

# 改良 FSP、CVHI 联合 Lp-PLA2 预测脑卒中

黄晓芸 付文金 梅志忠 陈智昌 方浩威 黄益洪 余映丽 卢婉娴

**【摘要】 目的** 探讨以改良 Framingham 卒中风险评分 (FSP)、脑血流动力学指标 (CVHI) 及脂蛋白磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 构建的脑卒中预测模型对脑卒中的预测能力。**方法** 收集 101 例首发缺血性脑卒中患者和 156 名社区非脑卒中常住人口的临床资料。利用多因素 Logistic 回归分析 FSP、CVHI 及 Lp-PLA2 预测脑卒中发生的价值, 建立单纯 FSP、FSP + CVHI、FSP + Lp-PLA2、FSP + CVHI + Lp-PLA2 预测模型, 通过受试者工作特征曲线 (ROC) 的曲线下面积 (AUC) 分析各模型的脑卒中预测能力。**结果** FSP、CVHI、Lp-PLA2 每增加 1 个等级发生脑卒中的风险分别增加 2.85、3.25、7.75 倍 ( $P$  值分别为 0.043、0.036、 $<0.001$ )。单纯 FSP、FSP + CVHI、FSP + Lp-PLA2、FSP + CVHI + Lp-PLA2 预测模型 ROC 的 AUC 分别为 0.588、0.845、0.858 和 0.936。**结论** FSP + CVHI + Lp-PLA2 预测模型可有效预测脑卒中的发生。

**【关键词】** 脑卒中; Framingham 卒中风险评分; 脑血流动力学; 脂蛋白磷脂酶 A2; 风险预测模型

**Modified Framingham stroke profile, cerebral vascular hemodynamic indexes and Lp-PLA2 in prediction of stroke** Huang Xiaoyun, Fu Wenjin, Mei Zhizhong, Chen Zhichang, Fang Haowei, Huang Yihong, Yu Yingli, Lu Wanxian. Department of Neurology, Houjie Hospital of Dongguan Affiliated to Guangdong Medical University, Dongguan 523960, China

Corresponding author, Huang Xiaoyun, E-mail: hxydg21@163.com

**【Abstract】 Objective** To assess the value of the model established by modified Framingham risk score (FSP), cerebral vascular hemodynamic indexes (CVHI) combined with lipoprotein phospholipase A2 (Lp-PLA2) in prediction of stroke. **Methods** Clinical data of 101 patients with primary ischemic stroke and 156 community residents without stroke were collected. Multivariate Logistic regression analysis was performed to evaluate the values of FSP, CVHI and Lp-PLA2 in prediction of stroke. FSP, FSP + CVHI, FSP + Lp-PLA2 and FSP + CVHI + Lp-PLA2 prediction models were established. The predictive ability of each model was analyzed by using the area under receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC). **Results** The risk of stroke was increased by 2.85, 3.25 and 7.75 times when the FSP, CVHI and Lp-PLA2 were elevated by 1 grade ( $P=0.043$ , 0.036 and  $<0.001$ ). The ROC AUC of FSP, FSP + CVHI, FSP + Lp-PLA2 and FSP + CVHI + Lp-PLA2 prediction models were 0.588, 0.845, 0.858 and 0.936, respectively. **Conclusion** FSP + CVHI + Lp-PLA2 prediction model can effectively predict the incidence of stroke.

**【Key words】** Stroke; Framingham risk score; Cerebral vascular hemodynamic indexes; Lipoprotein phospholipase A2; Risk-prediction model

脑卒中是由脑局部血液循环障碍所导致的神经功能缺损综合征。我国脑卒中发病率、病死率、致残率高, 脑卒中的防治工作迫在眉睫<sup>[1]</sup>。卒中一级预防是降低卒中发病率的必由之路, 而如何筛查高危个体进行一级预防则是预防成效的关键。改良 Framingham 卒中风险评分 (FSP) 是经典的脑卒中风险

