

◇临床医学◇

血清脂蛋白(a)及相关血脂指标预测缺血性卒中病人 颈动脉斑块风险的临床价值

刘惠苗,解冰川,仇福成,王文婷,董慈,顾平

(河北医科大学第一医院神经内二科,河北 石家庄 050031)

摘要:目的 研究血清脂蛋白(a) [Lp(a)] 及相关血脂指标预测缺血性卒中颈动脉斑块风险的临床价值。方法 将河北医科大学第一医院 109 例缺血性卒中病人纳入研究样本,根据颈动脉内中膜厚度(IMT)分为无斑块组(48 例)与斑块组(61 例),结合斑块及超声特征将斑块组分为稳定斑块组(34 例)与不稳定斑块组(27 例),比较三组 Lp(a)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,分析血脂异常与颈动脉斑块阳性的相关性,血脂异常检测颈动脉斑块的符合率、敏感性、特异性,以一元线性回归分析法分析血脂指标与 IMT 厚度的相关性,建立 Lp(a)对颈动脉斑块的风险预测模型,分析 Lp(a)预测颈动脉斑块形成的有效界值。结果 无斑块组、斑块稳定组及斑块不稳定组 TG 比较差异无统计学意义($P>0.05$),无斑块组→斑块稳定组→斑块不稳定组 HDL-C 呈递减趋势,组间差异有统计学意义($P<0.05$),TC、LDL-C、Lp(a)呈递增趋势,组间差异有统计学意义($P<0.05$);血脂异常共 63 例,血脂异常与 IMT 增厚存在正相关关系($r=0.413, P=0.021$),血脂异常诊断颈动脉斑块符合率 85.32% (93/109),敏感性 88.52% (54/61),特异性 81.25% (39/48);一元线性回归分析显示 TC、LDL-C、Lp(a)与 IMT 厚度正相关($R^2=0.911, 0.741, 0.946$),HDL-C 与 IMT 厚度负相关($R^2=0.356$);Lp(a)对颈动脉斑块风险预测模型:ROC 曲线下面积 0.815,标准误 0.047, $P=0.000$,95% CI = 0.723 ~ 0.907。最佳截断值为 $325 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,此时敏感性 78.3%,特异性 93.9%。结论 血脂水平异常可作为颈动脉斑块阳性的辅助预测指标,而 Lp(a)可预测颈动脉斑块风险,具有较高的临床价值。

关键词:缺血性卒中;脂蛋白(a);颈动脉斑块;调脂

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.08.009

The clinical value of serum lipoprotein (a) and serum lipid index in predicting the risk of carotid plaque in patients with ischemic stroke

LIU Huimiao, XIE Bingchuan, QIU Fucheng, WANG Wenting, DONG Ci, GU Ping

(The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050031, China)

Abstract: Objective To study the clinical value of serum lipoprotein (a) [Lp(a)] and related serum lipid parameters in predicting the risk of carotid artery plaque formation in patients with ischemic stroke. **Methods** 109 patients with ischemic stroke were included in the study. According to carotid intima-media thickness (IMT), they were divided into non-plaque group (48 cases) and plaque group (61 cases). Plaque group was divided into stable plaque group (34 cases) and unstable plaque group (27 cases), combined with the plaque and ultrasonic features. The levels of Lp(a), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were compared between the three groups. The relationship between dyslipidemia, positive carotid plaque and the coincidence rate, sensitivity and specificity of dyslipidemia in detecting carotid plaque were analyzed. The correlation between serum lipid parameters and IMT was analyzed by unitary linear regression analysis. The risk prediction model of Lp(a) on carotid artery plaque was established, and the effective cut-off value of Lp(a) in predicting carotid plaque formation was analyzed. **Results** There were no significant difference in TG between the non-plaque group, stable plaque group and unstable plaque group ($P>0.05$). HDL-C in non-plaque group, stable plaque group and unstable plaque group showed an decreasing trend ($P<0.05$) while TC, LDL-C and Lp(a) showed an increasing trend ($P<0.05$). There was a total of 63 patients with dyslipidemia, and there was a positive correlation between dyslipidemia and IMT thickening ($r=0.413, P=0.021$). The coincidence rate, sensitivity and specificity of dyslipidemia in diagnosing carotid artery plaque were 85.32% (93/109), 88.52% (54/61) and 81.25% (39/48) respectively. Unitary linear regression analysis showed that TC, LDL-C and Lp(a) were positively correlated with IMT ($R^2=0.911, 0.741, 0.946$).

