

## 颈动脉超声联合血清五聚素 3、脂蛋白相关磷脂酶 A2 检测对动脉粥样硬化脑梗死的诊断价值

梁 蓉

(彭州市人民医院超声科, 四川省彭州市 611930)

[关键词] 颈动脉超声; 五聚素 3; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 动脉粥样硬化脑梗死

[摘要] **目的** 探讨颈动脉超声联合血清五聚素 3 (PTX3)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 检测对动脉粥样硬化脑梗死的诊断价值。**方法** 随机选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在本院神经内科就诊的急性缺血性脑卒中患者 56 例作为观察组, 选择同期在本院体检的健康者 50 例作为对照组。2 组研究对象均行颈动脉超声检查, 并采集静脉血检测 PTX3、Lp-PLA2 的水平。比较 2 组血清 PTX3、Lp-PLA2 水平及颈动脉内膜中膜厚度 (IMT) 增厚、斑块、中重度狭窄检出率。分析颈动脉超声、PTX3、Lp-PLA2 单独及联合检测对动脉粥样硬化脑梗死的诊断价值。**结果** 观察组血清 PTX3、Lp-PLA2 水平显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 颈动脉 IMT 增厚、斑块、中重度狭窄检出率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。颈动脉超声联合 PTX3、Lp-PLA2 检测的灵敏度、准确率为 89.29%、77.36%, 明显高于 PTX3 (73.21%、71.69%)、Lp-PLA2 (69.64%、67.92%) 及颈动脉超声 (80.36%、76.42%) 的单独检测结果 (均  $P < 0.05$ )。ROC 曲线显示, 颈动脉超声检查的曲线下面积 (AUC) 为 0.789, PTX3 检测的 AUC 为 0.764, Lp-PLA2 检测的 AUC 为 0.776, 而联合检测的 AUC 为 0.909, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 颈动脉超声联合血清 PTX3、Lp-PLA2 检测能够显著提高动脉粥样硬化脑梗死诊断的灵敏度和准确率。

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

### Diagnostic value of carotid ultrasonography combined with serum pentraxin 3 and lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerotic cerebral infarction

LIANG Rong

(Department of Ultrasonography, Pengzhou People's Hospital, Pengzhou, Sichuan 611930, China)

[KEY WORDS] carotid ultrasonography; pentraxin 3; lipoprotein-associated phospholipase A2; atherosclerotic cerebral infarction

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the diagnostic value of carotid ultrasonography combined with serum pentraxin 3 (PTX3) and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in atherosclerotic cerebral infarction. **Methods** 56 patients with acute ischemic stroke treated in neurology department of our hospital from January 2015 to December 2017 were randomly selected as observation group, and 50 healthy persons who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as control group. Carotid ultrasonography was performed in both groups, and venous blood was collected to detect PTX3 and Lp-PLA2 levels. The serum levels of PTX3 and Lp-PLA2 and the detection rates of carotid intima-media thickness (IMT) thickening, plaque and moderate to severe stenosis were compared between the two groups. The diagnostic value of carotid ultrasonography, PTX3, Lp-PLA2 alone and in combination for atherosclerotic cerebral infarction was analyzed. **Results** The serum levels of PTX3 and Lp-PLA2 in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the detection rates of carotid IMT thickening, plaque and moderate to severe stenosis were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and accuracy of carotid ultrasonography combined with PTX3 and Lp-PLA2 were 89.29% and 77.36%, which were significantly higher than those of PTX3 (73.21%, 71.69%), Lp-PLA2 (69.64%, 67.92%) and carotid ultrasonography (80.36%, 76.42%) with alone detecting (all  $P < 0.05$ ). ROC curve showed that the area under curve (AUC) of carotid ultrasonography was 0.789, AUC of PTX3 was 0.764, AUC of Lp-PLA2 was 0.776, and AUC of combined detection was

0.909; The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Carotid ultrasonography combined with serum PTX3 and Lp-PLA2 detection can significantly improve the sensitivity and accuracy for diagnosis of atherosclerotic cerebral infarction.

