

• 经验交流 •

Hcy、Cys C、hs-CRP 浓度在评估缺血性脑卒中患者 功能预后中的价值*

The value of Hcy, Cys C and hs-CRP serum concentrations in evaluating the functional prognosis of patients with ischemic stroke

周婷¹ 花嵘¹ 陈令东¹ 燕宪亮² 许铁²

[关键词] 缺血性卒中; Hcy; Cys C; hs-CRP; FIM 评定量表; 近期功能预后

Key words ischemic stroke; Hcy; Cys C; hs-CRP; function independent measure; short-term functional prognosis

DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2021.05.012

[中图分类号] R743.3 [文献标志码] B

脑卒中(其中近 85% 是缺血性脑卒中^[1])是我国常见的心脑血管疾病,具有很高的死亡率及致残率;从《中国心血管病报告 2017》^[2]得出,在中国有高达 1300 万例脑卒中患者,脑卒中已成为中国的第一大死亡原因。寻找敏感度高、特异度高的血清标志物评估临床预后对改善缺血性脑卒中患者生活质量尤其重要。

血管炎症作为动脉粥样硬化血栓形成的一个

重要症状引起了人们的密切关注,而动脉粥样硬化是缺血性脑卒中发生发展过程中不可或缺的角色之一。Hcy 是一种主要通过食物中的蛋氨酸摄入并且转化而来的人体非必需氨基酸^[3],早前的研究^[4-5]已经证实,高 Hcy 血症患者的炎性细胞因子水平增加,通过炎症反应引起血管重构,增加缺血性卒中的风险。Cys C 是半胱氨酸蛋白酶家族中的是一种低分子量蛋白,其参与多种炎症反应,被认为是一种新型的心血管疾病生物标志物^[6],是缺血性卒中的危险因素^[7]。hs-CRP 是临床上常用的炎症标志物,人体血清中的 hs-CRP 可触发补体系统并诱导炎性介质释放,这些炎性介质可直接损害内皮细胞并破坏其功能,从而促进动脉粥样硬化的

*基金项目:徐州市国家临床重点专科培育项目(No: 2018ZK004)

¹徐州医科大学附属医院急诊科(江苏徐州,221002)

²徐州医科大学江苏省卫生应急研究所

通信作者:许铁, E-mail: xutie889@163.com

- [9] Raith EP, Ldy AA, Bailey M, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit [J]. JAMA, 2017, 317(3): 290-300.
- [10] Jouffroy R, Saade A, Carpentier A, et al. Triage of septic patients using qSOFA criteria at the SAMU regulation: a retrospective analysis [J]. Prehosp Emerg Care, 2018, 22(1): 84-90.
- [11] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识 [J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(7): 517-529.
- [12] Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country [J]. J Crit Care, 2017, 18(4): 156-160.
- [13] Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection [J]. Chest, 2017, 151(3): 586-596.
- [14] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [15] Du XM, Hu H, Kurbah OM. Both qSOFA score and bedside plasma lactate are the predictors of mortality for patients with infections in ED [J]. Am J Emerg Med, 2017, 5(9): 1381-1382.
- [16] 刘思佳, 胡海, 杜鑫森. 整合床旁血浆乳酸检测的 qSOFA 评分在急诊科快速评估严重脓毒症患者预后的价值 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2018, 13(1): 25-28.
- [17] Shetty A, MacDonald SP, Williams JM. Lactate \geq 2 mmol/L plus qSOFA improves utility over qSOFA alone in emergency department patients presenting with suspected sepsis [J]. Emerg Med Australas, 2017, 29(6): 626-634.
- [18] 庾胜, 张碧波, 顾晓蕾, 等. qSOFA 联合 SIRS 评分对急诊脓毒症的早期诊断效能分析 [J]. 山东医药, 2019, 59(20): 86-89.

