

· 论著 ·

# 短暂性脑缺血发作患者血清溶血磷脂酸与 ABCD2 评分的相关性研究

郑福浩 于潇华 迟相林 李振光 王道珍

**【摘要】** 目的 检测短暂性脑缺血发作(TIA)患者血清溶血磷脂酸(LPA)水平,研究LPA水平和ABCD2评分的相关性。方法 回顾性分析了2007年5月至2010年5月在潍坊医学院附属文登中心医院住院的TIA患者106例,根据ABCD2评分进行分级,比较各个级别LPA水平,同时对两者进行相关性分析。结果 血LPA平均水平随ABCD2评分增高而呈现上升趋势,中危组和低危组均低于高危组,低危组低于中危组,差异有统计学意义( $P < 0.05, 0.01$ )。LPA水平与ABCD2评分存在线性相关。结论 TIA患者ABCD2评分越高,LPA水平也越高,两者呈正相关。

**【关键词】** 脑缺血发作,短暂性; 溶血磷脂素类; ABCD2评分

**Relationship between lysophosphatidic acid and ABCD2 score in TIA patients** ZHENG Fu-hao, YU Xiao-hua, CHI Xiang-lin, LI Zhen-guang, WANG Dao-zhen. Department of Neurology, The Affiliated Wendeng Central Hospital of Weifang Medical College, Weihai 264400, China

Corresponding author: CHI Xiang-lin, Email: chixl0631@gmail.com

**【Abstract】 Objective** To research the relationship between lysophosphatidic acid(LPA) concentration and ABCD2 score by detecting LPA concentration in serum of patients of transient ischemia attack (TIA). **Methods** Analysing 106 TIA patients from May 2007 to May 2010 in our hospital and compare average LPA concentration between different risk levels by ABCD 2 score. Meanwhile, the correlation analysis between them was made. **Results** As the ABCD2 score increases, there was the trend that the level of LPA becomes greater. The level of LPA is greater in high risk group than in low risk group and mid risk group, and greater in mid risk group than in low risk group (respectively  $P < 0.05$  or  $0.01$ ), There was linear correlation between LPA and ABCD2 score. **Conclusions** As the ABCD2 score increases, the level of LPA become greater. There was positive correlation between LPA and ABCD 2 score.

**【Key words】** Ischemic attack, transient; Lysophospholipids; ABCD2 score

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是缺血性脑血管病的一个常见类型,约1/3的患者进展为脑梗死,早期对TIA患者进行转归评价一直是医学界研究的热点。很多研究显示ABCD2评分对TIA临床转归有较好的预测价值,ABCD2评分越高,TIA患者进展成脑梗死的概率越高。溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)是近年来被广泛关注的与动脉粥样硬化和缺血性心脑血管病的启动密切相关的分子家族,可预示动脉粥样硬化及缺血性心脑血管病的发生。目前尚未有LPA应用于TIA临床转归的报道,本研究对TIA患者进行ABCD2评分及其与LPA水平的相关性研究,并对LPA在TIA患者的临床转归中的作用进行初步分析。

## 对象与方法

1. 研究对象:收集2007年5月至2010年5月第一次于潍坊医学院附属文登中心医院住院的TIA患者106例,其中男65例,女41例,年龄40~82岁,平均(60.26±11.58)岁。
2. 标准诊断:符合2009年美国心脏协会(AHA)/美国脑卒中协会(ASA)提出的对TIA的最新定义:由于脑、脊髓或视网膜局灶性缺血引起的、未伴发急性梗死的短暂性神经功能障碍<sup>[1]</sup>。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.03.024

基金项目:国家“973”基金资助项目(G2000056905)

作者单位:264400 山东威海,潍坊医学院附属文登中心医院神经内科

通讯作者:迟相林,Email:chixl0631@gmail.com

3. 排除标准:(1)DWI显示新发梗死病灶与症状对应;(2)颅脑CT或MRI证实为颅内出血、感染、占位等;(3)确诊为其他疾病而非TIA;(4)伴随恶性肿瘤、感染及严重心肝肾疾病、自身免疫性疾病等;(5)女性月经来潮。

