

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 24. 007

a-β2GP I、Hcy 水平检测及临床风险因子对缺血性脑卒中患者的意义*

刘 坦¹,赵星鹏¹,王会林²,胡志清¹

郑州大学附属洛阳中心医院:1. 检验科;2. 神经内科,河南洛阳 471009

摘 要:目的 探讨抗 β2 糖蛋白 I 抗体(a-β2GP I)、同型半胱氨酸(Hcy)水平检测及临床风险因子对缺血性脑卒中患者的意义。方法 将 2018 年 12 月至 2020 年 3 月于该院就诊并确诊为缺血性脑卒中的患者共 167 例纳入研究,作为患者组。另外,选取同期于该院行体检健康者 120 例作为对照组。检测上述人群血清 a-β2GP I、Hcy 水平及白细胞计数(WBC)、大血小板比率(LPR)、血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV),对 a-β2GP I 和 Hcy 水平进行组间比较。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 a-β2GP I、Hcy 在缺血性脑卒中诊断中的价值。分析 a-β2GP I、Hcy 水平、临床风险因子之间的相关性。将患者组 167 例患者分为初发组(107 例)和复发组(60 例),比较两组 a-β2GP I、Hcy 水平及高血压、冠心病、糖尿病、手术史、颈动脉斑块形成等临床风险因子的情况。结果 患者组 a-β2GP I 和 Hcy 水平均高于对照组($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,a-β2GP I 和 Hcy 检测在缺血性脑卒中的诊断中有一定的应用价值,两者联合检测时表现出更高的灵敏度,曲线下面积(AUC)最大。通过相关性分析发现,缺血性脑卒中患者 a-β2GP I 和 Hcy 水平与高血压、糖尿病以及冠心病呈正相关($r>0, P<0.05$),但 a-β2GP I 与 Hcy 水平无相关性($P>0.05$)。缺血性脑卒中患者 a-β2GP I、Hcy 水平与其他实验室指标间的相关性分析显示,仅 Hcy 与 PLT 之间呈负相关($r=-0.169, P<0.05$)。复发组患冠心病、糖尿病和颈动脉斑块形成发生率均高于初发组($P<0.05$)。结论 a-β2GP I、Hcy 水平联合检测并结合临床风险因子进行评估有助于对缺血性脑卒中患者病情进行判断。

关键词:抗 β2 糖蛋白 I 抗体; 同型半胱氨酸; 临床风险因子; 缺血性脑卒中

中图法分类号:R446.11 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2021)24-3528-05

The significance of a-β2GP I ,Hcy levels and clinical risk factors in patients with ischemic stroke*

LIU Tan¹,ZHAO Xingpeng¹,WANG Huilin²,HU Zhiqing¹

1. Department of Clinical Laboratory;2. Department of Neurology,Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University,Luoyang,Henan 471900,China

Abstract: Objective To investigate the significance of anti-beta 2 glycoprotein I antibody (a-β2GP I), homocysteine (Hcy) levels and clinical risk factors in patients with ischemic stroke. **Methods** A total of 167 patients diagnosed with ischemic stroke in the hospital from December 2018 to March 2020 were enrolled in the study as the patient group. In addition to that, 120 people who had healthy examinations in the hospital during the same period were enrolled as the control group. The serum levels of a-β2GP I, Hcy, WBC, large platelet rate(LPR), PLT, MPV of the above population were detected, then a-β2GP I and Hcy levels were compared between groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of a-β2GP I and Hcy in the diagnosis of ischemic stroke. Analyze the correlation between a-β2GP I, Hcy levels, and clinical risk factors. The 167 patients in the patient group were divided into the initial group (107 cases) and the relapse group (60 cases), and the levels of a-β2GP I and Hcy were compared between the two groups, as well as clinical risk factors such as hypertension, coronary heart disease, diabetes, surgical history and carotid plaque formation. **Results** The levels of a-β2GP I and Hcy in the patient group were higher than those in the control group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the detection of a-β2GP I and Hcy has certain

