



· 论著 ·

老年急性脑梗死患者血清脂蛋白 a、生长分化因子 15 及 D-二聚体水平变化及其诊断价值研究

张茜, 张波, 朱武

【摘要】 背景 血清脂蛋白 a [Lp(a)]、生长分化因子 15 (GDF-15) 及 D-二聚体水平与脑血管疾病有关, 但其对老年急性脑梗死 (ACI) 的诊断价值尚不明确。目的 分析老年 ACI 患者血清 Lp(a)、GDF-15 及 D-二聚体水平变化及其诊断价值。方法 选取 2016 年 10 月—2018 年 10 月安康市中医医院神经内科收治的老年 ACI 患者 96 例为研究组, 同期门诊体检正常老年人 80 例为对照组。根据美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分将研究组患者分为轻度神经功能缺损 26 例 (NIHSS 评分 <6 分)、中度神经功能缺损 32 例 (6 分 ≤ NIHSS 评分 <13 分)、重度神经功能缺损 38 例 (NIHSS 评分 ≥ 13 分); 根据入院后首次 CT/磁共振成像 (MRI) 检查结果及 Adama 分型标准将研究组患者分为大面积脑梗死 37 例 (病灶直径 >3.00 cm 并累及 2 个脑解剖部位)、小面积脑梗死 33 例 (病灶直径为 1.50~3.00 cm)、腔隙性脑梗死 26 例 (病灶直径 <1.50 cm)。比较两组受试者一般资料、实验室检查指标, 不同神经功能缺损程度、梗死面积老年 ACI 患者血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平; 血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平间的相关性分析采用 Pearson 相关分析; 绘制 ROC 曲线以分析血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平及三者联合对老年 ACI 的诊断价值。结果 (1) 两组受试者年龄、性别、体质指数 (BMI)、高脂血症发生率、ACI 家族史、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、尿酸 (UA) 比较, 差异无统计学差异 ($P>0.05$); 研究组患者高血压、糖尿病、冠心病发生率及血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平高于对照组 ($P<0.05$)。 (2) Pearson 相关分析结果显示, 血清 Lp(a) 水平与老年 ACI 患者血清 GDF-15、D-二聚体水平呈正相关 (r 值分别为 0.552、0.649, $P<0.05$), 血清 GDF-15 水平与老年 ACI 患者血清 D-二聚体水平呈正相关 ($r=0.543$, $P<0.05$)。 (3) 中、重度神经功能缺损老年 ACI 患者血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平高于轻度神经功能缺损患者, 重度神经功能缺损老年 ACI 患者血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平高于中度神经功能缺损患者 ($P<0.05$)。 (4) 大面积脑梗死、小面积脑梗死老年 ACI 患者血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平高于腔隙性脑梗死患者, 大面积脑梗死老年 ACI 患者血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平高于小面积脑梗死患者 ($P<0.05$)。 (5) 绘制 ROC 曲线显示, 血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平及三者联合诊断老年 ACI 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.867、0.799、0.901、0.931。结论 老年 ACI 患者血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平升高, 且与老年 ACI 患者神经功能缺损程度及梗死面积有关; 三者对老年 ACI 有一定诊断价值, 且三者联合检测对老年 ACI 的诊断价值较高。

【关键词】 脑梗死; 老年人; 脂蛋白 a; 生长分化因子 15; D-二聚体; 诊断; 灵敏度; 特异度

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.08.012

张茜, 张波, 朱武. 老年急性脑梗死患者血清脂蛋白 a、生长分化因子 15 及 D-二聚体水平变化及其诊断价值研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (8): 56-61, 67. [www.syxnf.net]

ZHANG Q, ZHANG B, ZHU W. Changes of serum levels of Lp(a), GDF-15 and D-dimer and their diagnostic value in elderly patients with acute cerebral infarction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (8): 56-61, 67.

Changes of Serum Levels of Lp(a), GDF-15 and D-dimer and Their Diagnostic Value in Elderly Patients with Acute Cerebral Infarction ZHANG Qian, ZHANG Bo, ZHU Wu

Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang 725000, China

Corresponding author: ZHANG Bo, E-mail: 331072414@qq.com

【Abstract】 **Background** Serum levels of Lp(a), GDF-15, D-dimer are significantly related to cerebrovascular diseases, but their diagnostic value on acute cerebral infarction (ACI) in elderly patients remain to be explored. **Objective** To analyze the changes of serum levels of Lp(a), GDF-15 and D-dimer and their diagnostic value in elderly patients with

基金项目: 陕西省医学科学研究重点课题计划项目 (2016JM3954)

