

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.23.006

# 血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 对 TIA 患者进展为急性脑梗死的预测价值\*

王 蓓<sup>1</sup>, 孟培培<sup>1△</sup>, 董魁星<sup>1</sup>, 常彦青<sup>1</sup>, 麻继臣<sup>1</sup>, 刘立立<sup>1</sup>, 刘 光<sup>2</sup>

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院干部病房一科, 河北石家庄 050000;

2. 河北医科大学第四医院神经内科, 河北石家庄 050011

**摘要:**目的 探讨血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、同型半胱氨酸(Hcy)、血管生成素-1(Ang-1)对短暂性脑缺血发作(TIA)患者进展为急性脑梗死的预测价值。方法 采用简单随机抽样法选取 2020 年 1 月至 2023 年 12 月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院和河北医科大学第四医院收治的 877 例 TIA 患者作为研究组,并随机选取同期在两家医院体检的健康者 877 例作为对照组,采用酶联免疫吸附试验检测两组血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 水平并比较。根据研究组患者发病后 90 d 内是否进展为急性脑梗死,将其分为进展组和未进展组,比较两组患者血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 TIA 患者进展为急性脑梗死的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 单项及 3 项联合对 TIA 患者进展为急性脑梗死的预测价值。结果 研究组血浆 Lp-PLA2、Hcy 水平均高于对照组,而血浆 Ang-1 水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。877 例 TIA 患者随访 90 d 后,有 106 例进展为急性脑梗死(进展组),771 例未进展为急性脑梗死(未进展组),进展率为 12.09%。进展组血浆 Lp-PLA2、Hcy 水平均高于未进展组,而血浆 Ang-1 水平低于未进展组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。进展组年龄 $\geq 60$ 岁、合并高血压、合并糖尿病、大动脉粥样硬化型、TIA 发作时间 $>30$  min 比例均高于未进展组( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄 $\geq 60$ 岁、合并高血压、合并糖尿病、大动脉粥样硬化型、TIA 发作时间 $>30$  min 及 Lp-PLA2、Hcy 水平升高均是 TIA 患者进展为急性脑梗死的危险因素( $P<0.05$ ),而 Ang-1 水平升高则是保护因素( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 联合预测 TIA 患者进展为急性脑梗死的灵敏度为 95.28%,曲线下面积(AUC)为 0.941,明显高于各指标单项预测的 AUC( $P<0.05$ )。结论 血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 水平在 TIA 患者中异常表达,三者均为 TIA 患者进展为急性脑梗死的影响因素,对 TIA 进展为急性脑梗死具有一定的预测价值,但三者联合预测价值更高。

**关键词:**急性脑梗死; 短暂性脑缺血发作; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 同型半胱氨酸; 血管生成素-1

**中图法分类号:**R743.31;R446.11+2 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)23-3454-06

## Predictive value of plasma Lp-PLA2, Hcy and Ang-1 on the progression of TIA patients to acute cerebral infarction\*

WANG Bei<sup>1</sup>, MENG Peipei<sup>1△</sup>, DONG Kuixing<sup>1</sup>, CHANG Yanqing<sup>1</sup>, MA Jichen<sup>1</sup>, LIU Lili<sup>1</sup>, LIU Guang<sup>2</sup>

1. Section 1, Cadre Ward, No. 980 Hospital, Joint Service Support Force of the People's

Liberation Army, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. Department of Neurology, the

Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050011, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the predictive value of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), homocysteine (Hcy) and angiopoietin-1 (Ang-1) on the progression of acute cerebral infarction in patients with transient ischemic attack (TIA). **Methods** A total of 877 patients with TIA admitted to No. 980 Hospital, Joint Service Support Force of the People's Liberation Army and the Fourth Hospital of Hebei Medical University from January 2020 to December 2023 were selected as the study group by simple random sampling method, and 877 healthy people in the two hospitals in the same period were randomly selected as the control group; the plasma levels of Lp-PLA2, Hcy and Ang-1 were measured by enzyme linked immunosorbent assay and compared between the two groups. The patients with TIA in the study group were divided into progressive group and non-progressive group according to whether or not they developed into acute cerebral in-