* 基金项目:河南省洛阳市科技计划项目(1910015A)。
作者简介:刘坦,女,副主任技师,主要从事自身免疫性疾病实验诊断的相关研究。
本文引用格式:刘坦,赵星鹏,王会林,等. a-β2GP I、Hcy 水平检测及临床风险因子对缺血性脑卒中患者的意义[J]. 检验医学与临床, 2021,18(24):3528-3532.

application value in the diagnosis of ischemic stroke. The combined detection of the two indicators showed higher sensitivity, and the area under the curve (AUC) was the largest. Through correlation analysis, it was found that the levels of a-β2GP I and Hcy in patients with ischemic stroke were positively related to hypertension, diabetes and coronary heart disease ($r>0, P<0.05$), but a-β2GP I and Hcy levels were not related ($P>0.05$). Correlation analysis between the levels of a-β2GP I, Hcy and other laboratory indicators in patients with ischemic stroke showed that only Hcy and PLT were negatively correlated ($r=-0.169, P<0.05$). The rates of coronary heart disease, diabetes and carotid plaque formation in the relapse group were lower than those in the initial group ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of a-β2GP I and Hcy levels and combined with the evaluation of clinical risk factors are helpful in assessing the condition of patients with ischemic stroke.

Key words: anti-beta 2 glycoprotein I antibody; homocysteine; risk factors; ischemic stroke

缺血性脑卒中是指因局部脑组织血液循环障碍导致脑组织缺血、缺氧坏死,进而出现的相应神经功能缺损,引起的一系列临床表现的一种疾病。缺血性脑卒中公认的临床风险因子有高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等^[1-3]。缺血性脑卒中相关的实验室检测指标很多,包括血脂、血糖、同型半胱氨酸(Hcy)等^[4-6]。抗β2糖蛋白I抗体(a-β2GP I)和抗心磷脂抗体、抗磷脂酰丝氨酸抗体都是抗磷脂抗体(APL)的重要组成部分^[7]。目前已报道 a-β2GP I 与抗磷脂综合征、习惯性流产、血栓形成等有很强的相关性,可能参与了这些疾病的发生、发展过程^[8-10]。也有报道显示, a-β2GP I 与缺血性卒中的发生、发展有着一定的关系^[11-13]。研究显示, a-β2GP I 在缺血性脑卒中患者中的水平明显高于健康人群^[14]。为了进一步探讨缺血性脑卒中发生的高危因素与 a-β2GP I 水平之间的关联,本课题组选取了 Hcy、a-β2GP I、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)等实验室指标进行检测,同时对临床风险因子(高血压、糖尿病、冠心病、颈动脉斑块形成等)的资料进行收集、整理,旨在探讨缺血性脑卒中患者 a-β2GP I 与其他实验室指标及临床风险因子之间的相关性,从而为 a-β2GP I、Hcy 水平检测与临床风险因子的联合评估应用于对缺血性脑卒中患者病情的判断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 12 月至 2020 年 3 月于郑州大学附属洛阳中心医院卒中中心就诊并确诊为缺血性脑卒中的患者共 167 例纳入研究,作为患者组。纳入标准:(1)经 CT 或 MRI 检查确诊为缺血性脑卒中;(2)24 h 内完善了相关血液检查。排除标准:(1)有出血性脑卒中或其他脑血管病变;(2)血液检查数据不完整。同时,选取在本院健康管理中心行健康者体检者 120 例作为对照组。对照组选取年龄大于 45 岁的人群,年龄分布与患者组比较差异无统计学意义

($P>0.05$),具有可比性。对照组人群均进行了头部 CT 检查,未发现各种类型的卒中。两组临床一般资料见表 1。

表 1 观察组和对照组临床资料		
项目	患者组 (<i>n</i> = 167)	对照组 (<i>n</i> = 120)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	66.28±10.77	56.27±8.86
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	89/78	68/52
高血压[<i>n</i> (%)]	99(59.28)	11(9.16)
冠心病[<i>n</i> (%)]	30(17.96)	3(2.50)
糖尿病[<i>n</i> (%)]	63(37.72)	4(3.33)
手术史[<i>n</i> (%)]	54(30.54)	2(1.67)
脑梗死史[<i>n</i> (%)]	61(36.52)	—
类风湿性关节炎[<i>n</i> (%)]	2(1.19)	—
颈动脉超声检查[<i>n</i> (%)]*		
双侧颈动脉内膜中层增厚	14(8.38)	—
双侧颈动脉内膜中层增厚伴动脉粥样硬化斑块形成	119(71.26)	—
颈动脉狭窄	2(1.20)	—
无异常	32(19.16)	—