725000 陕西省安康市中医医院

通信作者: 张波, E-mail: 331072414@qq.com

ACI. Methods From October 2016 to October 2018, a total of 96 elderly patients with ACI were selected as study group in the Department of Neurology, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, meanwhile 80 normal elderly people underwent physical examination in the Outpatient Department were selected as control group. According to the NIHSS score, patients in the study group were classified as mild neurological impairment (NIHSS score < 6, $n=26$), moderate neurological impairment ($6 \leq$ NIHSS score < 13, $n=32$) and severe neurological impairment (NIHSS score ≥ 13 , $n=38$); according to the first CT/MRI examination results and Adama classification standard, patients in study group were classified as massive infarction (diameter of nidus > 3.00 cm and involved two brain anatomical sites, $n=37$), small infarction (diameter of between 1.50 and 3.00 cm, $n=33$) and lacunar infarction (diameter of nidus < 1.50 cm, $n=26$). General information and laboratory examination results were compared between the two groups, serum levels of Lp (a), GDF-15 and D-dimer were compared in elderly ACI patients with different degrees of neurological impairment and infarction areas; correlations between each two of serum levels of Lp (a), GDF-15 and D-dimer were analyzed by Pearson correlation analysis; ROC curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum levels Lp (a), GDF-15 and D-dimer and their combination in elderly patients with ACI. **Results** (1) There was no statistically significant difference in age, gender, BMI, incidence of hyperlipidemia, family history of ACI, TC, TG, HDL-C, LDL-C or UA between the two groups ($P > 0.05$); incidence of hypertension, diabetes and coronary heart disease, serum levels of Lp (a), GDF-15 and D-dimer in study group were statistically significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). (2) Pearson correlation analysis results showed that, serum Lp (a) level was positively correlated with serum levels of GDF-15 and D-dimer in elderly patients with ACI (r value was 0.552, 0.649, $P < 0.05$), serum GDF-15 level was positively correlated with serum D-dimer level in elderly patients with ACI ($r=0.543$, $P < 0.05$). (3) Serum levels of Lp (a), GDF-15 and D-dimer in elderly ACI patients with moderate and severe neurologic impairment were statistically significantly higher than those in elderly ACI patients with mild neurologic impairment, meanwhile serum levels of Lp (a), GDF-15 and D-dimer in elderly ACI patients with severe neurologic impairment were statistically significantly higher than those in elderly ACI patients with moderate neurologic impairment ($P < 0.05$). (4) Serum levels of Lp (a), GDF-15 and D-dimer in elderly ACI patients with massive and small infarction were statistically significantly higher than those in elderly ACI patients with lacunar infarction, meanwhile serum levels of Lp (a), GDF-15 and D-dimer in elderly ACI patients with massive infarction were statistically significantly higher than those in elderly ACI patients with small infarction ($P < 0.05$). (5) ROC curve showed that, AUC of serum levels of Lp (a), GDF-15 and D-dimer, and their combination in diagnosing ACI in the aged was 0.867, 0.799, 0.901 and 0.931, respectively. **Conclusion** Serum levels of Lp (a), GDF-15 and D-dimer significantly increase in elderly patients with ACI, which are related to the degree of neurologic impairment and infarction area; all of the above three have diagnostic value in elderly patients with ACI to some extent, moreover combination of the above three has relatively high diagnostic value.

【Key words】 Brain infarction; Aged; Lipoprotein (a); Growth differentiation factor 15; D-dimer; Diagnosis; Sensitivity; Specificity

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是中老年人常见病和多发病, 且其发病率、致残率、病死率均逐年升高^[1]。流行病学调查显示, 我国 ACI 住院患者发病后 1、3、12 个月病死率分别为 3.30%~5.20%、9.00%~9.60%、11.40%~15.40%, 发病后 3、12 个月致残率分别为 34.50%~37.10%、33.40%~44.60%^[2-3]。脑梗死可极大程度损伤神经功能, 降低患者自理能力及生活质量, 给社会和家庭带来沉重医疗负担。血清脂蛋白 a [lipoprotein (a), Lp (a)] 是特殊血浆蛋白, 与动脉粥样硬化性心脑血管疾病密切相关^[4]; 生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 是一种应激反应因子, 在炎性损伤、动脉粥样硬化形成中呈高表达^[5]; D-二聚体是反映纤溶系统功能的重要指标, 与 ACI 患者脑梗死类型、梗死面积、神经功能均有密切关系^[6]。本研究旨在分析老年 ACI 患者血清 Lp (a)、

本研究创新点:

本研究观察了血清脂蛋白 a [Lp (a)]、生长分化因子 15 (GDF-15)、D-二聚体水平在不同神经功能缺损程度、梗死面积老年急性脑梗死 (ACI) 患者中的差异, 并在基础上探讨了上述三项指标及其联合检测对老年 ACI 的诊断价值。

GDF-15、D-二聚体水平变化及其诊断价值, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 10 月—2018 年 10 月安康市中医医院神经内科收治的老年 ACI 患者 96 例为研究组, 均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[7] 中的 ACI 诊断标准, 并经颅脑 CT 或磁共振成像 (MRI) 检查确诊。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 60 岁; (2) 既往无 ACI 病史, 发病时间 < 2 周者; (3) 发病前未服用降脂药物、抗凝药物、免疫抑制剂者。排除标准: (1)

