA和anti- β 2-GP1阳性率比较[n(%)]

组别	n	ACA 阳性	anti- β 2-GP1 阳性
血脂正常脑梗死组	121	17(14.0)	21(17.4)
高脂血症合并脑梗死组	90	4(4.4)	5(5.6)
P		0.038	0.010

2.2 血脂正常脑梗死组患者ACA和anti- β 2-GP1阳性情况与病灶数量的关系 在121例血脂正常脑梗死组患者中,头颅CT或MRI扫描结果显示,单发性脑梗死90例,多发性脑梗死31例,ACA阳性率分别为8.9%和29.0%($\chi^2=7.748, P=0.005$),anti- β 2-GP1阳性率分别为10.0%和38.7%($\chi^2=13.250, P=0.000$),见表2。

表2 血脂正常脑梗死组患者ACA和anti- β 2-GP1阳性情况与病灶数量的关系[n(%)]

病灶数量	n	ACA 阳性	anti- β 2-GP1 阳性
多发性脑梗死	31	9(29.0)	12(38.7)
单发性脑梗死	90	8(8.9)	9(10.0)
P		0.005	0.000

2.3 血脂正常脑梗死组患者ACA和anti- β 2-GP1阳性情况与年龄、性别的关系 血脂正常脑梗死组中,≤50岁患者患者67例,>50岁患者54例,≤50岁患者ACA阳性率明显高于>50岁患者($\chi^2=4.626, P=0.031$);≤50岁患者anti- β 2-GP1阳性率明显高于>50岁患者($\chi^2=5.534, P=0.019$)。但血脂正常脑梗死组中,ACA、anti- β 2-GP1阳性率在不同性别上,差异无统计学意义($\chi^2=1.664, P=0.197; \chi^2=0.284, P=0.594$),见表3。

2.4 脑梗死患者ACA和anti- β 2-GP1一致性比

较 为分析脑梗死患者 ACA 和 anti-β2-GP1 阳性率之间的一致性,以 ACA 或 anti-β2-GP1 的 IgA、IgG、IgM 亚型至少一项阳性定义为 ACA 或 anti-β2-GP1 阳性,ACA 或 anti-β2-GP1 的 IgA、IgG、IgM 亚型无一项目阳性定义为 ACA 或 anti-β2-GP1 阴性,采用一致性检验分析,提示 ACA 及 anti-β2-GP1 关联性有意义(Kappa=0.546, $P=0.000$),见表 4。

表 3 血脂正常脑梗死组不同年龄、性别患者的 ACA 和 anti-β2-GP1 阳性情况比较[n(%)]

项目	<i>n</i>	ACA 阳性	anti-β2-GP1 阳性
年龄(岁)			
≤50	67	14(20.9)*	17(25.4)*
>50	54	3(5.6)	4(7.4)
性别			
男	57	11(19.3)	11(19.3)
女	64	7(10.9)	10(15.6)

注:与>50 岁比较,* $P<0.05$

表 4 脑梗死患者 ACA 和 anti-β2-GP1 阳性一致性比较(*n*)

ACA	anti-β2-GP1		合计
	阳性	阴性	
阳性	14	7	21
阴性	12	178	190
合计	26	185	211

3 讨 论

ACA 和 anti-β2-GP1 与血栓形成关系密切^[5]。已有研究证实脑梗死患者 ACA 和 anti-β2-GP1 较健康人明显升高^[6]。本研究进一步比较了血脂正常脑梗死组和高脂血症合并脑梗死组 ACA 和 anti-β2-GP1 阳性率的差异,结果显示血脂正常脑梗死组 ACA、anti-β2-GP1 阳性率明显高于高脂血症合并脑梗死组。高脂血症是脑梗死最常见的危险因素之一,但仍有部分脑梗死患者血脂正常。有报道表明,IgG 型 ACA 阳性患者静脉血栓的风险增加至 4.7~5.5 倍,动脉血栓的风险增加至 1.4~15.0 倍,ACA 抗体阳性患者静脉血栓、缺血性卒中及心肌梗死风险优势比(OR)分别为 1.6~2.4,2.3 和 2.5,因此 ACA 是血栓形成的重要因素^[7]。ACA 和 anti-β2-GP1 可通过多途径干扰凝血系统,使患者血液处于高凝状态,促进血栓形成,进而导致脑梗死的发生^[8]。本研究提示 ACA 与脑梗死相关,并凸显了 ACA 和 anti-β2-GP1 在血脂正常脑梗死发病中的作用。研究结论与郑加永等^[9]一致,但在脑梗死患者 ACA 阳性率方面,该研究 ACA 阳性率(31.60%)明显高于本研究(9.95%)。考虑此种结果的差异可能是由于目前 ACA 检测方法标准化程度低,不同实验室检测结果一致性差造成。

