

血清补体 1q 联合载脂蛋白 B/ 载脂蛋白 A1 比值对短暂性脑缺血发作患者发生脑梗死的预测价值



扫描二维码
查看原文

张春芳, 金旭, 顾权, 杨科

【摘要】 目的 探讨血清补体1q (C1q) 联合载脂蛋白 (Apo) B/ApoA1 比值对短暂性脑缺血发作 (TIA) 患者发生脑梗死的预测价值。方法 选取2019年1月至2021年1月北京市和平里医院急诊科收治的TIA患者108例, 根据TIA后1个月内是否发生脑梗死将其分为梗死组 ($n=31$) 和对照组 ($n=77$)。比较两组患者实验室检查指标, TIA患者血清C1q与ApoB/ApoA1比值的相关性分析采用Pearson相关分析, 绘制ROC曲线以评价血清C1q、ApoB/ApoA1比值及二者联合 (并联) 对TIA患者发生脑梗死的预测价值。结果 梗死组患者血清C1q、ApoB/ApoA1比值及同型半胱氨酸 (Hcy)、载脂蛋白 (a) [Lp (a)]、TC、LDL、TG、超敏C反应蛋白 (hs-CRP) 高于对照组, HDL低于对照组 ($P<0.05$)。Pearson相关分析结果显示, TIA患者血清C1q与ApoB/ApoA1比值呈正相关 ($r=0.210$, $P=0.029$)。ROC曲线分析结果显示, 血清C1q、ApoB/ApoA1比值及二者联合预测TIA患者发生脑梗死的AUC分别为0.837 [95%CI (0.757, 0.918)]、0.802 [95%CI (0.718, 0.886)]、0.910 [95%CI (0.857, 0.962)], 二者联合预测TIA患者发生脑梗死的AUC分别大于血清C1q、ApoB/ApoA1比值单独预测TIA患者发生脑梗死的AUC ($P<0.05$)。结论 TIA患者血清C1q与ApoB/ApoA1比值呈正相关, 血清C1q联合ApoB/ApoA1比值对TIA患者发生脑梗死的预测价值较高, 可能作为TIA病情监测及脑梗死风险评估的生物学指标。

【关键词】 脑缺血发作, 短暂性; 脑梗死; 补体1q; 载脂蛋白B; 载脂蛋白A1; 预测

【中图分类号】 R 743.31 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.166

张春芳, 金旭, 顾权, 等. 血清补体1q联合载脂蛋白B/载脂蛋白A1比值对短暂性脑缺血发作患者发生脑梗死的预测价值 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (9): 46-49. [www.syxnf.net]

ZHANG C F, JIN X, GU Q, et al. Predictive value of serum C1q combined with ratio of ApoB/ApoA1 for brain infarction in patients with transient ischemic attack [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (9): 46-49.

Predictive Value of Serum C1q Combined with Ratio of ApoB/ApoA1 for Brain Infarction in Patients with Transient Ischemic Attack

ZHANG Chunfang, JIN Xu, GU Quan, YANG Ke

Emergency Department, Beijing Hepingli Hospital, Beijing 100013, China

Corresponding author: ZHANG Chunfang, E-mail: zhangchunfang@163.com

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of serum complement 1q (C1q) combined with ratio of apolipoprotein (Apo) B/ApoA1 for brain infarction in patients with transient ischemic attack (TIA). **Methods** A total of 108 patients with TIA treated in the Emergency Department of Beijing Hepingli Hospital from January 2019 to January 2021 were selected. According to whether they had brain infarction within 1 month after TIA, they were divided into infarction group ($n=31$) and control group ($n=77$). The laboratory examination indexes were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between serum C1q and ratio of ApoB/ApoA1 in patients with TIA, and ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of serum C1q, ratio of ApoB/ApoA1 and their combination for brain infarction in patients with TIA. **Results** The serum C1q, ratio of ApoB/ApoA1, and homocysteine (Hcy), apolipoprotein (a) [Lp (a)], TC, LDL, TG and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in the infarction group were higher than those in the control group, and HDL was lower than that in the control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis result showed that serum C1q was positively correlated with ratio of ApoB/ApoA1 in patients with TIA ($r=0.210$, $P=0.029$). ROC curve analysis showed that the AUC of serum C1q, ratio of ApoB/ApoA1 and their combination in predicting brain infarction in patients with TIA were 0.837 [95%CI (0.757, 0.918)], 0.802 [95%CI (0.718, 0.886)], 0.910 [95%CI (0.857, 0.962)], respectively. The AUC of their combination in predicting brain infarction

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (7184258)

100013北京市和平里医院急诊科

通信作者: 张春芳, E-mail: zhangchunfang@163.com

in patients with TIA was higher than that serum C1q, ratio of ApoB/ApoA1 in predicting brain infarction in patients with TIA ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum C1q is positively correlated with ratio of ApoB/ApoA1 in patients with TIA. Serum C1q combined with ratio of ApoB/ApoA1 has high predictive value for brain infarction in patients with TIA, and they may be used as biological indexes for condition monitoring and risk assessment of brain infarction in patients with TIA.