伴有严重感染者；（2）合并恶性肿瘤、血液系统疾病者；（3）伴有颅内肿瘤者；（4）合并严重心脏疾病者；（5）肝、肾功能指标高于参考范围上限值3倍、血肌酐 >265 μmol/L 者；（6）合并精神疾病者。选取同期于本院门诊体检正常的老年人80例为对照组。根据美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS）评分^[8]将研究组患者分为轻度神经功能缺损26例（NIHSS评分 <6分）、中度神经功能缺损32例（6分 ≤ NIHSS评分 <13分）、重度神经功能缺损38例（NIHSS评分 ≥ 13分）；根据入院后首次CT/MRI检查结果及Adama分型标准^[9]将研究组患者分为大面积梗死37例（病灶直径 >3.00 cm并累及2个脑解剖部位）、小面积梗死33例（病灶直径为1.50~3.00 cm）、腔隙性梗死26例（病灶直径 <1.50 cm）。本研究经安康市中医医院医学伦理委员会审核批准，并严格遵循伦理选取原则，所有患者对本研究知情并签署知情同意书，诊疗过程中保证患者隐私和安全。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 收集所有受试者一般资料，包括性别、年龄、体质指数（BMI）、合并症（包括高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病）、ACI家族史等。

1.2.2 实验室检查指标 研究组患者于入院后次日清晨、对照组受试者于体检当日上午抽取静脉血5 ml并注入干燥试管，待血液凝固后取上清液，3 000 r/min离心10 min（离心半径15 cm）后分离血清，采用酶法检测总胆固醇（total cholesterol, TC）、三酰甘油（total triglyceride, TG）、高密度脂蛋白胆固醇（high lipoprotein desity cholesterol, HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（low desity lipoprotein cholesterol, LDL-C）、尿酸（UA），所用仪器为日立7600型全自动生化分析仪。

研究组患者于入院后次日清晨、对照组受试者于体检当日上午抽取静脉血5~10 ml，分别注入枸橼酸钠抗凝真空采血管（检测D-二聚体、GDF-15）和无抗凝剂真空采血管〔检测Lp(a)〕，3 000 r/min离心10 min（离心半径15 cm）后分离血清，置于-70℃DW-86L386型超低温冰箱（青岛海尔医用低温科技有限公司生产）中保存，24~48 h后进行检测。所用仪器为法国STAGO血凝仪及其配套试剂，采用免疫比浊法检测血清D-二聚体水平；所用仪器为日立7600生化仪，采用免疫比浊法检测血清Lp(a)水平；所用仪器为Elx800酶标仪（美国BioTek公司生产），采用酶联免疫吸附试验检测血清GDF-15水平，试剂盒均购自深圳迈瑞生物医疗公司。所有数据进行室内质量控制，且均严格按照检验科标准作业程序文件进行操作。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析，采用Kolmogorov-Smirnov（K-S）法进行拟合优度

检验，levene法进行方差齐检验，符合正态分布且方差齐性的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-*t*检验，两组间比较采用两独立样本*t*检验，偏态分布的计量资料以*M*（*QR*）表示，采用非参数检验；计数资料分析采用χ²检验；血清Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平间的相关性分析采用Pearson相关分析。检验水准α=0.05。绘制ROC曲线评价血清Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平及三者联合对老年ACI的诊断价值，以曲线下面积（area under the curve, AUC）为主要评价标准，AUC为0.50~0.69为诊断价值较低，0.70~0.90为诊断价值中等，>0.90为诊断价值较好。

2 结果

2.1 两组受试者一般资料、实验室检查指标比较 两组受试者性别、年龄、BMI、高脂血症发生率、ACI家族史、TC、TG、HDL-C、LDL-C、UA比较，差异无统计学差异（*P*>0.05）；研究组患者高血压、糖尿病、冠心病发生率及血清Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平高于对照组，差异有统计学意义（*P*<0.05，见表1）。

2.2 相关性分析 Pearson相关分析结果显示，血清Lp(a)水平与老年ACI患者血清GDF-15、D-二聚体水平呈正相关（*r*值分别为0.552、0.649，*P*<0.05），血清GDF-15水平与老年ACI患者血清D-二聚体水平呈正相关（*r*=0.543，*P*<0.05，见图1）。

2.3 不同神经功能缺损程度老年ACI患者血清Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平比较 不同神经功能缺损程度老年ACI患者血清Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平比较，差异有统计学意义（*P*<0.05）；中、重度神经功能缺损老年ACI患者血清Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平高于轻度神经功能缺损患者，重度神经功能缺损老年ACI患者血清Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平高于中度神经功能缺损患者，差异有统计学意义（*P*<0.05，见表2）。

表2 不同神经功能缺损程度老年ACI患者血清Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平比较

Table 2 Comparison of serum levels of Lp(a), GDF-15 and D-dimer in elderly ACI patients with different degrees of neurological impairment