(收稿日期: 2020-12-08)

形成。Hcy、Cys C、hs-CRP 作为人体内源性生物学标志物,明确其在脑缺血损伤后体内的表达水平可进一步指导缺血性脑卒中患者个体化用药的治疗方案,故本研究采用的是前瞻性研究方法,研究 Hcy、Cys C 及 hs-CRP 的水平对缺血性卒中患者近期功能预后的评估价值,为脑卒中的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2020 年 1 月—8 月期间收治在徐州医科大学附属医院急诊科及神经内科的急性缺血性脑卒中患者为研究对象。有 109 例患者符合入组标准,剔除撤回知情同意的 9 例患者,共 100 例患者纳入最后统计分析;其中预后良好组 52 例,预后不良组 48 例。

入选标准:①均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[8]的诊治标准;②年龄≥18 周岁;③首次发病,且病程≤3 d;④颅脑 MRI 或头颅 CT 检查后有明确与神经功能缺损症状相符的责任梗死灶;⑤偏瘫侧上肢和(或)下肢肌力≤3 级,且症状持续超过 48 h;⑥所有患者均签署知情同意书。排除标准:①既往存在脑出血病史;②严重肝肾功能不全、血液系统疾病、恶性肿瘤、免疫系统疾病、甲状腺功能异常、感染等;③近 3 个月有输血、外科手术、服用抗生素、维生素 B12、维生素 B6、叶酸、抗凝、抗血小板、免疫抑制剂和激素类药物的;④其他相关影响患者肢体功能的神经系统类疾病。剔除标准:①未按照规定配合临床治疗的;②随访不配合的;③研究期间取消知情同意的。本研究得到徐州医科大学伦理委员会的批准(XYFY2020-KL133-01)。

1.2 研究方法

收集所有患者性别、年龄、体重指数,高血压病、糖尿病、冠心病和心房颤动病史,饮酒吸烟史,头颅 CT 或头颅磁共振结果,是否溶栓等基本临床资料。在入院后 24 h 内,于清晨空腹采取静脉血,测定患者 Hcy、Cys C、hs-CRP、总胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、尿酸(UA)、血肌酐等指标。

神经功能缺损程度以及预后评定:所有评估均

由同一名主治医师进行。于入院后 24 内使用美国国立卫生研究卒中量表(NHSS)对入组患者神经功能缺损程度进行评分,根据 NHSS 将入组患者分为 3 组:轻度(≤5 分)、中度(5~16 分)、重度(>16 分)。于出院时采用功能独立性评定量表(FIM)量表对其功能进行评估,根据 FIM 量表评分将入组患者分为预后良好组(90~126 分)及预后不良组(18~89 分)。

1.3 治疗措施

所有患者均按照缺血性脑血管病临床路径治疗规范^[9]统一给予抗血小板药物、他汀类药物及对症支持治疗,并在神经功能症状稳定 48 h 后给予肢体功能康复治疗,康复治疗时间约为 2 周。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验进行组间比较。不符合正态分布的资料均采用中位数(四分位数)表示,采用 Mann-Whitney U 检验进行两组间比较;采用 Kruskal-Wallis H 检验进行多组间比较,进一步采用 Nemenyi 法进行两两比较。分类计数资料均采用例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析筛选影响患者预后不良的相关因素。采用 ROC 曲线分析各指标对预后的预测价值,各指标曲线下面积比较采用 *Z* 检验。检验水准均为 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 NIHSS 评分患者 Hcy、Cys C、hs-CRP 水平比较

不同 NIHSS 评分等级患者 Hcy、Cys C、hs-CRP 水平的差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同预后患者临床资料比较

不同预后患者临床资料比较结果见表 2。预后不良组患者 NIHSS 评分、Hcy、Cys C、hs-CRP、D-二聚体,以及年龄、体重指数、LDL-C 水平均明显高于预后良好组,HDL-C 水平明显低于预后良好组,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的其他观察指标比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 不同 NIHSS 评分等级患者 Hcy、Cys C、hs-CRP 水平比较

组别	例数	Hcy/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Cys C/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	hs-CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
轻度	24	11.82(9.83,14.37)	0.91(0.73,0.94)	1.90(0.83,4.98)
中度	59	15.01(12.82,17.84)	0.98(0.82,1.09)	4.40(1.30,11.00)
重度	17	20.08(14.56,25.35)	1.17(0.96,1.50)	12.80(6.30,17.30)
χ^2		17.577	18.804	20.351
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同预后患者临床资料比较

