

·临床研究·

血清脂蛋白和红细胞刚性指数对颈动脉狭窄患者脑梗死的预测价值

王琨, 林亚琴, 王大鹏, 姜河

作者单位

南通大学附属东台
医院神经内科

江苏 盐城 224200

基金项目

江苏省卫生计生委
2016年度面上科研
课题(No. H201627)

收稿日期

2018-12-05

通讯作者

林亚琴

1764640573@qq.

com

摘要 目的:探索颈动脉狭窄患者脑梗死的危险因素,及其对颈动脉狭窄患者脑梗死的预测价值。方法:回顾性分析颈动脉狭窄脑梗死患者112例和颈动脉狭窄患者98例的临床资料,收集患者凝血指标、血糖、血脂和血液流变学等临床指标。采用Logistic回归分析确定危险因素,建立回归模型及受试者工作特征(ROC)曲线分析其预测价值。结果:Logistic回归分析显示载脂蛋白AI(OR=0.051, 95%CI: 0.009-0.295)、脂蛋白(a)(OR=1.003, 95%CI: 1.001-1.005)、红细胞刚性指数(OR=0.383, 95%CI: 0.209-0.702)是颈动脉狭窄脑梗死的独立危险因素,回归模型的曲线下面积(AUC)为0.78,其敏感度为73.9%(95%CI: 0.649-0.817),特异度为0.692(95%CI: 0.524-0.830)。当预测概率确定时,Logistic回归评分>0.748则认为脑梗死高风险状态。高风险比率在进展性脑梗死中为80%,在非进展性脑梗死中为72%($P>0.05$),两者与对照组均有显著差异($P<0.001$)。结论:载脂蛋白AI、脂蛋白(a)和红细胞刚性指数是颈动脉狭窄脑梗死的危险因素,基于它们的回归模型可以很好的预测颈动脉狭窄患者脑梗死的发生。

关键词 载脂蛋白AI;血液流变学;脑梗死;脂蛋白(a);Logistic回归分析

中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.12.011

王琨, 林亚琴, 王大鹏, 等. 血清脂蛋白和红细胞刚性指数对颈动脉狭窄患者脑梗死的预测价值[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(12): 634-637.

动脉粥样硬化是脑梗死最常见的危险因素,与脂质代谢异常、血液流变学异常、血液粘度升高等密切相关^[1,2]。本研究主要分析血脂、血液流变等临床指标,探讨动脉狭窄患者脑梗死发病的危险因素,并为颈动脉狭窄患者脑梗死的早期诊断建立预测模型,以改善其预防和治疗措施。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入我科2016年1月至2018年12月收治的颈动脉狭窄患者(狭窄程度>30%,且无颈动脉完全堵塞)210例。112例患脑梗死纳入脑梗死组(其中14例为进展性脑梗死),其中男52例,女46例;合并高血压17例,糖尿病21例,98例为无脑梗死的颈动脉狭窄者,纳入对照组。脑梗死组的纳入标准:脑梗死的诊断符合1995年第4届全国脑血管病学术会议修订的脑梗死诊断标准,并经CT和(或)MRI检查确诊,进展性脑梗死的定义为常规抗血栓治疗后48h或7d内仍逐渐恶化的脑梗死;患者进行血液流变学检验前24h内未服用任何抗凝血药物。排除标准:心源性脑栓塞及动脉炎引起的脑梗死;合并脑出血;既往脑梗死、心肌梗死史;严重的肝肾功能异常;合并恶性肿瘤。对照组纳入标准:无明显脑血管疾病病史,并经影像学检查排除脑梗死。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉彩超检查 西门子S2000系统,探头频率5-12MHz。检查范围包括双侧颈总动脉、颈动脉分叉和颈内动脉。颈动脉狭窄百分率%=(狭

