

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.017

ACI 患者溶栓后 SUA、Hcy 水平变化及其与患者发生 END 的关系*

黄 斌¹, 卞伟伟^{2△}, 黄 磊¹

1. 江苏省南京市浦口区中医院急诊内科, 江苏南京 210000;

2. 南京江北医院神经内科, 江苏南京 210000

摘要:目的 分析急性脑梗死(ACI)患者溶栓后血尿酸(SUA)、同型半胱氨酸(Hcy)水平变化及其与患者发生早期神经功能恶化(END)的关系。**方法** 回顾性分析 2020 年 5 月至 2023 年 5 月浦口区中医院收治的 110 例接受溶栓治疗的 ACI 患者的临床资料。患者均接受阿替普酶联合丁苯酞治疗, 均治疗 14 d, 记录患者不同时间点(治疗前及治疗 3、7、14 d 时)美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分, 将发生 END 患者纳入 END 组, 将未发生 END 患者纳入非 END 组; 比较治疗前、治疗后(治疗 14 d 后)神经功能指标及血清 SUA、Hcy 水平; 采用 Pearson 相关分析血清 SUA、Hcy 水平与 S100 β 、NSE、MBP 水平的关系; 采用二元 Logistic 回归分析血清 SUA、Hcy 水平与 ACI 患者溶栓后发生 END 的关系; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 Hcy、SUA 单独及 2 项指标联合检测预测 ACI 患者溶栓后发生 END 的价值; 采用剂量反应分析血清 SUA、Hcy 水平变化与 ACI 患者溶栓后发生 END 的关系。**结果** 治疗 3、7、14 d 时 NIHSS 评分低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 呈逐渐下降趋势; 治疗后, ACI 患者 S100 β 、NSE、MBP 水平低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, ACI 患者 Hcy 低于治疗前, SUA 水平高于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Pearson 相关分析结果显示, Hcy 水平与 S100 β 、NSE、MBP 水平呈正相关($r = 0.219, 0.275, 0.200, P < 0.05$), SUA 水平与 S100 β 、NSE、MBP 水平呈负相关($r = -0.275, -0.261, -0.212, P < 0.05$)。110 例 ACI 患者经溶栓治疗后, 发生 END 29 例, 纳入 END 组, 发生率为 26.36%, 未发生 END 81 例, 纳入非 END 组, 未发生率为 73.64%; END 组糖尿病患者占比高于非 END 组, S100 β 、NSE、MBP、Hcy 水平高于非 END 组, SUA 水平低于非 END 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 二元 Logistic 回归分析结果显示, 有糖尿病及血清 S100 β 、NSE、MBP、Hcy 水平升高是 ACI 患者溶栓后发生 END 的危险因素($OR > 1, P < 0.05$); ROC 曲线分析结果显示, Hcy、SUA 单独及联合检测预测 ACI 患者溶栓后发生 END 的曲线下面积(AUC)均大于 0.70, 其中 2 项联合检测的 AUC 最大。血清 SUA 水平升高是 ACI 患者溶栓后发生 END 的保护因素($OR < 1, P < 0.05$); 血清 SUA 水平与 ACI 患者溶栓后发生 END 呈负相关, 特别当血清 SUA $< 329.05 \mu\text{mol/L}$ 时, ACI 患者溶栓后发生 END 的风险随 SUA 水平下降而升高; 血清 Hcy 水平与 ACI 患者溶栓后发生 END 呈正相关, 特别当血清 Hcy $> 22.93 \mu\text{mol/L}$ 时, ACI 患者溶栓后发生 END 的风险随 Hcy 水平升高而升高。**结论** ACI 患者血清 SUA、Hcy 水平与患者溶栓治疗后 END 的发生关系密切, 同时二者能够有效评估 ACI 患者发生 END 风险。

关键词:急性脑梗死; 早期神经功能恶化; 溶栓; 尿酸; 同型半胱氨酸

中图法分类号: R743

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)10-1425-07

The changes of SUA and Hcy levels in patients with ACI after thrombolysis and their relationship with the occurrence of END in patients with ACI*HUANG Bin¹, BIAN Weiwei^{2△}, HUANG Lei¹

1. Department of Emergency Medicine, Pukou District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000, China; 2. Department of Neurology, Jiangbei Hospital, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Abstract: Objective To analyze the changes of blood uric acid (SUA) and homocysteine (Hcy) levels in patients with acute cerebral infarction (ACI) after thrombolysis and their relationship with early neurological deterioration (END). **Methods** The clinical data of 110 ACI patients who received thrombolytic therapy in Pukou District Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2020 to May 2023 were analyzed retrospectively. All patients were treated with tpaase combined with butylphthalide for 14 days. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at different time points (before treatment and 3, 7, 14 days after treatment) were recorded, patients with END were included in the END group, and patients without END were included in the non-END group. The neurological function indexes, serum SUA and Hcy levels were

* 基金项目: 2021 年江苏卫生健康职业学院院级科研项目(JKC2021096)。

作者简介: 黄斌, 男, 主治医师, 主要从事急诊相关疾病诊治研究。△ 通信作者, E-mail: xianie440@163.com。

compared before and after treatment. Pearson correlation was used to analyze the relationship between serum SUA, Hcy levels and S100 β , NSE, MBP levels. Binary Logistic regression was used to analyze the relationship between serum SUA, Hcy levels and END after thrombolysis in ACI patients. The value of Hcy and SUA alone and in combination in predicting END after thrombolysis in ACI patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. The dose-response analysis was used to analyze the relationship between the changes of serum SUA and Hcy levels and the occurrence of END in ACI patients after thrombolysis.

