

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2014.11.017

· 临床研究 ·

## 急性缺血性脑卒中患者血清脂蛋白(a)水平及临床意义

贾淑芬<sup>1</sup>, 李洪利<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的 研究急性缺血性脑卒中患者血清脂蛋白(a)水平及其与短期预后的关系。方法 检测 210 例急性缺血性脑卒中患者以及 100 名性别和年龄匹配的健康人血清脂蛋白(a)水平。患者入院后行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评定。出院时行改良 Rankin 量表(mRS)评定。结果 患者组血清脂蛋白(a)水平显著高于健康人( $P<0.001$ )。调整其他危险因素后, 血清脂蛋白(a)水平是 mRS 的独立预测因素( $P<0.001$ )。接受者操作特征曲线下面积分析, 脂蛋白(a)和 NIHSS 联合模型的预测准确度高于 NIHSS 评分。结论 急性缺血性脑卒中患者血清脂蛋白(a)水平升高。血清脂蛋白(a)水平是急性缺血性脑卒中短期预后的独立预测因素。

**[关键词]** 脑卒中; 急性; 缺血; 脂蛋白(a); 短期; 预后

**Significance of Serum Lipoprotein(a) in Patients with Acute Ischemic Stroke** JIA Shu-fen, LI Hong-li. Clinical Laboratory, Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China

**Abstract: Objective** To investigate the serum lipoprotein (Lp) (a) level in patients with acute ischemic stroke and the prediction for short-term functional outcome. **Methods** The levels of serum Lp(a) were measured in 210 patients with acute ischemic stroke (within 24 h after onset) and 100 healthy people matched the gender and age. The patients were assessed with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) as admission, and modified Rankin Scale (mRS) as discharge. **Results** The median of Lp(a) was 325 mg/L (IQR: 180~545) in patients, significantly more than 148 mg/L (IQR: 69~265) in the normal controls ( $P<0.001$ ). Level of serum Lp(a) was an independent variable for functional outcome (OR=1.004, 95%CI: 1.001~1.007,  $P<0.001$ ) and death (OR=1.006, 95%CI: 1.001~1.008,  $P<0.001$ ) in patients. In the receiver operating characteristic curve, the area under curve was more in the combined model [Lp(a) and NIHSS] than the NIHSS alone. **Conclusion** Serum Lp(a) increased in the in patients with acute ischemic stroke, and may predict the short-term outcome independently.

**Key words:** stroke; acute; ischemia; lipoprotein(a); short-term; outcome

**[中图分类号]** R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2014)11-1063-05

**[本文著录格式]** 贾淑芬, 李洪利. 急性缺血性脑卒中患者血清脂蛋白(a)水平及临床意义[J]. 中国康复理论与实践, 2014, 20 (11): 1063-1067.

脑卒中是死亡和长期致残的重要原因。疾病危险因素早期检测和控制可以降低脑卒中的风险。迅速可靠的生物标志物预测疾病的发展、预后和死亡, 有助于医疗资源优化配置<sup>[1]</sup>。

炎症过程参与脑卒中的发生和发展过程。脂蛋白(lipoprotein, Lp)(a)是一种特殊的血浆脂蛋白, 1963 年由 Berg 在研究低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)的遗传变异时发现。脂蛋白(a)核心部分由甘油三酯、磷脂、胆固醇、胆固醇脂等脂质和载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)B100 组成, 结构类似 LDL, 但还含有独特的 Apo(a), 后者在其他任何脂蛋白中都不存在。人类脂蛋白(a)代谢的突出特征是, 个体间脂蛋白(a)水平可相差 100 倍, 并具有多基因遗传特性。血清脂蛋白(a)水平升高可以增加心脑血管疾病的发生风险<sup>[2]</sup>, 高血清脂蛋白(a)水平被认为是心脑血管病、动

脉粥样硬化闭塞症和深静脉血栓的独立危险因素<sup>[3]</sup>, 但结论没有统一<sup>[4]</sup>。血清脂蛋白(a)水平增高还见于糖尿病、大动脉瘤及某些癌症等, 减低则见于肝脏疾病、酗酒、摄入新霉素等药物后。

Chakraborty 等发现, 血清脂蛋白(a)水平与脑卒中严重程度和长期预后相关, 而且入组时血清脂蛋白(a)>77 mg/dl 可以增加患者的死亡率<sup>[5]</sup>。但另外两项研究没有发现类似相关性<sup>[6-7]</sup>。中国沈阳的一项研究表明, 入院血清脂蛋白(a)水平可以作为脑卒中患者短期预后和死亡的独立危险因素<sup>[8]</sup>。本研究探讨急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者血清脂蛋白(a)水平与短期预后之间的关系。