窄远端正常管径-狭窄段残余管径)/狭窄远端正常管径×100%^[3]。

1.2.2 血清指标测定 于患者接受治疗前空腹采集静脉血样4mL,采用ADVIA2400全自动生化分析仪(西门子,Erlangen,德国)测定空腹血糖(fasting blood sugar, FBS)、载脂蛋白A(apolipoprotein A, Apo A)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, Apo B)、脂蛋白a(lipoprotein a, Lp(a))、脂蛋白b(lipoprotein b, Lp(b))、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。采用SA-6000血液流变学分析仪的血浆粘度仪(北京Succeeder)检测低/高剪切率下校正的全血粘度、高剪切速率下的全血粘度(剪切速率设定为1s、5s、50s和200s)、红细胞变形指数、红细胞刚性指数(rigidity index, IR)、红细胞聚集指数、卡森粘度等血流动力学参数,采用韦斯特格伦法检测红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)。采用SYSMEX CA7000凝血分析仪(Sysmex,日本神户)检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、D-二聚体(D-dimer, D-D)和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)等凝血指标。所有检测过程严格遵循制造商说明书以及临床标准操作程序进行。

1.3 统计学处理

采用SPSS19.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,间比较采用独立样本均数t检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关检测指标分析采用Logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

2组年龄、性别比、高血压、糖尿病、吸烟率、饮酒率等差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 2组检测指标比较

单因素Logistic回归分析显示,2组的Apo AI、Lp(a)、红细胞变性指数、红细胞IR、200 s时全血剪切速率差异具有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示Apo AI、Lp(a)和

红细胞RI是颈动脉狭窄患者脑梗死的独立危险因素($P < 0.05$),见表2。根据Logistic回归分析的结果,建立脑梗死诊断模型方程,计算3个因素对脑梗死发病的预测概率方程为 $\text{Logit}(p) = 0.003 \times [\text{Lp}(a)] + 0.970 \times \text{IR} - 2.967 \times [\text{Apo AI}]$ 。

2.3 脑梗死回归模型的精确分析

根据所绘制回归模型的受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)曲线和独立危险因素监测指标预测脑梗死。红细胞IR、Apo AI和Lp(a)的曲线下面积(area under the curves, AUCs)分别为0.68、0.71和0.61,低于建立的回归模型评分(LR): $\text{AUC} = 0.782$ (95% CI: 0.704-0.860),预测效果更好,见图1。根据截断值,取 $\text{LR} > 0.748$,红细胞 $\text{IR} > 4.239$, $\text{Apo AI} < 1.36$ 和 $\text{Lp}(a) > 320.2$ 作为脑梗死发病率的阳性预测值,LR的灵敏性和特异性分别为73.9%(95% CI: 0.649-0.817)

表1 2组一般情况比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女	高血压/%	糖尿病/%	高尿酸血症/%	肺心病/%	吸烟/%	饮酒/%	身体质量指数/($\bar{x} \pm s$)
对照组	98	69.9±7.01	52/46	17.3	21.2	3.1	4.9	19.2	13.5	23.7±5.21
脑梗死组	112	71.63±9.17	73/39	19.1	23.5	3.2	8.8	22.1	14.7	24.5±7.34
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表2 脑梗死危险因素的Logistic回归分析

临床指标	单因素回归分析		多因素回归分析		
	P	OR (95% CI)	B	P	OR (95% CI)
年龄	0.723	0.995 (0.956-1.036)			
高血压	0.068	1.638 (0.846-2.913)			
糖尿病	0.054	2.014 (0.997-3.812)			
性别	0.419	1.521 (0.678-3.414)			
D-D	0.441	1.315 (0.545-3.169)			
PT	0.063	1.713 (0.992-2.959)			
FIB	0.605	1.140 (0.753-1.728)			
FBS	0.504	0.947 (0.812-1.106)			
Apo AI	<0.001	0.040 (0.007-0.210)	-2.967	0.001	0.051 (0.009-0.295)
Apo B	0.391	0.519 (0.112-2.400)			
Lp(a)	0.034	1.002 (1.000-1.005)	0.003	0.043	1.003 (1.001-1.005)
LDL-C	0.340	1.200 (0.796-1.809)			
HDL-C	0.140	0.399 (0.125-1.271)			
TC	0.191	0.792 (0.554-1.132)			
TG	0.069	0.773 (0.582-1.026)			
红细胞变形指数	0.003	1.001 (1.001-1.128)	-		
红细胞刚性指数	0.001	1.393 (0.230-1.672)	0.97	0.003	1.383 (1.209-1.702)
红细胞聚集指数	0.328	1.429 (0.812-2.514)			
卡森黏度	0.688	0.854 (0.372-1.963)			
1 s全血剪切速率	0.474	0.953 (0.841-1.079)			
5 s全血剪切速率	0.114	0.755 (0.539-1.058)			
50 s全血剪切速率	0.177	0.618 (0.307-1.243)			
200 s全血剪切速率	0.039	0.413 (0.177-0.963)			
ESR	0.256	0.983 (0.952-1.014)			
ESR方程k值	0.232	0.987 (0.971-1.003)			
全血黏度	0.421	7.612(0.230-251.663)			