Results The NIHSS scores at 3, 7 and 14 days after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), showing a gradual downward trend. After treatment, the levels of S100 β , NSE and MBP in ACI patients were lower than those before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the Hcy level of ACI patients was lower than that before treatment, and the SUA level was higher than that before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that Hcy level correlated positively with S100 β , NSE and MBP levels ($r = 0.219, 0.275, 0.200, P < 0.05$). SUA level correlated negatively with S100 β , NSE and MBP levels ($r = -0.275, -0.261, -0.212, P < 0.05$). After thrombolytic therapy, 29 cases of END occurred in 110 patients with ACI, who were divided into the END group, with an incidence rate of 26.36%, 81 cases did not develop END, who were divided into the non-END group, the incidence rate was 73.64%. The proportion of diabetic patients in the END group was higher than that in the non-END group, the levels of S100 β , NSE, MBP and Hcy were higher than those in the non-END group, and the SUA level was lower than that in the non-END group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of binary Logistic regression analysis showed that diabetes mellitus and increased serum levels of S100 β , NSE, MBP and Hcy were risk factors for END in ACI patients after thrombolysis ($OR > 1, P < 0.05$). The increased serum SUA level was a protective factor for END in ACI patients after thrombolysis ($OR < 1, P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of Hcy, SUA alone and combined detection in predicting END after thrombolysis in ACI patients was greater than 0.70, and the AUC of the two indicators combined detection was the largest. The serum SUA level correlated negatively with the occurrence of END in patients with ACI after thrombolysis, especially when the serum SUA level was less than 329.05 $\mu\text{mol/L}$, the risk of END in patients with ACI after thrombolysis increased with the decrease of SUA level. Serum Hcy level correlated positively with the occurrence of END in patients with ACI after thrombolysis, especially when serum Hcy was more than 22.93 $\mu\text{mol/L}$, the risk of END in patients with ACI after thrombolysis increased with the increase of Hcy level.

Conclusion The levels of serum SUA and Hcy in ACI patients relate closely to the occurrence of END after thrombolytic therapy, and the two indicators can effectively evaluate the risk of END in ACI patients.

Key words: acute cerebral infarction; early neurological deterioration; thrombolysis; uric acid; homocysteine

急性脑梗死(ACI)是临床最为常见的脑血管疾病,有研究结果显示,ACI 约占全部急性脑血管疾病的 70%^[1]。溶栓治疗是临床治疗 ACI 的重要治疗方案之一,阿替普酶可分解血栓,改善患者脑血流灌注情况,促进患者康复^[2]。但研究数据显示,约 1/3 的 ACI 患者溶栓治疗后数小时或数天内出现持续或阶段性恶化,被称为早期神经功能恶化(END)^[3]。END 是造成 ACI 患者临床转归不良的重要原因,因此,临床需积极寻找可影响发生 END 的相关指标。相关研究显示,氧化应激损伤是造成 ACI 患者神经功能损伤的重要原因,氧化应激所产生的自由基可直接损伤细胞的脂类、蛋白质及核酸等,引起细胞损伤,造成细胞凋亡,严重损伤患者神经功能^[4]。血尿酸(SUA)是嘌呤代谢的最终产物,既往研究显示,SUA 具有抗氧化应激作用^[5]。由此推测 SUA 可能与 ACI 患者溶栓后 END 的发生相关。国外研究显示,同型半胱氨酸(Hcy)可能参与血管平滑肌增殖及血管内皮破坏的过

程^[6]。同时,相关研究显示,Hcy 水平与 ACI 的发生及病情严重程度关系密切^[7]。鉴于此,本研究着重分析 ACI 患者溶栓后 SUA、Hcy 水平与 END 发生的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 5 月至 2023 年 5 月南京市浦口区中医院收治的 110 例接受溶栓治疗的 ACI 患者的临床资料。纳入标准:(1)ACI 符合相关指南中的诊断标准^[8],并经颅脑 MRI 检查确诊;(2)发病至入院时间 ≤ 6 h;(3)接受溶栓治疗;(4)年龄 ≥ 18 岁;(5)初次发病。排除标准:(1)近期使用过抗凝药物;(2)有精神病史;(3)合并重要脏器障碍;(4)既往有神经功能障碍;(5)合并恶性肿瘤。110 例研究对象中,男 65 例,女 45 例;年龄 57~72 岁,平均 (64.50 ± 2.75) 岁;发病至入院时间 1~3 h,平均 (2.07 ± 0.41) h;根据急性脑卒中治疗试验(TOAST)进行脑梗死的病因分型:大动脉粥样硬化型 35 例