M(P25,P75), $\bar{x}\pm s$

临床特征	预后良好(n=52)	预后不良(n=48)	t/Z/ χ^2	P
年龄/岁	61.42±12.24	70.10±11.46	3.653	<0.001
性别(男/女)	32/20	27/21	0.289	0.591
是否溶栓/例(%)	7(13.5)	8(16.7)	0.201	0.654
高血压史/例(%)	29(55.8)	27(56.3)	0.002	0.961
冠心病史/例(%)	7(13.5)	3(6.3)	1.442	0.230
糖尿病史/例(%)	10(19.2)	13(27.1)	0.869	0.351
心房纤颤史/例(%)	2(3.8)	4(8.3)	0.273	0.601
体重指数/(kg/m ²)	23.91±2.71	25.44±3.51	2.447	0.016
吸烟史/例(%)	13(25.0)	17(35.4)	1.290	0.256
饮酒史/例(%)	7(13.5)	10(20.8)	0.961	0.327
NIHSS 评分/分	6.50(5.00,10.00)	11.00(8.00,17.00)	-4.524	<0.001
Hcy/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	12.86(11.00,15.86)	16.52(13.86,20.46)	-4.371	<0.001
Cys C/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	0.91(0.73,0.98)	1.08(0.91,1.24)	-4.869	<0.001
hs-CRP/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.75(1.00,5.83)	9.95(4.10,17.65)	-4.537	<0.001
D-二聚体/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	0.30(0.17,0.54)	0.69(0.32,1.46)	-3.481	<0.001
UA/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	265.50(224.25,313.00)	272.00(221.75,336.25)	-0.714	0.475
血肌酐/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	63.00(53.25,70.00)	58.00(50.25,72.00)	-1.015	0.310
CHOL/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	4.29±1.16	4.29±1.08	0.001	0.999
TG/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.41±0.70	1.54±0.85	0.827	0.410
HDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.09±0.25	0.97±0.21	2.438	0.017
LDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.27±0.84	2.86±0.86	3.478	0.001
白细胞计数/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	7.56±2.75	7.13±2.26	0.840	0.403
淋巴细胞计数/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	1.61±0.70	1.54±0.58	0.502	0.617
中性粒细胞计数/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	5.20±2.46	5.64±2.25	0.941	0.349
血糖/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	6.50±2.60	6.99±2.33	0.980	0.330

2.3 影响患者发生预后不良的因素分析

Logistic 回归分析结果显示年龄、NIHSS 评分、Hcy、Cys C、hs-CRP、LDL-C 为影响患者发生预后不良的危险因素($OR > 1, P < 0.05$),见表 3。

2.4 Hcy、Cys C、hs-CRP 诊断患者预后不良的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析结果 Hcy、Cys C、hs-CRP,以及三指标联合诊断预后不良的曲线下面积分别为 0.754、0.783、0.763、0.878($P < 0.05$),见表 4、图 1。

表 3 影响患者发生预后不良的 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
年龄	0.090	0.032	7.685	0.006	1.094(1.027~1.166)
NIHSS 评分	0.130	0.065	3.959	0.047	1.139(1.002~1.294)
Hcy	0.095	0.047	4.033	0.045	1.100(1.002~1.206)
Cys C	0.630	0.212	8.813	0.003	1.878(1.239~2.847)
hs-CRP	0.160	0.076	4.381	0.036	1.173(1.010~1.363)
LDL-C	1.412	0.460	9.440	0.002	4.105(1.667~10.104)
常量	-19.493	4.557	18.297	0.000	—

表 4 Hcy、Cys C、hs-CRP 诊断患者预后不良的 ROC 曲线

参数	NIHSS	Hcy	Cys C	hs-CRP	三指标联合
AUC	0.762	0.754	0.783	0.763	0.878
(95%CI)	(0.667~0.857)	(0.659~0.849)	(0.694~0.872)	(0.669~0.858)	(0.809~0.947)
SE	0.048	0.048	0.045	0.048	0.035
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
阈值	7.5	13.445	1.045	7.55	0.560
敏感度/%	81.3	81.3	58.3	60.4	77.1
特异度/%	63.5	59.6	90.4	84.6	90.4

