

## 急性缺血性脑卒中患者微量白蛋白尿影响因素及其对预后的影响研究

张永刚<sup>1</sup>, 杨英<sup>2</sup>, 朱瑞<sup>1</sup>

**【摘要】** 背景 近年研究发现,急性脑卒中患者普遍存在微量白蛋白尿(MAU),且MAU可加重急性脑卒中患者神经功能缺损程度,因此MAU可能成为脑卒中潜在的治疗靶点。目的 分析急性缺血性脑卒中(AIS)患者MAU的影响因素,并探讨其对患者预后的影响。方法 选取2016年3月—2018年2月合肥市第三人民医院神经内科收治的急性缺血性脑卒中(AIS)患者150例,其中MAU阴性者60例(对照组),MAU阳性者90例(观察组)。比较两组患者一般资料(包括性别、年龄、收缩压及高血压、高脂血症发生情况)和实验室检查指标[包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、C反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)及空腹血糖(FPG)],AIS患者MAU影响因素分析采用多因素Logistic回归分析;所有患者随访6个月,比较两组患者治疗前及随访1、3、6个月美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,随访1、6个月卒中复发率及病死率。结果

(1)两组患者性别、年龄及高血压发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组患者收缩压及高脂血症发生率高于对照组( $P<0.05$ )。(2)两组患者LDL水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组患者TC、TG、CRP、Hcy水平及FPG高于对照组,HDL水平低于对照组( $P<0.05$ )。(3)多因素Logistic回归分析结果显示,高脂血症[ $OR=3.865$ , 95% $CI(1.362, 10.965)$ ]、TC[ $OR=4.577$ , 95% $CI(1.129, 18.549)$ ]、TG[ $OR=4.162$ , 95% $CI(1.470, 11.784)$ ]、HDL[ $OR=0.304$ , 95% $CI(0.112, 0.827)$ ]、Hcy[ $OR=4.679$ , 95% $CI(1.507, 14.525)$ ]及FPG[ $OR=3.589$ , 95% $CI(1.374, 9.378)$ ]是AIS患者MAU的独立影响因素( $P<0.05$ )。(4)两组患者治疗前NIHSS评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );随访1、3、6个月,观察组患者NIHSS评分低于对照组( $P<0.05$ )。(5)两组患者随访1个月无一例患者卒中复发,两组患者随访6个月卒中复发率及随访1、6个月病死率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 高脂血症、TC、TG、HDL、Hcy及FPG是AIS患者发生MAU的独立影响因素,MAU可使AIS患者神经功能恢复变慢,但未增加卒中复发风险及病死率。

**【关键词】** 卒中;微量白蛋白尿;预后;影响因素分析

**【中图分类号】** R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.02.008

张永刚, 杨英, 朱瑞. 急性缺血性脑卒中患者微量白蛋白尿影响因素及其对预后的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(2): 34-37. [www.syxnf.net]

ZHANG Y G, YANG Y, ZHU R. Influencing factors of microalbuminuria in patients with acute ischemic stroke and its influence on prognosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(2): 34-37.

### Influencing Factors of Microalbuminuria in Patients with Acute Ischemic Stroke and Its Influence on Prognosis

ZHANG Yonggang<sup>1</sup>, YANG Ying<sup>2</sup>, ZHU Rui<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, the Third People's Hospital of Hefei, Hefei 230022, China

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Corresponding author: ZHU Rui, E-mail: masterzr117@sina.com

**【Abstract】** **Background** Recent studies found that, microalbuminuria (MAU) is prevalent in patients with acute stroke, moreover MAU can aggravate the degree of neurological impairment, that may become a potential therapeutic target for stroke. **Objective** To analyze the influencing factors of MAU in patients with acute ischemic stroke (AIS) and its influence on prognosis. **Methods** A total of 150 hospitalized patients diagnosed as AIS admitted to the Department of Neurology, the Third People's Hospital of Hefei from March 2016 to February 2018 were selected and divided into control group (with positive MAU,  $n=60$ ) and observation group (with negative MAU,  $n=90$ ). General information (including gender, age, systolic

基金项目: 国家体育总局重点实验室课题(2017C016); 中国大学生体育协会“十三五规划”2017年度课题(201713533)