### 1 对象和方法

#### 1.1 研究对象

2011 年 10 月 8 日~2012 年 12 月 31 日, 北京博爱医

作者单位: 1. 中国康复研究中心北京博爱医院检验科, 北京市 100068; 2. 清华大学医院, 北京市 100083。作者简介: 贾淑芬(1968-), 女, 汉族, 北京市人, 主管技师, 主要研究方向: 实验室管理和疾病个体化诊断。

院和清华大学医院收治的 210 例 AIS 患者, 符合全国第四届脑血管疾病学术会议制定的诊断标准<sup>[9]</sup>, 经 CT 或 MRI 确诊。入选标准: ①发病在 72 h 以内; ②肌力 IV 级以下; ③首次发病, 或既往有脑卒中史但无遗留神经功能缺损; ④无意识障碍及抽搐史; ⑤入组前未经抗凝、溶栓等治疗; ⑥知情同意。排除标准: ①缺血性心脏病病史、严重心脏并发症、严重心律失常; ②肝肾功能不全; ③慢性肺部疾病; ④继发性高血压; ⑤并发急性慢性炎症、自身免疫性疾病或恶性肿瘤等。

入选患者中, 男性 132 例, 女性 78 例; 中位年龄 68 岁(IQR: 59~81)。所有患者均为首次发病, 入院时间为发病 24 h 内。

对照组 100 名, 为门诊健康体检者, 其中男性 63 名, 女性 37 名; 中位年龄 68 岁(IQR: 58~81)。两组性别、年龄无显著性差异( $P>0.05$ )。两组基本临床资料见表 1。

本研究经过医院伦理委员会审查批准, 所有入组对象在了解研究性质的情况下签署知情同意书。

表 1 两组临床资料比较

项目	AIS 组 (n=210)	对照组 (n=100)	$\chi^2/U$	$P$
女性(n)	78	37	0.835	NS
年龄(岁)	68(59~81)	68(58~81)	1.123	NS
饮酒(n)	29	—	—	—
抽烟(n)	35	—	—	—
危险因素				
高血压(n)	134	—	—	—
房颤(n)	45	—	—	—
高脂血症(n)	69	—	—	—
糖尿病(n)	72	—	—	—
心脏病(n)	31	—	—	—
卒中家族史(n)	38	6	4.571	0.012
NIHSS 评分	9	—	—	—
发病到入组时间(h)	5.4(2.4~10.2)	—	—	—
TOAST 分类				
大血管(n)	40	—	—	—
小血管(n)	44	—	—	—
心源性(n)	78	—	—	—
其他原因(n)	28	—	—	—
不明(n)	20	—	—	—
卒中综合征				
全前循环(n)	25	—	—	—
部分前循环(n)	92	—	—	—
腔隙(n)	41	—	—	—
后循环(n)	52	—	—	—
白细胞( $\times 10^9/L$ )	7.5(5.5~8.7)	6.7(5.2~8.1)	4.152	0.021
血糖(mmol/L)	6.3(4.8~8.1)	5.2(4.5~5.8)	7.321	0.006
超敏 C-反应蛋白(mg/dL)	0.42(0.22~0.63)	0.21(0.15~0.38)	9.883	<0.001
同型半胱氨酸( $\mu\text{mol/L}$ )	16.8(11.8~19.3)	13.5(10.2~15.8)	8.760	<0.001
D-dimer( $\mu\text{g/L}$ )	277(184~343)	205(145~280)	10.151	<0.001
甘油三酯(mg/L)	1.4(1.1~1.8)	1.1(0.9~1.5)	3.976	0.042
胆固醇(mg/L)	4.1(3.3~5.0)	3.6(2.9~4.6)	4.063	0.031
脂蛋白(a)(mg/L)	325(180~545)	148(69~265)	11.332	<0.001

## 1.2 方法

患者入院时记录性别、年龄、危险因素(高血压、糖尿病、高血脂、家族史、抽烟史、饮酒史等)。

AIS 组和对照组均于入组第 2 天清晨 7:00 空腹留取静脉血,离心后 $-80^{\circ}\text{C}$ 保存待检。血清脂蛋白(a)的检测采用 BS800M 全自动生化分析仪(迈瑞,深圳)。本实验室检测的检出限 40 mg/L,检测线性范围 40~1000 mg/L,实验过程中批内变异系数和批间变异系数分别为 2.0%~3.2%、2.4%~4.0%。正常人群中血清脂蛋白(a)为中位值 148 mg/L。本实验室血清脂蛋白(a)的正常参考值为 300 mg/L。