(31.82%)、心源性栓塞型 32 例(29.09%)、小动脉闭塞型 33 例(30.00%)、其他 10 例(9.09%);梗死分布:前循环 71 例(64.55%)、后循环 39 例(35.45%)。本研究经南京市浦口区中医院医学伦理委员会审核批准(伦理审批号:伦审 20230567 号)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者均采取吸氧、补液及纠正电解质等常规治疗,同时使用阿替普酶(Boehringer Ingelheim 制药有限公司,规格:每支 20 mg,国药准字 SJ20160054)治疗,剂量为 0.6 mg/kg,总剂量的 15% 采取快速静脉推注,总剂量的 85% 采取静脉泵输注,输注时间为 60 min,最大用量为 60 mg。静脉滴注丁苯酞(石药集团恩必普药业有限公司,规格:100 mL,丁苯酞 25 mg 与氯化钠 0.9 g,国药准字 H20100041),剂量为每次 25 mg,每天 2 次,静脉滴注时间需超过 50 min,2 次给药间隔需超过 6 h。连续治疗 14 d。

1.2.2 END 诊断标准及分组方法 END 诊断标准参照文献[9]中的研究标准,入院 1 周美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分中的运动功能项增加≥1 分或总分增加≥2 分判断为 END^[10]。将发生 END 患者纳入 END 组,将未发生 END 患者纳入非 END 组。

1.2.3 资料收集 收集所有研究对象性别(男、女)、年龄(≥60 岁、<60 岁)、体质量指数、发病至入院时间、TOAST 分型(大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭塞型、其他)、梗死分布(前循环、后循环)、糖尿病(有、无)、高血压(有、无)、吸烟(是、否)、饮酒(是、否)情况。

1.2.4 血清指标检测 采集所有研究对象治疗前、治疗后(治疗 14 d 后)空腹外周肘静脉血 5 mL,采用离心机(德国,AmiCORE,Fresenius Kabi AG,国械注进 20183100418)以 3 200 r/min 离心 10 min,离心半径为 6 cm。取血清,采用化学发光免疫分析法检测中枢神经特异蛋白(S100β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)水平,采用直接化学发光法检测 Hcy 水平,采用尿酸酶法检测 SUA 水平。试剂盒均由贝克曼-库尔特公司提供。

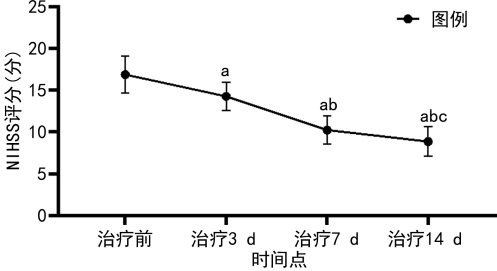
1.3 观察指标 (1)不同时间点 NIHSS 评分:于研究对象治疗前及治疗 3、7、14 d 时,采用 NIHSS 评估研究对象神经功能,NIHSS 共 11 个条目,总分 42 分,分数越高表明神经功能损伤越严重。(2)神经功能指标水平及 Hcy、SUA 水平:比较研究对象治疗前、治疗后(治疗 14 d 后)S100β、NSE、MBP、Hcy、SUA 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 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;采用 Pearson 相关分析血清 SUA、Hcy 水平与 S100β、NSE、MBP 水平的关系;采用二元 Logistic 回归分析血清 SUA、Hcy 水平与 ACI 患者溶栓后发生 END 的关系;绘制受试者工作特征

(ROC)曲线分析 Hcy、SUA 单独及 2 项指标联合检测预测 ACI 患者溶栓后发生 END 的价值,曲线下面积(AUC)>0.9 表示预测性能较高,0.7~0.9 表示有一定预测性能,0.5~<0.7 表示预测性能较低,<0.5 表示无预测性能;采用样条函数与 Logistic 回归相结合的限制性立方样条法分析血清 SUA、Hcy 水平变化与 ACI 患者溶栓后发生 END 的剂量反应关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACI 患者不同时间点 NIHSS 评分比较 治疗 3、7、14 d 时 NIHSS 评分分别为(14.25±1.69)、(10.23±1.69)、(8.87±1.77)分,明显低于治疗前的(16.87±2.23)分,差异有统计学意义($t=9.821$ 、24.889、29.471, $P<0.05$)。NIHSS 评分在治疗前及治疗 3、7、14 d 时呈逐渐下降趋势,见图 1。



注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与治疗 3 d 时比较,^b $P<0.05$;与治疗 7 d 时比较,^c $P<0.05$ 。