1.230022 安徽省合肥市第三人民医院神经内科 2.410208 湖南省长沙市, 湖南中医药大学

通信作者: 朱瑞, E-mail: masterzr117@sina.com

blood pressure, incidence of hypertension and hyperlipidemia) and laboratory examination results (including TC, TG, HDL, LDL, CRP, Hcy and FPG) were compared between the two groups; multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of MAU in patients with AIS. All of the 150 patients were followed up for 6 months, NIHSS score before treatment, 1 month, 3 months and 6 months after follow-up, recurrence rate of stroke and fatality rate 1 month and 6 months after follow-up were compared between the two groups. **Results** (1) There was no statistically significant difference in gender, age or incidence of hypertension between the two groups ( $P>0.05$ ); systolic blood pressure and incidence of hyperlipidemia in observation group were statistically significantly higher than those in control group ( $P<0.05$ ). (2) There was no statistically significant difference in LDL level between the two groups ( $P>0.05$ ); levels of TC, TG, CRP, Hcy and FPG in observation group were statistically significantly higher than those in control group, while HDL level in observation group was statistically significantly lower than that in control group ( $P<0.05$ ). (3) Multivariate Logistic regression analysis results showed that, hyperlipidemia [ $OR=3.865$ ,  $95\%CI(1.362, 10.965)$ ], TC [ $OR=4.577$ ,  $95\%CI(1.129, 18.549)$ ], TG [ $OR=4.162$ ,  $95\%CI(1.470, 11.784)$ ], HDL [ $OR=0.304$ ,  $95\%CI(0.112, 0.827)$ ], Hcy [ $OR=4.679$ ,  $95\%CI(1.507, 14.525)$ ] and FPG [ $OR=3.589$ ,  $95\%CI(1.374, 9.378)$ ] were independent influencing factors of MAU in patients with AIS ( $P<0.05$ ). (4) There was no statistically significant difference in NIHSS score between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ); 1 month, 3 months and 6 months after follow-up, NIHSS score in observation group was statistically significantly lower than that in control group ( $P<0.05$ ). (5) There was no recurrence of stroke in the two groups 1 month after follow-up. There was no statistically significant difference in recurrence rate of stroke 6 months after follow-up, or fatality rate 1 month or 6 months after follow-up between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Hyperlipidemia, TC, TG, HDL, Hcy and FPG are independent factors of MAU in patients with AIS, and MAU can slow the recovery of neurological function, but it does not increase the risk of stroke recurrence and mortality.

**【Key words】** Stroke; Microalbuminuria; Prognosis; Root cause analysis

微量白蛋白尿 (microalbuminuria, MAU) 指在尿中出现微量白蛋白, 提示机体蛋白质异常。既往研究表明, MAU 属于血管损伤的标志物, 与肾脏病、高血压、早期肾功能损伤等密切相关<sup>[1]</sup>。近年研究发现, 急性脑卒中患者普遍存在 MAU<sup>[2]</sup>, 而 MAU 又可加重急性脑卒中患者神经功能缺损程度<sup>[3]</sup>。冯小芳等<sup>[4]</sup>研究表明, MAU 是急性缺血性脑卒中 (AIS) 的独立危险因素, 提示 MAU 可能成为 AIS 潜在的治疗靶点。本研究旨在分析 AIS 患者 MAU 的影响因素, 并探讨其对患者预后的影响, 为临床治疗 AIS 提供参考。

## 1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 首次发病, 年龄 $\geq 18$ 岁; (2) 发病至入院时间 $\leq 72$ h。排除标准:

(1) 合并其他类型颅内出血性疾病者; (2) 合并肝肾功能不全者; (3) 存在泌尿系统感染或其他部位感染所致严重应激状态者; (4) 合并严重内分泌和代谢疾病、重要脏器功能衰竭、恶性肿瘤者; (5) 生活不能自理者。

1.2 研究对象 选取 2016 年 3 月—2018 年 2 月合肥市第三人民医院神经内科收治的 AIS 患者 150 例, 均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》<sup>[5]</sup>中的 AIS 诊断标准, 并经颅脑 CT 或磁共振成像 (MRI) 确诊。所有患者中 MAU 阴性者 60 例 (对照组), MAU 阳性者 90 例 (观察组)。本研究经合肥市第三人民医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者知情并自愿参加本研究。