脑梗死(cerebral infarction, CI)又称为缺血性脑卒中,是临床上常见的神经内科疾病之一,有较高的致死率、致残率,是由各种原因引起的脑部血液供应不足导致脑组织发生缺血、缺氧性坏死,从而出现神经功能缺损的一类脑血管性疾病。而颈动脉粥样硬化是引起脑梗死的主要病因及危险因素,颈动脉狭窄程度超过70%的患者中,脑梗死发病率可高达13%,因此对危险因素进行早期评估、对疾病的严重程度进行评估对患者的预后有重要的意义<sup>[1-2]</sup>。近些年来,颈动脉超声作为一种简便、经济、无创的检查方法,已经成为了临床普查脑血管疾病的重要手段,可以准确的评估颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)、斑块纤维帽的完整性等等,对降低脑卒中的发生有重要的临床价值<sup>[3]</sup>。但据研究报道,颈动脉超声由于图像分辨率低和受主观因素影响等原因,其单独检测不足以对颈动脉粥样硬化作出准确诊断,因此在超声基础上增加一些炎症因子的检测可以提高诊断率<sup>[4]</sup>。血清五聚素3(pentraxin 3, PTX3)是急性炎症时相蛋白,反映机体内的免疫和炎症进程,近年有研究表明其可能与动脉粥样硬化的发生及发展有关<sup>[5-6]</sup>;脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞、泡沫细胞分泌的,在血管的炎症反应中有较高的特异性。本研究探讨颈动脉超声联合PTX3、Lp-PLA2检查对动脉粥样硬化脑梗死患者的诊断价值,旨在为动脉粥样硬化脑梗死的防治提供临床依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择2015年1月至2017年12月在本院神经内科就诊的急性缺血性脑卒中患者56例作为观察组,其中男性34例,女性22例,年龄47~75岁,平均(59.4±8.5)岁。同时选择同期在本院体检的健康者50例作为对照组,其中男性30例,女性20例,年龄43~75岁,平均(57.3±7.4)岁。2组的性别、年龄及高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒史等差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表1),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准,所有研究对象及家

属知情并同意。

表1. 2组一般资料比较

Table 1. Comparison of general data between the two groups

项 目	观察组( $n=56$ )	对照组( $n=50$ )
年龄(岁)	59.4±8.5	57.3±7.4
男性[例(%)]	34(60.71)	30(60.00)
女性[例(%)]	22(39.29)	20(40.00)
高血压[例(%)]	29(51.79)	23(46.00)
糖尿病[例(%)]	19(33.93)	15(30.00)
高脂血症[例(%)]	36(64.28)	30(60.00)
吸烟[例(%)]	21(37.50)	16(32.00)
饮酒[例(%)]	17(30.36)	13(26.00)

### 1.2 纳入标准和排除标准

观察组:(1)纳入标准:①均符合缺血性脑卒中动脉粥样硬化脑梗死标准<sup>[7]</sup>;②发病时间 $<3$ 天;③均在3天内完成脑部磁共振序列平扫、弥散加权成像和颈动脉超声检查。(2)排除标准:①曾发生过脑卒中;②合并有严重肝肾等脏器损害;③合并有冠心病、心力衰竭等心脏疾病;④合并慢性炎症性疾病或者近期有严重感染性疾病;⑤合并有自身免疫性疾病;⑥近期曾有手术史;⑦近期使用非甾体抗炎药或者激素免疫抑制剂;⑧其他原因引起的脑梗死,例如出血性梗死、烟雾病、血管炎等导致的脑梗死;⑨存在意识障碍。

对照组:(1)纳入标准:既往无脑梗死病史。(2)排除标准:①有心、肝、肾等脏器功能障碍;②有自身免疫性疾病;③近3个月内使用过抗炎类药物。

### 1.3 检查方法

所有研究对象均行颈动脉彩色超声检查,分别检查双侧的颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉,观察IMT是否有增厚、有无斑块以及斑块的位置、性质,测量血管腔的直径,观察血流的情况,对血管的狭窄程度进行判断。颈动脉超声的判断标准:正常的颈动脉血管壁光滑,呈线状,IMT $<1.0$  mm。动脉粥样硬化斑块的早期表现:1.0 mm $<$ IMT $<1.5$  mm,为内膜增厚;当IMT $>1.5$  mm表示动脉粥样硬化斑块形成,检查中可见血管壁不光滑,局部可有不规则的增厚和突起。根据表现将斑块分为软斑、硬斑以及复合斑块。硬斑:内部的回声是强回声,伴或不

伴有声影,即稳定斑块;软斑:内部的回声是弱回声或者是等回声;复合斑块:内部的回声不均匀,软斑和硬斑混合。软斑和复合斑块为不稳定斑块。颈动脉的狭窄程度按国际诊断标准,根据血流动力学参数进行判断:轻度狭窄:0%~49%;中度狭窄:50%~69%;重度狭窄:70%~99%;闭塞:100%。所有研究对象均由2位有经验的超声科医师进行检查。