神经功能缺损程度	例数	Lp(a) ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	GDF-15 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	D-二聚体 (<i>M</i> (<i>QR</i>), mg/L)
轻度	26	402.15 ± 65.39	823.54 ± 155.82	152.51 (102.83)
中度	32	463.25 ± 71.59 ^a	1 005.59 ± 185.29 ^a	185.36 (83.69) ^a
重度	38	617.83 ± 86.29 ^{ab}	1 547.62 ± 253.94 ^{ab}	213.04 (111.17) ^{ab}
<i>F</i> (<i>Z</i>)值		12.352	21.507	15.264 ^c
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

注：与轻度比较，^a*P*<0.05；与中度比较，^b*P*<0.05；^c为*Z*值

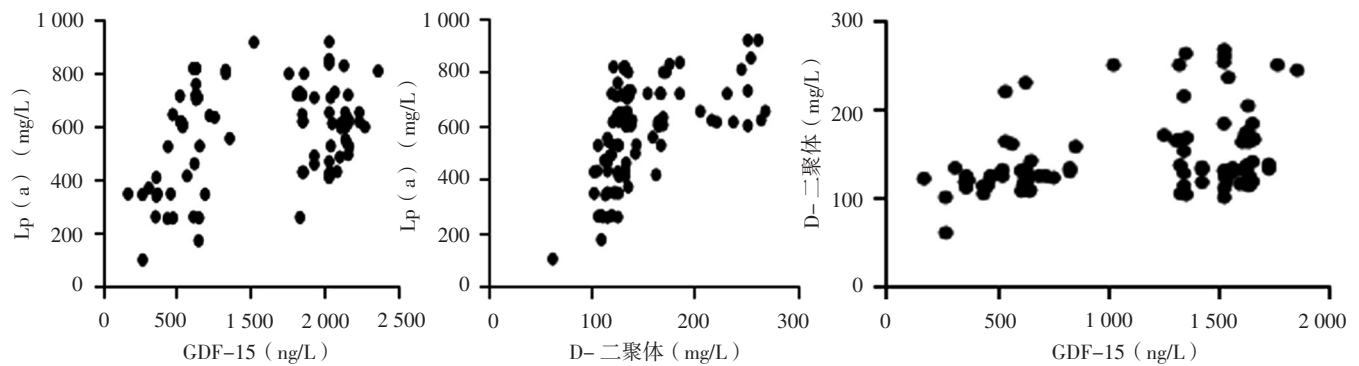
2.4 不同梗死面积老年ACI患者血清Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平比较 不同梗死面积老年ACI患者

表 1 两组受试者一般资料、实验室检查指标比较
Table 1 Comparison of general information and laboratory examination results between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	高血压 [n (%)]	糖尿病 [n (%)]	高脂血症 [n (%)]	冠心病 [n (%)]	ACI 家族史 [n (%)]	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
对照组	80	47/33	68.0 ± 6.2	25.5 ± 1.8	13 (16.2)	19 (23.8)	14 (17.5)	10 (12.5)	2 (2.5)	4.67 ± 0.28
研究组	96	51/45	68.4 ± 7.7	25.2 ± 2.0	31 (32.3)	37 (38.5)	28 (29.2)	25 (26.0)	9 (9.4)	4.71 ± 0.25
检验统计量值		0.560 ^a	0.477	0.886	5.989 ^a	4.401 ^a	3.269 ^a	5.023 ^a	3.520 ^a	1.001
P 值		0.454	0.634	0.377	0.014	0.036	0.071	0.025	0.061	0.318

组别	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	UA ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	Lp (a) ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	GDF-15 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	D-二聚体 [M (QR) mg/L]
对照组	1.65 ± 0.41	1.01 ± 0.28	2.49 ± 0.15	327 ± 63	126.94 ± 23.59	675.15 ± 95.38	32.15 (12.93)
研究组	1.68 ± 0.42	0.97 ± 0.21	2.56 ± 0.31	328 ± 62	507.89 ± 72.16	1 170.84 ± 173.64	187.42 (100.00)
检验统计量值	0.257	0.737	1.847	0.090	45.229	2.818	42.568 ^b
P 值	0.798	0.462	0.067	0.929	<0.01	<0.01	<0.01

注: BMI=体质指数, ACI=急性脑梗死, TC=总胆固醇, TG=三酰甘油, HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇, UA=尿酸, Lp (a) = 脂蛋白 a, GDF-15=生长分化因子 15; ^a 为 χ^2 值, ^b 为 Z 值, 其余检验统计量值为 t 值



注: Lp (a) = 脂蛋白 a, GDF-15=生长分化因子 15

图 1 老年 ACI 患者血清 Lp (a)、GDF-15、D-二聚体水平间相关性的散点图

Figure 1 Scatter plots for correlations of each two of serum levels of Lp (a), GDF-15 and D-dimer in elderly patients with ACI