评分量表, 美国、欧洲和我国卒中一级预防指南均推荐使用, 该评估方法相对简易、无创, 尤其适用于社区普查<sup>[2]</sup>。我们前期统计分析 2012 年 1 月至 2012 年 12 月和 2013 年 1 月至 2013 年 12 月期间在东莞市厚街医院治疗的脑卒中患者的 FSP, 结果分别为 (14.23 ± 5.12) 分和 (15.33 ± 6.02)

分，提示这些患者的 FSP 均处于低或中风险范围，可见，单纯使用 FSP 不足以准确预警脑卒中的发生，需建立综合危险因素、血流动力学和血管炎症过程等的预测模型，方能全面预测脑卒中发生概率<sup>[3]</sup>。因此，在以往研究的基础上，我们将 FSP、脑血流动力学指标（CVHI）、脂蛋白磷脂酶 A2（Lp-PLA2）纳入本研究中，分析 FSP、CVHI 和 Lp-PLA2 水平与缺血性脑卒中发病的关系，评估各因素的优势比及独立预测脑卒中的作用，构建预测模型<sup>[4-5]</sup>。

对象与方法

一、研究对象

选择 2014 年 8 月至 2015 年 6 月在东莞市厚街医院神经内科住院治疗的首发脑卒中患者 101 例为脑卒中组，选择同期厚街社区常住人口 156 名作为对照组，脑卒中组 and 对照组符合以下入组标准：①年龄 60~84 岁；②脑卒中组为起病 24 h 以内的首发脑卒中患者；③对照组为厚街社区体检的非脑卒中人群；④无肿瘤、严重肝肾疾病。脑卒中诊断标准参照 2010 年修订的《中国急性缺血性脑卒中诊疗指南》，并有 CT 或 MRI 诊断结果<sup>[6]</sup>。本研究经我院伦理委员会批准，所有入组人员均签署知情同意书。

二、研究方法

设计统一的调查表对 2 组进行卒中危险因素基线资料调查、脑血管功能和血浆 Lp-PLA2 水平检测，分析 FSP、CVHI 和 Lp-PLA2 水平与脑卒中发病的关系，采用 Logistic 回归的方法评估各因素预测脑卒中的作用，构建脑卒中预测模型。

1. FSP

应用改良 FSP 分别从年龄、收缩压水平、糖尿病史、吸烟、心血管病病史、心房纤颤和心电图

诊断的左心室肥厚共 7 项对入组患者的危险度进行评分，结合性别对照风险表评估其 10 年内发生脑卒中的概率<sup>[4]</sup>。

2. CVHI

应用国内首创的专利仪器——上海神州高特医疗器械公司生产的脑血管功能检测仪 GT3000 进行无创的脑血管（双侧颈动脉）检测，结合被测者的基本信息，通过脑卒中预警软件分析，得出脑血管功能积分，定量评估脑卒中危险度<sup>[5]</sup>。

3. Lp-PLA2

2 组晚上 8 时后禁饮食，于次晨空腹抽取非抗凝血 3 ml 于干燥管保存。在采血 2 h 内对血标本行 800 × g 离心 10 min，吸取血清、血浆，分管于 -70℃ 冻存。应用 R&D 公司生产的 ELISA 试剂盒检测 Lp-PLA2。

三、统计学处理

采用 SPSS 13.0 进行统计分析。正态分布计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示，2 组间比较采用独立样本  $t$  检验；计数资料以率表示，2 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Logistic 回归分析用来确定脑卒中的独立危险因素（入选  $\alpha = 0.05$ ，剔除  $\alpha = 0.1$ ）。对入选的危险因素进行回归分析确定各样本的预期  $P$  值，以预期  $P$  值作为自变量进行受试者工作特征曲线（ROC）分析，并计算曲线下面积（AUC）。以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

结 果

一、脑卒中组及对照组基线资料比较

2 组的年龄、性别和体质量比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），BMI、高脂血症、心血管疾病、心房纤颤、左心室肥厚、FSP、CVHI 和 Lp-PLA2 比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