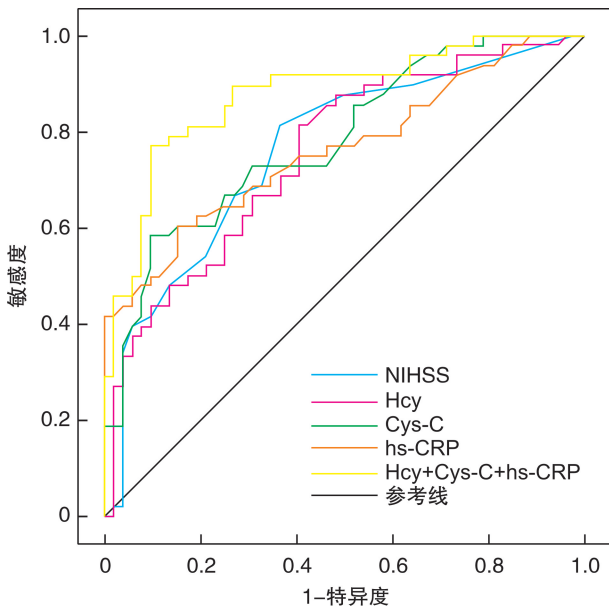


图 1 Hcy、Cys C、hs-CRP 诊断患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

随着全世界范围内老年人口数量的增加,卒中患者的数量也在迅速增长,尽管各个国家的负担率差异不同,但成人致残的主要原因仍然是卒中中^[9]。既往评估卒中预后的量表大多采用的是改良 Rankin 量表,但该量表没有进行详细的功能评分,缺乏精确度,故本研究采取的是评定效率及可信度均较高的 FIM 量表^[10],为缺血性卒中功能预后因素分析提供一个更为准确的临床资料。

hs-CRP 是与动脉粥样硬化发生和进展密切相关的急性期蛋白^[11],在多种炎症疾病中表达量异常。在一些主要的中风预防指南中,hs-CRP 的水平测量被推荐为动脉粥样硬化的高危患者的低级别血管炎症标志物^[12]。缺血性脑卒中患者 hs-CRP 水平高,全身炎症反应明显,进一步加重脑缺血损伤,激活自由基和水解酶的破坏程序,使病情进一步恶化,影响缺血性脑卒中的预后^[13]。Fava 等^[14]研究得出缺血性卒中患者 hs-CRP 与脑部缺血病灶体积密切相关,hs-CRP 水平越高,卒中的严重程度及死亡的风险就越高。本研究中,hs-CRP 水平与患者的严重程度成相关,损伤程度较重的

组,血清 hs-CRP 水平也较高,与姜柳米等^[15]的研究结果相一致。回归分析显示 hs-CRP 是缺血性脑卒中患者近期功能预后不良的独立危险因素。

据报道^[4],高 Hcy 参与动脉粥样硬化的形成过程,增加缺血性卒中的风险。Pang 等^[16]的研究证实 Hcy 通过 NMDAr-ROS-ERK1/2/p38-NF-kappa B 信号通路介导 CRP 的产生,从而触发血管平滑肌细胞的炎症反应,并证明 hs-CRP 与 Hcy 浓度显著相关,表明 HCY 与动脉粥样硬化的炎症反应有关。同时,Hcy 也是具有细胞和传递细胞毒性的内源性致病因子,其水平的增高可损害血管内皮细胞、血管壁结构和影响脂质代谢,促进血管动脉粥样硬化的形成,导致血液凝结或血栓形成,从而引发相关的心脑血管疾病的产生^[17]。本研究证实 Hcy 是缺血性卒中预后不良的独立危险因素,与 Harris 等^[18]的研究一致,监测 Hcy 有助于评估缺血性卒中患者的预后。

Cys C 是诊断早期肾功能不全的敏感指标^[19-20]。一项荟萃分析结果表明^[21],高 Cys C 水平可能是缺血性脑卒中风险的重要预测因子之一,冯涛^[22]的实验结果得出 Cys C 每提高 1 个单位,缺血性卒中的发病率就可提升 1.038 倍,但血清 Cys C 水平影响缺血性中风发生的机制目前尚未明确。有研究认为 Cys C 作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂可能在其与半胱氨酸蛋白酶的表达水平之间的不平衡而导致动脉粥样硬化的发生。本文研究结果显示,Cys C 是缺血性卒中预后不良的独立危险因素,另外,在神经功能缺损方面,重度组 Cys C 水平高于中度及轻度组,乔莉霞等^[23]的研究也证实 Cys C 水平与神经功能缺损程度密切相关,与本文研究结果相一致。

