

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.16.029

脑梗死复发患者血清同型半胱氨酸、白蛋白和尿微量白蛋白的变化及其影响因素分析*

刘楠 李冰 于颖 王静 刘小辉

(中国人民解放军空军第986医院神经内科 陕西 西安 710054)

摘要 目的:研究脑梗死复发患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、白蛋白(ALB)和尿微量白蛋白的变化及脑梗死复发的影响因素。**方法:**将2013年2月至2016年2月我院收治的脑梗死复发患者63例记为复发组,另取同期住院治疗的未复发脑梗死患者57例记为非复发组。比较两组患者血清Hcy、ALB、尿微量白蛋白水平和基本资料,并采用多因素Logistic回归分析脑梗死复发的影响因素。**结果:**复发组血清Hcy、尿微量白蛋白水平高于非复发组,复发组血清ALB水平低于非复发组($P<0.05$)。经Pearson相关性分析可得:脑梗死复发患者血清Hcy与尿微量白蛋白水平呈正相关关系,ALB与Hcy、尿微量白蛋白水平呈负相关关系($P<0.05$)。复发组高血压、脑白质疏松、脑血管病家族史人数占比高于非复发组(均 $P<0.05$)。经多因素Logistic回归分析可得:血清Hcy、尿微量白蛋白水平以及高血压均是脑梗死复发的独立危险因素($P<0.05$),而血清ALB水平是脑梗死复发的保护性因素($P<0.05$)。**结论:**脑梗死复发患者的血清Hcy、尿微量白蛋白水平升高,而血清ALB水平降低,上述三项指标的异常改变可能共同促进了脑梗死的复发,值得临床重点关注。

关键词:脑梗死;复发;同型半胱氨酸;白蛋白;尿微量白蛋白;影响因素

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)16-3146-04

Changes of Serum Homocysteine, Albumin and Uric Microalbumin in Patients with Recurrent Cerebral Infarction and Analysis of Their Influence Factors*

LIU Nan, LI Bing, YU Ying, WANG Jing, LIU Xiao-hui

(Department of Neurology, The 986th Hospital of PLA Air Force, Xi'an, Shaanxi, 710054, China)

ABSTRACT Objective: To study the changes of serum homocysteine (Hcy), albumin (ALB) and urinary microalbumin in patients with recurrent cerebral infarction and the influence factors of cerebral infarction recurrence. **Methods:** 63 patients with recurrent cerebral infarction who were admitted to our hospital from February 2013 to February 2016 were enrolled as the recurrence group, and another 57 patients without recurrent cerebral infarction who were hospitalized during the same period were enrolled as the non-recurrence group. The serum Hcy, ALB and urinary microalbumin levels and basic data were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the influence factors of recurrence cerebral infarction. **Results:** Serum Hcy and urinary microalbumin levels in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group. Serum ALB level in the recurrence group was lower than that in the non-recurrence group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum Hcy was positively correlated with urinary microalbumin level in patients with recurrent cerebral infarction, ALB was negatively correlated with Hcy and urinary microalbumin levels ($P<0.05$). The proportion of hypertension, leukoaraiosis and family history of cerebrovascular diseases in the recurrent group were higher than those in the non-recurrent group (all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum Hcy, urinary microalbumin level and hypertension were independent risk factors for recurrence cerebral infarction ($P<0.05$), while serum ALB level was a protective factor for recurrence cerebral infarction ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum Hcy and urinary microalbumin in patients with recurrent cerebral infarction increased, while the levels of serum ALB decreased. The abnormal changes of these three indicators may promote the recurrence of cerebral infarction, which deserves clinical attention.

Key words: Cerebral infarction; Recurrence; Homocysteine; Albumin; Urinary microalbumin; Influence factor

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)16-3146-04

前言

脑梗死属于临床上常见的心脑血管疾病之一,具有致残率较高、死亡率较高以及复发率较高等特点,对患者家庭以及社

* 基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(2012SF2-4)

作者简介:刘楠(1972-),女,本科,副主任医师,研究方向:脑血管病、痴呆,E-mail: liunanjsj@163.com

(收稿日期:2019-02-28 接受日期:2019-03-23)