和0.692(95% CI: 0.524-0.830);红细胞IR、Apo AI和Lp(a)的灵敏度和特异性分别为0.609(95% CI: 0.513-0.698)和0.718(95% CI: 0.551-0.850), 0.844(95% CI: 0.764-0.905)和0.513(95% CI: 0.348-0.676)和0.339(95% CI: 0.253-0.433)和0.897(95% CI: 0.758-0.971)。尽管Apo AI具有更好的敏感性和阴性预测值为52.6%(95% CI: 0.358-0.690), Lp(a)有更好的特异性和阳性预测值90.7%(95% CI: 0.779-0.974),但LR的灵敏度和特异性之和高于这3项临床检测指标的,见表3。

2.4 回归模型在鉴别非进展性脑梗死和进展性脑梗死的作用

根据上述指标的正截断值,计算每例患者在脑梗死不同分期的高风险率。其中,非进展型脑梗死患者的高风险比例为72%(71例),进展性脑梗死患者为80%(11例),差异无统计学意义($P>0.05$);2组的高风险比率均高于对照组的30.8%(30例)($P<0.05$)。虽然Apo AI阳性率最高,Lp(a)阳性率最低,但进展性及非进展性脑梗死与对照组之间LR得分差异最明显,具有更好的临床诊断价值。各临床检测指标回归模型的阳性率的如图2所示。

3 讨论

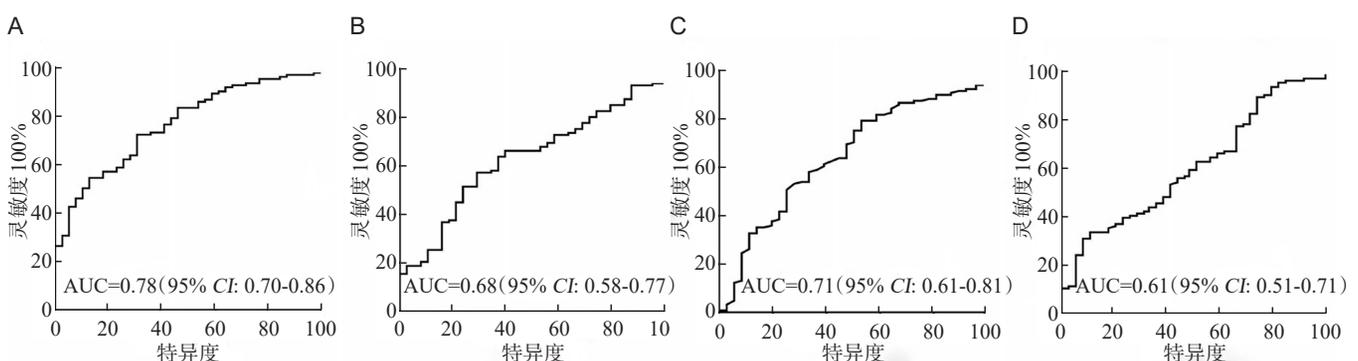
血浆脂质及脂蛋白代谢异常脑血管疾病的重要发病机制,血脂及载脂蛋白水平被广泛用来预测脑梗死的发生、发展、甚至转化^[4]。本研究中,单因素分析结果显示脑梗死组与对照组Apo AI和LP(a)差异具有统计学意义,并进入多因素回归分析模型。对回归模型的进一步精确分析显示:Apo AI对脑梗死的诊断具有更好敏感性,Lp(a)有更好的特异性,能较好的预测脑梗死的发生。Apo AI是HDL-C的主要载脂蛋白成分,可以激活卵