### 1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 收集两组患者一般资料, 包括性别、年龄、收缩压及高血压、高脂血症发生情况。

1.3.2 实验室检查指标 两组患者入院当天晚上 12:00 后禁食、禁水, 不进行或参与剧烈活动及高强度运动, 第 2 天空腹状态下采取静脉非抗凝血与抗凝血各 3 ml, 其中非抗凝血静置 30 min, 采用 LD-5042 离心机 (湖南湘仪仪器有限公司生产), 12 000 r/min 冷冻离心 10 min (离心半径 13.5 cm), 缓慢吸取血清, 采用 ADVIA 2400 西门子全自动生化分析仪检测总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、C 反应蛋白 (CRP) 及同型半胱氨酸 (Hcy) 水平; 抗凝血用于检测空腹血糖 (FPG), 所用仪器为 TX-131 型血糖分析仪 (郑州天翔仪器有限公司生产)。

1.3.3 神经功能缺损程度 采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)<sup>[6]</sup>评估两组患者治疗前及随访 1、3、6 个月神经功能缺损程度, 该量表包括意识、水平凝视功能、面瘫、上肢肌力、手肌力、下肢肌力、步行能力 7 项内容, 评分越低提示患者神经功能损伤程度越重。

1.4 随访 两组患者均建立随访卡, 采用门诊及电话方式进行随访, 1 次/月, 连续随访 6 个月, 分别记录两组患者随访 1、6 个月卒中复发率及病死率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用两独立样本  $t$  检验; 计数资料分析采用  $\chi^2$  检验; AIS 患者 MAU 的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。以

$P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 一般资料 两组患者性别、年龄及高血压发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 观察组患者收缩压及高脂血症发生率高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 1)。

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 [n (%)]		收缩压 (mm Hg)	高血压 [n (%)]	高脂血症 [n (%)]
			≥ 50 岁	< 50 岁			
对照组	60	32/28	21 (35.0)	39 (65.0)	132 ± 29	48 (80.0)	32 (35.6)
观察组	90	47/43	37 (41.1)	53 (58.9)	142 ± 25	63 (70.0)	39 (65.0)
$\chi^2 (t)$ 值		0.018	0.567		2.250 <sup>a</sup>	1.871	12.520
$P$ 值		0.894	0.451		0.026	0.171	< 0.01

注: <sup>a</sup> 为  $t$  值; 1 mm Hg=0.133 kPa

2.2 实验室检查指标 两组患者 LDL 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 观察组患者 TC、TG、CRP、Hcy 水平及 FPG 高于对照组, HDL 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 2)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 将表 1~2 中有统计学差异的指标作为自变量, 将 MAU 作为因变量 (变量赋值见表 3) 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 高脂血症、TC、TG、HDL、Hcy 及 FPG 是 AIS 患者 MAU 的独立影响因素 ( $P < 0.05$ , 见表 4)。

2.4 NIHSS 评分 随访期间, 观察组失访 10 例, 对照组失访 5 例。两组患者治疗前 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 随访 1、3、6 个月, 观察组患者 NIHSS 评分低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 5)。

2.5 卒中复发率及病死率 两组患者随访 1 个月无一例患者卒中复发, 两组患者随访 6 个月卒中复发率及随访 1、6 个月病死率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 见表 6)。

### 3 讨论

AIS 是由脑动脉闭塞导致的脑组织坏死, 具有预后差、致残率及致死率高等特点。近年来随着人口老龄化

表 3 变量赋值

Table 3 Variable assignment

变量	赋值
收缩压	≤ 160 mm Hg=0, >160 mm Hg=1
高脂血症	无 =0, 有 =1
TC	≤ 5.17 mmol/L=0, >5.17 mmol/L=1
TG	≤ 1.7 mmol/L=0, >1.7 mmol/L=1
HDL	≤ 1.04 mmol/L=0, >1.04 mmol/L=1
CRP	≤ 5 mg/L=0, >5 mg/L=1
Hcy	≤ 15 μmol/L=0, >15 μmol/L=1
FPG	≤ 6.70 mmol/L=0, >6.70 mmol/L=1
MAU	无 =0, 有 =1