会造成了极大的负担^[1,2]。血清同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)属于含硫氨基酸之一,形成于蛋氨酸的分解代谢过程,介导蛋氨酸的再循环,其与脑血管病的相关性已成为广大医务人员共同关注的热点^[3,4]。血清白蛋白(Albumin, ALB)是具有独特功能的蛋白之一,其已被相关研究证实具有神经保护作用^[5,6],其中已有研究学者发现急性缺血性卒中患者的血清 ALB 水平存在明显低表达,可在一定程度上增加预后不良以及死亡的风险^[7,8]。然而,目前临床上关于 ALB 水平和脑梗死复发关系的相关研究并不多见。尿微量白蛋白与糖尿病早期肾损害密切相关,同时与其他血管性疾病存在一定关联^[9,10]。鉴于此,本文通过研究脑梗死复发患者血清 Hcy、ALB 和尿微量白蛋白的变化及其影响因素,旨在为临床脑梗死复发的防治提供指导作用,现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将自 2013 年 2 月至 2016 年 2 月我院收治的脑梗死复发患者 63 例记为复发组,另取同期住院治疗的未复发脑梗死患者 57 例记为非复发组。纳入标准:(1)脑梗死符合第四届全国脑血管病学术会议制定的脑梗死相关诊断标准^[11];(2)所有纳入对象均经头颅 CT 以及 MRI 检查证实;(3)年龄 ≥ 18 周岁;(4)无临床病历资料缺失。排除标准:(1)合并肿瘤性疾病者;(2)心、肝、肾、肺等重要脏器存在病变者;(3)伴有泌尿系感染或发热者;(4)入院前 30d 内接受过可能影响相关研究指标的药物治疗者;(5)无法正常交流沟通或伴有神经系统疾病者;(6)妊娠期或哺乳期女性;(7)正参与其他研究者。本研究已获得纳入对象同意,且签署同意书,并得到我院伦理委员会批准。

1.2 脑梗死复发诊断标准

(1)原有初发症状、体征明显加剧;(2)距离首次梗死时间 >4 周;(3)存在新的神经功能缺失;(4)经头颅 CT 以及 MRI

检查证实。

1.3 研究方法

(1)标本采集:分别于患者入院后 24h 内采集清晨空腹静脉血 5 mL,以 3000 r/min 离心 10 min,取上层血清保存在 -80°C 冰箱中待检。此外,采集所有患者晨起首次中段尿液 10 mL 备用,进行尿微量白蛋白水平检测。(2)血清 Hcy、ALB 以及尿微量白蛋白检测:采用酶联免疫吸附法检测 Hcy、ALB 水平,具体操作务必以试剂盒说明书为准,相关试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;采用免疫比浊法,通过 7060 型全自动生化分析仪检测尿微量白蛋白水平。(3)基本资料收集:通过我院自制的患者基本资料调查问卷对所有患者的基本资料情况进行统计、记录,主要内容囊括年龄、性别、收缩压、舒张压、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、脑白质疏松以及脑血管病家族史等。

1.4 观察指标

分别比较两组患者血清 Hcy、ALB 和尿微量白蛋白水平以及基本资料,分析脑梗死复发患者血清 Hcy、ALB 和尿微量白蛋白水平的相关性,以及脑梗死复发的影响因素。

1.5 统计学方法

数据分析主要是借助 SPSS20.0 软件完成,且以[n(%)]进行计数资料的表示,实施 χ^2 检验。以 $(\bar{x}\pm s)$ 进行计量资料的表示,实施 t 检验。脑梗死复发患者血清 Hcy、ALB、尿微量白蛋白水平的相关性予以 Pearson 相关性分析。脑梗死复发的影响因素予以多因素 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 Hcy、ALB 和尿微量白蛋白水平对比

复发组血清 Hcy、尿微量白蛋白水平高于非复发组,而血清 ALB 水平低于非复发组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者血清 Hcy、ALB 和尿微量白蛋白水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum Hcy, ALB and urinary microalbumin levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	ALB(g/L)	Urinary microalbumin(mg/L)
Recurrence group	63	24.48 $\pm$ 10.05	37.74 $\pm$ 5.03	72.64 $\pm$ 9.17
Non-recurrence group	57	20.14 $\pm$ 8.55	40.23 $\pm$ 4.97	15.93 $\pm$ 3.18
t	-	2.534	2.723	44.326
P	-	0.013	0.027	0.000