磷脂胆固醇乙酰基转移酶,参与胆固醇的脂化、HDL成熟、TC的逆转运,具有抗动脉粥样硬化的作用^[5]。有研究表明Apo AI水平降低是脑梗死危险因素^[6],本次建立的回归模型中,Apo AI水平与脑梗死发病呈负相关。最近的一项研究表明,脑梗死患者Apo AI水平较正常对照组、出血性脑卒中组低^[7]。LP(a)是由LDL与Apo B₁₀₀、Apo a以二硫键相结合形成的脂蛋白微粒,富含胆固醇的血浆脂蛋白,作用与LDL相似,是脑血管疾病的危险因素^[8,9]。Apo a与动脉粥样硬化及脑梗死的发生密切相关^[10]。LDL主要转运胆固醇、磷脂和甘油三酯等脂质分子进入内皮细胞,从而趋化巨噬细胞,引起动脉粥样硬化,高LDL血症与动脉粥样硬化的发生密切相关。HDL与LDL在脂质代谢中的相反作用。本研究的单因素分析显示HDL、LDL水平差异无统计学意义,与既往研究存在一定差异^[7]。不过最近的一项研究表明,高血脂水平可显著降低缺血性脑梗死患者死亡率^[11]。并且急性脑梗死后,低的LDL-C水平使出血转化率的增加^[4],而高胆固醇水平患者急性脑梗死后的死亡风险较低^[12]。这些有悖于传统生物学观点的结论,仍需要进一步的研究。

研究指出,与健康人相比,脑梗死患者全血粘度升高,红细胞聚集性增强,变形能力下降^[13];脑梗死患者红细胞代谢及超微结构存有异常改变,钻多糖积聚,口形细胞和棘形红细胞增多^[14]。血管栓塞疾病中,血液中存在异常的血纤维蛋白和致密沉淀物,红细胞通过改变形态与纤维蛋白形成难以降解的血凝块,可导致血管的完全或部分栓塞^[15]。在次研究多因素回归分析结果显示红细胞IR是脑梗死的独立危险因素。红细胞IR是影响红细胞变形能力的主要因素,是全血高剪切状态下反应红细胞变形能力主要指标。高脂血症可以增加红细胞膜的面积,

表3 回归模型的确切分析

变量	回归模型LR	红细胞IR	Apo AI	Lp(a)
AUC(95% CI)	0.78 (0.704-0.86)	0.68 (0.58-0.77)	0.71 (0.61-0.81)	0.61 (0.51-0.71)
截断值	0.748	4.239	1.36	320.2
灵敏度(95% CI)	0.739 (0.649-0.817)	0.609 (0.513-0.698)	0.844 (0.764-0.905)	0.339 (0.253-0.433)
特异度(95% CI)	0.692 (0.524-0.830)	0.718 (0.551-0.850)	0.513 (0.348-0.676)	0.897 (0.758-0.971)
阳性预测值(95% CI)	0.876 (0.794-0.934)	0.864 (0.770-0.930)	0.836 (0.756-0.898)	0.907 (0.779-0.974)
阴性预测值(95% CI)	0.474 (0.340-0.610)	0.384 (0.272-0.505)	0.526 (0.358-0.690)	0.315 (0.230-0.410)
Youden指数	0.431	0.327	0.356	0.237



注:(A)回归模型;(B)红细胞IR;(C)Apo AI;(D)Lp(a)

图1 回归模型、红细胞IR、Apo AI和Lp(a)的ROC曲线

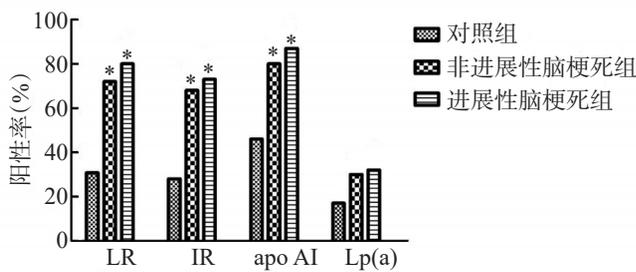


图2 3组LR得分、红细胞IR、apo AI和Lp(a)阳性率的比较

从而降低膜迁移率和红细胞变性力,增加红细胞IR,是脑梗死发病的危险因素^[16]。另外有研究指出,高脂血症可使红细胞渗透脆性增加,血粘度升高,聚集性增强而变形性降低、膜弹性降低^[17]。血浆FBI是一种球蛋白,血凝状态下可呈凝固状态阻止血运,血浆FBI对脑梗死具有诊断价值,但本次研究中,血浆FBI并未进入回归方程^[18]。