因此应重视 ACA 检测方法的标准化,并加强检测过程的质量控制^[10]。

本研究通过比较血脂正常脑梗死组患者,多发性脑梗死和单发性脑梗死 ACA、anti-β2-GP1 阳性率发现,多发性脑梗死 ACA 和 anti-β2-GP1 阳性率明显高于单发性脑梗死脑梗死患者($P<0.05$),提示 ACA 和 anti-β2-GP1 与脑梗死患者的梗死灶数量紧密相关,与 UEDA 等^[11]报道一致。ACA 和 anti-β2-GP1 阳性的脑梗死以多发性多见,考虑可能与 ACA 和 anti-β2-GP1 阳性患者血液凝固性高,易形成多部位梗死灶,且 ACA 和 anti-β2-GP1 通过自身免疫损伤,更易广泛累及小动脉有关^[12-13]。因此 ACA 和 anti-β2-GP1 可作为血脂正常脑梗死组患者病变程度预估的指标。

国外有报道显示,ACA 相关脑梗死可见于任何年龄,但中青年脑梗死比例高于老年患者^[14]。冯敏等^[15]亦报道,≤50 岁患者 ACA 阳性率明显高于>50 岁患者。本研究发现,在血脂正常脑梗死组患者中,≤50 岁患者 ACA 和 anti-β2-GP1 阳性率明显高于>50 岁患者,与上述研究结果一致,表明 ACA 与血脂正常的中青年患者关系密切。故中青年血脂正常脑梗死患者应常规检查 ACA 和 anti-β2-GP1 以明确诊断。有报道显示女性脑梗死患者 ACA 阳性率高于男性,也有报道显示性别无差异,本研究显示血脂正常脑梗死组 ACA 和 anti-β2-GP1 阳性率在不同性别间差异无统计学意义($P>0.05$),与张英丽等^[16]研究一致。

此外,本研究对脑梗死患者 ACA 及 anti-β2-GP1 阳性率进行一致性 χ^2 检验,提示 ACA 及 anti-β2-GP1 关联性有意义(Kappa=0.546, $P=0.000$)。在 ACA 及 anti-β2-GP1 的相关性方面,ACA 的靶抗原是存在于细胞膜和线粒体膜中带负电荷的心磷脂,为甘油磷脂类结构。病理状态下这类磷脂分布到细胞膜外,当其与血清中的 anti-β2-GP1 结合后即暴露出抗原位点,诱导产生相应的自身抗体,即抗 ACA^[17]。当 ACA 与 anti-β2-GP1 结合后,又可使 anti-β2-GP1 结构发生改变,暴露出抗原位点,被 anti-β2-GP1 抗体识别并结合引起相应的病理改变,引起血管内血栓形成^[18]。本研究结果提示联合检测 ACA 及 anti-β2-GP1 两种指标,有助于提升检测准确率,减少漏诊和误诊。

综上所述,在脑梗死患者中,尤其在血脂正常中青年脑梗死患者,应及早联合检测并动态观察 ACA 和 anti-β2-GP1 的变化以明确脑梗死病因,为此类脑梗死的治疗提供一个有价值的实验室指标。