\* 基金项目:河北省 2023 年度医学科学研究课题项目(20231337)。

作者简介:王蓓,女,主治医师,主要从事内科疾病诊治方向的研究。△ 通信作者, E-mail:13032669859@163.com。

farction within 90 days after onset of the disease, and the plasma levels of Lp-PLA2, Hcy and Ang-1 in the two groups were compared. The factors affecting the progression in patients with TIA to acute cerebral infarction were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. The predictive value of Lp-PLA2, Hcy and Ang-1, alone or in combination, on the progression of TIA patients to acute cerebral infarction was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The plasma Lp-PLA2 and Hcy levels in the study group were higher than those in the control group, whereas plasma Ang-1 level was lower than that in the control group, and the differences were all statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 90 d follow-up, among 877 patients with TIA, 106 patients progressed to acute cerebral infarction (progressive group) and 771 patients did not progress to acute cerebral infarction (non-progressive group), with a progression rate of 12.09%. The plasma Lp-PLA2 and Hcy levels in the progressive group were higher than those in the non-progressive group, whereas plasma Ang-1 level was lower than that in the non-progressive group, and the differences were all statistically significant ( $P < 0.05$ ). The proportions of age  $\geq 60$  years old, with hypertension, with diabetes mellitus, large artery atherosclerosis and TIA onset time  $> 30$  min in the progressive group were higher than those in the non-progressive group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis results showed that age  $\geq 60$  years, with hypertension, with diabetes mellitus, large artery atherosclerosis, TIA onset time  $> 30$  min and increased levels of Lp-PLA2 and Hcy were all risk factors for TIA patients to develop into acute cerebral infarction ( $P < 0.05$ ), and increased level of Ang-1 was a protective factor ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis results showed that the sensitivity of the combination of plasma Lp-PLA2, Hcy and Ang-1 in predicting the progression to acute cerebral infarction in patients with TIA was 95.28%, and the area under the curve was 0.941, which was significantly higher than that of the individual prediction of each index ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The plasma levels of Lp-PLA2, Hcy and Ang-1 are abnormally expressed in patients with TIA, which are all factors influencing the progression of TIA to acute cerebral infarction, with certain predictive value for the progression of TIA to acute cerebral infarction, and the combination of the three indexes had a higher predictive value.

**Key words:** acute cerebral infarction; transient ischemic attack; lipoprotein-associated phospholipase A2; homocysteine; angiopoietin-1

短暂性脑缺血发作(TIA)指脑血管一过性、短暂性缺血缺氧所致的神经功能障碍,临床主要表现为感觉障碍、反复发作性偏身运动障碍、失语等<sup>[1]</sup>。患者症状持续一般不超过 24 h,约有 11.9% 的 TIA 患者 7 d 内会进展为急性脑梗死<sup>[2]</sup>,严重威胁生命健康。影像学检查是急性脑梗死的诊断方法,但在预测 TIA 患者进展为急性脑梗死方面仍存在缺陷,检出率较低<sup>[3]</sup>。因此,如何早期预测 TIA 患者急性脑梗死进展风险,改善患者预后是临床研究的重点。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是血管特异性炎症标志物,有研究指出,Lp-PLA2 是椎基底动脉扩张症患者进展为脑梗死的独立危险因素<sup>[4]</sup>。同型半胱氨酸(Hcy)水平与动脉粥样硬化关系密切,是心脑血管疾病发生的独立危险因素,对急性脑梗死的发生具有预测作用<sup>[5]</sup>。血管生成素-1(Ang-1)是血管生长素家族成员,汪杰等<sup>[6]</sup>研究指出,Ang-1 可作为急性脑梗死早期诊断的重要指标。以上研究均提示 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 均可预测 TIA 进展为急性脑梗死的风险,但 3 项联合是否可以提高预测效能尚需进一步探讨。基于此,本研究拟通过检测 TIA 患者血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-