入组时采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分<sup>[10]</sup>进行评定;脑卒中分类采用 TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment)标准<sup>[11]</sup>。研究终点包括:①出院;②住院期间死亡。出院时功能性结局判断采用改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)<sup>[12]</sup>。其中 0~2 分为预后良好,3~6 分为预后不良。

患者脑梗死面积计算利用 MRI 技术,采用半定量方法:①小面积梗死,体积 $<10\text{ ml}$ ;②中面积梗死,体积 $10\sim100\text{ ml}$ ;③大面积梗死,体积 $\geq 100\text{ ml}$ 。

所有测量均有专门工作人员在不知道患者血清脂蛋白(a)水平的情况下完成。

## 1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 进行统计分析。计量资料采用中位数(四分位区间)表达。组间百分率比较采用 $\chi^2$ 检验,连续变量采用 Mann-Whitney 检验。不同变量之间的关联分析采用 Spearman 秩相关分析。血清标志物和功能预后之间的关系采用 Logistic 回归分析,同时分析脂蛋白(a) $\geq 300\text{ mg/L}$ 对预后的影响。回归分析校正因素包括性别、年龄、危险因素、脑卒中严重程度和脑卒中分类。采用接受者操作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curves, ROC 曲线)判断脂蛋白(a)预测预后的准确性。显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 脂蛋白(a)水平

患者入院时,中位 NIHSS 评分 9 分(IQR: 5~14)。中位住院时间为 48 d (IQR: 25~76)。出院时,66 例 mRS 评分 3~6 分,其中 20 例死亡,死亡率 9.52%;144 例 mRS 评分 0~2 分。AIS 患者脂蛋白(a)水平显著高于对照组( $P<0.001$ )。见表 1。

入院血清脂蛋白(a)与入院时 NIHSS 评分正相关( $r=0.414$ ,  $P<0.001$ ),与出院时 mRS 评分正相关( $r=0.513$ ,  $P<0.001$ )。此外,血清脂蛋白(a)与超敏 C-反应蛋白(Hs-CRP)和 LDL 也轻度正相关( $r=0.218$ ,  $r=0.209$ , 均  $P<0.001$ )。血清脂蛋白(a)与年龄和性别无相关性( $P>0.05$ ),与其他生化指标,如血糖、白细胞、同型半胱氨酸(HCY)、胆固醇、甘油三酯和高密度脂蛋白等均无相关性( $P>0.05$ )。在经 MRI 测量的患者中( $n=151$ ),血清脂蛋白(a)在小、中、大梗死面积患者中分别为 255 mg/L (IQR: 114~399)、365 mg/L (IQR: 178~568)、427 mg/L (IQR: 305~703)( $P<0.001$ )。

### 2.2 脂蛋白(a)水平与不良预后

在 66 例不良预后患者中,入院血清脂蛋白(a) 568 mg/L (IQR: 355~862),明显高于预后良好者 221 mg/L (IQR: 137~339) ( $P<0.001$ )。

多因素回归分析表明,校正其他危险因素后,血清脂蛋白(a)水平是脑卒中患者预后不良的独立危险因素(OR=1.004, 95%CI: 1.001~1.007,  $P<0.001$ )。脂蛋白(a) $\geq 300\text{ mg/L}$ 是脑卒中患者预后不良的危险因素(未经校正 OR=5.45, 95%CI: 3.02~8.43,  $P<0.001$ ;校正 OR=3.48, 95%CI: 1.42~5.76,  $P<0.001$ )。见表 2。

脂蛋白(a)预测不良预后 ROC 曲线下面积 0.82 (95%CI: 0.75~0.87) 优于年龄、Hs-CRP 和 HCY 等因素,与 NIHSS 评分相当。见表 3。联合模型[脂蛋白(a)+NIHSS 评分]可以改善 NIHSS 评分的预测能力(曲线下面积 0.86, 95%CI: 0.79~0.93,  $P<0.001$ )。

### 2.3 脂蛋白(a)水平与死亡

20 例死亡患者入院血清脂蛋白(a)为 668 mg/L (IQR: 429~997),明显高于生存患者的 204 mg/L (IQR: 118~309) ( $P<0.001$ )。