2.2 脑梗死复发患者血清 Hcy、ALB 和尿微量白蛋白水平的相关性分析

经 Pearson 相关性分析可得:脑梗死复发患者血清 Hcy 与尿微量白蛋白水平呈正相关关系($r=0.673, P=0.000$),ALB 与 Hcy、尿微量白蛋白水平呈负相关关系($r=-0.462, -0.493; P=0.024, 0.015$)。

2.3 两组患者基本资料对比

复发组高血压、脑白质疏松、脑血管病家族史人数占比高于非复发组($P<0.05$),而两组性别、年龄、收缩压、舒张压、吸烟、饮酒、糖尿病人数占比比较差异无统计学意义($P>0.05$),见

表 2。

2.4 脑梗死复发的多因素 Logistic 回归分析

以血清 Hcy、ALB、尿微量白蛋白、高血压、脑白质疏松、脑血管病家族史为自变量,脑梗死是否复发为因变量,纳入多因素 Logistic 回归分析模型,结果显示:血清 Hcy、尿微量白蛋白水平以及高血压均是脑梗死复发的独立危险因素($P<0.05$),而血清 ALB 水平是脑梗死复发的保护性因素($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

我国的脑血管疾病发病率较高,且呈逐年升高趋势,而脑

表 2 两组患者基本资料对比

Table 2 Comparison of basic data between the two groups

Basic data	Recurrence group (n=63)	Non-recurrence group (n=57)	χ^2/t	P
Gender(male/female)	41/22	38/19	0.034	0.855
Age(years)	64.23± 10.38	64.46± 10.41	0.121	0.904
Systolic pressure(mmHg)	127.34± 13.24	125.57± 12.74	0.745	0.458
Diastolic pressure(mmHg)	78.11± 10.23	77.43± 10.15	0.365	0.716
Smoking[n(%)]	28(44.44)	25(43.86)	0.004	0.949
Drinking[n(%)]	17(26.98)	16(28.07)	0.018	0.894
Hypertension[n(%)]	50(79.37)	35(61.40)	4.673	0.031
Diabetes[n(%)]	19(30.16)	17(29.82)	0.002	0.968
Leukoaraiosis[n(%)]	28(44.44)	10(17.54)	10.007	0.002
Family history of cerebrovascular diseases[n(%)]	23(36.51)	6(10.53)	11.023	0.001

表 3 脑梗死复发的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of recurrence cerebral infarction

Variable	Regression coefficient	Standard error	wald χ^2	P	OR	95%CI
Hcy	4.185	2.755	9.483	0.001	1.121	1.009~7.395
ALB	-3.843	3.253	7.483	0.000	0.874	0.543~5.118
Urinary microalbumin	5.003	4.073	8.048	0.012	2.636	1.382~7.053
Hypertension	3.943	3.345	3.874	0.032	1.987	1.347~8.357
Leukoaraiosis	1.153	1.943	1.834	0.175	0.894	0.881~0.920
Family history of cerebrovascular diseases	1.034	2.015	1.645	0.205	0.903	0.875~0.912
Constant term	-5.274	2.245	1.038	0.002	0.001	-

梗死复发并非由单一因素引起,而多种因素共同作用导致^[12-14]。脑梗死复发主要是指发作两次或两次以上的脑梗死,其对患者的危害性相比初次发作脑梗死患者更大,预后较差^[15-17]。由此可知,对脑梗死复发的相关危险因素予以分析显得尤为重要,有助于脑梗死复发的预测以及防治。目前,临床上已有研究报道证实^[18-20],血清 Hcy、ALB 和尿微量白蛋白水平和脑梗死的发生、发展存在密切相关,但关于上述指标和脑梗死复发的相关性研究并不多见。Hcy 是一种存在于血液中的含硫氨基酸,主要来源于蛋氨酸的分解代谢过程,介导了蛋氨酸的再循环。ALB 是多种生理化合物在血液中的运输载体,维持着血浆胶体渗透压,可通过调节脑循环血流动力学以及对神经元、神经胶质细胞的直接保护作用,进一步发挥神经保护的作用。尿微量白蛋白与心脑血管疾病的关系研究已成为医学研究的热点,且其是急性缺血性脑卒中发生、发展以及预后的独立预测指标之一。因此,本文通过研究脑梗死复发患者血清 Hcy、ALB 和尿微量白蛋白的变化及其危险因素,目的在于为临床复发性脑梗死的早期诊断、治疗以及预后评估提供新的靶点和思路。