1 水平,探讨 3 项指标对 TIA 患者进展为急性脑梗死的预测价值,以期为临床早期干预提供参考依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用简单随机抽样法选取 2020 年 1 月至 2023 年 12 月中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院和河北医科大学第四医院收治的 877 例 TIA 患者作为研究组,并随机选取同期在两家医院体检的 877 例健康者作为对照组。TIA 患者纳入标准:符合 TIA 相关诊断标准<sup>[7]</sup>,且为首次发病,就诊至发病时间间隔 $< 48$  h。排除标准:(1)合并急性感染或免疫系统疾病者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)合并心、肝、肾等脏器功能严重障碍者;(4)合并精神疾病者;(5)脑出血、蛛网膜下腔出血、脑肿瘤及血管炎、脑外伤、癫痫状态、瘤卒中等非缺血性病因引起的脑部病变者。对照组健康体检人群均无心血管疾病、炎症性疾病等。研究组:男 440 例,女 437 例;年龄 44~75 岁,平均 $(61.32 \pm 12.33)$ 岁。对照组:男 450 例,女 427 例;年龄 45~74 岁,平均 $(61.29 \pm 12.47)$ 岁。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有

可比性。本研究已通过中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院医学伦理委员会审批(伦理审批号:201902-003)。本研究所有受试者或其家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验室指标检测** 研究组于治疗前、对照组于体检时采集空腹静脉血 6 mL,以 2 500 r/min 离心 10 min,分离血浆,于-20 ℃冰箱内保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测血浆 Lp-PLA2、Ang-1 水平,采用化学发光法检测血浆 Hcy 水平,试剂盒均购自上海华科生物工程股份有限公司,具体操作步骤均按照试剂盒说明书进行。

**1.2.2 临床资料收集** 收集 TIA 患者合并疾病(高血压、糖尿病、高脂血症)、吸烟史、饮酒史、TIA 病因分类、TIA 发作持续时间、白细胞计数及血红蛋白、血小板计数等资料。

**1.2.3 治疗方法及随访** TIA 患者入院后给予低分子肝素、阿司匹林、他汀类药物治疗,必要时给予吸氧治疗、心电监护;对于发作次数较多或 TIA 发作时间>1 h 者采取降纤酶及尿激酶治疗;另对症控制血压、血糖水平,针对感染或发热患者给予抗菌药物治疗,并采取相应的退热措施,针对吞咽困难患者给予口腔护理、饮食护理和营养支持。住院期间密切观察患者病情变化,并记录急性脑梗死发生情况,急性脑梗死诊断标准<sup>[8]</sup>为患者突然出现以下任一症状/体征:一侧肢体无力或麻木、口角歪斜或一侧面部麻木、双眼偏向一侧凝视、一侧或双眼模糊或丧失视力、言语不清或理解障碍、呕吐眩晕、严重头痛呕吐、肢体抽搐或意识障碍;患者出现上述症状/体征后行 CT 或 MRI 检查发现责任梗死病灶或症状/体征持续 24 h 以上,在排除非血管性疾病及脑出血后即可确诊。TIA 患者发病后进行为期 90 d 的随访,密切观察研究组 TIA 患者病情变化,将在随访期间进展为急性脑梗死的患者归为进展组,未进展为急性脑梗死患者归为未进展组。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理。经 K-S 检验符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析 TIA 患者进展为急性脑梗死的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 单项及 3 项联合对 TIA 患者进展为急性脑梗死的预测价值,并通过计算曲线下面积(AUC)评价不同指标预测急性脑梗死的效能,AUC 的比较采用 Delong 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 研究组与对照组血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 水平比较** 研究组血浆 Lp-PLA2、Hcy 水平高于对照组,而 Ang-1 水平低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