基金项目:河北省卫生厅项目(20130580)

通信作者:顾平,女,教授,博士生导师,研究方向:脑血管病及神经系统退行性疾病, E-mail:gpwh2000@126.com

while HDL-C was negatively correlated with IMT ($R^2 = 0.356$). For Lp(a) in predicting the risk of carotid artery plaque model, the area under ROC was 0.815 and standard error was 0.047, $P = 0.000$, 95% CI = 0.723-0.907. The optimal cut-off value was 325 mg · L⁻¹, and the sensitivity and specificity were 78.3% and 93.9% respectively. **Conclusion** Abnormal serum lipid levels can be used as the auxiliary predictors for positive carotid plaque and Lp(a) can predict the risk of carotid plaque, with high clinical value.

Key words: Ischemic stroke; Lipoprotein(a); Carotid plaque; Lipid regulation

缺血性卒中为常见的脑血管疾病,其中有近30%伴有颈动脉粥样硬化^[1],近年有研究证实颈动脉斑块已成为继颈动脉狭窄后又一预测卒中事件的重要指标^[2],因此准确明确颈动脉斑块阳性对缺血性脑卒中病人预后改善有重要意义。近年有关颈动脉斑块危险因素的研究较多,包括年龄、高血压、糖尿病等^[3],尽管血脂异常与颈动脉斑块发生的相关性已得到证实^[4],但尚未从诊断敏感性及特异性方面进行评估,同时有关血清脂蛋白(a)[Lp(a)]与颈动脉斑块风险相关性尚存在争议。本次研究通过建立风险评估模型等方式全面评估Lp(a)及相关血脂指标对缺血性脑卒中病人颈动脉斑块的预测价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采取回顾性分析法,收集河北医科大学第一医院2012年8月—2015年6月109例缺血性脑卒中病人的临床资料,所选病人均满足缺血性卒中诊断标准,入院后经影像学检查确诊,并接受常规检测及颈动脉斑块检查。排除出血性脑梗死病人、合并其他全身性内科疾病病人及近期接受调脂药物治疗等可能影响观察结果者。其中男74例,女35例;年龄48~64岁,平均(58.4±4.6)岁。

参考指南进行斑块、稳定或不稳定斑块划分^[5],根据颈动脉内中膜厚度(IMT)将所选病人分为斑块组(IMT≥1.2 mm)及无斑块组(IMT<1.2 mm),分别为61例和48例,后结合斑块及超声检测结果将斑块组另分为稳定性斑块组(34例)及不稳定性斑块组(27例),稳定性斑块:斑块强回声、均匀中等回声,光滑且内膜完整;不稳定性斑块:表面不光滑,或斑块内有溃疡、出血信号,或偏心值(斑块厚度/对侧IMT厚度)>2,或斑块低回声,同时存在侧视为不稳定性斑块。无斑块组48例,其中男29例,女19例,年龄49~62岁,平均(58.5±3.9)岁,合并高血压病史19例,糖尿病病史15例;稳定斑块组34例,其中男21例,女13例,年龄48~64岁,平均(59.6±4.2)岁,合并高血压病史15例,糖尿病病史13例;不稳定斑块组27例,其中男17例,女10例,年龄48~64岁,平均(59.1±4.3)岁,合并高血压病史15例,糖尿病病史12例。三组病人基线资

料均衡性良好,比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经河北医科大学第一医院医学伦理委员会同意,病人或其亲属均签署知情同意书。

1.2 研究方法 (1)所选病人入院后于清晨空腹抽取静脉血2 mL进行血脂指标检测,采用德国贝克曼DXC-800全自动生化分析仪检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,免疫透射比浊法检测Lp(a)水平。比较无斑块组、稳定斑块组、不稳定斑块组TG、TC、HDL-C、LDL-C、Lp(a)差异;(2)对所有病人进行血脂异常分类,参考2001年美国ATPⅡ诊断标准: TG>1.8 mmol · L⁻¹, TC>6.0 mmol · L⁻¹, HDL-C<1.0 mmol · L⁻¹, LDL-C>2.62 mmol · L⁻¹,观察血脂异常与颈动脉斑块阳性的相关性;及血脂异常用于颈动脉斑块阳性诊断的符合率、敏感性、特异性;(3)绘制线性回归性分析图,观察各血脂参数与IMT厚度的相关性;(4)建立风险评估模型,观察Lp(a)对颈动脉斑块阳性的预测价值。