观察组患者入院次日清晨、对照组体检时空腹采集肘部静脉血5 mL,以3 000 r/min离心20 min,采集上清液,使用ELISA法检测PTX3、Lp-PLA2的水平,试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供,严格按照说明书进行操作。判定标准:(1)PTX3>2.17 μg/L为阳性;(2)Lp-PLA2>43.5 μg/L为阳性;(3)平行联合检测:颈动脉超声、PTX3和Lp-PLA2任意1个为阳性则判定为阳性。

#### 1.4 统计学方法

使用SPSS 20.0软件分析数据。计数资料使用%表示,组间比较使用卡方检验;计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验。应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)评估诊断的敏感性和特异性,并计算曲线下面积(area

under curve, AUC)。P<0.05表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组PTX3、Lp-PLA2水平和颈动脉IMT、斑块及中重度狭窄检出率比较

在血清学检查中,观察组的PTX3、Lp-PLA2水平显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。在颈动脉超声检查中,观察组的IMT增厚、斑块、中重度狭窄检出率均显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05;表2)。

### 2.2 不同检测方法诊断效能比较

PTX3单独检测的灵敏度为73.21%,特异度为70.00%,准确率为71.69%,Lp-PLA2单独检测灵敏度、特异度、准确率分别为69.64%、66.00%、67.92%,颈动脉超声单独检测灵敏度、特异度、准确率分别为80.36%、72.00%、76.42%。颈动脉超声联合PTX3、Lp-PLA2检测(平行联合),灵敏度为89.29%,特异度为64.00%,准确率为77.36%,其中灵敏度显著高于单一指标检测(表3)。

表2. 2组血清学检查和颈动脉超声结果比较

Table 2. Comparison of the results of serological examination and carotid ultrasonography between two groups

分 组	PTX3(μg/L)	Lp-PLA2(μg/L)	IMT增厚[例(%)]	斑块[例(%)]	中重度狭窄[例(%)]
观察组(n=56)	2.28±0.14 <sup>a</sup>	56.40±5.69 <sup>a</sup>	45(80.35) <sup>a</sup>	42(75.00) <sup>a</sup>	9(16.07) <sup>a</sup>
对照组(n=50)	2.01±0.21	41.60±4.43	11(22.00)	15(30.00)	2(4.00)

a为P<0.05,与对照组相比。

表3. 不同检测方法诊断效能比较

Table 3. Comparison of diagnostic efficiency of different detection methods

检测方法	真阳性 (例)	假阳性 (例)	真阴性 (例)	假阴性 (例)	灵敏度(%)	特异度(%)	准确率(%)	阳性 预测值	阴性 预测值	约登 指数
PTX3	41	15	35	15	73.21(41/56)	70.00(35/50)	71.69(76/106)	0.732	0.700	0.432
Lp-PLA2	39	17	33	17	69.64(39/56)	66.00(33/50)	67.92(72/106)	0.696	0.660	0.356
颈动脉超声	45	14	36	11	80.36(45/56)	72.00(36/50)	76.42(81/106)	0.763	0.766	0.524
平行联合	50	18	32	6	89.29(50/56)	64.00(32/50)	77.36(82/106)	0.735	0.842	0.533

### 2.3 ROC曲线分析

ROC曲线显示,颈动脉超声检查的AUC为0.789,PTX3检测的AUC为0.764,Lp-PLA2检测的AUC为0.776,平行联合检测的AUC为0.909,平行联合检测的诊断准确率较高(表4、图1)。

## 3 讨论

脑梗死是指大脑的血液供应不足,脑组织发生缺血缺氧性改变,其主要原因是脑动脉被斑块或其他物质阻塞,血管狭窄或者阻塞,从而导致大脑血

表 4. 单项检测和联合检测 ROC 的 AUC

Table 4. AUC comparison of single detection and joint detection on ROC

检测方法	AUC	标准误	95% CI
颈动脉超声	0.789	0.25	0.744 ~ 0.843
PTX3	0.764	0.28	0.710 ~ 0.811
Lp-PLA2	0.776	0.31	0.722 ~ 0.839
平行联合	0.909	0.18	0.865 ~ 0.927