**2.2 不同随访结果患者血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 水平比较** 877 例 TIA 患者随访 90 d 后,有 106 例进展为急性脑梗死(进展组),771 例未进展为急性脑梗死(未进展组),进展率为 12.09%。进展组血浆 Lp-PLA2、Hcy 水平高于未进展组,而 Ang-1 水平低于未进展组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 研究组与对照组血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | Lp-PLA2(μg/L) | Hcy(μmol/L) | Ang-1(μg/L) |
|----------|----------|---------------|-------------|-------------|
| 研究组      | 877      | 244.45±20.16  | 17.56±2.58  | 1.19±0.24   |
| 对照组      | 877      | 126.58±30.25  | 13.41±3.29  | 1.62±0.41   |
| <i>t</i> |          | 96.022        | 29.395      | -26.804     |
| <i>P</i> |          | <0.001        | <0.001      | <0.001      |

表 2 进展组与未进展组血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | Lp-PLA2(μg/L) | Hcy(μmol/L) | Ang-1(μg/L) |
|----------|----------|---------------|-------------|-------------|
| 进展组      | 106      | 276.41±21.16  | 21.04±3.43  | 0.85±0.28   |
| 未进展组     | 771      | 240.06±20.02  | 17.08±2.46  | 1.24±0.24   |
| <i>t</i> |          | 17.406        | 14.728      | -15.358     |
| <i>P</i> |          | <0.001        | <0.001      | <0.001      |

**2.3 进展组与未进展组临床资料比较** 进展组和未进展组性别、合并高脂血症比例、有吸烟史比例、有饮酒史比例、白细胞计数、血红蛋白水平及血小板计数比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);进展组年龄≥60 岁、合并高血压、合并糖尿病、大动脉粥样硬化型、TIA 发作时间>30 min 比例均高于未进展组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

**2.4 TIA 患者进展为急性脑梗死的影响因素分析** 将表 2 和表 3 中差异有统计学意义的指标作为自变量并进行赋值(年龄:<60 岁=0,≥60 岁=1;合并高血压:否=0,是=1;合并糖尿病:否=0,是=1;TIA 病因分类:其他病因或病因不明型=0,小动脉闭塞型=1,心源性栓塞型=2,大动脉粥样硬化型=3;TIA 发作时间>30 min:否=0,是=1;Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 均以原值输入),以 TIA 患者是否进展为急性脑梗死作为因变量(否=0,是=1),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,年龄≥60 岁、合并高血压、合并糖尿病、大动脉粥样硬化型、TIA 发作时间>30 min 及 Lp-PLA2、Hcy 水平升高均是 TIA 患

者进展为急性脑梗死的危险因素( $P<0.05$ ),而 Ang-1 水平升高则是 TIA 患者进展为急性脑梗死的保护因素( $P<0.05$ )。见表 4。

**2.5 血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 单项及 3 项联合检测对 TIA 患者进展为急性脑梗死的预测价值** 以未进展组患者为阴性样本,以进展组患者为阳性样本绘

制 ROC 曲线。结果显示血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 联合预测 TIA 患者进展为急性脑梗死的灵敏度为 95.28%,AUC 为 0.941,明显高于 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 单独预测的 AUC( $Z=2.089,P=0.037;Z=3.027,P=0.001;Z=2.883,P=0.004$ )。见表 5、图 1。

