



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

血清碱性磷酸酶水平与急性轻型缺血性脑卒中患者住院期间神经功能恶化的关系研究

王静, 刘仲仲, 逯青丽, 刘佩, 刘燕, 常乔乔, 张娜, 蔺雪梅, 王芳, 刘国正, 吴松笛

【摘要】 背景 轻型缺血性脑卒中(MIS)症状轻微,但可严重影响患者生活质量或引发不良预后。血清碱性磷酸酶(ALP)与脑卒中患者早期神经功能缺损相关,但既往研究多侧重于探讨脑卒中后72h神经功能恶化,血清ALP水平与MIS患者住院期间神经功能恶化的关系尚不明确。目的 探讨血清ALP水平与急性MIS患者住院期间神经功能恶化的关系,以期降低急性MIS患者住院期间神经功能恶化风险提供理论依据。方法 通过西安卒中数据库登记研究平台选取2015年西安地区4所三级甲等医院(西安市第一医院、西安市中心医院、西安市第九医院和西安市中医医院)住院的急性MIS患者,收集患者的临床资料,并根据患者住院期间神经功能恶化情况将其分为恶化组和未恶化组。采用多因素Logistic回归分析探讨急性MIS患者住院期间神经功能恶化的影响因素。结果 最终纳入急性MIS患者1205例,其中住院期间神经功能恶化47例,住院期间神经功能未恶化1158例。恶化组患者卒中病史占比、肺炎发生率及血清ALP、同型半胱氨酸、肌酐水平高于未恶化组($P < 0.05$);两组患者年龄、性别、文化程度、体质指数、吸烟情况、饮酒率、高血压发生率、糖尿病发生率、心房颤动发生率、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白、空腹血糖、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌酐、尿素氮、尿酸、白细胞计数、血小板计数、心率、收缩压、舒张压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,血清ALP水平 ≥ 93.0 U/L是急性MIS患者住院期间神经功能恶化的独立危险因素($P < 0.05$)。通过曲线拟合分析显示,随着急性MIS患者血清ALP水平升高,其住院期间神经功能恶化风险呈上升趋势。结论 血清ALP水平 ≥ 93.0 U/L是急性MIS患者住院期间神经功能恶化的独立危险因素,且急性MIS患者住院期间神经功能恶化风险随血清ALP水平升高而增加。

【关键词】 卒中;碱性磷酸酶;神经功能恶化;影响因素分析

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.006

王静,刘仲仲,逯青丽,等.血清碱性磷酸酶水平与急性轻型缺血性脑卒中患者住院期间神经功能恶化的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(2):54-59.[www.syxnf.net]

WANG J, LIU Z Z, LU Q L, et al. Relationship between serum alkaline phosphatase level and neurological function deterioration during hospitalization in patients with acute mild ischemic stroke [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(2): 54-59.

Relationship between Serum Alkaline Phosphatase Level and Neurological Function Deterioration during Hospitalization in Patients with Acute Mild Ischemic Stroke

WANG Jing, LIU Zhongzhong, LU Qingli, LIU Pei, LIU Yan, CHANG Qiaoqiao, ZHANG Na, LIN Xuemei, WANG Fang, LIU Guozheng, WU Songdi

Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Northwest University/Xi'an NO.1 Hospital, Xi'an 710002, China

Corresponding author: WU Songdi, E-mail: wusongdi@gmail.com

【Abstract】 **Background** Mild ischemic stroke (MIS) can cause mild symptoms, but it can affect patients' quality of life or lead to poor outcomes. Previous studies have confirmed that serum alkaline phosphatase (ALP) was associated with early neurological function impairment in stroke patients. However, these studies mainly focused on the neurological function deterioration at 72 h after stroke. The relationship between serum ALP level and neurological function deterioration during hospitalization in MIS patients remains unclear. **Objective** To investigate the relationship between serum ALP levels and neurological function deterioration during hospitalization in acute MIS patients, so as to provide theoretical basis for reducing the risk of neurological function deterioration of acute MIS patients during hospitalization. **Methods** Acute MIS patients from four top