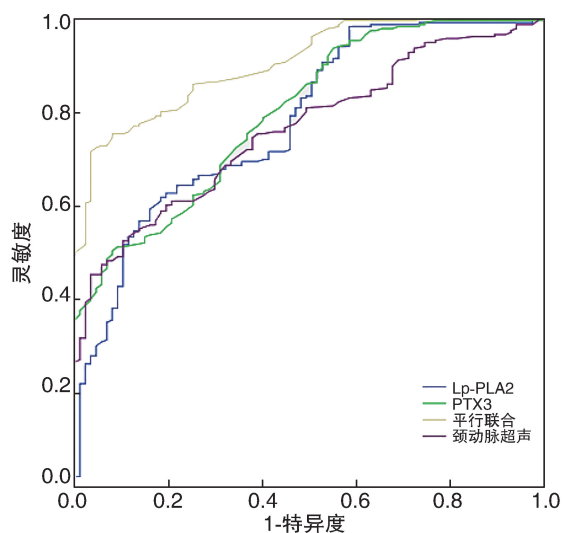


图 1. 不同检测方法的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curves of different detection methods

流量减少。脑梗死可反复发作,患者的病情不断加重,甚至威胁生命。动脉粥样硬化脑梗死是临床上常见的类型之一。评估与动脉粥样硬化脑梗死相关因子检测的诊断率,提高临床诊断准确率,对指导临床干预和改善患者预后具有积极意义<sup>[8]</sup>。因此,本研究探讨了颈动脉超声联合 PTX3、Lp-PLA2 诊断动脉粥样硬化脑梗死的临床价值。

颈动脉粥样硬化程度、斑块性质、狭窄程度与脑梗死的发生和发展有密切关系。颈动脉超声筛查是临床中首选方法,能够有效反馈颈动脉内斑块大小、位置、数量、性质以及 IMT 厚度、管径大小、狭窄程度等丰富信息,为预测脑梗死提供有效帮助<sup>[9-10]</sup>。在本研究中观察组的颈动脉 IMT 增厚、斑块、中重度狭窄检出率均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在 Kim 等<sup>[11]</sup>的研究中,经过 COX 回归分析,发现颈动脉斑块与首发性的动脉粥样硬化有较大关系。我们的研究显示,颈动脉超声单独检测的灵敏度、特异度、准确率分别为 80.36%、72.00%、76.42%,灵敏度虽较高,但特异度并不高。

炎症是动脉粥样硬化发生、发展中的重要因素,炎症因子损伤血管壁而引起动脉一系列的改变。近期研究表明 PTX3 的水平与动脉粥样硬化的发生及发展有较大的关系;PTX3 可以抑制促纤维细胞的生长因子,使斑块的纤维帽变薄,同时可以上调内皮组织因子的表达,促进细胞的凋亡,促高凝状态,使血栓形成<sup>[12-14]</sup>。研究发现在动脉粥样硬化患者中 Lp-PLA2 水平显著升高,其酶促反应产物可促进动脉粥样硬化斑块中的炎症反应、细胞凋亡过程,使斑块较易破裂<sup>[15-16]</sup>。在本研究中观察组的 PTX3、Lp-PLA2 水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。进一步 ROC 分析发现 PTX3 单独检测的灵敏度为 73.21%,准确率为 71.69%,Lp-PLA2 单独检测灵敏度、准确率分别为 69.64%、67.92%,提示 PTX3、Lp-PLA2 在动脉粥样硬化脑梗死中均有一定的诊断价值,但灵敏度不高,不适合用于单独诊断。

颈动脉超声检测主要提供颈动脉斑块、血流量等表观信息;而炎症因子分析,能够从疾病发展角度进行疾病内因评估。我们推测,将二者结合,能够更有效对疾病进行全面分析,提高颈动脉诊断效能。我们研究结果显示,颈动脉超声联合 PTX3、Lp-PLA2 检测显著提高了灵敏度(89.29%)和准确率(77.36%),同时联合检测诊断的 AUC 为 0.909,也显著高于颈动脉超声检查(0.789)、PTX3(0.764)和 Lp-PLA2(0.776)的单一检测的 AUC。提示加入炎症因子水平评估,能够有效提高超声检测的准确率,增加诊断效能。平行联合诊断的阳性预测值为 0.735;疾病发病率与阳性预测值和阴性预测值相关。在实际情况中,患病率越高,则阳性预测值越高,因此本研究的结果与人群中的患病率有一定关系。

综上所述,颈动脉超声联合 PTX3、Lp-PLA2 预测动脉粥样硬化脑梗死的价值较高,为提早采取有效治疗、改善患者预后提供帮助,适合在临床上推广。

#### [参考文献]

- [1] Fu HJ, Zhao LB, Xue JJ, et al. Elevated serum homocysteine (Hcy) levels may contribute to the pathogenesis of cerebral infarction [J]. J Mol Neurosci, 2015, 56(3): 553-561.
- [2] 申丽红, 梁小乐, 高旭光. 急性脑梗死患者微栓子与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(3): 237-239.