表 3 进展组与未进展组临床资料比较[ $n(\%)$ 或  $\bar{x}\pm s$ ]

| 组别         | $n$ | 性别         |            | 年龄(岁)      |            | 合并高血压      | 合并糖尿病      | 合并高脂血症     |
|------------|-----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|            |     | 男          | 女          | $\geq 60$  | $< 60$     |            |            |            |
| 进展组        | 106 | 58(54.72)  | 48(45.28)  | 74(69.81)  | 32(30.19)  | 49(46.23)  | 40(37.74)  | 32(30.19)  |
| 未进展组       | 771 | 382(49.55) | 389(50.45) | 443(57.46) | 328(42.54) | 262(33.98) | 175(22.70) | 221(28.66) |
| $\chi^2/t$ |     | 0.997      |            | 5.877      |            | 6.105      | 11.388     | 0.106      |
| $P$        |     | 0.318      |            | 0.015      |            | 0.013      | 0.001      | 0.745      |

| 组别         | $n$ | 有吸烟史       | 有饮酒史       | 白细胞计数( $\times 10^9/L$ ) | 血红蛋白(g/L)         | 血小板计数( $\times 10^9/L$ ) |
|------------|-----|------------|------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| 进展组        | 106 | 70(66.04)  | 73(68.87)  | $6.23\pm 3.02$           | $132.65\pm 16.98$ | $221.32\pm 46.51$        |
| 未进展组       | 771 | 447(57.98) | 476(61.74) | $5.81\pm 2.78$           | $134.88\pm 17.86$ | $215.22\pm 45.21$        |
| $\chi^2/t$ |     | 2.502      | 2.023      | 1.443                    | -1.212            | 1.298                    |
| $P$        |     | 0.114      | 0.155      | 0.149                    | 0.226             | 0.195                    |

| 组别         | $n$ | TIA 发作时间 $>30$ min | 大动脉粥样硬化型   | 小动脉闭塞型     | 心源性栓塞型   | 其他病因或病因不明型 |
|------------|-----|--------------------|------------|------------|----------|------------|
| 进展组        | 106 | 86(81.13)          | 54(50.95)  | 27(25.47)  | 3(2.83)  | 22(20.75)  |
| 未进展组       | 771 | 20(18.87)          | 276(35.80) | 270(35.02) | 12(1.56) | 213(27.62) |
| $\chi^2/t$ |     | 22.039             | 9.108      | 3.793      | 0.301    | 2.243      |
| $P$        |     | $<0.001$           | 0.003      | 0.051      | 0.583    | 0.134      |

表 4 TIA 患者进展为急性脑梗死的影响因素分析

| 因素                 | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | $P$      | OR    | OR 的 95%CI  |
|--------------------|---------|-------|---------------|----------|-------|-------------|
| 年龄 $\geq 60$ 岁     | 0.765   | 0.244 | 9.830         | 0.002    | 2.149 | 1.332~3.467 |
| 高血压                | 0.933   | 0.288 | 10.495        | 0.001    | 2.542 | 1.446~4.470 |
| 糖尿病                | 1.011   | 0.301 | 11.282        | 0.001    | 2.748 | 1.524~4.958 |
| 小动脉闭塞型             | 0.088   | 0.062 | 2.015         | 0.165    | 1.092 | 0.967~1.233 |
| 心源性栓塞型             | 0.076   | 0.046 | 2.730         | 0.096    | 1.079 | 0.986~1.181 |
| 大动脉粥样硬化型           | 0.702   | 0.201 | 12.198        | $<0.001$ | 2.018 | 1.361~2.992 |
| TIA 发作时间 $>30$ min | 1.233   | 0.365 | 11.411        | 0.001    | 3.432 | 1.678~7.017 |
| Lp-PLA2            | 0.627   | 0.167 | 14.096        | $<0.001$ | 1.872 | 1.349~2.597 |
| Hcy                | 0.533   | 0.227 | 5.513         | 0.019    | 1.704 | 1.092~2.659 |
| Ang-1              | -0.871  | 0.266 | 10.722        | 0.001    | 0.419 | 0.248~0.705 |