注:—表示无数据。

1.2 方法

1.2.1 a-β2GP I 的检测 抽取缺血性脑卒中患者卒中发生后 24 h 内空腹静脉血 2 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离得到血清标本后置于-70 ℃冰箱保存待测。对照组用同样方法采集血液标本。a-β2GP I 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行定量检测,所用试剂盒购自欧蒙医学诊断有限公司,检测所用酶标仪为郑州安图生物科技有限公司 PHOMO 型酶标仪,离心机购自长沙湘智仪器有限公司。操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 Hcy、WBC、大血小板比率(LPR)、PLT、MPV 的检测 Hcy 检测所用仪器为日立 7600-110 全自动

生化分析仪,检测所用试剂购自宁波瑞源生物科技有限公司,Hcy 的检测采用酶循环法。WBC、LPR、PLT、MPV 检测所用仪器为迈瑞全自动血常规分析仪,检测所用试剂购自迈瑞生物科技有限公司,检测采用激光法和电阻抗法。

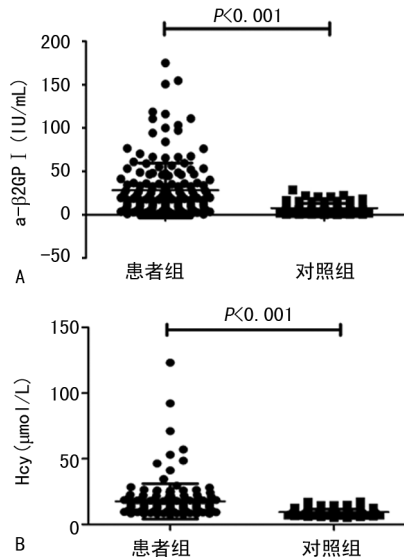
1.2.3 初发卒中和复发卒中患者的比较 将患者组 167 例患者分为初发组(107 例)和复发组(60 例),比较两组 α - β 2GP I 与 Hcy 水平,以及高血压、冠心病、糖尿病、手术史等临床风险因子的情况。

1.2.4 临床风险因子资料的收集 收集、整理纳入研究患者的临床风险因子(高血压、糖尿病、冠心病、颈动脉斑块形成等)资料。

1.3 统计学处理 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析、ROC 曲线分析采用 SPSS20.0 软件,其他统计分析采用 GraphPad 软件。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 α - β 2GP I 和 Hcy 水平在两组间比较 患者组 α - β 2GP I 和 Hcy 水平分别为 28.15(6.59~49.71)IU/mL、17.60(4.19~31.01) μ mol/L,高于对照组[7.51(2.09~12.93)IU/mL、9.42(7.15~11.69) μ mol/L],差异均有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。ROC 曲线分析显示, α - β 2GP I 和 Hcy 检测在缺血性脑卒中的诊断中有一定的应用价值,当两者联合检测时表现出更高的灵敏度,其曲线下面积(AUC)也最大,见表 2、图 2。



注:A为 α - β 2GP I 水平的比较;B为 Hcy 水平的比较。

图 1 两组间 α - β 2GP I 和 Hcy 水平的比较

2.2 α - β 2GP I、Hcy 和临床风险因子之间的相关性

分析 通过相关性分析发现,缺血性脑卒中患者 α - β 2GP I 和 Hcy 水平与高血压(无=0,有=1)、糖尿病(无=0,有=1)以及冠心病(无=0,有=1)呈正相关($r > 0, P < 0.05$),但 α - β 2GP I 与 Hcy 水平无相关性($P > 0.05$),见表 3。缺血性脑卒中患者 α - β 2GP I、Hcy 水平与其他实验室指标间的相关性分析显示,仅 Hcy 与 PLT 之间呈负相关($r = -0.169, P < 0.05$),其他指标间均无相关性($P > 0.05$),见表 4。