1.3 统计学方法 应用SPSS19.0处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两对比采用LSD-*t*检验;等级资料的相关性采用Spearman等级相关方法;采用一元线性回归分析法分析血脂指标与IMT厚度的相关性;建立Lp(a)对颈动脉斑块的风险评估模型,绘制ROC曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组别血脂四项及Lp(a)表达差异 无斑块组、斑块稳定组及斑块不稳定组TG比较差异无统计学意义($P > 0.05$),无斑块组→斑块稳定组→斑块不稳定组HDL-C呈递减趋势,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),TC、LDL-C、Lp(a)呈递增趋势,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 血脂异常与颈动脉斑块形成的相关性分析

109例病人中血脂异常者63例,血脂异常与颈动脉斑块形成存在正相关关系($r = 0.413$, $P = 0.021$)。见表2。血脂异常诊断颈动脉斑块形成符合率85.32%(93/109),敏感性88.52%(54/61),特异性81.25%(39/48)。

表 1 不同组别血脂四项及 Lp(a) 表达差异/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	LDL-C/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	Lp(a)/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
无斑块组	48	5.01 ± 0.82	3.22 ± 1.82	1.72 ± 0.22	3.12 ± 0.95	264.55 ± 21.75
斑块稳定组	34	5.91 ± 1.12	3.08 ± 1.51	1.01 ± 0.41^a	3.73 ± 1.42^a	289.6 ± 35.99^a
斑块不稳定组	27	6.37 ± 0.95	3.11 ± 1.23	0.61 ± 0.35^{ab}	4.72 ± 1.23^{ab}	315.01 ± 61.76^{ab}
F 值		6.224	0.746	13.826	15.902	11.482
P 值		0.041	0.428	0.000	0.000	0.000

注:与无斑块组比较,^a $P < 0.05$;与斑块稳定组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 血脂异常与颈动脉斑块形成的相关性分析

血脂	颈动脉斑块/例		r 值	P 值
	有($n=61$)	无($n=48$)		
异常	54	9	0.413	0.021
正常	7	39		

2.3 颈动脉斑块厚度与血脂各项的线性回归性分析 一元线性回归分析显示 TC、LDL-C、Lp(a) 与 IMT 厚度正相关($R^2=0.911$ 、 0.741 、 0.946),HDL-C 与 IMT 厚度负相关($R^2=0.356$)。见图 1~4。