表 5 血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 单项及 3 项联合检测对 TIA 患者进展为急性脑梗死的预测价值

| 指标      | 最佳截断值                   | 灵敏度(%) | 特异度(%) | $P$      | AUC   | AUC 的 95%CI | 约登指数  |
|---------|-------------------------|--------|--------|----------|-------|-------------|-------|
| Lp-PLA2 | 260.70 $\mu\text{g/L}$  | 78.30  | 87.68  | $<0.001$ | 0.899 | 0.878~0.919 | 0.660 |
| Hcy     | 19.22 $\mu\text{mol/L}$ | 81.13  | 84.70  | $<0.001$ | 0.859 | 0.834~0.881 | 0.658 |
| Ang-1   | 0.97 $\mu\text{g/L}$    | 76.42  | 88.33  | $<0.001$ | 0.871 | 0.847~0.892 | 0.647 |
| 3 项联合   | —                       | 95.28  | 82.49  | $<0.001$ | 0.941 | 0.923~0.856 | 0.778 |

注:—表示无数据。



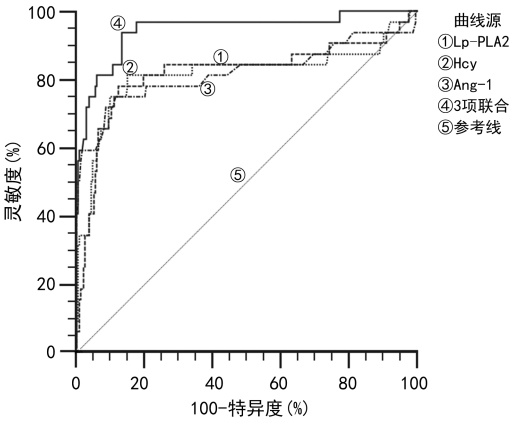


图 1 血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 单项及 3 项联合预测 TIA 患者进展为急性脑梗死的 ROC 曲线

3 讨 论

TIA 临床症状进展迅速,但持续时间较短,病情恢复后不会留有后遗症,极易被患者及其家属忽略,但部分患者若不及时给予治疗将进展为急性脑梗死<sup>[9]</sup>。本研究 TIA 患者进展为急性脑梗死的发生率为 12.09%,略低于张园园等<sup>[10]</sup>研究报道的 16.25%,可能是由于样本量选取不同、患者个体差异等原因导致 TIA 患者进展为急性脑梗死的发生率略有差异,但均提示 TIA 患者进展为急性脑梗死的发生率较高。因此,寻找早期预测 TIA 患者进展为急性脑梗死的生化指标对指导临床防治具有重要意义。

本研究发现,研究组 Lp-PLA2、Hcy 水平高于对照组,Ang-1 水平低于对照组,说明 TIA 患者血浆 Lp-PLA2、Hcy 水平升高,Ang-1 水平降低,与既往研究报道一致<sup>[11]</sup>。Lp-PLA2 水平升高时,溶血磷脂、氧化游离脂肪酸等促炎物质加速生成,导致内皮细胞凋亡,加重动脉粥样硬化<sup>[12]</sup>,引发 TIA 的发生。Hcy 水平升高会导致凝血因子和内皮细胞的产生与激活,促进纤溶酶原抑制剂表达,抑制血栓调节素,干扰血管纤溶活性,加速血小板聚集,加重动脉粥样硬化程度<sup>[13]</sup>。Ang-1 在血管内皮细胞增殖、成熟中起重要作用,可以维持新生血管的正常结构和稳定性<sup>[14]</sup>。一项动物实验发现,Ang-1 高表达对血管内皮细胞的迁徙和增殖具有抑制作用<sup>[15]</sup>。因此,当 Ang-1 水平较低时,对血管内皮细胞的抑制作用较小,无法有效延缓动脉粥样硬化进程。