血清 Lp (a)、GDF-15、D-二聚体水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 大面积梗死、小面积梗死老年 ACI 患者血清 Lp (a)、GDF-15、D-二聚体水平高于腔隙性梗死患者, 大面积梗死老年 ACI 患者血清 Lp (a)、GDF-15、D-二聚体水平高于小面积梗死患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 3 不同梗死面积老年 ACI 患者血清 Lp (a)、GDF-15、D-二聚体水平比较

Table 3 Comparison of serum levels of Lp (a), GDF-15 and D-dimer in elderly ACI patients with different infarction areas

梗死面积	例数	Lp (a) ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	GDF-15 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	D-二聚体 [M (QR), mg/L]
大面积梗死	37	639.25 ± 89.72 ^{ab}	1631.56 ± 269.58 ^{ab}	228.27 (118.78) ^{ab}
小面积梗死	33	472.05 ± 80.19 ^a	1092.53 ± 195.37 ^a	183.49 (100.40) ^a
腔隙性梗死	26	366.06 ± 60.92	614.59 ± 138.54	134.28 (86.73)
F (Z) 值		21.352	27.458	16.059 ^c
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

注: 与腔隙性梗死比较, ^a $P < 0.05$; 与小面积梗死比较, ^b $P < 0.05$; ^c 为 Z 值

2.5 ROC 曲线 绘制 ROC 曲线显示, 血清 Lp (a)、GDF-15、D-二聚体水平及三者联合诊断老年 ACI 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.867 [95%CI (0.805, 0.929)]、0.799 [95%CI (0.729, 0.870)]、0.901 [95%CI (0.852, 0.951)]、0.931 [95%CI (0.887, 0.975)], 见表 4、图 2~3。

表 4 血清 Lp (a)、GDF-15、D-二聚体水平及其联合对老年 ACI 的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of serum levels of Lp (a), GDF-15 and D-dimer, and their combination in diagnosing ACI in the aged

指标	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
Lp (a)	0.867	(0.805, 0.929)	236.35 mg/L	95.83	85.00	88.46	94.44
GDF-15	0.799	(0.729, 0.870)	829.57 ng/L	89.58	77.50	87.76	86.11
D-二聚体	0.901	(0.852, 0.951)	90.67 mg/L	92.71	88.75	90.82	91.03
三者联合	0.931	(0.887, 0.975)	-	97.92	95.00	95.92	97.44

注: AUC=曲线下面积; “-” 为无相关数据

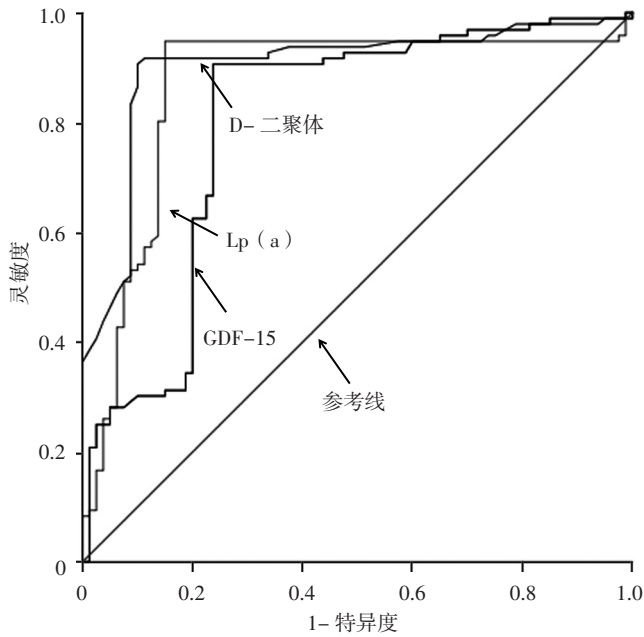


图2 血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平诊断老年 ACI 的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve for serum levels of Lp(a), GDF-15 and D-Dimer in diagnosing ACI in the aged

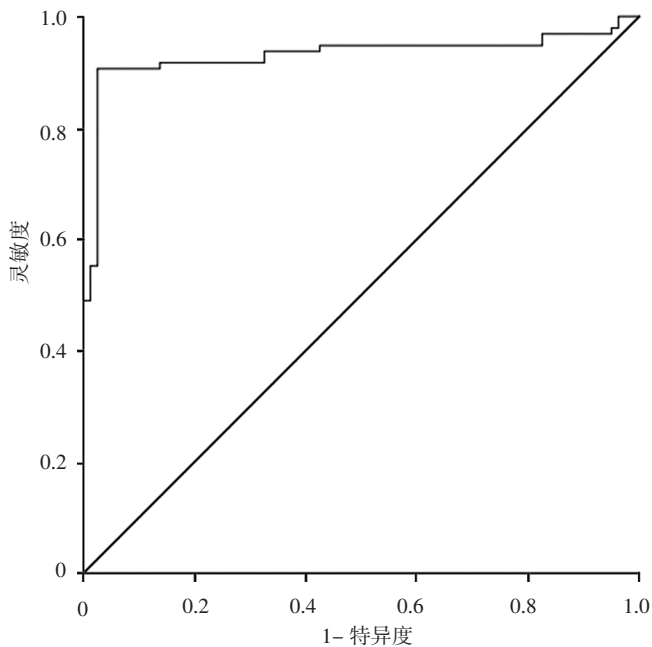


图3 血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体联合诊断老年 ACI 的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curve for combination of serum levels of Lp(a), GDF-15 and D-dimer in diagnosing ACI in the aged

