

脂蛋白相关磷脂酶 A2 与轻型缺血性卒中早期神经功能恶化风险分层的相关性研究

潘 杨,张 丽*

(南京医科大学附属脑科医院老年医学科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:研究脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)联合改良版 ABCD2 评分与轻型缺血性卒中早期神经功能恶化(END)的相关性。方法:本研究共收集 148 例急性轻型缺血性卒中患者为研究对象,应用改良版 ABCD2 评分进行风险分层,ELISA 法检测患者血浆 Lp-PLA2 水平。结果:END 和无 END 2 组轻型缺血性卒中患者进行比较,END 组 Lp-PLA2 水平显著升高 ($P < 0.05$)。Lp-PLA2 与改良版 ABCD2 评分显著相关($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示 ABCD2 评分(≥ 4 分)、大动脉狭窄($\geq 75\%$)及 Lp-PLA2(>200 ng/mL)是轻型脑缺血卒中 END 复合终点事件的预测因素($P < 0.05$)。结论:Lp-PLA2 联合改良版 ABCD2 评分可提高轻型缺血性卒中 END 事件的风险预测能力。

[关键词] 轻型缺血性卒中;脂蛋白相关磷脂酶 A2;早期神经功能恶化

[中图分类号] R743

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)08-991-04

doi:10.7655/NYDXBNS20160820

Correlation between lipoprotein associated phospholipase A2 and risk stratification of early neurological deterioration in patients with mild ischemic stroke

Pan Yang, Zhang Li*

(Department of Geriatrics, Nanjing Brain Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] Objective: To explore the correlation between Lp-PLA2 combined with modified ABCD2 score and early neurological deterioration (END) in patients with mild ischemic stroke. **Methods:** A total of 180 patients with acute mild ischemic stroke were recruited in this study. All patients were evaluated by improved ABCD2 score for risk stratification, and the serum Lp-PLA2 level was detected by ELISA. **Results:** The level of Lp-PLA2 was significantly increased compared with that in the non END group ($P < 0.05$). Lp-PLA2 was significantly related with improved ABCD2 score ($P < 0.05$). The Cox regression logistic regression model indicated that ABCD2 score (≥ 4), large artery stenosis ($\geq 75\%$) and Lp-PLA2 (>200 ng/mL) were the predictive factors of END composite end points in mild cerebral ischemic stroke ($P < 0.05$). **Conclusion:** Lp-PLA2 combined with modified ABCD2 score can improve the ability to predict the risk of END events in mild ischemic stroke.

[Key words] mild ischemic stroke; lipoprotein associated phospholipase A2; early neurological deterioration

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(08): 991-994]

轻型缺血性卒中是指症状较轻且无致残性的急性脑血管病事件,其和短暂性脑缺血发作(TIA)统称为轻型卒中,每年新发患者逐年递增,引起沉重的社会经济负担。轻型缺血性卒中患者基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分较低(0~3分)^[1-2],表明其症状较轻,因此经常被患者及临床医

生忽视而延误治疗,引起不良结局,影响患者预后及生活质量。相关研究表明,11%~34%的轻型缺血性卒中患者在发病后数天内出现早期神经功能恶化(END)^[3]。ABCD 评分系统广泛应用于急性脑血管病预后风险评估,其中 ABCD2 评分主要应用于 TIA 患者再发脑梗死风险预测。本研究应用改良版 ABCD2 评分评估轻型缺血性卒中发生 END 的风险分层,目前还未见确切报道。另外 ABCD2 评分主要考虑临床因素,尚未考虑相关生物指标^[4]。近年来研究认为脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)与炎症和

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金面上项目(2011NJ-MU095)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:neuro_zhangli@163.com.

颈动脉斑块不稳定密切相关,作为主要标记物可以提高脑卒中风险预测水平^[5]。因此,本研究探讨 ABCD2 评分法结合 Lp-PLA2 能否改善轻型缺血性卒中发生 END 风险分层,这将对其治疗方案选择以及预后具有至关重要的作用。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究选择 2013 年 6 月—2015 年 12 月入住南京医科大学附属脑科医院急性轻型缺血性卒中患者 148 例,男 97 例,女 51 例,平均年龄(66.2 ± 10.5)岁。按照改良版 ABCD2 评分:低危患者(0~3 分)51 例,中危患者(4~5 分)76 例,高危患者(6~7 分)21 例。入组标准:①发病后 72 h 内入院的急性缺血性脑卒中患者;②年龄 >18 岁;③基线 NIHSS <3 分。排除标准:①此次急性脑梗死发病前已存在残障;②已发现有严重合并症,影响评价及随访结果;③拒绝完成头颅血管影像学评估;④服用华法林的患者(因为抗凝治疗可能影响到 Lp-PLA2 水平)。所有患者均接受统一神经内科常规治疗。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