4. 评分标准及分级方法:ABCD2评分:(1)年龄>60岁(1分);(2)TIA发作后的首次收缩压 $\geq 140$  mm Hg或者舒张压 $\geq 90$  mm Hg(1分);(3)单侧肌无力(2分),言语损伤而不伴有肌无力(1分);(4)TIA症状持续时间 $\geq 60$  min(2分),10~59 min(1分);(5)糖尿病(1分)。总分7分,危险程度分级:6~7分为高度危险,4~5分为中度危险,0~3分为低度危险。本试验以此为依据将入选患者分为高危组(6~7分)、中危组(4~5分)、低危组(0~3分)。

5. 前循环TIA的症状包括:(1)突然偏身运动障碍;(2)突然偏身感觉障碍;(3)单眼一过性黑矇;(4)一过性言语障碍。后循环TIA症状包括:眩晕发作、平衡障碍、复视、吞咽困难、构音困难,交叉性运动、感觉障碍<sup>[2]</sup>。

6. LPA含量的测定:于患者入院第2天抽取空腹血2 ml,采血前避免高脂饮食及饮酒,不包括发热、免疫接种、外伤、妊娠或月经期的患者。置于特殊抗凝管(北京泰福仕科技开发公司提供)中,于30 min内离心(8000 g离心10 min)分离贫血小板血浆,取上层的贫血小板血浆1 ml测定LPA。LPA测定套装试剂盒购自北京泰福仕科技开发公司,严格按照试剂盒说明操作。主要步骤为:磷脂的抽提采用正丁醇法,LPA纯化采用过滤层析技术,最终的LPA含量测定采用改良的无机磷定量方法。浓缩、分离后,于90℃水浴显色5 min,取出置室温冷却35 min后测定,结果以 $\mu\text{mol/L}$ 表示。

7. 统计学处理:应用SPSS 13.0统计软件,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间均数比较采用t检验,多组均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间两两比较用SNK-q检验。计数资料采用 $\chi^2$ 检验。相关性分析采用Spearman秩相关分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。方差齐性检验采用Levene检验, $P > 0.10$ 认为方差齐性。

## 结 果

1. 三组间一般资料的比较:应用ABCD2评分系统进行危险分层,入选患者高危组20例,中危组48例,低危组38例。三组间一般资料的比较见表1。性别、高血压、高脂血症病史组间比较差异无统计学意义。年龄比较结果显示:低危组平均年龄低于中、高危组,中危组平均年龄低于高危组,差异有统计学意义;糖尿病史比较结果显示:高危组糖尿病患者比例高于低、中危组,中危组比例高于低危组患者,差异有统计学意义;吸烟组比较显示高危组高于低、中危组患者,差异有统计学意义,而低、中危组患者之间差异无统计学意义。

表1 低、中、高危组间基线资料比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	男性(例)	高血压病(例)	糖尿病(例)	高脂血症(例)	吸烟(例)
低危组	38	59.26 $\pm$ 10.33	22	29	2	30	15
中危组	48	67.56 $\pm$ 12.24	28	41	8	39	23
高危组	20	76.72 $\pm$ 9.94	15	19	16	18	15
三组比较		$F = 4.184$ $P = 0.033$	$\chi^2 = 1.947$ $P = 0.378$	$\chi^2 = 3.535$ $P = 0.171$	$\chi^2 = 42.466$ $P = 6.01E-10$	$\chi^2 = 1.129$ $P = 0.569$	$\chi^2 = 6.768$ $P = 0.034$
低、中危组间比较		$q = 3.146$ $P = 0.047$	$\chi^2 = 0.002$ $P = 0.967$	$\chi^2 = 1.160$ $P = 0.282$	$\chi^2 = 5.120$ $P = 0.024$	$\chi^2 = 0.071$ $P = 0.790$	$\chi^2 = 0.613$ $P = 0.434$
低、高危组间比较		$q = 4.167$ $P = 0.016$	$\chi^2 = 1.660$ $P = 0.198$	$\chi^2 = 2.030$ $P = 0.154$	$\chi^2 = 34.196$ $P = 4.98E-09$	$\chi^2 = 0.481$ $P = 0.488$	$\chi^2 = 6.623$ $P = 0.010$
中、高危组间比较		$q = 3.480$ $P = 0.042$	$\chi^2 = 1.687$ $P = 0.194$	$\chi^2 = 0.496$ $P = 0.481$	$\chi^2 = 12.343$ $P = 0.000$	$\chi^2 = 0.282$ $P = 0.595$	$\chi^2 = 4.200$ $P = 0.040$