表 2 α - β 2GP I、Hcy 单独或联合检测用于缺血性脑卒中诊断的效能

检测指标	灵敏度	特异度	AUC	临界值
α - β 2GP I	0.695	0.658	0.771	8.92 IU/mL
Hcy	0.760	0.892	0.878	11.56 μ mol/L
α - β 2GP I + Hcy	0.886	0.800	0.920	—

注:—表示该项无数据。

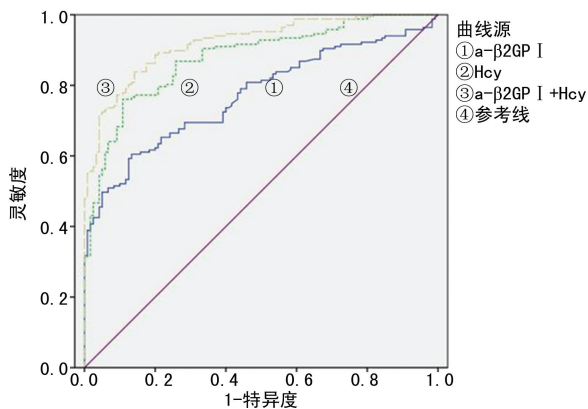


图 2 α - β 2GP I 和 Hcy 单独或联合检测用于缺血性脑卒中诊断的价值

表 3 缺血性脑卒中患者 α - β 2GP I、Hcy 水平与临床风险因子之间的相关性分析

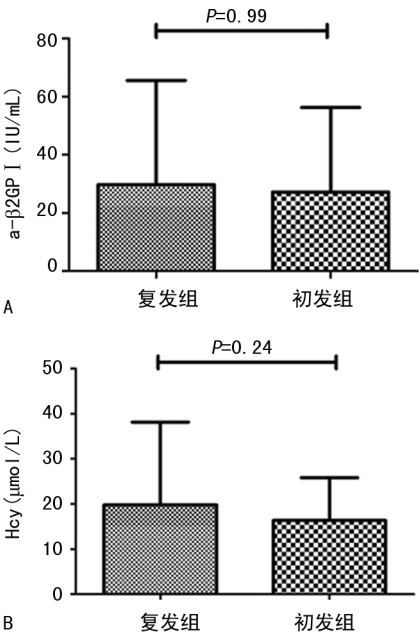
临床风险因子	α - β 2GP I		Hcy	
	r	P	r	P
高血压	0.301	< 0.001	0.178	0.002
糖尿病	0.162	0.006	0.151	0.010
冠心病	0.139	0.018	0.234	< 0.001
α - β 2GP I	—	—	0.097	0.099

注:—表示该项无数据。

表 4 缺血性脑卒中患者 α - β 2GP I、Hcy 水平和其他实验室检测指标间的相关性分析

指标	α - β 2GP I		Hcy	
	r	P	r	P
WBC	0.105	0.177	-0.008	0.923
LPR	-0.096	0.215	-0.011	0.885
PLT	0.006	0.938	-0.169	0.029
MPV	-0.012	0.879	-0.022	0.782

2.3 初发组和复发组的比较 复发组 a-β2GP I 和 Hcy 的水平与初发组比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),见图 3。临床风险因子的比较显示,复发组患冠心病、糖尿病和颈动脉斑块形成发生率高于初发组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 5。



注:A为 a-β2GP I 水平的比较;B为 Hcy 水平的比较。

图 3 a-β2GP I 和 Hcy 水平在初发组和复发组间的比较

表 5 初发组和复发组临床风险因子比较[n(%)]

组别	n	高血压	冠心病	糖尿病	手术史	颈动脉 斑块形成
复发组	60	38(63.33)	17(28.33)	29(48.33)	20(33.33)	49(81.67)
初发组	107	61(57.00)	13(12.15)	34(31.78)	34(31.78)	70(65.42)
χ ²		0.637	6.832	4.486	0.043	4.954
P		0.512	0.010	0.042	0.864	0.032