多因素回归分析表明,血清脂蛋白(a)是死亡的独立危险因素(OR=1.006, 95%CI: 1.001~1.008,  $P<0.001$ )。脂蛋白(a) $\geq 300\text{ mg/L}$ 可以明显增加患者的死亡风险(校正的 OR=3.79, 95%CI: 1.76~7.13,  $P<0.001$ )。见表 2。

脂蛋白(a)同样预测死亡 ROC 曲线下面积 0.81 (95%CI: 0.72~0.88), 优于年龄、Hs-CRP 和 HCY 等,与 NIHSS 评分相当。见表 3。联合模型[脂蛋白(a)+NIHSS 评分]可以改善 NIHSS 评分的预测能力(曲线下面积 0.85, 95%CI: 0.77~0.91,  $P<0.001$ )。

表 2 多因素回归分析预测功能预后和死亡

变量	不良结局			死亡		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
脂蛋白(a)	1.004	1.001~1.007	<0.001	1.006	1.001~1.008	<0.001
脂蛋白(a)(≥300 mg/L)	3.48	1.42~5.76	<0.001	3.79	1.76~7.13	<0.001
年龄	1.54	0.83~2.89	0.014	1.34	1.08~1.99	0.022
NIHSS 评分	1.42	1.05~1.85	<0.001	1.32	1.10~1.75	<0.001
Hs-CRP	1.16	1.11~1.23	0.021	1.12	0.98~1.56	0.016
HCY	1.19	1.02~1.54	0.007	1.12	0.98~1.56	0.016

表 3 各变量预测功能预后和死亡 ROC 曲线下面积比较

变量	不良结局			死亡		
	AUC	95% CI	P	AUC	95% CI	P
脂蛋白(a)	0.82	0.75~0.87	<0.0001	0.81	0.72~0.88	<0.0001
NIHSS	0.81	0.74~0.86	<0.0001	0.82	0.74~0.89	<0.0001
Hs-CRP	0.63	0.55~0.72	0.016	0.65	0.57~0.77	0.008
HCY	0.69	0.61~0.77	0.002	0.68	0.62~0.78	0.005
综合评分 <sup>a</sup>	0.86	0.79~0.93	<0.0001	0.85	0.77~0.91	<0.0001

注：AUC：曲线下面积；a：包括 NIHSS 和脂蛋白(a)

3 讨论

本研究显示，血清脂蛋白(a)水平与病灶大小、神经功能缺损(NIHSS 评分)有关，能反映疾病的严重程度；是 AIS 患者短期功能性结局和死亡的独立预后指标，可以增加 NIHSS 评分的预测能力。

本研究显示，AIS 患者脂蛋白(a)水平显著高于正常人群。Boden-Albala 等的研究支持我们的结论<sup>[13]</sup>，而 Unal 等并没有发现类似的结论<sup>[7]</sup>。血清脂蛋白(a)水平在个体中变化很大，而且与基因因素明显相关<sup>[14]</sup>。此外，研究方法和研究样本的差异也可能造成研究结果的差异。

研究表明，血清炎症标志物与卒中后短期和长期预后相关<sup>[15-16]</sup>。Whiteley 等发现，卒中后升高的炎症标志物可以预测不良预后<sup>[17]</sup>。本研究显示，血清脂蛋白(a)水平≥300 mg/L 的患者，预后不良的概率是其他患者的 3.48 倍，死亡概率是 3.79 倍。Elkind 等发现，卒中后测量血清脂蛋白磷脂酶 A2 含量可以有效预测预后<sup>[18]</sup>；但 Woo 等的研究没有发现类似结论<sup>[19]</sup>。不同研究结果的差异还有待进一步大样本多中心研究验证。

因为脑卒中严重程度与脑卒中预后相关，脂蛋白(a)与脑卒中严重程度有关，所以脂蛋白(a)与不良预后相关并不奇怪。但校正严重程度等危险因素后，脂蛋白(a)水平仍与预后密切相关，这说明较高的脂蛋白(a)水平可能存在引起不良预后的其他机制。首先，脂蛋白(a)参与动脉粥样硬化过程，在动脉粥样硬化斑块形

成过程中起重要作用<sup>[20]</sup>。其次，脂蛋白(a)和纤维蛋白溶酶原结构同源性，脂蛋白(a)可能与血栓形成以及纤维蛋白溶解性有关<sup>[21]</sup>。脂蛋白(a)浓度大于 300 mg/L 是静脉血栓形成独立的危险因素<sup>[22]</sup>。最后，脂蛋白(a)浓度和血管内皮功能障碍明显相关<sup>[23]</sup>。脂蛋白(a)和促炎因子之间的关系也可被视为可能的原因<sup>[24]</sup>。