2. ABCD2 评分与血 LPA 水平比较(表 2):血 LPA 平均水平随 ABCD2 评分增高而呈现上升趋势,中危组和低危组均低于高危组,低危组低于中危组,差异有统计学意义( $P < 0.05, 0.01$ )。同时两者存在正相关,相关系数  $r$  为 0.469,  $r^2 = 0.220, P < 0.001$ 。

表 2 各危险分层患者血清 LPA 水平比较( $\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LPA
低危组	38	2.67 ± 0.37
中危组	48	3.18 ± 0.42 <sup>a</sup>
高危组	20	3.87 ± 0.60 <sup>bc</sup>

注:与低危组比较,<sup>a</sup> $F = 4.322, ^a q = 3.163, ^a P < 0.05, ^b q = 4.480, ^b P < 0.01$ ;与中危组比较,<sup>c</sup> $q = 3.236, ^c P < 0.05$

3. 后循环患者的 ABCD2 评分与前循环组患者比较(表 3):两者差异有统计学意义,但两组 LPA 水平比较差异无统计学意义。

表 3 前、后循环 TIA 患者 ABCD2 评分以及血 LPA 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	ABCD2 评分	LPA ( $\mu\text{mol/L}$ )
前循环	77	5.22 ± 1.51	3.19 ± 0.68
后循环	29	3.36 ± 1.62 <sup>a</sup>	3.03 ± 0.77 <sup>b</sup>

注:与前循环比较,<sup>a</sup> $t = 2.081, ^a P < 0.05, ^b t = 0.264, ^b P > 0.05$

## 讨 论

Coull 等<sup>[3]</sup>发现 TIA 后 7 d 内脑卒中发生率为 8%、30 d 为 11.5%、90 d 为 17.3%,因此,如何尽早并且准确地对 TIA 患者的临床转归做出预测非常必要。2005 年英国 Rothwell 等<sup>[4]</sup>提出了 ABCD 评分法,该评分包括年龄(age)、血压(blood pressure)、临床特征(clinical features)、症状持续时间(duration of symptoms in rain)4 项。Johnston 等<sup>[5]</sup>对 ABCD 评分的血压评分标准进行了改良,并在其中加入糖尿病一项,衍生出 ABCD2 评分,总分为 7 分。Tsivgoulis 等<sup>[6]</sup>在验证 ABCD2 评分时发现 ABCD2 优于 ABCD 评分,并报道低危、中危和高危患者在 TIA 后 7 d 内发生脑梗死的比例分别为 1.2%、12.4% 和 24.1%。国内毕齐等<sup>[7]</sup>发现 ABCD2 评分  $\geq 4$  分者具有更多的危险因素,且 TIA 后 7 d 内发生脑梗死事件的风险更高。众多研究奠定了 ABCD2 评分在预测 TIA 进展为脑梗死中的地位。

虽然 ABCD2 评分是目前最为成熟和应用最为广泛的模型,但由于该评分仅包括临床资料,没有纳入房颤、颈动脉病变等其他卒中危险因素,从而削弱了该评分的有效性。Haserück 等<sup>[8]</sup>研究发现其评估 TIA 预后的敏感度为 80%,特异度为 47%,因此如果能联合其他脑血管病危险因素则其预测价值可能会更高。

LPA 是近年来被广泛关注的与动脉粥样硬化和缺血性心脑血管病的启动密切相关的分子家族。LPA 产生后对血管壁细胞及血小板具有广泛的生物学效应,通过不同的信号通路,从多方面促进动脉粥样硬化<sup>[9-10]</sup>,被认为是动脉粥样硬化斑块内最主要的活化血小板的磷脂分子。国内自从孙玉衡等<sup>[11]</sup>发现 TIA 和脑血栓形成以及疑似 TIA 患者血浆 LPA 水平显著高于健康人群以来,大量研究证实<sup>[12-14]</sup>,缺血性脑卒中患者的血浆 LPA 水平显著升高。2002 年卒中预警全国协作组将 LPA 及其极性相似磷脂(acidic phospholipid, AP)用于缺血性心脑血管病的预警。LPA 水平的增高提示体内血小板活化,血栓形成过程启动或已形成血栓,并有发展成缺血性卒中的危险<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示:LPA 水平随 ABCD2 评分增高而增高,以高危组患者最高。三组之间两两比较,LPA 水平差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或 0.01),提示 LPA 与 TIA 患者 ABCD2 评分危险分层之间有一定的相关性,也显示 LPA 水平在预测 TIA 患者临床转归中可能有重要作用。