3 讨 论

a-β2GP I 介导血栓形成的具体机制未完全阐明。目前普遍接受的理论是循环血液中的 β2GP I 接触到细胞表面带负电荷的磷脂后,其构象发生变化,从而诱导 a-β2GP I 的产生;a-β2GP I 与 β2GP I 形成 β2GP I/a-β2GP I 复合物,进而激活不同类型的细胞,如内皮细胞、单核细胞,以及血小板,并释放促凝因子和炎性因子,参与止血平衡的调节^[15-18]。a-β2GP I 在缺血性脑卒中的研究有较多报道^[14,19-21],但是 a-β2GP I 与其他实验室指标及脑卒中临床风险因子的相关性及其应用于缺血性脑卒中风险评估中的价值却报道较少。

本研究发现,在缺血性脑卒中患者血清 a-β2GP I 与 Hcy 水平高于健康人群 ($P<0.05$),这与既往的报道一致^[5,22]。因此,本课题组采用 ROC 曲线对这两

个指标对缺血性脑卒中的诊断价值进行了评估,a-β2GP I 在单独检测时,无论是灵敏度(0.695)还是特异度(0.658)均不令人满意;Hcy 在进行单独检测时,灵敏度稍差(0.760),但特异度较好(0.892)。将两者进行联合检测时,灵敏度有所提高,并且 AUC 最大(0.920)。因此,笔者认为,在 a-β2GP I 和 Hcy 水平都增高的人群,其发生缺血性脑卒中的风险也较大。

另外,本研究还发现 a-β2GP I 和 Hcy 水平与高血压、糖尿病、冠心病相关。也就是说高 a-β2GP I 和高 Hcy 水平可能与这些临床风险因子存在叠加效应。将患者进一步分层(分为初发卒中和复发卒中的患者),本研究发现两组间 a-β2GP I 和 Hcy 水平无明显差异,但临床风险因子,如糖尿病、冠心病、颈动脉斑块形成在复发组中的发生率明显高于初发组 ($P<0.05$)。这提示缺血性脑卒中患者的预后与转归与糖尿病、冠心病、颈动脉斑块形成有相关。缺血性脑卒中患者在恢复期控制血糖、血脂水平及控制斑块进展很重要。

总之,对缺血性脑卒中患者血清 a-β2GP I、Hcy 水平进行联合检测,同时结合临床风险因子进行评估,有助于对缺血性脑卒中患者病情进行判断。但本研究样本量较小,仍需进一步多中心、大样本的后续研究来验证本研究的结论。

参考文献

[1] MCNALLY J S, HINCKLEY P J, SAKATA A, et al. Magnetic resonance imaging and clinical factors associated with ischemic stroke in patients suspected of cervical artery dissection[J]. Stroke, 2018, 49(10): 2337-2344.
[2] SHEN Y, SHI L, NAUMAN E, et al. Inverse association between HDL (high-density lipoprotein) cholesterol and stroke risk among patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Stroke, 2019, 50(2): 291-297.
[3] AKHTAR N, KAMRAN S, SINGH R, et al. The impact of diabetes on outcomes after acute ischemic stroke: a prospective observational study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(3): 619-626.
[4] MOHAMED A B, ELNADY H M, ALHEWAIG H K, et al. The mean platelet volume and plateletcrit as predictors of short-term outcome of acute ischemic stroke[J]. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg, 2019, 55(1): 4.
[5] LU S S, XIE J, SU C Q, et al. Plasma homocysteine levels and intracranial plaque characteristics: association and clinical relevance in ischemic stroke[J]. BMC Neurol, 2018, 18(1): 200.
[6] LIU X, YAN L, XUE F. The associations of lipids and lipid ratios with stroke: a prospective cohort study[J]. J