患者入院时的 NIHSS 评分直接反映缺血性卒中患者神经功能的缺损程度,本研究发现 NIHSS 评分也是缺血性卒中患者预后不良的独立危险因素,是影响缺血性卒中患者近期功能恢复的重要指标。此外,本研究采用 ROC 曲线分析结果显示,Hcy、Cys C、hs-CRP 及入院时 NIHSS 评分对缺血性卒中患者的预后皆有一定的预测价值,Hcy、Cys C、hs-CRP 三者联合检测预测预后不良的曲线下面

积为 0.878(95%CI:0.809~0.947)高于任意指标单独检测及 NHSS 评分检测结果,提示三者联合检测用于临床,可对缺血性卒中预后的早期评估具有重要意义。

综上所述,Hcy、Cys C、hs-CRP 对缺血性卒中患者近期功能预后方面有一定的预测价值,三者联合检测,具有更高的检测效能。但是本研究的样本量较少,没有动态监测各项指标的变化,所以该研究结果需要更进一步扩大样本量、多因素的研究来再一次验证。

参考文献

- [1] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update; a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2011, 123(4): e18-e209.
- [2] 《中国心血管病报告 2017》概要[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(1): 1-8.
- [3] Wang P, Liu J, Lv X, et al. A naphthalimide-based glyoxal hydrazone for selective fluorescence turn-on sensing of Cys and Hcy[J]. *Org Lett*, 2012, 14(2): 520-523.
- [4] Banecka-Majkutewicz Z, Sawuła W, Kadziński L, et al. Homocysteine, heat shock proteins, genistein and vitamins in ischemic stroke--pathogenic and therapeutic implications[J]. *Acta Biochim Pol*, 2012, 59(4): 495-499.
- [5] Nenseter MS, Ueland T, Retterstøl K, et al. Dysregulated RANK ligand/RANK axis in hyperhomocysteinemic subjects: effect of treatment with B-vitamins[J]. *Stroke*, 2009, 40(1): 241-247.
- [6] 李庆,方凯,张成伟,龙琴,李翠翠. 肌红蛋白和胱抑素 C 联合改良 HEART 评分法对急诊胸痛早期危险分层的临床价值分析[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(5): 402-408.
- [7] Huang GX, Ji XM, Ding YC, et al. Association between serum cystatin C levels and the severity or potential risk factors of acute ischemic stroke[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(6): 518-523.
- [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] Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, et al. Global stroke statistics[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(1): 13-32.
- [10] McNaughton H, DeJong G, Smout RJ, et al. A comparison of stroke rehabilitation practice and outcomes between New Zealand and United States facilities[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005, 86(12 Suppl 2): S115-S120.
- [11] Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375(9709): 132-140.
- [12] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke; a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45(12): 3754-3832.
- [13] Li T, Chen Y, Li J, et al. Serum Homocysteine Concentration Is Significantly Associated with Inflammatory/Immune Factors[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138099.
- [14] Fava C, Montagnana M. Atherosclerosis is an inflammatory disease which lacks a common anti-inflammatory therapy; How human genetics can help to this issue. a narrative review[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(1): 55.
- [15] 姜柳米,王进平,张敏,等. 急性缺血性脑卒中患者血清NSE、hs-CRP水平与脑梗死体积、NIHSS评分的关系及临床指导意义[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(2): 132-135.
- [16] Pang X, Liu J, Zhao J, et al. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAR-ROS-MAPK-NF-κB signal pathway in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(1): 73-81.
- [17] Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, et al. Correlation of hyperhomocysteinemia and Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity with coronary artery disease in a general population[J]. *Heart Lung Circ*, 2007, 16(6): 416-422.
- [18] Harris S, Rasyid A, Kurniawan M, et al. Association of High Blood Homocysteine and Risk of Increased Severity of Ischemic Stroke Events[J]. *Int J Angiol*, 2019, 28(1): 34-38.
- [19] Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(10): 932-943.
- [20] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(1): 20-29.
- [21] Wang Y, Li W, Yang J, et al. Association Between Cystatin C and the Risk of Ischemic Stroke: a Systematic Review and meta-analysis[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 69(3): 444-449.
- [22] 冯涛. 血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸与急性脑梗死相关性分析[J]. *实用医药杂志*, 2019, 36(4): 323-325.
- [23] 乔莉霞,陈昊阳,鞠应秋. Hcy、Cys C、NT-proBNP、D-二聚体在急性缺血性脑卒中患者血浆中变化意义研究[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2020, 15(6): 683-686.

(收稿日期:2020-12-14)