【Key words】 Ischemic attack, transient; Brain infarction; Complement 1q; Apolipoprotein B; Apolipoprotein A1; Forecasting

短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 是继发性脑梗死的高危信号^[1]。流行病学调查显示, TIA患者7 d内脑梗死发生率约为10%, 而1个月内脑梗死发生率 $>25\%$ ^[2]。因此, 及时评估TIA患者发生脑梗死的风险并采取有效的干预措施具有现实意义。研究发现, 免疫和炎症反应是脑缺血病理机制的重要内容, TIA可引起急性炎症反应, 补体激活和补体系统可参与动脉粥样硬化斑块的形成、发展和破裂^[3]。补体1q (complement 1q, C1q) 是补体系统C1的第一组分, 能调节巨噬细胞炎症极化, 参与动脉粥样硬化的发生发展^[4]。研究发现, 脑梗死患者血清C1q水平升高, 且其水平与美国国立卫生研究院卒中量表评分相关, 提示C1q对脑梗死患者神经功能损伤程度具有一定评估价值^[5]。载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) B/ApoA1 比值与TIA相关^[6]。目前, 关于外周血C1q联合ApoB/ApoA1 比值对TIA患者发生脑梗死预测价值的研究报道较少。基于此, 本研究探讨了血清C1q联合ApoB/ApoA1 比值对TIA患者发生脑梗死的预测价值, 旨在为临床早期预测TIA患者脑梗死发生风险提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019年1月至2021年1月北京市和平里医院急诊科收治的TIA患者108例。纳入标准: (1)符合《中国脑血管病防治指南》^[7]中TIA的诊断标准; (2)无精神和认知障碍, 能正常交流。排除标准: (1)伴有血管畸形者; (2)合并严重感染、重要系统疾病者; (3)治疗依从性较差者。根据患者TIA后1个月内是否发生脑梗死将其分为梗死组 ($n=31$) 和对照组 ($n=77$), 两组患者性别、年龄、高血压史、糖尿病史、脑梗死史、心肌梗死史、主要临床表现及发病至就诊时间比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见

表1。本研究经北京市和平里医院伦理委员会审核批准 (批准号: 2018L09315), 所有患者签署知情同意书。

1.2 实验室检查指标 (1)血清C1q: 入院时采用分离胶/促凝真空采血管采集所有患者静脉血3 ml, 快速分离血清, 置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境下保存, 采用免疫比浊法检测血清C1q。(2)ApoB/ApoA1比值: 入院时抽取所有患者肘静脉血5 ml, 采用Beckman Coulter AU5811检测血清ApoB、ApoA1, 并计算ApoB/ApoA1比值。(3)其他指标: 采用免疫法检测同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy), 采用HF-220全自动生化分析仪 (成都一科仪器设备有限公司生产) 检测脂蛋白 (a) [lipoprotein (a), Lp (a)]、TC、LDL、HDL、TG, 采用乳胶颗粒增强免疫比浊法检测超敏C反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)。

1.3 脑梗死诊断标准 颅脑CT检查是诊断脑梗死的“金标准”。颅脑CT检查显示明显低密度影, 同时伴有意识障碍、嗜睡、昏睡、昏迷及肢体运动障碍等临床表现即可诊断为脑梗死。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据处理。计数资料以 [n (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; TIA患者血清C1q与ApoB/ApoA1比值的相关性分析采用Pearson相关分析; 绘制ROC曲线以评价血清C1q、ApoB/ApoA1比值及二者联合 (并联) 对TIA患者发生脑梗死的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和梗死组患者实验室检查指标比较 梗死组患者血清C1q、ApoB/ApoA1比值及Hcy、Lp (a)、TC、LDL、TG、hs-CRP高于对照组, HDL低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表2。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	高血压史 [n (%)]	糖尿病史 [n (%)]	脑梗死史 [n (%)]	心肌梗死史 [n (%)]	主要临床表现 [n (%)]				发病至就诊时间 ($\bar{x} \pm s$, h)
								单侧肢体无力	言语不清	感觉障碍	其他	
对照组	77	39/38	70.2 \pm 5.3	44 (57.1)	19 (24.7)	7 (9.1)	7 (9.1)	42 (54.6)	19 (24.7)	7 (9.1)	9 (11.7)	5.3 \pm 2.1
梗死组	31	16/15	72.2 \pm 5.1	18 (58.1)	8 (25.8)	3 (9.7)	2 (6.4)	17 (54.8)	8 (25.8)	3 (9.7)	3 (9.7)	5.2 \pm 2.0
χ^2 (t) 值		0.008	1.746 ^a	0.008	0.015	0.074	0.004			0.102		0.176 ^a
P 值		0.928	0.084	0.930	0.902	0.786	0.949			0.992		0.861