表 1 脑卒中组及对照组基线资料比较				
变 量	脑卒中组（101 例）	对照组（156 名）	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄（岁）	72.2 ± 7.2	71.4 ± 4.2	-1.05	0.295
性别（例，男/女）	46/55	71/85	0.000	0.996
身高（m）	1.60 ± 0.08	1.54 ± 0.08	-4.05	<0.001
体质量（kg）	61.1 ± 7.8	60.1 ± 10.7	-0.826	0.410
BMI（kg/m <sup>2</sup> ）	23.0 ± 4.9	25.4 ± 4.1	4.320	<0.001
收缩压（mm Hg）	136.5 ± 20.5	146.3 ± 15.6	3.944	<0.001
舒张压（mm Hg）	84.4 ± 9.8	82.3 ± 12.3	1.543	0.124

续表				
变 量	脑卒中组（101 例）	对照组（156 名）	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
既往病史 [例（%）]				
高血压病	59（58.4）	83（53.2）	0.673	0.412
糖尿病	37（36.6）	43（27.6）	2.352	0.125
高脂血症	21（20.8）	3（1.9）	25.782	<0.001
其它心血管病	21（20.8）	9（13.9）	13.420	<0.001
心房纤颤 [例（%）]	14（13.9）	5（5.8）	10.169	0.001
吸烟 [例（%）]	12（11.9）	36（23.1）	5.059	0.024
饮酒 [例（%）]	5（5.0）	4（2.6）	1.033	0.309
左心室肥厚 [例（%）]	30（29.7）	25（16.0）	6.818	0.009
CVHI（分）	47.9 ± 20.0	79.6 ± 19.1	12.729	<0.001
FSP（分）	24.8 ± 20.7	17.6 ± 13.3	-3.060	0.002
Lp-PLA2（ng/ml）	242.0 ± 81.5	115.3 ± 58.3	12.779	<0.001

注：1 mm Hg=0.133 kPa

二、脑卒中预测模型

1. 脑卒中危险因素分析

进行二分类多因素非条件 Logistic 回归分析时的因变量赋值为：1 = 脑卒中，0 = 非脑卒中，自变量为：改良 FSP 分级、CVHI 分级、IL-6、Lp-PLA2 分级，危险因素中既往病史按 1 = 有，0 = 无分级；改良 FSP 则按照 1994 年 D’Agostino RB 分级<sup>[7]</sup>；CVHI 根据文献 [5] 的标准分级；Lp-PLA2 根据文献 [8] 的标准分级。FSP、CVHI、Lp-PLA2 每增加 1 个等级发生脑卒中的风险见表 2。

表 2 脑卒中危险因素 Logistic 回归分析结果			
危险因素	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
FSP	2.85	1.05 ~ 7.23	0.043
CVHI	3.25	1.32 ~ 40.32	0.036
Lp-PLA2	7.75	2.15 ~ 53.45	<0.001

2. 不同脑卒中预测模型预测能力比较

构建 4 种脑卒中预测模型，包括：单纯 FSP、FSP + CVHI、FSP + Lp-PLA2、FSP + CVHI + Lp-PLA2 模型，各模型预测脑卒中 ROC 的 AUC 均高于 0.5，以 FSP + CVHI + Lp-PLA2 模型效率最高，见表 3 及图 1。

讨 论

因 FSP 纳入的影响因子难以覆盖脑卒中的所有危险因素，也未能关注危险因素影响的个体差异，在一定程度上造成漏诊，这使其推广应用受到了限制<sup>[9-10]</sup>。

表 3 各预测模型对脑卒中的预测情况				
模 型	ROC 的 AUC	95% CI	灵敏度（%）	特异度（%）
单纯 FSP	0.588	0.515 ~ 0.662	68.4	90.4
FSP + CVHI	0.845	0.793 ~ 0.898	77.6	76.4
FSP + Lp-PLA2	0.858	0.807 ~ 0.902	77.9	71.6
FSP + CVHI + Lp-PLA2	0.936	0.925 ~ 0.973	91.2	90.3