①人口学资料:性别、年龄;②轻型缺血性卒中危险因素:高血压、糖尿病、心房颤动、动脉硬化病史,吸烟史;③临床资料:临床症状,基线 NIHSS,基线血压;④Lp-PLA2 测定方法:研究对象于发病 72 h 内清晨空腹采集肘静脉血 3 mL,应用 ELISA 定量检测试剂盒,操作流程按试剂盒说明书进行,Lp-PLA2 正常值 0~300 ng/mL。

1.2.2 相关概念定义

改良版 ABCD2 评分:将常规应用于 TIA 再发脑梗死风险评估的 ABCD2 评分法进行改良。总分为 0~7 分。①年龄 ≥ 60 岁为 1 分;②收缩压 ≥ 140 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg 为 1 分;③临床表现:单侧肢体无力为 2 分;言语障碍而不伴肢体无力为 1 分;其他症状为 0 分;④大动脉狭窄: $\geq 75\%$ 为 2 分; $50\% \sim 75\%$ 为 1 分; $<50\%$ 为 0 分;⑤有糖尿病史为 1 分。对所有患者均进行改良版 ABCD2 评分。END 组为发病 5 d 内出现原有神经功能缺损表现加重,NIHSS 评分增加 ≥ 2 分,且头颅影像学评估排除出血转化和颅内出血^[7]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析。连续性数据采用 K-S 检验进行数据正态性检验。呈正态

分布的连续性变量用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用 *t* 检验或单因素方差分析;呈非正态分布的连续性变量采用中位数表示,组间比较采用秩和检验。等级变量数据组间比较采用秩和检验。计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用 Cox 回归模型进行结局预测多因素分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组结果及临床资料分析

共纳入 148 例急性轻型缺血性脑卒中患者进行统计学分析。END 组 42 例(28.4%),无 END 组 106 例(71.6%)。基线 NIHSS 中位数 1.5 分(1~3 分),平均收缩压(148.3 ± 18.3)mmHg,平均舒张压(84.4 ± 11.5)mmHg。出现单侧肢体无力症状患者 21 例(14.2%),言语障碍而不伴肢体无力症状 41 例(27.7%),其他症状 83 例(83.1%)。大动脉狭窄程度 $\geq 75\%$ 患者为 26 例(17.6%), $50\% \sim 75\%$ 为 35 例(23.6%), $<50\%$ 为 87 例(58.8%)。高血压病史 118 例(79.7%),糖尿病病史 63 例(42.6%),心房颤动 20 例(13.5%),吸烟 50 例(33.8%)。

2.2 END 组与无 END 组患者临床资料比较

END 组和无 END 组比较,在年龄、性别、舒张压、高血压病、糖尿病、心房颤动、吸烟史方面无显著统计学差异($P > 0.05$,表 1),在收缩压和大动脉狭窄方面具有显著性差异($P < 0.05$,表 1)。

2.3 END 组与无 END 组患者 Lp-PLA2 水平比较及其与危险分层相关性

END 组与无 END 组比较,Lp-PLA2 水平明显升高($P < 0.05$,表 2);改良版 ABCD2 评分低危组、中危组、高危组的 Lp-PLA2 水平均具有显著性差异($P < 0.05$,表 2)。

2.4 Cox 回归分析

校正年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、心房颤动、改良版 ABCD2 评分、Lp-PLA2、临床症状和大动脉狭窄等因素,进行多因素 Cox 回归分析结果显示,ABCD2 评分(≥ 4 分)、大动脉狭窄($\geq 75\%$)及 Lp-PLA2($>200 \text{ ng/mL}$)是轻型脑缺血卒中患者发生 END 复合终点事件的预测因素($P < 0.05$,表 3),而年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、心房颤动、临床症状等对终点事件均无预测价值。

3 讨论

一项前瞻性研究显示急性脑梗死中轻型脑缺

表 1 END 组与无 END 组患者基线数据比较
Table 1 Comparison of baseline data in two groups

项目	END 组 (n=42)	无 END 组 (n=106)	P 值
年龄(岁)	65.5 ± 9.4	66.8 ± 11.6	0.312
男[n(%)]	25(59.5)	72(67.9)	0.332
基线 NIHSS(中位数)	2(1~3)	1(1~2)	<0.001
收缩压(mmHg)	152.4 ± 16.7	144.2 ± 19.8	0.006
舒张压(mmHg)	84.7 ± 11.6	84.1 ± 11.5	0.610
临床症状[n(%)]			0.090
2 分	4(9.5)	17(16.0)	
1 分	9(21.4)	32(30.2)	
0 分	29(69.0)	57(53.8)	
大动脉狭窄程度[n(%)]			0.007
≥75%	3(7.1)	23(21.7)	
50%~75%	5(11.9)	30(28.3)	
<50%	34(80.9)	53(50.0)	
高血压[n(%)]	35(83.3)	83(78.3)	0.492
糖尿病[n(%)]	19(45.2)	44(41.3)	0.679
心房纤颤[n(%)]	5(11.9)	15(14.2)	0.796
吸烟[n(%)]	15(35.7)	35(33.0)	0.847