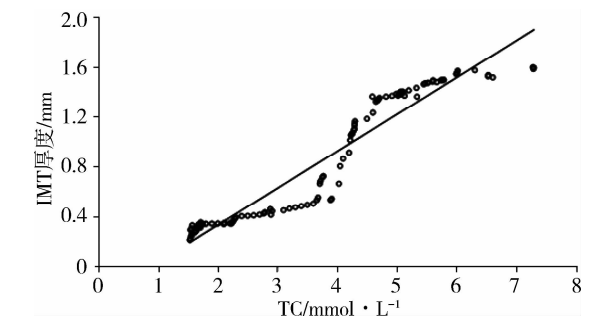


图 1 TC 与 IMT 厚度的线性相关模型

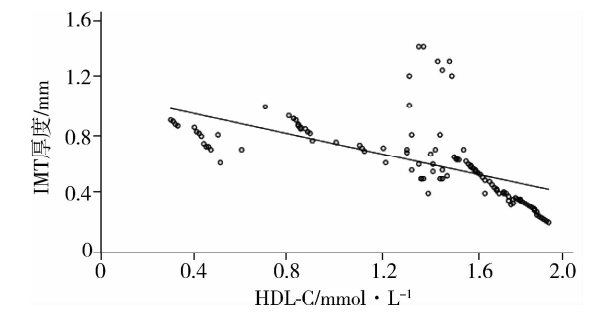


图 2 HDL-C 与 IMT 厚度的线性相关模型

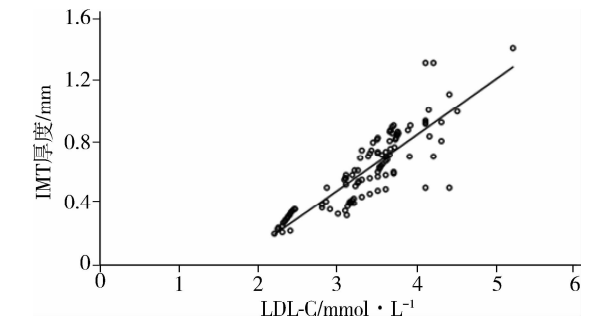


图 3 LDL-C 与 IMT 厚度的线性相关模型

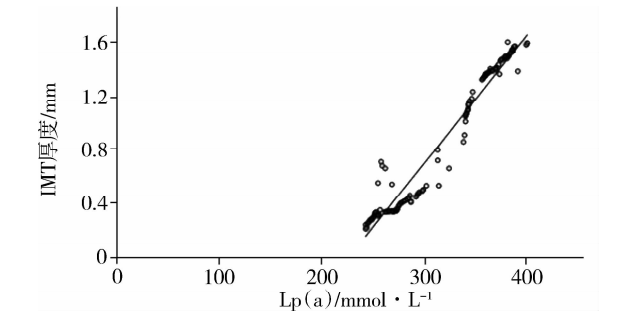


图 4 Lp(a) 与 IMT 厚度的线性相关模型

2.4 Lp(a) 预测颈动脉内膜增厚的风险模型 建立 Lp(a) 对颈动脉斑块的风险评估模型,状态变量为颈动脉斑块风险,发生颈动脉斑块赋值 1 分,未发生赋值 0 分,检验变量为 Lp(a) 水平,绘制 ROC 曲线(图 5)。ROC 曲线下面积 0.815,标准误 0.047, $P=0.000$,95% CI = 0.723 ~ 0.907。最佳截断值为 $325 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,此时敏感性 78.3%,特异性 93.9%。

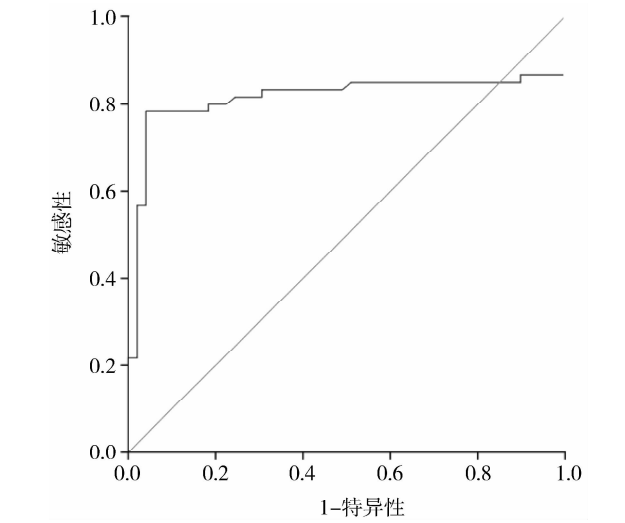


图 5 Lp(a) 预测颈动脉内膜增厚的风险模型

3 讨论

颈动脉斑块硬化的具体机制尚未明确,但考虑与众多病人自身及环境因素有关,其本质属弥漫性炎症疾病^[6-7]。动脉内膜增厚主要因蛋白聚糖和平滑肌细胞导致的弥漫性增厚所致,临床又称之为适

应性内膜增厚^[8]。颈动脉斑块形成已被证实与吸烟、年龄、高血压、高血脂等因素相关,脂代谢异常近年成为学者研究颈动脉粥样斑块形成机制的重点,但 Lp(a) 与颈动脉粥样斑块关系的研究较少,且缺少预测的有效界值,本次研究在以往研究基础上首先分析血脂异常与颈动脉斑块阳性的相关性,后分析 Lp(a) 预测其发生风险的可行性,并得出有效预测阈值,取得初步成效。

已有研究发现颈动脉斑块阳性病人伴有不同程度的血脂异常改变,周荣佼等^[9]研究认为颈动脉斑块伴缺血性脑卒中病人与正常体检者比较血脂异常增高;武广晔等^[10]亦证实血脂参与颈动脉硬化斑块形成。本次研究通过比较三组病人血脂四项及 Lp(a) 水平发现除 TG 外其他指标对颈动脉斑块的鉴定均有一定价值,经线性相关分析,TC、LDL-C、Lp(a) 与 IMT 厚度正相关,HDL-C 与 IMT 厚度负相关,黄微等^[11]研究认为血脂水平与颈动脉粥样硬化程度正相关,且与颈动脉粥样硬化斑块稳定性相关;赵旭等^[12]通过药物治疗发现血脂与颈动脉粥样硬化斑块有一定相关性,且其中以 LDL-C 相关性较为显著,与本次研究结果基本吻合。