- Clin Hypertens (Greenwich), 2019, 21(1): 127-135.
- [7] VAN LUMMEL M, PENNINGS M T, DERKSEN R H, et al. The binding site in {beta}2-glycoprotein I for Apo-ER2' on platelets is located in domain V [J]. J Biol Chem, 2005, 280(44): 36729-36736.
 - [8] RADIN M, SCHREIBER K, CECCHI I, et al. The risk of ischaemic stroke in primary antiphospholipid syndrome patients: a prospective study [J]. Eur J Neurol, 2018, 25(2): 320-325.
 - [9] RAIMONDO M G, PERICLEOUS C, RADZISZEWSKA A, et al. Oxidation of β 2-glycoprotein I associates with IgG antibodies to domain I in patients with antiphospholipid syndrome [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186513.
 - [10] RADIN M, CECCHI I, ROCCATELLO D, et al. Prevalence and thrombotic risk assessment of anti- β 2 glycoprotein I Domain I antibodies: a systematic review [J]. Semin Thromb Hemost, 2018, 44(5): 466-474.
 - [11] PYO J Y, JUNG S M, LEE S W, et al. Subsequent thrombotic outcomes in patients with ischemic stroke with antiphospholipid antibody positivity [J]. Yonsei Med J, 2017, 58(6): 1128-1134.
 - [12] CARMEL-NEIDERMAN N N, TANNE D, GOREN I, et al. Classical and additional antiphospholipid antibodies in blood samples of ischemic stroke patients and healthy controls [J]. Immunol Res, 2017, 65(2): 470-476.
 - [13] DONG S, PEI B, XIE W, et al. Anticardiolipin antibody and anti- β 2 glycoprotein I antibody are potential risk markers of ischaemic stroke in Chinese adults [J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(8): 1834-1841.
 - [14] 刘坦, 孟晓峰. β 2 糖蛋白 I 抗体在缺血性脑卒中的作用研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(4): 448-450.
 - [15] EL-ASSAAD F, KRILIS S A, GIANNAKOPOULOS B. Posttranslational forms of beta 2-glycoprotein I in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome [J]. Thromb J, 2016, 14(Suppl 1): S20.
 - [16] DHARMA R, TAMBUNAN K L, ISBAGYO H, et al. Prothrombotic effect of anti-beta-2 glycoprotein-1 antibodies on the expression of tissue factor, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 in endothelial cells [J]. Acta Med Indones, 2015, 47(1): 31-37.
 - [17] HO Y C, AHUJA K D K, ADAMS M J. Further investigations of the effects of anti- β 2GP1 antibodies on collagen-induced platelet aggregation [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(7): 1128-1133.
 - [18] PEREZ D, SERRANO A. New biomarker to predict thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: immune complexes of beta 2 glycoprotein 1 [J]. Isr Med Assoc J, 2017, 19(10): 646-647.
 - [19] 程娟, 陈礼文, 唐伟等. 抗心磷脂抗体及抗 β 2 糖蛋白 1 抗体检测血脂正常脑梗死患者的临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(9): 1187-1190.
 - [20] 孙继红, 张艳, 张洵岳, 等. 脑梗死患者与血清抗心磷脂抗体及 β 2 糖蛋白 I 抗体的关系研究 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(8): 1100-1101.
 - [21] 王飞, 李素彦. 老年血栓性疾病患者抗 β 2-GP1 抗体和抗心磷脂抗体的水平变化及临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(6): 821-823.
 - [22] SCIASCIA S, SANNA G, KHAMASHTA M A, et al. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(11): 2028-2033.

(收稿日期: 2021-02-16 修回日期: 2021-08-22)

(上接第 3527 页)

- agalactiae in South Korea [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(11): 3199-3205.
- [7] HAYS C, LOUIS M, PLAINVERT C, et al. Changing epidemiology of group B Streptococcus susceptibility to fluoroquinolones and aminoglycosides in France [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(12): 7427-7430.
 - [8] SIMONI S, VINCENZI C, BRENCIANI A, et al. Molecular characterization of Italian isolates of fluoroquinolone-resistant Streptococcus agalactiae and relationships with chloramphenicol resistance [J]. Microb Drug Resist, 2018, 24(3): 225-231.
 - [9] WU C J, LAI J F, HUANG I W, et al. Multiclonal emergence of levofloxacin-resistant group B Streptococcus, Taiwan [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(12): 3263-3271.
 - [10] 夏昌霞. 喹诺酮类抗菌药物的药理作用与合理应用分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(11): 183.
 - [11] WANG H, ZHAO C, HE W, et al. High prevalence of fluoroquinolone-resistant group B streptococci among clinical isolates in China and predominance of sequence type 19 with serotype III [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(3): 1538-1541.

(收稿日期: 2021-02-16 修回日期: 2021-07-09)