表 2 END 组与无 END 组患者危险分层及 Lp-PLA2 水平
Table 2 Comparison of risk stratification and Lp-PLA2
level between patients in two groups

项目	n (%)	Lp-PLA2(ng/mL)	P 值
结局			0.037
END	42	228.0 ± 32.8	
无 END 组	106	178.7 ± 32.5	
改良版 ABCD2 评分			0.042
低危	51	206.2 ± 35.2	
中危	76	298.3 ± 59.6	
高危	21	376.2 ± 87.6	

表 3 Cox 回归分析

Table 3 Cox regression analysis

变量	RR 值	95%CI	P 值
改良版 ABCD2(≥4 分)	2.15	1.24~3.56	0.009
大动脉狭窄(≥75%)	3.12	1.98~5.78	0.002
Lp-PLA2(>200 ng/mL)	2.75	1.12~8.34	0.038

血卒中中所占比例高达 49.5%^[8]。国内临床研究显示轻型缺血性卒中在就诊的急性脑梗死患者所占比例为 41.1%^[9]。急性轻型缺血性卒中虽然临床症状轻微,但是风险较高。由于轻型缺血性卒中症状隐匿,容易被患者忽视,从而错过最佳的防控措施,演变为严重脑血管病事件。国外研究发现轻型缺血性卒中患者在发病后数天内即可发展为 END,导致不良结局^[2]。因此早期评估轻型缺血性卒中发生 END 风险,积极干预防控轻型缺血性卒中病情恶化,有助于改善预后。

Smith 等^[3]研究发现轻型缺血性卒中患者 END 发生率为 11%~34%。时蒙蒙等^[10]研究发现轻型缺血性卒中患者 END 发生率为 14.1%。韩国一项临床研究表明 15.6%轻型缺血性卒中患者会出现 END^[11]。本研究轻型缺血性卒中患者 END 发生率为 28.4%。由此可见,轻型缺血性卒中不仅在急性脑梗死中发生率较高,而且其发生 END 的风险也较高。ABCD 评分系统被广泛应用于脑血管病风险预测,目前已衍生出多种 ABCD 预测方法应用于临床研究。Johnston 等^[12]提出 ABCD2 评分对 TIA 患者再发脑梗死风险进行预测,并根据 ABCD2 评分将 TIA 患者进行危险分层:低危(0~3 分)、中危(4~5 分)和高危(6~7 分)。本研究试图在 ABCD2 评分方法基础上进行改良,去除持续时间选项,增加大动脉狭窄风险,适用于轻型缺血性卒中发生 END 风险的预测。Cox 回归多因素分析发现改良版 ABCD2 评分 ≥ 4 分与轻型缺血性卒中 END 事件密切相关,表明改良版 ABCD2 评分可以作为独立风险因素来预测轻型缺血性卒中患者发生 END 的风险。

本研究发现,血浆 Lp-PLA2 水平与轻型缺血性卒中患者 END 发生率密切相关。与无 END 组患者比较,END 组中 Lp-PLA2 水平明显升高。本研究 Cox 回归分析结果表明 Lp-PLA2>200 ng/mL 可以作为独立危险因素预测轻型缺血性卒中患者 END 的发生发展。国外研究认为 Lp-PLA2 水平主要与心血管事件发生风险呈正相关,并可作为心血管疾病的独立危险因素。近年来人们发现,Lp-PLA2 也可以作为脑血管事件的独立危险因素^[13]。Lp-PLA2 浓度还可能与颅内大动脉狭窄程度密切相关^[14]。最近 Katan 等^[15]临床研究发现血浆 Lp-PLA2 水平增高也是缺血性卒中的独立危险因素。