本文结果显示,复发组血清 Hcy、尿微量白蛋白水平高于非复发组,而血清 ALB 水平低于非复发组,这和孙荣道等人的研究报道相符^[21],说明了上述指标水平在脑梗死复发患者中存

在明显异常表达。分析原因,我们认为 Hcy 水平上升可能是通过下述途径增加脑梗死复发的风险:(1)抑制一氧化氮的生成,从而对缺血后血管新生造成影响,进一步损害脑梗死后血管再生以及抑制侧支循环形成,继而增加了脑梗死复发的概率^[22-24];(2)对血管内皮细胞造成损害,促进内皮细胞的凋亡;(3)提高 I κ B- α 磷酸化,激活 NF- κ B,对趋化因子以及黏附因子产生调节作用。ALB 水平下降促进脑梗死复发发生的可能机制如下:(1)ALB 可发挥显著的抗氧化作用^[25-26];(2)通过胞饮作用进入星形胶质细胞内,刺激神经营养因子油酸的合成;(3)激活小胶质细胞以及星形胶质细胞,诱导有丝分裂原激活蛋白激酶途径的细胞损伤和修复机制^[27,28]。尿微量白蛋白水平上升促进脑梗死复发可能和以下机制有关:(1)促进内皮功能和细胞外基的改变,增加血管通透性,促进脂质进入血管壁;(2)引起内皮细胞功能的紊乱;(3)抑制内皮细胞分泌抗凝物的生成,促进血小板聚集^[29]。经 Pearson 相关性分析可得:脑梗死复发患者血清 Hcy 与尿微量白蛋白水平呈正相关关系,ALB 与 Hcy、尿微量白蛋白水平呈负相关关系。这提示了血清 Hcy、ALB 和尿微量白蛋白可能在脑梗死复发的过程中起着协同作用,提示了我们在实际工作中可通过对上述指标水平进行有效控制,从而有利于降低脑梗死复发的风险。此外,复发组高血压、脑白质疏松、

脑血管病家族史人数占比高于非复发组,经多因素 Logistic 回归分析可得:血清 Hcy、尿微量白蛋白水平以及高血压均是脑梗死复发的独立危险因素,而血清 ALB 水平是脑梗死复发的保护性因素。患者若长期处于高血压状态下,极易出现小血管痉挛以及血管壁增厚、管腔狭窄等,进一步导致循环障碍的发生,继而增加了脑梗死复发的风险^[9]。临床工作中可针对上述危险因素制定相关干预措施,从而降低脑梗死复发风险。

综上所述,血清 Hcy、尿微量白蛋白水平的升高以及 ALB 水平的降低均可能促进了脑梗死复发,我们在临床工作中可通过对上述三项指标水平予以有效控制,继而达到降低脑梗死复发的风险。

参考文献(References)