3 讨论

ACI 指脑部血液循环障碍导致局部脑组织缺血缺氧性损伤或坏死，并引起一系列局灶神经功能缺损症状，经治疗多数患者遗留言语不清、偏瘫等后遗症，严重影响患者生活质量。动脉粥样硬化、血液高凝状态、炎症

反应等均与 ACI 有关。动脉粥样硬化是 ACI 的病理基础，Lp(a) 具有促动脉粥样硬化作用。本研究结果显示，研究组患者血清 Lp(a) 水平高于对照组，说明 Lp(a) 可能参与 ACI 发病过程。有研究表明，Lp(a) 通过氧化修饰、与清除细胞受体结合、胆固醇沉积形成泡沫细胞而促进动脉粥样硬化进程和血栓形成^[10-11]，且高水平 Lp(a) 是 ACI 的独立危险因素^[12]。本研究结果显示，中、重度神经功能缺损老年 ACI 患者血清 Lp(a) 水平高于轻度神经功能缺损患者，重度神经功能缺损老年 ACI 患者血清 Lp(a) 水平高于中度神经功能缺损患者；大面积梗死、小面积梗死老年 ACI 患者血清 Lp(a) 水平高于腔隙性梗死患者，大面积梗死老年 ACI 患者血清 Lp(a) 水平高于小面积梗死患者，提示血清 Lp(a) 水平与老年 ACI 患者神经功能缺损程度及梗死面积有关。华键等^[11]研究指出，高水平 Lp(a) 是导致大动脉粥样硬化型 ACI 早期神经功能恶化的危险因素 ($OR=0.997, P=0.006$)。一项纳入 203 例 ACI 患者的临床研究显示，Lp(a) 水平与 ACI 患者 NIHSS 评分和梗死体积呈正相关，高水平 Lp(a) 患者复发性脑卒中发病率明显增高，其预测 ACI 复发的 AUC 为 0.872 [95%CI (0.816, 0.927)]^[13]。王立秋等^[14]研究结果显示，Lp(a) 是诊断 ACI 的敏感性指标，其灵敏度为 95.60%，特异度为 60.70%。本研究 ROC 曲线显示，血清 Lp(a) 水平诊断老年 ACI 的 AUC 为 0.867，灵敏度为 95.83%，特异度为 85.00%，与上述研究结果相似，提示血清 Lp(a) 可用于早期、筛查诊断 ACI。

GDF-15 是一种应激反应蛋白，属于转化生长因子-β 超家族成员之一，具有抑制炎症反应作用。既往研究表明，GDF-15 是心脏保护细胞因子，并广泛应用于急性冠脉综合征、心力衰竭等心血管疾病诊断与筛查、预后预测和临床治疗指导等^[15]。但 GDF-15 在 ACI 中的作用机制和生物学效应尚未阐明。本研究结果显示，研究组患者血清 GDF-15 水平高于对照组，说明 GDF-15 参与 ACI 发生。动物实验结果显示，小鼠大脑中动脉闭塞 3~24 h 后 GDF-15 mRNA 表达明显上调，且在梗死部位发现大量 GDF-15，而未梗死部位未检测到 GDF-15^[16]。GDF-15 参与 ACI 发病机制可能为 GDF-15 反馈性抑制巨噬细胞激活，进而抑制炎症递质的大量释放，减轻炎症反应，阻止脑细胞凋亡和坏死，在 ACI 患者的动脉粥样硬化斑块不稳定形成过程中发挥着重要作用。刘希奇^[17]通过检测 85 例缺血性脑卒中患者血清 GDF-15 水平并与健康志愿者进行比较发现，缺血性脑卒中患者血清 GDF-15 水平明显升高，其水平与超敏 C 反应蛋白呈正相关，提示 GDF-15 通过调节炎症反应参与 ACI 的发生发展。本研究结果显示，中、重度神经功能缺损老年 ACI 患者血清 GDF-15 水平高于轻度