本研究结果显示,相较于无 END 组,END 组患者收缩压明显增高,其与轻型缺血性卒中 END 发生密切相关。有趣的是,也有相关研究表明患者出现血压控制过低(收缩压<100 mmHg 或舒张压<70 mmHg),导致大脑发生缺血缺氧的低灌注状态,进而诱发 END 不良结局的发生^[16]。上述结果表明所有脑血管病事件的急性期血压都需要维持在合适的范围内,血压过高或过低均可能导致 END 事件的发生发展。同时本研究也发现 END 组的基线 NIHSS 显著高于无 END 组,表明基线 NIHSS 与轻型缺血性卒中 END 发生密切相关。但是 NIHSS 对于某些特定部位的神经功能缺损欠灵敏性,由于这些局限性 NIHSS 无法更进一步应用于轻型缺血性卒中不良结

局的预测。

大动脉狭窄是缺血性脑血管事件的病理基础,其病因主要以动脉粥样硬化最为多见。而 Lp-PLA2 是动脉粥样硬化的炎症标志物,同时也与大动脉狭窄程度密切相关。本研究发现大动脉狭窄也与轻型缺血性卒中 END 的发生具有显著相关性,大动脉狭窄($\geq 75\%$)及 Lp-PLA2(>200 ng/mL)均可作为轻型脑缺血卒中患者发生 END 的独立危险因素,进一步表明大动脉狭窄的严重程度与 END 的发生发展呈正相关。目前 END 的发生机制还未明确,可能与持续低灌注状态的缺血半暗带有关,提示可能存在的脑动脉不同程度狭窄闭塞导致不能建立有效的侧支循环,进而引起持续的缺血缺氧,最终导致轻型卒中不良结局的发生^[17]。

本研究 Cox 多因素回归分析表明,Lp-PLA2 水平联合改良版 ABCD2 评分可以提高轻型脑缺血卒中患者发生 END 的预测能力。轻型脑缺血卒中患者血浆 Lp-PLA2 水平越高,以及改良版 ABCD2 危险分层越高,其发生 END 的风险就越高。同时,伴有 Lp-PLA2 水平(>200 ng/mL)增高的中高危(改良版 ABCD2 ≥ 4 分)患者不仅提示可能存在严重程度的大动脉狭窄($\geq 75\%$),而且需要尽早采取最佳治疗方案以及积极进行二级预防,防止 END 等更为严重不良结局的发生,改善预后。本研究尚存在样本量较小和终点事件选择较少等不足,还需进一步深入研究探讨。

[参考文献]

- [1] Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke? [J]. *Stroke*, 2010, 41(4): 661-666
- [2] Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, et al. Why are stroke patients excluded from tPA therapy? An analysis of patient eligibility [J]. *Neurology*, 2001, 56(8): 1015-1020
- [3] Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from Get With The Guidelines-Stroke [J]. *Stroke*, 2011, 42(11): 3110-3115
- [4] Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(12): 1063-1072
- [5] 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
- [6] Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack [J]. *Lancet*, 2007, 369(9558): 283-292
- [7] Coutts SB, Hill MD, Campos CR, et al. Recurrent events in transient ischemic attack and minor stroke: what events are happening and to which patients? [J]. *Stroke*, 2008, 39(9): 2461-2466
- [8] 姬海超, 闫福岭, 时蒙蒙, 等. 轻型缺血性卒中患者转归不良的预测因素前瞻性队列研究 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2014, 22(5): 365-370
- [9] Hao Z, Liu M, Wang D, et al. Etiologic subtype predicts outcome in mild stroke: prospective data from a hospital stroke registry [J]. *BMC Neurol*, 2013, 13: 154
- [10] 时蒙蒙, 闫福岭, 姬海超. 轻型缺血性卒中早期神经功能恶化的基线预测因素 [J]. *临床神经病学杂志*, 2015, 28(5): 345-348
- [11] Kim JT, Park MS, Chang J, et al. Proximal arterial occlusion in acute ischemic stroke with low NIHSS scores should not be considered as mild stroke [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70996
- [12] Sluggett JK, Caughey GE, Ward MB, et al. Medicines taken by older Australians after transient ischaemic attack or ischaemic stroke: a retrospective database study [J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37(5): 782-789
- [13] Elkind Ms, Tai W, Coates K, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(19): 2073-2080
- [14] Wassertheil-Smoller S, Kooperberg C, McGinn AP, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2, hormone use, and the risk of ischemic stroke in postmenopausal women [J]. *Hypertension*, 2008, 51(4): 1115-1122
- [15] Katan M, Moon YP, Paik Mc, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is associated with atherosclerotic stroke risk: the Northern Manhattan Study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e83393
- [16] Persson M, Beglund G, Nelson J, et al. Lp-PLA2 activity and mass are associated with increased incidence of ischemic stroke [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 200(1): 191-198
- [17] Urra X, Ariño HA, Lull L, et al. The outcome of patients with mild stroke improves after treatment with systemic thrombolysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59420

[收稿日期] 2016-04-17