图 1 ACI 患者不同时间点 NIHSS 评分折线图

2.2 ACI 患者治疗前后 S100β、NSE、MBP 水平比较 治疗后,ACI 患者 S100β、NSE、MBP 水平低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 ACI 患者治疗前后 S100β、NSE、MBP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	S100β(ng/L)	NSE(μg/L)	MBP(μg/L)
治疗前	3.31±1.07	22.35±6.77	32.26±7.07
治疗后	1.54±0.49	9.22±2.19	15.31±4.36
<i>t</i>	15.774	19.354	21.402
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 ACI 患者治疗前后 SUA、Hcy 水平比较 治疗后,ACI 患者 Hcy 水平低于治疗前,SUA 水平高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 ACI 患者治疗前后 SUA、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)

时间	Hcy	SUA
治疗前	21.85±5.49	333.05±31.18
治疗后	15.22±3.98	389.57±30.04
<i>t</i>	10.255	-13.691
<i>P</i>	<0.001	<0.001

2.4 血清 SUA、Hcy 水平与 S100β、NSE、MBP 水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,Hcy 水平与

S100 β 、NSE、MBP 水平呈正相关($r=0.219, 0.275, 0.200, P<0.05$), SUA 水平与 S100 β 、NSE、MBP 水平呈负相关($r=-0.275, -0.261, -0.212, P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清 SUA、Hcy 水平与 S100 β 、NSE、MBP 水平的相关性

指标	S100 β		NSE		MBP	
	r	P	r	P	r	P
Hcy	0.219	0.022	0.275	0.004	0.200	0.036
SUA	-0.275	0.004	-0.261	0.010	-0.212	0.025

2.5 ACI 患者溶栓后发生 END 情况 110 例 ACI 患者经溶栓治疗后,发生 END 29 例,纳入 END 组,发生率为 26.36%。未发生 END 81 例,纳入非 END 组,未发生率为 73.64%。

2.6 END 组与非 END 组基线资料比较 END 组糖尿病患者占比明显高于非 END 组, S100 β 、NSE、

MBP、Hcy 水平明显高于非 END 组, SUA 水平明显低于非 END 组,差异有统计学意义($\chi^2=9.050, t=4.813, 2.505, 4.031, 5.149, -4.776, P<0.05$)。见表 4。

2.7 血清 SUA、Hcy 水平与 ACI 患者溶栓后发生 END 的二元 Logistic 回归分析 将 ACI 患者溶栓后发生 END 情况作为因变量(0=非 END, 1=END), 将表 4 中差异有统计学意义的变量(糖尿病、S100 β 、NSE、MBP、Hcy、SUA)作为协变量(糖尿病:1=有、0=无;其余变量为连续变量,原值输入),经单项 Logistic 回归分析后,将 P 值放宽至 <0.1 , 纳入符合条件的因素,进行二元 Logistic 回归分析,结果显示,有糖尿病,血清 S100 β 、NSE、MBP、Hcy 水平升高是 ACI 患者溶栓后发生 END 的危险因素($OR=6.981, 1.921, 1.065, 1.172, 1.256, P<0.05$);血清 SUA 水平升高是 ACI 患者溶栓后发生 END 的保护因素($OR=0.948, P<0.05$)。见表 5。

表 4 END 组与非 END 组基线资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	性别		年龄		体质指数 (kg/m^2)	发病至入院 时间(h)	TOAST 分型			
		男	女	≥ 60 岁	< 60 岁			大动脉 粥样硬化型	心源性 栓塞型	小动脉 闭塞型	其他
END 组	29	16(55.17)	13(44.83)	20(68.97)	9(31.03)	25.61 $\pm$ 2.73	2.04 $\pm$ 0.45	9(31.03)	10(34.48)	9(31.03)	1(3.45)
非 END 组	81	49(60.49)	32(39.51)	67(82.72)	14(17.28)	25.74 $\pm$ 2.56	2.11 $\pm$ 0.51	26(32.10)	22(27.16)	24(29.63)	9(11.11)
χ^2/t		0.250		2.442		0.231	-0.653	2.074			
P		0.617		0.118		0.818	0.515	0.557			

组别	n	梗死分布		糖尿病		高血压		吸烟	
		前循环	后循环	有	无	有	无	是	否
END 组	29	20(68.97)	9(31.03)	11(37.93)	18(62.07)	19(65.52)	10(34.48)	14(48.28)	15(51.72)
非 END 组	81	51(62.96)	30(37.04)	10(12.35)	71(87.65)	48(59.26)	33(40.74)	32(39.51)	49(60.49)
χ^2/t		0.336		9.050		0.351		0.675	
P		0.562		0.003		0.553		0.411	