本研究发现,进展组血浆 Lp-PLA2、Hcy 水平高于未进展组,Ang-1 水平低于未进展组;且经多因素 Logistic 回归分析显示,Lp-PLA2、Hcy 水平升高是 TIA 患者进展为急性脑梗死的危险因素,Ang-1 水平升高是保护因素。相关研究报道指出,Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 均与急性脑梗死关系密切<sup>[16-18]</sup>。Lp-PLA2 可导致内皮细胞功能异常和死亡,刺激黏附因子和细胞因子的产生,引发血管堵塞和斑块破裂,加重脑组织微循环障碍,破坏血脑屏障,影响中枢神经系统<sup>[19]</sup>,增加急性脑梗死风险。Hcy 水平升高会造成

血管脂质堆积,增加血管堵塞风险,并且易引发神经元毒性,影响中枢神经系统<sup>[20]</sup>,从而增加脑梗死发生概率。Ang-1 对脑部组织病变和血脑屏障具有保护作用,既往研究发现,Ang-1 水平与急性脑梗死患者病情严重程度有关<sup>[21]</sup>。

本研究结果中 TIA 患者进展为急性脑梗死的影响因素众多,但由于患者年龄越大,越容易合并高血压、糖尿病,这些因素对急性脑梗死的影响主要在于患者日常的血压、血糖管理。另外,TIA 病因评估较为烦琐,并且 TIA 发作时间难以精确统计,故应用以上因素预测急性脑梗死发生的实用性和效能均有限。而血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 均可以通过实验室检测得到,应用方便、快捷,故本研究应用 ROC 曲线分析 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 对急性脑梗死的发生的预测价值,结果发现单项指标预测效能有限,而将 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 联合可从多角度评估 TIA 患者动脉粥样硬化程度,并结合血管稳定性、炎症反应等多方面对 TIA 患者进展为急性脑梗死进行预测,在不降低特异度的前提下提高灵敏度,进而整体提升预测效能。

综上所述,血浆 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 均是 TIA 患者进展为急性脑梗死的影响因素,三者均对 TIA 患者进展为急性脑梗死具有一定的预测价值,而 Lp-PLA2、Hcy、Ang-1 联合检测对 TIA 患者进展为急性脑梗死的预测效能明显提升,可为急性脑梗死的早期预测和临床防治提供参考依据,临床应用价值较高。

参考文献

[1] 黄晓红,王涛.脑血管储备功能对频繁短暂性脑缺血发作患者继发脑卒中风险的评估价值[J].实用临床医药杂志,2021,25(7):47-50.

[2] KUBOTA M,YOSHIDA Y,KOBAYASHI E,et al. Serum anti-SERPINE1 antibody as a potential biomarker of acute cerebral infarction[J]. Sci Rep,2021,11(1):21772.

[3] 许涛,郭静,由秀,等.磁共振成像和 CT 对短暂性脑缺血发作患者的急性脑梗死诊断价值研究[J].中国医学装备,2021,18(1):54-58.

[4] LIU Y,ZHU J H,DENG X H,et al. Serum level of lipoprotein-associated phospholipase A2 is a potential biomarker of vertebrobasilar dolichoectasia and its progression to cerebral infarction[J]. Neurol Sci,2021,42(2):599-605.

[5] ZHAO X W,ZHAO M,PANG B J,et al. Diagnostic value of combined serological markers in the detection of acute cerebral infarction[J]. Medicine (Baltimore),2021,100(36):e27146.

[6] 汪杰,王小永,李宏增,等.急性脑梗死患者血清 H-FABP、干扰素-γ、半胱氨酸和 Ang-1 联合检测及其临床意义[J].现代生物医学进展,2022,22(17):3329-3332.

[7] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组.短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版(2011 年)[J].中华内科杂志,2011,50(6):530-533.