有关血液动力学的研究已提示血液动力学改变在血管病变中具有重要意义<sup>[11-13]</sup>。在本研究中，笔者采用的 CVHI 涉及血流运动学和动力学指标，前者包括血流量和流速，主要反映脑血管的供血情况；后者包括血管壁弹性、阻力和阻抗，主要反映血管壁自身特征。综合血流和血管因素的 CVHI 更能反映当前脑血管的功能，具有时效性和实用性。国内研究已明确 CVHI 预测脑卒中的价值<sup>[5]</sup>。血流动力学异常为正常人群从危险因素暴露到脑卒中发生之间的中间表型<sup>[14]</sup>。因此，CVHI 反映的是危险因素综合作用后脑血管的功能变化，不单反映某个因素的差异，从而排除各危险因素在脑血流动力学改变靶点上作用效能的不一，也排除了疾病谱改变所致的部分相关危险因素未能被纳入的可能，因此 CVHI 预测脑卒中的能力优于 FSP。

目前，炎症已经被公认为脑卒中发生发展过程中的核心因素，Lp-PLA2 参与其中<sup>[15]</sup>。2011 年至今的美国及欧洲脑卒中一级预防指南均已批准 Lp-PLA2 作为预防筛查脑卒中的生物学指标（ⅡB 推荐）。Lp-PLA2 由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成

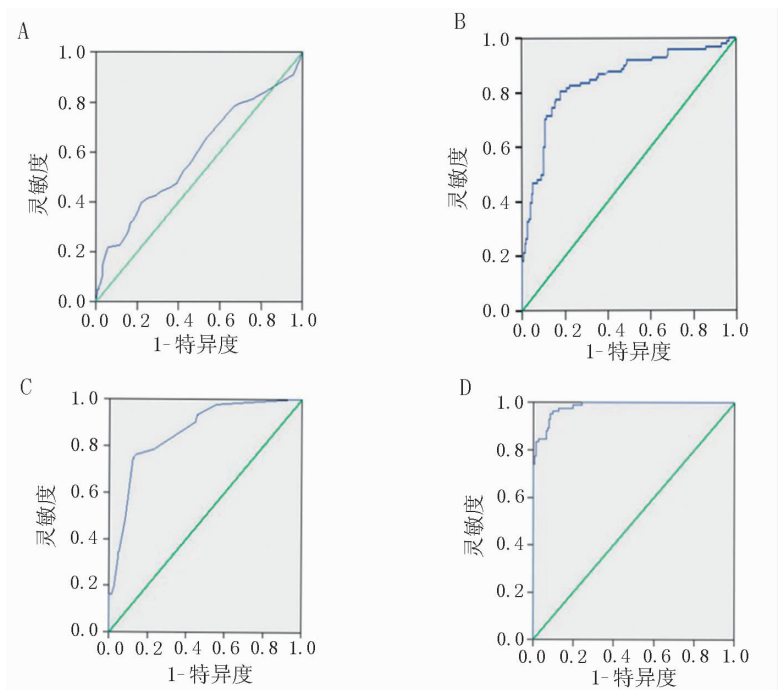


图 1 各预测模型 ROC

A: 单纯 FSP 预测模型; B: FSP + CVHI 预测模型; C: FSP + Lp-PLA2 预测模型; D: FSP + CVHI + Lp-PLA2 预测模型

和分泌，受炎症介质调节，既能水解血小板活化因子使之失去活性，又能水解 LDL 上的氧化卵磷脂，氧化卵磷脂生成溶血卵磷脂和氧化型非酯化脂肪酸，后两者是促炎介质，具有促进动脉粥样硬化的作用<sup>[16]</sup>。本研究结果显示脑卒中组 Lp-PLA2 水平高于对照组 ( $P < 0.001$ )，与叶芸等<sup>[17]</sup>的研究结果一致。Lp-PLA2 的作用贯穿于动脉粥样硬化斑块的形成和发展过程，能直接反映血管内炎症的程度，因此优于受全身炎症状态、应激等因素影响的传统炎症标志物 Hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  等<sup>[18]</sup>。