注: MAU= 微量白蛋白尿

表 4 AIS 患者 MAU 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of MAU in patients with acute ischemic stroke

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	$P$ 值	OR (95%CI)
收缩压	1.321	0.676	3.819	>0.05	3.747 (0.996, 14.097)
高脂血症	1.352	0.532	6.458	<0.05	3.865 (1.362, 10.965)
TC	1.521	0.714	4.538	<0.05	4.577 (1.129, 18.549)
TG	1.426	0.531	7.212	<0.05	4.162 (1.470, 11.784)
HDL	-1.192	0.511	5.441	<0.05	0.304 (0.112, 0.827)
CRP	1.326	0.732	3.281	>0.05	3.766 (0.897, 15.811)
Hcy	1.543	0.578	7.126	<0.05	4.679 (1.507, 14.525)
FPG	1.278	0.490	6.803	<0.05	3.589 (1.374, 9.378)

表 5 两组患者治疗前及随访期间 NIHSS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Table 5 Comparison of NIHSS score between the two groups before treatment and during follow-up

组别	例数	治疗前	随访 1 个月	随访 3 个月	随访 6 个月
对照组	55	33.98 ± 2.23	37.36 ± 2.15	39.62 ± 3.12	41.46 ± 2.13
观察组	80	34.56 ± 2.16	35.45 ± 1.45	36.21 ± 3.25	39.31 ± 3.46
$t$ 值		1.513	6.168	6.088	4.102
$P$ 值		0.133	<0.01	<0.01	<0.01

进程加剧, AIS 发病率呈逐年上升趋势, 其治疗及预后备受关注<sup>[7]</sup>。美国第三次国家健康及营养普查 (Third national Health And Nutrition Examination Survey, NHAMES III)

表 2 两组患者实验室检查指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of laboratory test results between the two groups

组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	CRP (mg/L)	Hcy (μmol/L)	FPG (mmol/L)
对照组	60	4.12 ± 0.78	1.32 ± 0.78	1.31 ± 0.37	2.48 ± 1.42	5.17 ± 0.85	7.34 ± 0.87	5.32 ± 1.58
观察组	90	5.55 ± 1.37	1.78 ± 0.98	1.15 ± 0.21	2.78 ± 0.32	10.12 ± 2.13	7.82 ± 0.54	9.72 ± 2.17
$t$ 值		7.327	3.048	3.816	1.395	21.074	4.170	13.495
$P$ 值		<0.01	0.003	<0.01	0.055	<0.01	<0.01	<0.01

注: TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, HDL= 高密度脂蛋白, LDL= 低密度脂蛋白, CRP=C 反应蛋白, Hcy= 同型半胱氨酸, FPG= 空腹血糖

表6 两组患者随访期间卒中复发率及病死率比较 [n (%)]

Table 6 Comparison of recurrence rate of stroke and mortality between the two groups during follow-ups

组别	例数	随访6个月 卒中复发	死亡	
			随访1个月	随访6个月
对照组	55	3 (5.5)	2 (3.6)	5 (9.1)
观察组	80	12 (15.0)	7 (8.7)	11 (13.7)
$\chi^2$ 值		3.007	1.370	0.677
P 值		0.683	0.242	0.411

数据显示, 糖尿病患者 MAU 发生率约为 28.8%, 高血压患者 MAU 发生率约为 16%, 脑卒中患者 MAU 发生率约为 25.4%。本组患者 MAU 发生率为 40.0%, 明显高于上述研究结果, 分析其原因可能与本研究入选患者多伴有高血压、高脂血症、糖尿病及轻微机体代谢异常等多种疾病有关<sup>[8]</sup>。上述研究均表明, 脑卒中患者 MAU 发生率较高。此外, MAU 还是 AIS 的独立危险因素<sup>[9-10]</sup>, 并可能成为脑卒中潜在的治疗靶点。