组别	n	饮酒		血清指标				
		是	否	S100 β (ng/L)	NSE($\mu\text{g}/\text{L}$)	MBP($\mu\text{g}/\text{L}$)	Hcy($\mu\text{mol}/\text{L}$)	SUA($\mu\text{mol}/\text{L}$)
END 组	29	16(55.17)	13(44.83)	4.16 $\pm$ 1.27	24.15 $\pm$ 6.94	36.15 $\pm$ 7.11	24.96 $\pm$ 5.17	309.64 $\pm$ 27.95
非 END 组	81	42(51.85)	39(48.15)	3.01 $\pm$ 1.04	20.94 $\pm$ 5.52	30.09 $\pm$ 6.89	19.71 $\pm$ 4.54	339.74 $\pm$ 29.52
χ^2/t		0.095		4.813	2.505	4.031	5.149	-4.776
P		0.759		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 血清 SUA、Hcy 水平与 ACI 患者溶栓后发生 END 的二元 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	OR 的 95% CI
糖尿病	1.943	0.851	5.218	0.022	6.980	1.318~36.986
S100 β	0.653	0.325	4.029	0.045	1.921	1.016~3.636
NSE	0.063	0.062	1.031	0.310	1.065	0.943~1.202
MBP	0.159	0.053	8.898	0.003	1.172	1.056~1.301
Hcy	0.228	0.083	7.594	0.006	1.256	1.068~1.476
SUA	-0.029	0.013	5.348	0.021	0.948	0.948~0.996
常量	-6.143	4.637	1.755	0.185	—	—

注:—为无数据。

2.8 血清 SUA、Hcy 对 ACI 患者溶栓后发生 END 的预测价值 将 ACI 患者溶栓后发生 END 情况作为状态变量(0=非 END, 1=END), 将 ACI 患者 SUA、Hcy 水平作为检验变量,绘制 ROC 曲线进行分析,结果显示, Hcy、SUA 单独及联合检测预测 ACI 患者溶栓后发生 END 的 AUC 均 >0.70 , 其中 2 项指标联合检测的 AUC 最大。见表 6、图 2。

2.9 血清 SUA、Hcy 水平与 ACI 患者溶栓后发生 END 的剂量反应关系 以血清 SUA、Hcy Cut-off 值(329.05、22.93 $\mu\text{mol}/\text{L}$)为参考,采用样条函数与

Logistic 回归相结合的限制性立方样条法分析血清 SUA、Hcy 水平与 ACI 患者溶栓后发生 END 的剂量反应关系,见图 3、4。横坐标为血清 SUA、Hcy 水平连续变化,纵坐标为相对应的预测值(OR),结果显示,血清 SUA 水平与 ACI 患者溶栓后发生 END 呈

负相关,当血清 SUA<329.05 $\mu\text{mol/L}$ 时,ACI 患者溶栓后发生 END 风险随 SUA 水平下降而升高;血清 Hcy 水平与 ACI 患者溶栓后发生 END 呈正相关,当血清 Hcy>22.93 $\mu\text{mol/L}$ 时,ACI 患者溶栓后发生 END 风险随 Hcy 水平升高而升高。

表 6 血清 SUA、Hcy 对 ACI 患者溶栓后发生 END 的预测价值

项目	AUC	Cut-off 值	AUC 的 95%CI	P	特异度	灵敏度	约登指数
Hcy	0.769	22.93 $\mu\text{mol/L}$	0.672~0.867	<0.001	0.704	0.690	0.394
SUA	0.761	329.05 $\mu\text{mol/L}$	0.664~0.859	<0.001	0.580	0.724	0.304
2 项联合	0.868	—	0.792~0.944	<0.001	0.790	0.759	0.549