本次研究中根据红细胞IR、Apo AI和Lp(a)绘制回归模型的ROC的模型评分(LR):AUC = 0.782(95% CI: 0.704-0.860),提示该回归模型具有较好的预测效果。根据模型指标正截断值,计算每例患者在脑梗死不同分期的高风险率,非进展型脑梗死患者的高风险比例与进展性脑梗死患者差异无显著性;但2组的高风险比率远高于对照组。

本研究中结果显示,Apo AI、LP(a)和红细胞IR是颈动脉狭窄患者脑梗死的危险因素。根据这些临床检测指标所建立的回归模型对脑梗死有较好的预测价值。本研究对研究对象一般临床资料进行匹配,提高了该回归模型的实用价值。本研究还进一步探索了进展性脑梗死的发病危险因素。虽然回归模型中进展性和非进展性脑梗死阳性预测值不同,但在二者鉴别诊断中并无意义。仍需要进一步的研究探索这些血液指标对脑梗死的诊断和预测价值。

参考文献

[1] Li R Y, Cao Z G, Li Y, et al. Increased whole blood viscosity is associated with silent cerebral infarction[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2015, 59: 301-307.
 [2] Furukawa K, Abumiya T, Sakai K, et al. Increased Blood Viscosity in

Ischemic Stroke Patients with Small Artery Occlusion Measured by an Electromagnetic Spinning Sphere Viscometer[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25: 2762-2769.

[3] 陈雪君,朱建平.彩色多普勒超声准确评估颈动脉狭窄的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2016,7:742-746.
 [4] Yang N, Lin M, Wang B G, et al. Low level of low-density lipoprotein cholesterol is related with increased hemorrhagic transformation after acute ischemic cerebral infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20: 673-678.
 [5] 黄燕.脑梗死患者血脂、载脂蛋白AI、B100测定的临床意义[J].广东医学,1999,7:533-534.
 [6] Denti L, Cecchetti A, Annoni V, et al. The role of lipid profile in determining the risk of ischemic stroke in the elderly: a case-control study[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2003, 37: 51-62.
 [7] Zhou G, Li M, Zhu Y, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Involving the Straight Sinus May Result in Infarction and/or Hemorrhage[J]. Eur Neurol, 2016, 75: 257-262.
 [8] Greif M, Arnoldt T, von Ziegler F, et al. Lipoprotein (a) is independently correlated with coronary artery calcification[J]. Eur J Intern Med, 2013, 24: 75-79.
 [9] 王冬梅,胡俊,傅冬梅.血浆中血脂类生化指标与脑血管病的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,23:315-316.
 [10] Tascilar N, Dursun A, Ankarali H, et al. Relationship of apoE polymorphism with lipoprotein(a), apoA, apoB and lipid levels in atherosclerotic infarct[J]. J Neurol Sci, 2009, 277: 17-21.
 [11] Yeramaneni S, Kleindorfer D O, Sucharew H, et al. Hyperlipidemia is associated with lower risk of poststroke mortality independent of statin use: A population-based study[J]. Int J Stroke, 2017, 12: 152-160.
 [12] Markaki I, Nilsson U, Kostulas K, et al. High cholesterol levels are associated with improved long-term survival after acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23: e47-e53.
 [13] Tikhomirova IA, Oslyakova AO, Mikhailova SG. Microcirculation and blood rheology in patients with cerebrovascular disorders[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2011, 49: 295-305.
 [14] Swanepoel A C, Pretorius E. Scanning electron microscopy analysis of erythrocytes in thromboembolic ischemic stroke[J]. Int J Lab Hematol, 2012, 34: 185-191.
 [15] Pretorius E, Lipinski B. Thromboembolic ischemic stroke changes red blood cell morphology[J]. Cardiovasc Pathol, 2013, 22: 241-242.
 [16] Radosinska J, Vrbjar N. The role of red blood cell deformability and Na, K-ATPase function in selected risk factors of cardiovascular diseases in humans: focus on hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia[J]. Physiol Res, 2016, 65: S43-S54.
 [17] Abdelhalim MA, Moussa SA. Biochemical changes of hemoglobin and osmotic fragility of red blood cells in high fat diet rabbits[J]. Pak J Biol Sci, 2010, 13: 73-77.
 [18] 李刚,赵东刚,陈少军,等.血清同型半胱氨酸与血浆纤维蛋白原在脑梗死诊断中的价值[J].神经损伤与功能重建,2017,11:463-464.

(本文编辑:唐颖馨)