(下转第 3465 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.23.007

血清 miR-212-5p、miR-221-3p 与 AECOPD 患者  
TLR4/NF- $\kappa$ B 炎症信号通路和预后的关系研究\*刘继征<sup>1</sup>, 曹佳璐<sup>1</sup>, 赵 敏<sup>1</sup>, 董亮亮<sup>2</sup>

山东省聊城市第二人民医院:1. 检验科;2. 呼吸内科, 山东聊城 252600

**摘要:**目的 探讨血清微小核糖核酸(miRNA)-212-5p(miR-212-5p)、miRNA-221-3p(miR-221-3p)与慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期(AECOPD)患者 Toll 样受体 4(TLR4)/核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)炎症信号通路和预后的关系。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月聊城市第二人民医院收治的 298 例 COPD 患者为研究对象,其中 AECOPD 患者 175 例(AECOPD 组),COPD 稳定期患者 123 例(COPD 稳定期组),另纳入同期在该院体检健康者 100 例作为健康对照组。根据 28 d 预后情况,将 AECOPD 患者分为预后良好组和预后不良组。采用荧光定量聚合酶链反应检测血清 miR-212-5p、miR-221-3p 及 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路相关指标的水平。采用 Pearson 相关分析 AECOPD 患者血清 miR-212-5p、miR-221-3p 水平与 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路相关指标水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-212-5p、miR-221-3p 水平对 AECOPD 患者预后不良的预测价值。结果 COPD 稳定期组、AECOPD 组血清 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B 信使 RNA(mRNA)水平高于健康对照组,血清 miR-212-5p、miR-221-3p 水平低于健康对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );AECOPD 组血清 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 水平高于 COPD 稳定期组,血清 miR-212-5p、miR-221-3p 水平低于 COPD 稳定期组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。随访 28 d,AECOPD 患者中预后不良 62 例(预后不良组),预后良好 113 例(预后良好组)。预后良好组血清 miR-212-5p、miR-221-3p 水平高于预后不良组,而血清 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 水平低于预后不良组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Pearson 相关性分析结果显示,AECOPD 患者血清 miR-212-5p、miR-221-3p 水平与 TLR4 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 水平均呈负相关( $P < 0.05$ )。预后良好组血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平低于预后不良组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,IL-6、TNF- $\alpha$ 、TLR4 mRNA 和 NF- $\kappa$ B mRNA 水平升高是 AECOPD 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ ),miR-212-5p、miR-221-3p 水平升高是 AECOPD 患者预后不良的保护因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-212-5p、miR-221-3p 联合预测 AECOPD 预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.862,明显高于 miR-212-5p、miR-221-3p 单独预测的 0.722、0.755( $P < 0.05$ )。结论 AECOPD 预后不良患者血清 miR-212-5p、miR-221-3p 水平下调可能与调节 TLR4/NF- $\kappa$ B 炎症信号通路有关,且 miR-212-5p、miR-221-3p 联合检测对 AECOPD 患者的预后不良具有较高的预测价值。

**关键词:**微小核糖核酸-212-5p; 微小核糖核酸-221-3p; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; Toll 样受体 4/核因子  $\kappa$ B 炎症信号通路; 预后

中图分类号:R563.9;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)23-3459-07

Study on the relationship of serum miR-212-5p,miR-221-3p with TLR4/NF- $\kappa$ B  
inflammatory signaling pathway and prognosis of patients with AECOPD\*LIU Jizheng<sup>1</sup>, CAO Jialu<sup>1</sup>, ZHAO Min<sup>1</sup>, DONG Liangliang<sup>2</sup>1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Respiratory Medicine, Liaocheng  
Second People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252600, China

**Abstract: Objective** To explore the relationship of serum microribonucleic acid (miRNA)-212-5p (miR-212-5p), miRNA-221-3p (miR-221-3p) with Toll like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) inflammatory signaling pathway and prognosis of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 298 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), who were admitted to Liaocheng Second People's Hospital from January 2020 to December 2022, were selected, including 175 patients with AECOPD (AECOPD group) and 123 patients with stable COPD (stable COPD

\* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(20204100729)。

作者简介:刘继征,男,主管技师,主要从事检验医学方向的研究。