注:—为无数据。

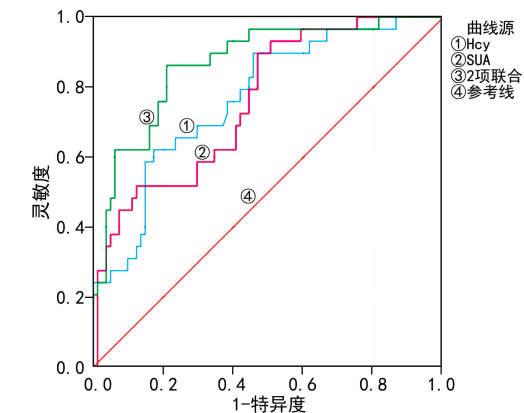


图 2 血清 SUA、Hcy 单独及联合检测预测 ACI 患者溶栓后发生 END 的 ROC 曲线

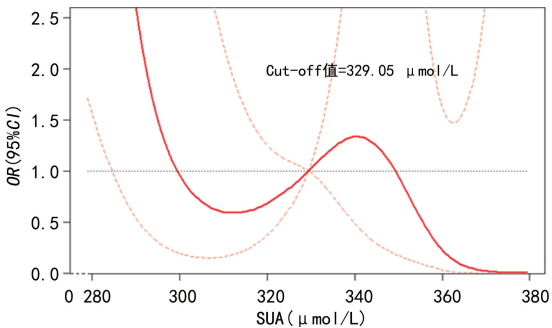


图 3 血清 SUA 水平与 ACI 患者溶栓后发生 END 的剂量反应关系

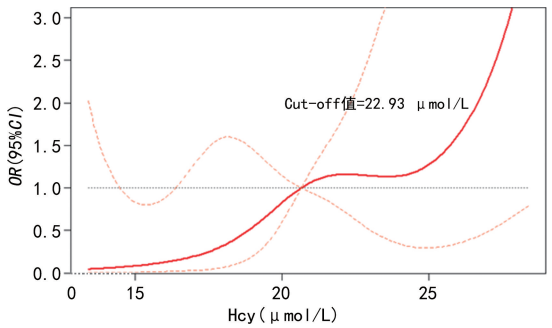


图 4 血清 Hcy 水平与 ACI 患者溶栓后发生 END 的剂量反应关系

3 讨 论

溶栓是治疗 ACI 的重要方式,能够快速恢复患者

血供。END 是 ACI 患者在发病后数天内,由于梗死病灶扩大、脑水肿等因素导致的神经功能损伤程度加重。流行病学数据显示,ACI 患者发生 END 率为 26%~40%^[11],本研究中 ACI 患者 END 发生率为 26.36%,与之相似,提示 ACI 患者溶栓后发生 END 风险较高,且 END 是造成 ACI 患者致残率、致死率升高的重要因素。

阿替普酶是临床常用的溶栓药物,被广泛应用于心肌梗死、ACI 等心脑血管疾病的治疗中。而丁苯酞可提升线粒体功能,减少脑细胞死亡,对重建脑部微循环有积极作用。S100 β 由中枢神经系统内星形胶质细胞合成,大部分存在于脑细胞中,当脑细胞发生损伤时可被释放至血液中。NSE 是神经系统合成的一种酶类,在脑组织中含量最高,脑细胞被破坏时,可造成 NSE 升高。当脑组织发生缺血、缺氧后,髓鞘受到损伤,MBP 可通过血脑屏障进入外周血。本研究结果显示,ACI 患者溶栓治疗后 NIHSS 评分呈下降趋势,且 S100 β 、NSE、MBP 水平低于治疗前,表明两种药物能够有效改善 ACI 患者神经功能,改善患者临床症状。原因在于,阿替普酶可选择性与血栓表面的纤溶酶原及纤维蛋白相结合,发挥溶栓作用,恢复脑组织血液供应^[12]。丁苯酞可抑制血小板聚集,改善脑部血液循环,从而改善 ACI 患者神经功能^[13]。

二元 Logistic 回归分析结果显示,有糖尿病及血清 S100 β 、NSE、MBP、Hcy 水平升高是 ACI 患者溶栓后发生 END 的危险因素($P<0.05$),血清 SUA 水平升高是 ACI 患者溶栓后发生 END 的保护因素($P<0.05$),表明血清 SUA、Hcy 水平与 ACI 患者溶栓后发生 END 关系密切。分析其原因在于,END 发病原因较多,其中氧化应激被临床公认为是造成神经功能损伤的关键因素之一^[14]。氧自由基可通过攻击细胞的脂类、蛋白质等而产生大量活性氧,如过氧化氢、羟自由基等,引起细胞损伤,导致细胞凋亡。而临床研究显示,大脑富含不饱和脂肪酸,其抗氧化能力弱,神经修复能力及分裂能力较低,与其他组织相比更易受到氧化应激损伤^[15]。而 SUA 作为体内数量最多的

抗氧化物质,能够有效清除机体内氧自由基、氢自由基及单态氧等,抑制机体氧化应激反应,对 ACI 患者神经元具有保护作用,从而降低患者溶栓后发生 END 的风险。因此,血清 SUA 水平较低的 ACI 患者,脑组织细胞更易受到氧自由基损伤,进而导致患者溶栓后发生 END 的风险较高。但临床也有部分研究表明 SUA 可能是造成 ACI 患者不良预后的重要原因,认为 SUA 可通过促进血管平滑肌增殖,刺激血管壁收缩,造成血管舒张收缩功能障碍,从而加重患者脑组织缺血,进一步加重患者病情^[16-17]。由此可见,SUA 在 ACI 患者病情中具有两面性,临床需积极稳定患者 SUA 水平。

Hcy 由蛋氨酸脱甲基后生成,Hcy 水平升高被临床广泛认为是血栓形成的危险因素。ACI 患者 Hcy 呈高表达时,Hcy 可通过刺激血管内皮细胞分泌多种因子,促进血小板及白细胞黏附,导致患者溶栓后仍有血栓形成风险,进而加重患者脑组织缺血、缺氧症状,增加发生 END 的风险^[18-19]。同时 Hcy 能够促进大量氧自由基生成,从而损伤血管内皮细胞,进而使血小板不断黏附、聚集,导致血管壁沉淀大量脂类物质,引起 ACI 患者血管狭窄加重脑组织缺血、缺氧症状,增加 END 风险^[20]。Pearson 相关分析结果显示,Hcy 水平与 S100 β 、NSE、MBP 水平呈正相关,SUA 水平与 S100 β 、NSE、MBP 水平呈负相关,同时本研究相较常规相关性分析,进一步进行剂量反应观察,结果显示,ACI 患者溶栓后发生 END 的风险随 SUA 水平下降而升高,随 Hcy 水平升高而升高,进一步表明血清 SUA、Hcy 水平与 ACI 患者神经功能密切相关,同时还与 ACI 患者溶栓后发生 END 的风险相关。因此,临床可通过评估患者 SUA、Hcy 水平预测 ACI 患者溶栓后发生 END 风险。但本研究也有不足之处,本研究为单中心研究,纳入研究病例相对较少,同时受调查能力限制,仍有影响因素未能纳入研究,未来可通过联合多中心的方式,扩大样本量,纳入更多因素,以提高临床研究价值。