神经功能缺损患者, 重度神经功能缺损老年 ACI 患者血清 GDF-15 水平高于中度神经功能缺损患者; 大面积梗死、小面积梗死老年 ACI 患者血清 GDF-15 水平高于腔隙性梗死患者, 大面积梗死老年 ACI 患者血清 GDF-15 水平高于小面积梗死患者, 提示 GDF-15 与老年 ACI 患者神经功能缺损程度和梗死面积有关。YIN 等^[18]研究表明, GDF-15 是 ACI 患者预后的独立预测指标, 高水平 GDF-15 会使 ACI 复发风险增加 1.26 倍。本研究结果显示, GDF-15 诊断老年 ACI 的 AUC 为 0.799, 灵敏度和特异度均 >75.00%, 提示 GDF-15 可作为早期筛查、诊断老年 ACI 的生物学指标。本研究结果显示, 血清 GDF-15 水平与老年 ACI 患者血清 Lp(a)、D-二聚体水平呈正相关, 提示 GDF-15 可能参与 ACI 患者血栓形成过程, 但具体机制尚不清楚。

凝血和纤溶是血栓性疾病的主要病理过程, D-二聚体是血浆纤维蛋白原交联产物, 是机体内纤维蛋白溶解的特异性标志物, 可有效反映纤维蛋白溶解程度^[19]。本研究结果显示, 研究组患者血清 D-二聚体水平高于对照组, 说明血液高凝状态是促使 ACI 发病的机制之一; 分析其原因可能是正常人生理状态下凝血和纤溶系统保持动态平衡, ACI 发生时脑细胞受损严重, 凝血因子大量释放并迅速激活体内凝血和纤溶系统, 导致凝血机制障碍和纤溶系统紊乱, 使纤溶酶和 D-二聚体水平迅速升高, 高水平 D-二聚体又可促使动脉血栓和继发性纤溶发生, 进而加速 ACI 进程。本研究结果显示, 中、重度神经功能缺损老年 ACI 患者血清 D-二聚体水平高于轻度神经功能缺损患者, 重度神经功能缺损老年 ACI 患者血清 D-二聚体水平高于中度神经功能缺损患者; 大面积梗死、小面积梗死老年 ACI 患者血清 D-二聚体水平高于腔隙性梗死患者, 大面积梗死老年 ACI 患者血清 D-二聚体水平高于小面积梗死患者, 表明老年 ACI 患者血清 D-二聚体水平随着神经功能缺损程度加重及梗死面积增大而升高。孙晓燕等^[20]通过研究不同梗死部位 ACI 患者血清 D-二聚体水平差异发现, 发生于脑干和大脑皮质的大血管病变患者血清 D-二聚体水平高于发生于小脑和基底核区的小血管病变患者, 且血清 D-二聚体水平与 ACI 患者 NIHSS 评分呈正相关, 本研究结果与之相似。本研究结果发现, 血清 Lp(a) 水平与老年 ACI 患者血清 D-二聚体水平呈正相关; ROC 曲线显示, 血清 D-二聚体水平诊断老年 ACI 的 AUC 为 0.901, 灵敏度和特异度分别为 92.71%、88.75%, 提示 Lp(a) 与 D-二聚体在老年 ACI 发生、发展过程中可能存在协同作用, 且 D-二聚体可作为诊断 ACI 的有效生物学标志物。

本研究结果显示, 血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体联合诊断老年 ACI 的 AUC 为 0.931, 灵敏度和特异度分别为 97.92%、95.00%, 提示血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平联合检测对老年 ACI 的诊断价值更高, 更有助于为临床诊疗提供准确、客观的依据。

综上所述, 老年 ACI 患者血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平升高, 且与老年 ACI 患者神经功能缺损程度及梗死面积有关; 三者对老年 ACI 有一定诊断价值, 且三者联合检测对老年 ACI 的诊断价值较高, 可作为早期诊断老年 ACI 的生物学标志物; 但本研究随访时间较短, 血清 Lp(a)、GDF-15、D-二聚体水平与老年 ACI 患者预后的关系尚待进一步延长随访时间以证实。

作者贡献: 张茜进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文并对文章负责; 张波进行试验实施、评估、资料收集; 朱武进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] DONG Z, GUO Q, SUN L, et al. Serum lipoprotein and RBC rigidity index to predict cerebral infarction in patients with carotid artery stenosis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(4): e22356. DOI: 10.1002/jcla.22356.
- [2] WANG Z, LI J, WANG C, et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China national stroke registry [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56459. DOI: 10.1371/journal.pone.0056459.
- [3] 刘施, 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 等. 基于 Meta 分析的注射用丹参多酚酸盐治疗急性脑梗死临床评价研究 [J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(4): 248-255.
- [4] TSIMIKAS S.A test in context: lipoprotein (a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 692-711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042.
- [5] LIU H, LYU Y, LI D, et al. Potential relation between soluble growth differentiation factor-15 and testosterone deficiency in male patients with coronary artery disease [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 21. DOI: 10.1186/s12933-019-0823-3.
- [6] WANG J, NING R, WANG Y. Plasma D-dimer level, the promising prognostic biomarker for the acute cerebral infarction patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(8): 2011-2015. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.031.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [8] 姜扬, 李晓秋, 隋轶, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 PTX3 水平变化及其与神经功能缺损和近期预后的关系 [J]. *山东医药*, 2017, 57(27): 52-54.