正常情况下, 肾小球基底膜具有 3~4 nm 的微孔, 带有一层负电荷, 肾小球基底膜及滤过裂隙介于足细胞之间执行肾小球超滤作用, 阻止血管中蛋白类成分及中等分子(带负电荷)通过膜滤过。当肾小球滤过膜孔径屏障受损时, 血浆中小分子物质增多并直接排到尿液中, 临床表现为微量蛋白尿或蛋白尿<sup>[11]</sup>。国内研究表明, MAU 与患者血管基础条件、既往病史密切相关, 血管条件较差、糖脂代谢异常患者 MAU 发生风险较高<sup>[12]</sup>。本研究结果显示, 高脂血症、TC、TG、HDL、Hcy 及 FPG 是 AIS 患者 MAU 的独立影响因素, 应引起临床医生重视。

本研究结果还显示, 观察组患者随访 1、3、6 个月 NIHSS 评分低于对照组, 两组患者随访 6 个月卒中复发率及随访 1、6 个月病死率间无统计学差异, 提示 MAU 可使 AIS 患者神经功能恢复变慢, 但未增加卒中复发风险及病死率。目前, AIS 患者 MAU 的发生机制尚未完全明确。MONDOL 等<sup>[13]</sup>研究表明, 纠正神经体液调节异常、抑制氧化应激反应、改善内皮细胞功能及延缓动脉粥样硬化均能有效降低 MAU 发病率。

综上所述, 高脂血症、TC、TG、HDL、Hcy 及 FPG 是 AIS 患者发生 MAU 的独立影响因素, MAU 可使 AIS 患者神经功能恢复变慢, 但未增加卒中复发风险及病死率。MAU 检测方法简便易行, 可以在基层医院开展, 故基层临床医生可通过检测 MAU 而初步评估 AIS 患者预后。但本研究为单中心研究, 样本量较小, 且 AIS 发生、发展受多种因素影响, 故 MAU 对 AIS 患者预后的影响仍有待更多临床证据证实。

作者贡献: 朱瑞进行文章的构思与设计, 负责文章的质量控制及审核; 杨英进行研究的实施与可行性分析, 数据收集、整理、分析; 张永刚进行结果分析与解释, 负责撰写论文, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 郑天衡, 高建, 朱鑫璞, 等. 急性脑梗死患者微量白蛋白尿与卒中相关危险因素关系探讨 [J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(5): 399-403. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2014.05.007.
- [2] 葛永涛, 郭宏. 微量白蛋白尿的研究新进展 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(1): 125-128. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.01.37.
- [3] 杨静, 李会强. 健康体检检测尿微量白蛋白的临床意义 [J]. 临床荟萃, 2012, 27(3): 241-242.
- [4] 冯小芳, 黄立宏, 黄流清, 等. 尿中微量白蛋白与脑梗死患者病情严重程度、预后及复发关系 [J]. 卒中与神经疾病, 2014, 21(5): 277-279. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2014.05.006.
- [5] 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 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-154.
- [6] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 (1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [7] 胡彩彩, 葛波波, 刘晓林. 进展性卒中中预测指标的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(6): 5-9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.06.002.
- [8] 洪柳, 唐方明, 莫亚杰. 脑梗死病人尿微量白蛋白水平与卒中危险因素的研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(9): 816-817. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2007.09.019.
- [9] LEE M, SAVER J L, CHANG K H, et al. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a meta-analysis [J]. Stroke, 2010, 41(11): 2625-2631. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.581215.
- [10] WADA M, NAGASAWA H, KURITA K, et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-based elderly subjects [J]. J Neurol Sci, 2007, 255(1/2): 27-34.
- [11] 周洪仿, 万沁. 尿微量清蛋白对不同糖代谢状态人群卒中发生风险的研究 [J]. 中国全科医学, 2018, 21(21): 2571-2576. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.00.181.
- [12] 张明, 王翠兰, 刘书东, 等. 缺血性脑卒中患者再发卒中的危险因素分析 [J]. 山东医药, 2016, 56(13): 83-84. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.13.033.
- [13] MONDOL G, RAHMAN K M, UDDIN M J, et al. Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke among diabetic patients [J]. Mymensingh Med J, 2012, 21(3): 439-444.

(收稿日期: 2018-11-25; 修回日期: 2019-02-15)

(本文编辑: 谢武英)