注: ^a表示 t 值

2.2 相关性分析 Pearson相关分析结果显示, TIA患者血清C1q与ApoB/ApoA1比值呈正相关 ($r=0.210$, $P=0.029$), 见图1。

2.3 预测价值 ROC曲线分析结果显示, 血清C1q、ApoB/ApoA1比值及二者联合预测TIA患者发生脑梗死的AUC分别为0.837 [95%CI (0.757, 0.918)]、0.802 [95%CI (0.718, 0.886)]、0.910 [95%CI (0.857, 0.962)], 见表3、图2。二者联合预测TIA患者发生脑梗死的AUC分别大于血清C1q、ApoB/ApoA1比值单独预测TIA患者发生脑梗死的AUC, 差异有统计学意义 (Z 值分别为2.096、3.080, P 值均 <0.05)。

3 讨论

TIA的主要临床症状为短暂性偏瘫、单侧肢体无力、语言障碍、视力障碍等, 大部分患者临床症状会自行缓解, 部分患者短时间内会反复发作, 但影像学检查未发现颅内病变^[8]。TIA本身不会造成永久性功能障碍, 但其是脑梗死的高危信号^[9]。研究报道, TIA后3个月内脑梗死发生率为4.0%~7.3%, 且50%的脑梗死发生在TIA后48 h内^[10]。动脉粥样硬化是TIA的独立危险因素, 可作为脑梗死的预测指标^[11]。因此, 预测TIA患者脑梗死发生风险并及时进行靶向治疗对预防脑梗死具有重要的临床意义。

补体是一组具有酶活性的活化蛋白。当脑缺血破坏血-脑脊液屏障后, 血浆补体可进入大脑, 与脑磷脂形成抗原抗体复合物, 并通过经典途径激活脑内补体系统; 而补体的异常激活又与炎症反应、动脉粥样硬化等密切相关^[12]。既往研究发现, 检测ApoA1和ApoB较单纯检测HDL和TC在评估冠心病风险方面更有价值^[13]。ApoA1主要在肝脏和肠道中合成, 是HDL的主要载脂蛋白成分, 是卵磷脂胆固醇酰基转移酶的激活剂, 能清除游离胆固醇, 防止周围组织脂质沉积, 可参与胆固醇从外周向肝脏的逆向转运, 进而保护动脉^[6]。研究表明, HDL水平正常但ApoA1缺乏可引发动脉粥样硬化^[14]。因此, ApoA1水平降低可能是颈动脉粥样硬化的独立危险因素之一。ApoB是LDL和极低密度脂蛋白的主要载脂蛋白成分, 其在调节周围组织胆固醇代谢过程中起重要作用; 此外, 其还能刺激动脉平滑肌细胞增殖, 进入内膜下层, 被认为是导致动脉粥样硬化的最强因素之一^[15]。