- [3] 华 扬. 颈动脉超声临床研究与应用进展[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2015, 4(5): 256-259.
- [4] 陆 柳, 孙立山, 范列英. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(16): 2247-2249.
- [5] Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, et al. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease and all-cause death: the cardiovascular health study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(4): 594-599.
- [6] Guo T, Ke L, Qi B, et al. PTX3 is located at the membrane of late apoptotic macrophages and mediates the phagocytosis of macrophages [J]. *J Clin Immunol*, 2012, 32(2): 330-339.
- [7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [8] 任全刚, 崔春燕, 刘岳峰. 脑梗死患者颈动脉彩超诊断颈动脉粥样硬化的临床价值分析 [J]. 北京医学, 2015, 37(7): 716-717.
- [9] 张明明, 梁会泽, 贾化平. 颈部及颅内动脉易损斑块研究进展 [J]. 临床荟萃, 2014, 12(4): 1423-1426.
- [10] 王智明, 李淮玉, 李 凤. 颈动脉超声结合脂联素和超敏 C 反应蛋白在动脉粥样硬化脑梗死中的临床研究 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(5): 799-802.
- [11] Kim G, Youn HJ, Choi YS, et al. Is carotid artery evaluation necessary for primary prevention in asymptomatic high-risk patients without atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10(6): 1111-1119.
- [12] 王 晶, 耿 清, 刘永泉, 等. 阿托伐他汀对血脂水平正常脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(9): 850-851.
- [13] Kunes P, Holubcova Z, Kolackova M, et al. Pentraxin 3 (PTX3): an endogenous modulator of the inflammatory response [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 4(2): 920517.
- [14] Ryu WS, Kim CK, Kim BJ, et al. Pentraxin 3: a novel and independent prognostic marker in ischemic stroke [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 581-586.
- [15] 李 凤, 朱余友, 杨孙凤, 等. 血清五聚素 3、超敏 C 反应蛋白、脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平以及微栓子信号与大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关研究 [J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(2): 95-100.
- [16] 陈 聪, 张凌宇, 吴冠霖, 等. 脂蛋白磷脂酶 A2 活性与动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性研究 [J]. 牡丹江医学院学报, 2017, 7(3): 30-32.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 756 页)

- [11] 李永金, 张 谊, 杨开勇. HIF-1 $\alpha$ 、ROCK-2、FoxM1 在醋酸铅诱导 PC12 细胞损伤中的表达变化 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(11): 1562-1568.
- [12] Jin B, Wang C, Li J, et al. Anthelmintic niclosamide disrupts the interplay of p65 and FOXM1/ $\beta$ -catenin and eradicates leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(3): 789-803.
- [13] CHEN Y, LI Y, XUE J, et al. Wnt-induced ubiquitination FoxM1 ensures nucleus  $\beta$ -catenin transactivation [J]. *EMBOJ*, 2016, 35(6): 668-684.
- [14] Chan DW, Yu SY, Chiu PM, et al. Over-expression of FoxM1 transcription factor is associated with cervical cancer progression and pathogenesis [J]. *J Pathol*, 2014, 215(3): 245-252.
- [15] Li Z, Jia Z, Gao Y, et al. Activation of vitamin D receptor signaling downregulates the expression of nuclear FOXM1 protein and suppresses pancreatic cancer cell stemness [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(4): 844-853.
- [16] Szakmary A, Cox DN, Wang Z, et al. Regulatory relationship among piwi, pumilio, and bag-of-marbles in Drosophila germline stem cell self-renewal and differentiation [J]. *Current Biology CB*, 2005, 15(2): 171.
- [17] Greither T, Koser F, Kappler M, et al. Expression of human piwi-like genes is associated with prognosis for soft tissue sarcoma patients [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1): 272.
- [18] 孙 倩, 肖 玲. 人参皂苷 Rh1 诱导卵巢癌细胞凋亡及对 piwi 基因的表达影响 [M]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(3): 1-5.
- [19] 朱晓颍, 余资江, 孙宝飞, 等. NF- $\kappa$ B 信号通路在小鼠脑缺血再灌注细胞凋亡中的作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(6): 486-488.
- [20] 王向慧, 王 迪. 尼莫地平对大鼠急性脑缺血再灌注损伤 NF- $\kappa$ B 和 caspase-3 蛋白表达的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(1): 10-13.
- [21] 余 智, 顾苏兵, 于 民. [Gly14]-Humanin 对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后炎症反应及细胞凋亡的影响 [J]. 浙江医学, 2017, 39(22): 1976-1980.
- [22] Amaro S, Llull L, Renu A, et al. Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(5): 775-783.
- (此文编辑 朱雯霞)