综上所述,ACI 患者血清 SUA、Hcy 水平与患者溶栓治疗后发生 END 的关系密切,同时二者能够有效评估 ACI 患者溶栓治疗后发生 END 的风险。

参考文献

- [1] GAO L I, ZHANG S J, WO X W, et al. Intravenous thrombolysis with alteplase in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38 (3Part/I): 498-504.
- [2] BAO H, GAO H R, PAN M L, et al. Comparative study on the efficacy and safety of alteplase and urokinase in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Technol Health Care, 2021, 29(1): 85-90.
- [3] WEI X, DUAN Z W, ZHAI Y J, et al. Early blood pressure changes during systemic thrombolysis and its association with unexplained early neurological deterioration in small subcortical infarct[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2022, 24(8): 1086-1094.
- [4] SPAAS J, VAN VEGGEL L, SCHEPERS M, et al. Oxidative stress and impaired oligodendrocyte precursor cell differentiation in neurological disorders[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(10): 4615-4637.
- [5] WEI J, YIN R H, LI X N, et al. Sex-specific relationship between serum uric acid levels and the prevalence of large vessel occlusion in acute ischemic stroke[J]. Clin Exp Hypertens, 2022, 44(2): 154-158.
- [6] FU Y T, YUN W W, ZHANG Z X, et al. Homocysteine is related to enlarged perivascular spaces in the brainstem in patients with isolated pontine infarction[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 296.
- [7] LAN C, HUANG Z Q, LUO X X, et al. The correlations between serum Hcy level and seizures and cognitive function in patients after stroke[J]. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2022, 37: 15333175221146738.
- [8] 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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [9] 罗丹阳, 刘信东, 柳华, 等. 急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化危险因素及其交互效应分析[J]. 西部医学, 2021, 33(6): 874-878.
- [10] HENDRIX P, MELAMED I, COLLINS M, et al. NIHSS 24 h after mechanical thrombectomy predicts 90-Day functional outcome[J]. Clin Neuroradiol, 2022, 32(2): 401-406.
- [11] SHIMADA T, SHINDO A, IMAI H, et al. Relationship between neurological deterioration and blood pressure/heart rate variability in patients with acute cerebral infarction[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31(7): 106504.
- [12] BAO H, GAO H R, PAN M L, et al. Clinical observation of thrombolytic effect of alteplase combined with butylphthalide in patients with acute anterior circulation cerebral infarction[J]. Pak J Med Sci, 2021, 37(4): 1145-1150.
- [13] GUO Y L, HU H Q, XU G G, et al. Cerebral hemodynamic changes assessment by transcranial doppler ultrasound in patients with acute cerebral infarction before and after treatment with butylphthalide[J]. Pak J Pharm Sci, 2022, 35(2Special): 613-618.
- [14] HASSAN W, NOREEN H, REHMAN S, et al. Association of oxidative stress with neurological disorders[J]. Curr Neuropharmacol, 2022, 20(6): 1046-1072.
- [15] ZHOU Y, KHAN H, HOI M P M, et al. Piceatannol protects brain endothelial cell line (Bend. 3) against Lipopolysaccharide-Induced inflammation and oxidative stress[J]. Molecules, 2022, 27(4): 1206.
- [16] WANGGONG F F, XIANG J F, YANG S C, et al. Correlation of serum uric acid, cystatin C and high-sensitivity C-reactive protein with cognitive impairment in lacunar cerebral infarction[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6717-6723.

的黏附作用^[19]。因此,PAX8 高表达可有效促进患者肿瘤细胞转移,促进患者病情进展^[20]。

综上所述,乳腺癌患者病情发展与 Bcl-2、CX-CL13、PAX8 表达情况关系密切,对疾病的发生和发展具有明显影响,有望成为评估乳腺癌患者病情严重程度的标志物。

参考文献

[1] SERRA-ANÓ P, INGLÉS M, BOU-CATALÁ C, et al. Effectiveness of myofascial release after breast cancer surgery in women undergoing conservative surgery and radiotherapy: a randomized controlled trial[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(7): 2633-2641.

[2] GRABHER B J. Breast cancer: evaluating tumor estrogen receptor status with molecular imaging to increase response to therapy and improve patient outcomes[J]. J Nucl Med Technol, 2020, 48(3): 191-201.