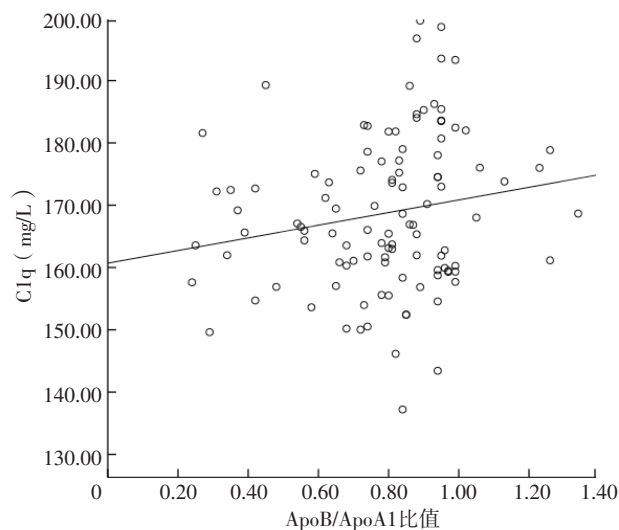
本研究结果显示, 梗死组血清C1q、ApoB/ApoA1比值高于对照组, 且血清C1q、ApoB/ApoA1比值及二者联合预测TIA患者发生脑梗死的AUC分别为0.837、0.802、0.910, 且二者联合预测TIA患者发生脑梗死的AUC分别大于血清C1q、ApoB/ApoA1比值单独预测TIA患者发生脑梗死的AUC, 提示外周血C1q、ApoB/ApoA1比值升高的TIA患者脑梗死发生风险较高, 且血清C1q、ApoB/ApoA1比值联合检测对TIA患者发生脑梗死的预测价值较高。本研究结果还显示, TIA患者血清C1q与ApoB/ApoA1比值呈正相关, 分析其原因可能如下: 脑缺血后, 随着补体系统激活, 载脂蛋白表达上调以抑

表3 血清C1q、ApoB/ApoA1比值及二者联合对TIA患者发生脑梗死的预测价值

Table 3 Predictive value of serum C1q, ratio of ApoB/ApoA1 and their combination for predicting brain infarction in patients with TIA

指标	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	正确率 (%)
C1q	0.837	(0.757, 0.918)	172.8 mg/L	80.6	79.2	79.6
ApoB/ApoA1比值	0.802	(0.718, 0.886)	0.810	87.1	62.3	69.4
二者联合	0.910	(0.857, 0.962)	-	80.6	88.3	86.1

注: -表示无相关数据



注: C1q=补体1q, Apo=载脂蛋白

图1 TIA患者血清C1q与ApoB/ApoA1比值关系的散点图

Figure 1 Scatter plot of the relationship between serum C1q and ratio of ApoB/ApoA1 in patients with TIA

表2 对照组和梗死组患者实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of laboratory examination indexes between control group and infarction group

组别	例数	C1q (mg/L)	ApoB/ApoA1比值	Hcy (μ mol/L)	Lp (a) (mg/L)	TC (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	TG (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)
对照组	77	164.2 \pm 8.2	0.75 \pm 0.12	10.0 \pm 3.1	143 \pm 10	4.82 \pm 0.22	2.62 \pm 0.24	1.36 \pm 0.21	1.25 \pm 0.23	3.8 \pm 1.2
梗死组	31	175.2 \pm 10.2	0.90 \pm 0.22	24.1 \pm 10.0	213 \pm 10	5.36 \pm 1.02	2.98 \pm 0.23	1.08 \pm 0.22	1.46 \pm 0.21	12.4 \pm 5.2
t 值		6.516	6.049	7.398	32.767	4.389	7.517	6.419	5.046	11.469
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: C1q=补体1q, Apo=载脂蛋白, Hcy=同型半胱氨酸, Lp (a)=脂蛋白 (a), hs-CRP=超敏C反应蛋白

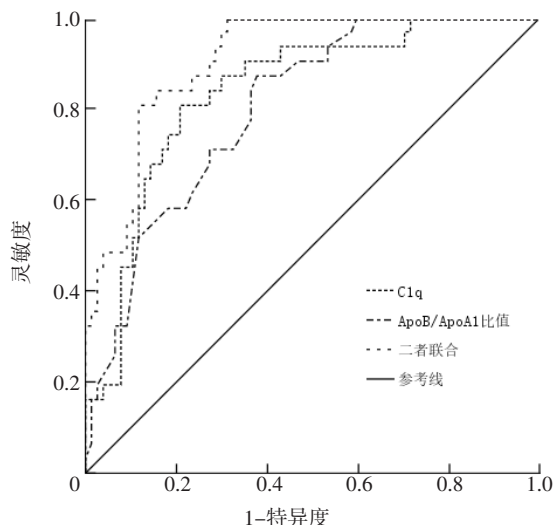


图2 血清C1q、ApoB/ApoA1比值及二者联合预测TIA患者发生脑梗死的ROC曲线

Figure 2 ROC curve of serum C1q, ratio of ApoB/ApoA1 and their combination for predicting brain infarction in patients with TIA