- [1] Jo S, Jeong T, Lee JB, et al. Incidence of acute cerebral infarction or space occupying lesion among patients with isolated dizziness and the role of D-dimer[J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0214661
- [2] Wang X, Sun Y, Dong S, et al. Butyphthalide in the treatment of massive Cerebral Infarction[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(1): 220-225
- [3] Shu XJ, Li ZF, Chang YW, et al. Effects of folic acid combined with vitamin B12 on DVT in patients with homocysteine cerebral infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(10): 2538-2544
- [4] Yang Z, Wang L, Zhang W, et al. Plasma homocysteine involved in methylation and expression of thrombomodulin in cerebral infarction [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(4): 1218-1222
- [5] 周硕,孙秀艳,刘长江,等.入院血清白蛋白水平对急性脑梗死患者出院转归的影响[J].脑与神经疾病杂志,2018,26(11): 667-671
- [6] Khatri R, Afzal MR, Rodriguez GJ, et al. Albumin-Induced Neuroprotection in Focal Cerebral Ischemia in the ALIAS Trial: Does Severity, Mechanism, and Time of Infusion Matter? [J]. Neurocrit Care, 2018, 28(1): 60-64
- [7] 王康琪,吴小燕,高原,等.低白蛋白血症对老年急性重症脑梗死患者神经功能及短期预后的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(23): 5854-5856
- [8] Zhang J, Li N, Guo W, et al. Diagnostic Value of Urinary Microalbumin Level in Postpartum Acute Kidney Injury [J]. Iran J Public Health, 2018, 47(3): 367-372
- [9] Osonoi T, Gouda M, Kubo M, et al. Effect of Canagliflozin on Urinary Albumin Excretion in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Microalbuminuria: A Pilot Study [J]. Diabetes Technol Ther, 2018, 20(10): 681-688
- [10] 荆芳华.尿微量白蛋白与脑梗死复发关系的临床研究 [J].中华保健医学杂志,2015,17(4): 290-292
- [11] 吴长鸿,刘斌.第四届全国脑血管病学术会议[J].中华医学信息导报,1996,3(6): 4
- [12] 任霞琦,王鸣池,邵义泽,等.奥德金联合奥扎格雷治疗老年脑梗死的临床疗效及机制[J].现代生物医学进展,2018,18(4): 677-680, 671
- [13] Higuchi E, Toi S, Shirai Y, et al. Recurrent Cerebral Infarction Due to Benign Uterine Myoma [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(1): e1-e2
- [14] Sun YP, Wang X, Gao YS, et al. Primary cardiac sarcoma complicated with cerebral infarction and brain metastasis: A case report and literature review[J]. Cancer Biomark, 2017, 21(1): 247-250
- [15] Saito Y, Aizawa Y, Monno K, et al. Small, smooth, nonmobile cardiac myxoma detected by transesophageal echocardiography following recurrent cerebral infarction: a case report [J]. J Med Case Rep, 2017, 11(1): 131
- [16] Kimura H, Takeuchi J, Tsutada T, et al. A case of neurosarcoidosis with recurrent brainstem infarction, obstructive hydrocephalus and brainstem atrophy[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2018, 58(7): 445-450
- [17] Choi PK, Chung JY, Lee SJ, et al. Recurrent cerebral microbleeds with acute stroke symptoms: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(39): 12480-12481
- [18] Kwon HM, Lee YS, Bae HJ, et al. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2014, 45(3): 871-873
- [19] Zhao H, Jiang YF, Zhou XC, et al. An effective indicator in predicting cardiovascular events: urine albumin to creatinine ratio[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(14): 3290-3295
- [20] 陈慧娟,金平,吴章松,等.血清 Hcy 水平对脑梗死患者复发与生存状况的影响[J].检验医学与临床,2017,14(5): 648-649
- [21] 孙荣道,余丹,杨国帅.血浆同型半胱氨酸、血钾及血清镁检测对急性复发性脑梗死病人预后的影响分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(3): 364-366
- [22] 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
- [23] Piao X, Wu G, Yang P, et al. Association between Homocysteine and Cerebral Small Vessel Disease: A Meta-Analysis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(9): 2423-2430
- [24] Fan H, Yang S, Li Y, et al. Assessment of Homocysteine as a Diagnostic and Early Prognostic Biomarker for Patients with Acute Lacunar Infarction[J]. Eur Neurol, 2018, 79(1): 54-62
- [25] Wang C, Deng L, Qiu S, et al. Serum Albumin Is Negatively Associated with Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients[J]. Cerebrovasc Dis, 2019, 47(1): 88-94
- [26] 车锋,孙伟平,王丽,等.血清白蛋白水平与脑梗死复发关系的临床研究[J].山西医药杂志,2018,47(13): 1527-1529
- [27] Nair R, Radhakrishnan K, Chatterjee A, et al. Serum Albumin as a Predictor of Functional Outcomes Following Acute Ischemic Stroke [J]. J Vasc Interv Neurol, 2018, 10(2): 65-68
- [28] Wang L, Wang F, Liu J, et al. Inverse Relationship between Baseline Serum Albumin Levels and Risk of Mild Cognitive Impairment in Elderly: A Seven-Year Retrospective Cohort Study [J]. Tohoku J Exp Med, 2018, 246(1): 51-57
- [29] Zhai Z, Feng J. Early microalbuminuria as a clinical marker for acute cerebral small vessel infarction[J]. Neurol Res, 2019, 41(2): 151-155
- [30] 蒋晔卿,吴勤花,夏翠萍,等.清晨高血压对脑梗死复发的影响[J].江苏医药,2016,42(24): 2711-2713