[3] 张娜娜. Caspase-3 和 Bcl-2 表达与乳腺癌细胞凋亡及其临床病理特征的相关性分析[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(10): 1609-1613.

[4] MA Q Z, CHEN Y, QIN Q, et al. CXCL13 expression in mouse 4T1 breast cancer microenvironment elicits antitumor immune response by regulating immune cell infiltration[J]. Precis Clin Med, 2021, 4(3): 155-167.

[5] 董欢欢, 陈萍, 宋黄瑜, 等. 乳腺癌组织中 PAX8、MECOM 表达及与其临床病理特征、淋巴结转移的关系[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(4): 554-557.

[6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.

[7] 韩文娟, 卢俊玮, 顿延飞. 表柔比星分别联合多西紫杉醇与长春瑞滨治疗晚期乳腺癌患者的临床疗效及对患者预后生存影响分析[J]. 贵州医药, 2022, 46(11): 1699-1700.

[8] 帅晋豪, 王鹏, 季映驰. 血清丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3 在三阴性乳腺癌中的表达及对患者预后的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2023, 48(2): 158-164.

[9] 李清苗, 谷国梅, 师晨阳. p53 及 bcl-2 蛋白在乳腺癌中的表达及与 c-erbB-2 表达的相关性[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(4): 567-570.

[10] 陈金蓉, 唐小涵, 陈仕高, 等. 乳腺癌雌激素受体和人类表皮生长因子受体-2 联合表达与淋巴结转移相关性分析[J]. 成都医学院学报, 2022, 17(6): 702-705.

[11] 马士辉, 凌飞海, 许宇光, 等. 循环肿瘤细胞联合超声造影预测乳腺癌新辅助化疗疗效[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(8): 923-926.

[12] 吕德明, 俎彩霞, 吕凌霄. 乳腺癌 PTEN、Ki-67、Bcl-2 和 BRCA-1 蛋白表达情况及其与临床预后的关系[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(10): 1921-1924.

[13] ZHANG G P, XU Z Y, YU M J, et al. Bcl-2 interacting protein 3 (BNIP3) promotes tumor growth in breast cancer under hypoxic conditions through an autophagy-dependent pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 6280-6292.

[14] LIU M, SONG S S, PARK S. Coffee intake interacted with the Bcl-2 rs1944420, rs7236090, and rs2849382 haplotype to influence breast cancer risk in Middle-Aged women[J]. Nutr Cancer, 2022, 74(1): 131-140.

[15] YANG J T, LI Q Y, ZHOU R, et al. Combination of mitochondria targeting doxorubicin with Bcl-2 function-converting peptide NuBCP-9 for synergistic breast cancer metastasis inhibition[J]. J Mater Chem B, 2021, 9(5): 1336-1350.

[16] 张敏, 邵棋. 人乳腺珠蛋白、CXC 趋化因子配体 16 和特异性周期蛋白在乳腺癌患者外周表达的临床意义[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(23): 2795-2798.

[17] 姜玉, 王珂, 张瑞, 等. CXCL13 联合 VEGFA 过表达抑制荷黑素瘤和结肠癌小鼠的肿瘤生长[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(5): 429-434.

[18] JIANG L, WANG D, SHENG M, et al. CXCL13/CXCR5 are potential biomarkers for diagnosis and prognosis for breast cancer[J]. J BUON, 2020, 25(6): 2552-2561.

[19] 李泓璇, 夏男男, 宋克娟, 等. CK7/SATB2/PAX8 与肿瘤最大径/侧向鉴别原发与下消化道转移性卵巢黏液癌[J]. 青岛大学学报(医学版), 2023, 59(1): 122-126.

[20] 张昕, 周作枝, 崔雁飞, 等. 配对盒基因 8 在不同类型甲状腺癌细胞中的表达及对细胞增殖及摄碘能力的影响[J]. 癌症进展, 2020, 18(10): 1001-1004.

(收稿日期: 2023-10-11 修回日期: 2024-01-25)

(上接第 1430 页)

[17] LIU B J, PAN Y C, CAO L, et al. The prognostic value of serum uric acid in hospitalized patients with acute cerebral infarction[J]. Dis Markers, 2021, 2021: 6103961.

[18] MA S C, LU G J, ZHANG Q, et al. Extracellular-superoxide dismutase DNA methylation promotes oxidative stress in homocysteine-induced atherosclerosis[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2022, 54(9): 1222-1233.

[19] FU B B, MENG S Q, GAO G S. A combination of tetra-

methylpyrazine hydrochloride and butylphthalide on serum S100B, CRP, Hcy levels and NIHSS score in patients with acute cerebral infarction: a retrospective study[J]. Pak J Pharm Sci, 2022, 35(3Special): 945-951.

[20] CAO Y Z, SU N, ZHANG D D, et al. Correlation between total homocysteine and cerebral small vessel disease: a mendelian randomization study[J]. Eur J Neurol, 2021, 28(6): 1931-1938.

(收稿日期: 2023-10-29 修回日期: 2024-02-08)