制补体活性,从而抑制补体介导的神经元死亡^[16]。此外,本研究结果显示,梗死组患者Hcy、Lp(a)、TC、LDL、TG、hs-CRP均高于对照组,HDL低于对照组,提示Hcy、血脂指标及hs-CRP也与TIA患者发生脑梗死相关,但本研究未进一步分析其原因及预测价值。

综上所述,TIA患者血清C1q与ApoB/ApoA1比值呈正相关,血清C1q联合ApoB/ApoA1比值对TIA患者发生脑梗死的预测价值较高,可能作为TIA病情监测及脑梗死风险评估的生物学指标。但本研究样本量较小,且未校正混杂因素的影响,故本研所得结论仍有待更多的高质量研究进一步证实。

作者贡献:张春芳进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,论文撰写、修订,对文章整体负责、监督管理;金旭进行数据收集、整理、分析;顾权进行结果分析与解释;杨科负责文章的质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] COUTTS S B. Diagnosis and management of transient ischemic attack [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2017, 23: 82-92. DOI: 10.1212/CON.0000000000000424.

[2] OLIVEIRA F A A, SAMPAIO ROCHA-FILHO P A. Headaches attributed to ischemic stroke and transient ischemic attack [J]. *Headache*, 2019, 59 (3): 469-476. DOI: 10.1111/head.13478.

[3] 林斯革, 陈皓, 蔡雪峰, 等. miR-153通过调控Keap1/Nrf2/HO-1信号通路改善脑缺血再灌注后的炎症反应及保护神经元功能的研究 [J]. *免疫学杂志*, 2020, 36 (9): 737-747. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20200116.

[4] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia

[J]. *Nature*, 2017, 541 (7638): 481-487. DOI: 10.1038/nature21029.

[5] CHO K. Emerging roles of complement protein C1q in neurodegeneration [J]. *Aging Dis*, 2019, 10 (3): 652-663. DOI: 10.14336/AD.2019.0118.

[6] 苏雪. 缺血性脑卒中患者血清UA、Hcy、ApoB/ApoA1水平与疾病发生及神经功能缺损程度评分的关系 [J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26 (2): 214-216, 226. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.02.020.

[7] 胡智伟. 中国脑血管病防治指南 [A] // 浙江省中西医结合学会. 浙江省中西医结合学会急救医学专业委员会第三次学术年会暨省级继续教育学习班论文集汇编 [C]. 浙江省中西医结合学会: 浙江省科学技术协会, 2007: 17.

[8] TURNER G M, MCMULLAN C, ATKINS L, et al. TIA and minor stroke: a qualitative study of long-term impact and experiences of follow-up care [J]. *BMC Fam Pract*, 2019, 20 (1): 176. DOI: 10.1186/s12875-019-1057-x.

[9] CUCCHIARA B, GEORGE D K, KASNER S E, et al. Disability after minor stroke and TIA: a secondary analysis of the SOCRATES trial [J]. *Neurology*, 2019, 93 (7): e708-716. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007936.

[10] SIMMATIS L E R, SCOTT S H, JIN A Y. The impact of transient ischemic attack (TIA) on brain and behavior [J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 44. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00044.

[11] BRIDGWOOD B M, WILSON A, CLARKE D, et al. Understanding TIA: an ethnographic study of TIA consultations [J]. *Fam Pract*, 2020, 37 (4): 530-534. DOI: 10.1093/fampra/cmaa004.

[12] 王广益, 孙良颖, 宋明辉, 等. 血清补体C1q肿瘤坏死因子相关蛋白-3、D-二聚体水平与脑梗死溶栓后超急性期出血转化及脑损伤的相关性分析 [J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19 (7): 618-623. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200106-00013.

[13] 帕丽达·阿布来提, 沙吉旦·阿不都热衣木, 高颖. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者同型半胱氨酸与血脂指标的相关性分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30 (22): 66-70. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.22.012.

[14] 曾芳彦, 彭夏培, 肖敏, 等. 急性脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者血清抗apoA-1 IgG、MMP-9水平变化及意义 [J]. *山东医药*, 2018, 58 (37): 74-76. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.37.021.

[15] 于翔, 温慧军. 急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与胱抑素C及载脂蛋白B水平的关系 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35 (4): 317-319. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjzbz.2018.04.006.

[16] 刘茂春, 刘亮, 普娟, 等. ApoJ基因修饰的骨髓间充质干细胞移植治疗大鼠脑出血的作用机制 [J]. *医学研究生学报*, 2018, 31 (5): 470-475. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2018.05.005.

(收稿日期: 2022-03-26; 修回日期: 2022-06-24)

(本文编辑: 谢武英)