Lp(a) 是与 LDL 具有相似结构的脂蛋白之一,可加快胆固醇在血管壁中的沉积,并对纤维蛋白溶解有较强的抑制作用,最终导致血栓和动脉粥样硬化出现,相关研究及本次研究结果均证实 Lp(a) 与颈动脉斑块呈正相关^[13-14]。尽管血脂与颈动脉斑块的相关性已得到初步证实,且调脂干预可能成为有效的治疗靶点,但目前临床尚无其用于颈动脉斑块诊断准确性的研究,本次研究分析血脂异常与颈动脉斑块存在相关性,结果显示血脂异常诊断的敏感性为 88.52%,特异性 81.25%,而 ROC 曲线中当 Lp(a) 水平达 $325 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时为最佳预测界值,此时敏感性 78.3%,特异性 93.9%,由此可见纳入更多的血脂参数进行评估可提高颈动脉斑块检出的敏感度,而仅以 Lp(a) 则可获得更高的特异性,也证实 Lp(a) 用于颈动脉斑块预测的可行性。目前临床多将 $300 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 设为 Lp(a) 异常标准^[15-16],但本次提出 $325 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的颈动脉斑块预测界值,但仍需开展大样本量、多中心的研究以获得更为可靠的依据。

综上,Lp(a) 和血脂四项指标与缺血性脑血管病人颈动脉斑块具有良好相关性,血脂水平异常可作为颈动脉斑块阳性的辅助预测指标,其中 Lp(a) 可用于预测颈动脉斑块风险,具有较高临床价值。

参考文献

- [1] 丁作鹏,何年安,赵志宏,等.彩色多普勒超声检查颈动脉 IMT 及斑块与缺血性脑卒中的相关性分析[J].安徽医药,2013,17(10):1697-1699.
- [2] 穆洋,徐勇,智光,等.颈动脉斑块评分与冠状动脉粥样硬化严重程度的相关性[J].中华医学杂志,2013,93(24):1891-1893.
- [3] 丁洁.脑梗死患者颈动脉斑块特征与危险因素的相关性[J].中国老年学杂志,2014,34(21):6033-6035.
- [4] 高宇,雷晓春,布凡.北京市社区脑卒中高危人群患病危险因素研究[J].中国全科医学,2013,16(36):4261-4264.
- [5] 《下肢动脉粥样硬化性疾病诊治中国专家建议》写作组,中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会.老年人颈动脉粥样硬化性疾病诊治中国专家建议[J].中华老年医学杂志,2013,32(2):113-120.
- [6] GRUFMAN H, GONCALVES I, EDSFELDT A, et al. Plasma levels of high-sensitive C-reactive protein do not correlate with inflammatory activity in carotid atherosclerotic plaques[J]. J Intern Med, 2014, 275(2):127-133.
- [7] 徐东强,刘硕,于成勇,等.血浆脂蛋白磷脂酶 A2、同型半胱氨酸与缺血性脑卒中的研究进展[J].中国基层医药,2015,22(14):2218-2221.
- [8] 朱凤平,唐友云,黄婷婷.2 型糖尿病颈动脉内膜病变相关危险因素及与大血管病变的关系[J].安徽医药,2014,18(7):1324-1327.
- [9] 周荣佼,王金燕,孙健.老年缺血性脑卒中患者颈动脉斑块性质与血脂、细胞纤维结合蛋白和同型半胱氨酸水平的关系[J].郑州大学学报(医学版),2014,49(6):876-878.
- [10] 武广晔,田亚琼,黄娅,等.脑梗死患者尿酸与血脂及颈动脉斑块形成的关系[J].中国实验诊断学,2014,18(8):1247-1249.
- [11] 黄微,李佩云,戴萍,等.血管性痴呆患者血脂水平与颈动脉粥样硬化的关系[J].昆明医科大学学报,2015,36(11):64-67.
- [12] 赵旭,郑英姿,朱虹.阿托伐他汀钙对血脂异常高血压患者血脂及颈动脉内膜-中膜厚度的影响[J].中国药业,2013,22(12):30-31.
- [13] BOS S, YAYHA R, VAN DEN OORD SCH, et al. Lp(a) is not associated with c-imt or the presence of carotid plaques in statin treated fh or fch patients[J]. Atherosclerosis, 2014, 235(2):e165-e166.
- [14] BOS S, DUVEKOT MH, TOUW-BLOMMESTEIJN AC, et al. Lipoprotein (a) levels are not associated with carotid plaques and carotid intima media thickness in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia[J]. Atherosclerosis, 2015, 242(1):226-229.
- [15] FORBES CA, QUEK RG, DESHPANDE S, et al. The relationship between Lp(a) and CVD outcomes: a systematic review[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15:95.
- [16] 卢剑华,谭健锋,胡允兆,等.急性冠脉综合征患者 Lp-PLA2 水平和心血管事件的相关性及他汀的干预效果[J].广东医学,2016,37(16):2428-2430.

(收稿日期:2016-09-05,修回日期:2017-05-17)