在本研究中，笔者分析了 4 种脑卒中预测模型，所有预测模型 AUC 均超过 0.5，说明其对脑卒中的预测均有一定意义。FSP + CVHI + Lp-PLA2 模型的灵敏度最高，其特异度也超过 90%，提示该模型能有效预测脑卒中的发生，具有潜在的临床应用价值。

参 考 文 献

[1] 黄志红. 高尿酸血症对老年脑梗死患者预后的影响. 新医学, 2016, 47 (3): 199-201.

[2] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research,; Council on Peripheral Vascular Disease, and Inter-

disciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. Stroke, 2011, 42 (2): 517-584.

[3] 黄晓芸. 脑血流动力学、血浆炎症因子联合 Framingham 卒中风险评分预测脑卒中. 暨南大学, 2015.

[4] Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke, 1991, 22 (3): 312-318.

[5] 黄久仪, 管阳太, 郭吉平, 王兆平, 王艳, 曹奕丰, 黄鸣峰, 沈凤英, 阮英, 刘广西. 卒中危险因素联合脑血流动力学指标预测卒中模型的建立. 中国脑血管病杂志, 2012, 9 (10): 529-534.

[6] 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疗指南 2010. 中华神经科杂志, 2010, 43 (2): 146-153.

[7] D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. Stroke, 1994, 25 (1): 40-43.

[8] Karasawa K. Clinical aspects of plasma platelet-activating factor-acetylhydrolase. Biochim Biophys Acta, 2006, 1761 (11): 1359-1372.

[9] Zhang Y, Chen J, Zhang K, Wang T, Kong M, Chen R, Liu Y, Chen J, Wang Z, Wang J, Huang H. Combination of high ankle-brachial index and hard coronary heart disease Framingham Risk Score in predicting the risk of ischemic stroke in general population. PLoS One, 2014, 9 (9): e106251.

[10] Iwasaki K, Haraoka K, Hamaguchi T, Imamura T, Kawada S, Ohno M, Kashiara K. Prevalence of subclinical coronary artery disease in ischemic stroke patients. J Cardiol, 2015, 65 (1):

- 71-75.
- [11] Kemeny SF, Figueroa DS, Clyne AM. Hypo- and hyperglycemia impair endothelial cell actin alignment and nitric oxide synthase activation in response to shear stress. *PLoS One*, 2013, 8 (6): 156-176.
- [12] Manning LS, Rothwell PM, Potter JF, Robinson TG. Prognostic significance of short-term blood pressure variability in acute stroke; systematic review. *Stroke*, 2015, 46 (9): 2482-2490.
- [13] 徐又为, 丁光宏. 模拟卒中脑血流和心室做功变化的动力学模型. *中国生物医学工程学报*, 2013, 32 (3): 321-330.
- [14] 王丽欣, 刘慧颖, 王长军. 卒中危险因素暴露与脑血管血流动力学的异常变化及临床研究. *中国医药指南*, 2015 (5): 66-67.
- [15] 盛昌宏. 脂蛋白磷脂酶 A2 与急性心脑血管疾病的相关性研究. *中国急救医学*, 2016, 36 (5): 476-480.
- [16] Cai A, Zheng D, Qiu R, Mai W, Zhou Y. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA<sub>2</sub>): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment. *Dis Markers*, 2013, 34 (5): 323-331.
- [17] 叶芸, 李苏亮. 脑卒中患者血浆 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平及临床意义探讨. *检验医学*, 2014, 29 (3): 249-253.
- [18] 胡晓琳, 高静. 缺血性脑卒中患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 检测的临床意义. *检验医学*, 2015, 30 (9): 968-970.

(收稿日期: 2017-04-12)

(本文编辑: 洪悦民)