参考文献

[1] 杜真真,张灿飞,汤媛媛,等.大动脉粥样硬化性脑梗死不

- 同发病机制的危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(4): 394-397.
- [2] ERKAN D, BARBHAIYA M, GEORGE D, et al. Moderate versus high-titer persistently anticardiolipin antibody positive patients: are they clinically different and does high-titer anti-beta 2-glycoprotein-I antibody positivity offer additional predictive information? [J]. *Lupus*, 2010, 19(5): 613-619.
- [3] IWANIEC T, KACZOR M P, CELIŃSKA-LÖWENHOFF M, et al. Clinical significance of anti-domain 1 β 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome[J]. *Thromb Res*, 2017(153): 90-94.
- [4] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [5] ARVANITAKIS Z, BREY R L, RAND J H, et al. Relation of antiphospholipid antibodies to postmortem brain infarcts in older persons[J]. *Circulation*, 2014, 131(2): 182-189.
- [6] 孙继红, 张艳, 张洵岳, 等. 脑梗死患者与血清抗心磷脂抗体及 β 2 糖蛋白 I 抗体的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(8): 1100-1101.
- [7] URBANUS R T, DE GROOT P G. Antiphospholipid antibodies-we are not quite there yet[J]. *Blood Rev*, 2011(25): 97-106.
- [8] TORTOSA C, CABRERA-MARANTE O, SERRANO M A, et al. Incidence of thromboembolic events in asymptomatic carriers of IgA anti beta 2 glycoprotein-I antibodies [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0178889.
- [9] 郑加永, 周武, 张雪良, 等. 脑卒中患者抗心磷脂抗体的检测及分析[J]. 中国临床神经科学, 2005, 13(3): 298-299.
- [10] 张蜀澜, 李永哲. 抗磷脂抗体检测的现状与展望[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(8): 564-566.
- [11] UEDA N, SATOH S, KUROIWA Y. Multiple cerebral infarction and cardiomyopathy with pheochromocytoma [J]. *Neurologist*, 2011, 17(1): 34-37.
- [12] MAEKAWA K, SHIBATA M, SEGUCHI M, et al. Multiple cerebral infarctions due to patent foramen ovale in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(6): e92-e94.
- [13] CHATURVEDI S, COCKRELL E, ESPINOLA R, et al. Circulating microparticles in patients with antiphospholipid antibodies: characterization and associations [J]. *Thromb Res*, 2015, 135(1): 102-108.
- [14] GOLDUST M, TALEBI M, MAJIDI J, et al. Evaluation of antiphospholipid antibodies in youths suffering from cerebral ischemia[J]. *Int J Neurosci*, 2013, 123(3): 209-212.
- [15] 冯敏, 张友好, 许媛媛, 等. 急性脑梗死患者血清抗心磷脂抗体检测的临床意义[J]. 中华全科医学, 2013, 11(12): 1863-1864.
- [16] 张英丽, 赵晴, 李新颖, 等. 缺血性脑血管病患者血清抗心磷脂抗体水平及其临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(15): 2860-2861.
- [17] 张义东, 王青青, 张叶锋, 等. 原发性干燥综合征患者血清抗心磷脂抗体与抗 β 2 糖蛋白 I 抗体的表达及意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(9): 2033-2035.
- [18] 黄媛, 崔巍. 抗磷脂综合征血栓形成机制的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(39): 3186-3189.

(收稿日期: 2018-09-14 修回日期: 2019-01-18)

(上接第 1186 页)

- [6] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2045-2051.
- [7] GARZA C A, MONTORI V M, MCCONNELL J P, et al. Association between Lipoprotein-Associated phospholipase a2 and cardiovascular disease: a systematic review [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2007, 82(2): 159-165.
- [8] BENDERLY M, SAPIR B, KALTER-LEBOVICI O A. Lipoprotein-associated phospholipase A (2), and subsequent cardiovascular events and mortality among patients with coronary heart disease[J]. *Biomarkers*, 2017, 22(3/4): 219-224.
- [9] LI D Z, ZHAO L Z, YU J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart disease: Review and meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 465(5): 22-29.
- [10] SOFOGIANNI A, ALKAGIET S, TZIOMALOS K. Lipoprotein-associated Phospholipase A2 and Coronary Heart Disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(3): 291-296.
- [11] JIN L, CALDWELL R B, LI-MASTERS T, et al. Homocysteine induces endothelial dysfunction via inhibition of arginine transport[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2007, 58(2): 191-206.
- [12] 张铁梅, 樊昕, 徐秀英. 血 Hcy 同型半胱氨酸水平对原发性高血压患者血压变异性及动脉硬化影响的研究[J]. 中国医药导刊, 2015, 17(5): 445-446.
- [13] 王璐, 赵美芸, 张敏, 等. 血清超氧化物歧化酶与同型半胱氨酸水平与心血管疾病的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(6): 752-753.
- [14] SUN Y, CHIEN K L, HSU H C, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study [J]. *Circ J*, 2009, 73(8): 1423-1430.
- [15] 李铁威, 丛祥凤, 陈曦. 心血管疾病生物标志物——脂蛋白相关磷脂酶 A2 的临床应用价值[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(4): 410-413.

(收稿日期: 2018-09-22 修回日期: 2019-01-12)