本研究还有很多不足，数据的解释必须谨慎进行。首先，考虑患者样本量仍然很低。此外，本研究没有考虑患者脂蛋白(a)何时升高以及持续时间。其次，研究方案并没有包括长期临床结果的影响，只是研究到患者出院。长期预后，例如 3 个月或者 1 年，还有待进一步的分析研究。最后，本研究主要检测卒中后的脂蛋白(a)，发病前患者脂蛋白(a)水平未知。

尽管有以上局限性，通过本研究我们发现，在中国 AIS 患者中，血清脂蛋白(a)含量是短期功能结局和死亡的独立预后标志物。脂蛋白(a)+NIHSS 的组合模型可提供额外的预后判断信息。

[参考文献]

[1] Tu WJ, Dong X, Zhao SJ, et al. Prognostic value of plasma neuroendocrine biomarkers in patients with acute ischaemic stroke [J]. J Neuroendocrinol, 2013, 25(9): 771-778.

[2] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status [J]. Eur Heart J, 2010, 31(23): 2844-2853.

[3] Dhamija RK, Gaba P, Arora S, et al. Homocysteine and lipoprotein(a) correlation in ischemic stroke patients [J]. J Neurol Sci,



- 2009, 281(1-2): 64-68.
- [4] Boden-Albala B, Kargman DE, Lin IF, et al. Increased stroke risk and lipoprotein(a) in a multiethnic community: the Northern Manhattan Stroke Study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30(3): 237-243.
- [5] Chakraborty B, Vishnoi G, Goswami B, et al. Lipoprotein(a), ferritin, and albumin in acute phase reaction predicts severity and mortality of acute ischemic stroke in north indian patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7): e159-e167.
- [6] Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, et al. Lipids and stroke paradox resolved [J]. *Arch Neurol*, 1996, 53(4): 303-308.
- [7] Unal E, Mungan S, Bilen S, et al. The effects of lipoprotein(a) and homocysteine on prognosis and risk factors in acute ischemic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2013, 123(8): 532-536.
- [8] Zhang W, Zhang XA. Prognostic value of serum lipoprotein(a) levels in patients with acute ischemic stroke [J]. *Neuroreport*, 2014, 25(4): 262-266.
- [9] 俞世勋,高敬龙,郭民霞. 实用脑血管疾病学[M]. 西安:陕西科学技术出版社, 1996: 325.
- [10] Brott T, Marler JR, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography [J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 871-875.
- [11] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.
- [12] Bonita RBR. Modification of Rankin Scale: recovery of motor function after stroke [J]. *Stroke*, 1988, 19(12): 1497-1500.
- [13] Boden-Albala B, Kargman DE, Lin IF, et al. Increased stroke risk and lipoprotein(a) in a multiethnic community: the Northern Manhattan Stroke Study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30(3): 237-243.
- [14] Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, et al. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations [J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(1): 52-60.
- [15] Markaki I, Franzén I, Talani C, et al. Long-term survival of ischemic cerebrovascular disease in the acute inflammatory stroke study, a hospital-based cohort described by TOAST and ASCO [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(3): 213-219.
- [16] Tu WJ, Zhao SJ, Liu TG, et al. Combination of high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischemic stroke [J]. *Neurol Res*, 2013, 35(9): 912-921.
- [17] Whiteley W, Jackson C, Lewis SL, et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6 [J]. *PLoS Med*, 2009, 6(9): e1000145.
- [18] 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.
- [19] Woo J, Lam CWK. Acute and long-term changes in serum lipids after acute stroke [J]. *Stroke*, 1990, 21(10): 1407-1411.
- [20] Rath M, Niendorf A, Reblin T, et al. Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients [J]. *Arteriosclerosis*, 1989, 9(5): 579-592.
- [21] Kim BS, Jung HS, Bang OY, et al. Elevated serum lipoprotein (a) as a potential predictor for combined intracranial and extracranial artery stenosis in patients with ischemic stroke [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(2): 682-688.
- [22] von Depka M, Nowka-Göttel U, Eisert R, et al. Increased lipoprotein(a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism [J]. *Blood*, 2000, 96(10): 3364-3368.
- [23] Schlaich MP, John S, Langenfeld MR, et al. Does lipoprotein (a) impair endothelial function? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31(2): 359-365.
- [24] Dangas G, Mehran R, Harpel PC, et al. Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the severity of clinical presentation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(7): 2035-2042.
- (收稿日期:2014-04-24 修回日期:2014-07-21)