(下转第 67 页)

- with CEA, CYFRA21-1 and NSE improved its diagnostic value for lung cancer [J]. *Life Sci*, 2018, 194: 1-6. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.12.020.
- [14] NAKAMURA H, NISHIMURA T. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer [J]. *Surg Today*, 2017, 47 (9): 1037-1059. DOI: 10.1007/s00595-017-1477-y.
- [15] MIZUGUCHI S, IZUMI N, TSUKIOKA T, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts recurrence in patients with resected stage I non-small cell lung cancer [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2018, 13 (1): 78. DOI: 10.1186/s13019-018-0763-0.
- [16] ZHONG H, QIAN Y, FANG S, et al. HE4 expression in lung cancer, a meta-analysis [J]. *Clin Chimica Acta*, 2017, 470: 109-114. DOI: 10.1016/j.cca.2017.05.007.
- [17] SAHIN F, ASLAN A F. Relationship between inflammatory and biological markers and lung cancer [J]. *J Clin Med*, 2018, 7 (7): E160. DOI: 10.3390/jcm7070160.
- [18] XU F, CUI W, WEI Y, et al. Association of serum tumor markers with interstitial lung disease in patients with or without connective tissue disease: A cross-sectional study [J]. *Trad Med*, 2018, 8 (7): 1-7.
- [19] DU Q, YAN C, WU S G, et al. Development and validation of a novel diagnostic nomogram model based on tumor markers for assessing cancer risk of pulmonary lesions: A multicenter study in Chinese population [J]. *Cancer Lett*, 2018, 420: 236-241. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.079.
- [20] WANG W, XU X, TIAN B, et al. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 470: 51-55. DOI: 10.1016/j.cca.2017.04.023.
- (收稿日期: 2019-05-25; 修回日期: 2019-08-07)
(本文编辑: 谢武英)
-
- (上接第 61 页)
- [9] ADAMS H P Jr, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, 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. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
- [10] PIRRO M, BIANCONI V, PACIULLO F, et al. Lipoprotein (a) and inflammation: A dangerous duet leading to endothelial loss of integrity [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 119: 178-187. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.02.001.
- [11] 华键, 周其达. 急性脑梗死早期神经功能恶化与高密度脂蛋白胆固醇及脂蛋白(2)的关系 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20 (4): 405-407. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.02.001.
- [12] TIAN Y, JIA H, LI S, et al. The associations of stroke, transient ischemic attack, and/or stroke-related recurrent vascular events with Lipoprotein-associated phospholipase A2: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (51): e9413. DOI: 10.1097/MD.00000000000009413.
- [13] HONG X W, WU D M, LU J, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of early stroke recurrence in acute ischemic stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55 (1): 718-726. DOI: 10.1007/s12035-016-0346-9.
- [14] 王立秋, 殷昌斌, 李家伟. 血清同型半胱氨酸、脂蛋白(a)和超敏C反应蛋白联合检测对脑梗死患者的临床意义 [J]. *首都医科大学学报*, 2015, 36 (5): 782-785.
- [15] CHEUNG C L, TAN K C B, AU P C M, et al. Evaluation of GDF15 as a therapeutic target of cardiometabolic diseases in human: A Mendelian randomization study [J]. *EBioMedicine*, 2019, 41: 85-90. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.021.
- [16] XU X Y, NIE Y, WANG F F, et al. Growth differentiation factor (GDF)-15 blocks norepinephrine-induced myocardial hypertrophy via a novel pathway involving inhibition of epidermal growth factor receptor transactivation [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (14): 10084-10094. DOI: 10.1074/jbc.M113.516278.
- [17] 刘希奇. 不同病因缺血性脑卒中患者血清 CXC 趋化因子 16、脂蛋白相关磷脂酶、生长分化因子-15 水平的变化及意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36 (13): 3171-3173. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.13.035.
- [18] YIN J, ZHU Z, GUO D, et al. Increased growth differentiation factor 15 is associated with unfavorable clinical outcomes of acute ischemic stroke [J]. *Clin Chem*, 2019, 65 (4): 569-578. DOI: 10.1373/clinchem.2018.297879.
- [19] WANG R, WEI Y, TENG J. Levels of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and D-dimer on the prognosis of patients with acute cerebral infarction [J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 34 (4): 855-858. DOI: 10.12669/pjms.344.14513.
- [20] 孙晓燕, 谢炳均. 不同梗死部位急性脑梗死患者血浆 D 二聚体水平变化及其与神经功能缺损程度的关系 [J]. *山东医药*, 2016, 56 (15): 57-59. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.15.020.
- (收稿日期: 2019-04-26; 修回日期: 2019-08-16)
(本文编辑: 刘新蒙)