由于 ABCD2 评分包含年龄、血压、糖尿病等各种卒中危险因素,故不同危险组之间 LPA 水平的差异提示影响 LPA 水平的因素很多。我们的研究探讨了 ABCD2 评分与 LPA 水平的关联性,根据相关系数  $r =$

0.469,  $P < 0.001$ , 提示两者存在正相关, 然而根据  $r^2 = 0.220$ , 说明 TIA 患者血浆 LPA 水平的变化中只有 22.0% 的信息可以用 ABCD2 评分解释, 尚有其他因素影响 LPA 水平, 因此对于上述各种危险因素及其他危险因素与 LPA 水平的相关性尚有待于进一步的研究与分析。

需注意的是, 前循环 TIA 与后循环 TIA 患者在临床特征上存在差异。本研究发现后循环 TIA 患者 ABCD2 评分偏低, 与前循环 TIA 患者相比差异有统计学意义。而研究中前循环 TIA 患者明显多于后循环 TIA 患者, 如果后循环 TIA 患者的入院比例相对提高, 可能会影响试验的结果。因此对于后循环缺血性的 TIA 患者要结合临床特点综合分析, 不能因为 ABCD2 评分低而忽视其临床转归的严重性。

总之, TIA 患者血浆 LPA 水平与 ABCD2 评分的危险分层呈正相关, 在 ABCD2 评分危险分层的基础上结合血清 LPA 水平, 对 TIA 临床转归的评估可能具有更高的灵敏度, 从而更好地指导临床治疗。这也是我们下一步研究的重点。

### 参 考 文 献

- [1] Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 2009, 40(6):2276-2293.
- [2] Savitz SI, Caplan LR. Vertebrobasilar Disease. *N Engl J Med*, 2005, 352(25):2618-2626.
- [3] Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, et al. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ*, 2004, 328(7435):326.
- [4] Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet*, 2005, 366(9479):29-36.
- [5] Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*, 2007, 369(9558):283-292.
- [6] Tsiygoulis G, Vassilopoulou S, Spengos K. Potential applicability of ABCD score in triaging TIA patients. *Lancet*, 2007, 369(9567):1082.
- [7] 毕齐, 王力锋, 宋哲. 应用 ABCD2 评分系统评估短暂性脑缺血发作的预后. *中华内科杂志*, 2009, 48(3):213-215.
- [8] Haserück N, Erl W, Pandey D, et al. The plaque lipid lysophosphatidic acid stimulates platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation in whole blood: involvement of P2Y1 and P2Y12 receptors. *Blood*, 2004, 103(7):2585-2592.
- [9] 李振光, 鞠卫萍. 溶血磷脂酸及脂蛋白相关性磷脂酶 A2 与缺血性心脑血管病. *中国卒中杂志*, 2008, 3(11):834.
- [10] 李振光, 伍期专, 唐朝枢, 等. 动脉粥样硬化患者颈动脉内膜中层厚度与血浆溶血磷脂酸含量的变化. *中华医学杂志*, 2004, 84(13):1071-1072.
- [11] 孙玉衡, 伍期专, 姚存姗, 等. 缺血性脑卒中患者血浆溶血磷脂酸水平的初步研究. *中华医学杂志*, 2002, 82(4):229.
- [12] 田西菊, 张东素, 唐朝枢, 等. 急性脑梗死患者血浆溶血磷脂酸水平动态观察. *中华神经科杂志*, 2004, 37(5):445-446.
- [13] Li ZG, Yu ZC, Wang DZ, et al. Influence of acetylsalicylate on plasma lysophosphatidic acid level in patients with ischemic cerebral vascular diseases. *Neurol Res*, 2008, 30(4):366-369.
- [14] Lou XL, Zhan XP, Li XP. Relationship between plasma lysophosphatidic acid levels and prognosis of ischemic stroke. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2008, 20(11):689-690.
- [15] Ay H, Arsava EM, Johnston SC, et al. Clinical-and imaging-based prediction of stroke risk after transient ischemic attack: the CIP model. *Stroke*, 2009, 40(1):181-186.

(收稿日期:2010-10-19)

(本文编辑:戚红丹)

郑福浩, 于潇华, 迟相林, 等. 短暂性脑缺血发作患者血清溶血磷脂酸与 ABCD2 评分的相关性研究[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2011, 5(3):755-758.