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2017SF-163);西安市科技计划项目[201805104YX12SF38(2)、20YXYJ0008(1)];西安市卫健委科研项目(2020ms03、2020yb05)

710002 陕西省西安市,西北大学附属第一医院 西安市第一医院神经内科

通信作者:吴松笛, E-mail: wusongdi@gmail.com

hospitals in Xi'an city (including Xi'an NO.1 Hospital, Xi'an Central Hospital, Ninth Hospital of Xi'an and Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine) in 2015 through Xi'an Stroke Database Registration Research Platform, all patients' clinical data were collected, and they were divided into deterioration group and non-deterioration group according to the incidence of neurologic function deterioration. Multivariate Logistic regression was used to analyse the influencing factors of neurological function deterioration during hospitalization in patients with acute MIS. **Results** A total of 1 205 cases of acute MIS patients were final included, among them, 47 cases of patients with neurological function deterioration, and 1 158 cases of patients without neurological function deterioration. Patients with stroke history, incidence of pneumonia, serum level of ALP, homocysteine and creatinine in deterioration group were statistically higher than those with non-deterioration group ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in age, gender, educational level, BMI, smoking status, incidence of drinking, incidence of hypertension, diabetes mellitus and atrial fibrillation, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, total cholesterol, triacylglycerol, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, glycated hemoglobin, fasting blood glucose, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, urea nitrogen, uric acid, white cell count, platelet count, heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure between the two groups ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that serum ALP level ≥ 93.0 U/L was an independent risk factor for neurological function deterioration during hospitalization in acute MIS patients ($P < 0.05$). Curve fitting analysis showed that accompanied with the increasing of serum ALP level in patients with acute MIS, the risk of neurological function deterioration during hospitalization was also increasing. **Conclusion** Serum ALP level ≥ 93.0 U/L is an independent risk factor of neurological function deterioration during hospitalization in acute MIS patients. The risk of neurological function deterioration during hospitalization of patients with acute MIS is on the rise with the increasing of serum ALP level.

【Key words】 Stroke; Alkaline phosphatase; Neurological deterioration; Root cause analysis

轻型缺血性脑卒中 (mild ischemic stroke, MIS) 是一类症状轻微伴轻度神经功能缺损症状的缺血性脑血管疾病, 患者美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分 ≤ 3 分^[1]。既往研究表明, 约 30% 的 MIS 患者出现生活质量下降或残疾^[2], 部分患者反复发作^[3]。血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 作为一种血管钙化调节剂, 与动脉粥样硬化、血管稳态及炎性反应等有关^[4]。既往研究表明, 血清 ALP 水平与脑卒中后神经功能缺损、院内病死率、疾病复发及不良预后均相关^[5-7]。但关于脑卒中后神经功能恶化的相关研究多侧重于其危险因素, 而血清 ALP 水平与 MIS 患者住院期间神经功能恶化关系的报道较少。因此, 本研究基于西安卒中数据库登记研究平台^[8], 通过校正相关混杂因素探讨血清 ALP 水平与急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化的关系, 以期降低急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化风险提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2015 年西安地区 4 所三级甲等医院 (西安市第一医院、西安市中心医院、西安市第九医院和西安市中医医院) 住院的急性 MIS 患者, 均符合世界卫生组织制定的急性 MIS 诊断标准^[9], 且入院时 NIHSS 评分 ≤ 3 分^[1]。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评分 < 3 分; (3) 发病至入院时间 ≤ 24 h; (4) 患者同意参与本研究并签署知情同意书。排除标准: (1) 脑出血、

蛛网膜下腔出血、原发性脑肿瘤、脑转移瘤、硬膜下出血、脑创伤等者; (2) 失访者。本研究经西安市第一医院伦理委员会审核通过 [伦理批准号: 2014 伦审 (5)]。1.2 资料收集 通过西安卒中数据库登记研究平台收集急性 MIS 患者的临床资料, 包括人口学特征 (年龄、性别、文化程度、体质指数)、吸烟情况 (分为目前仍吸烟、戒烟、不吸烟)、饮酒情况、脑卒中病史、合并症 (肺炎、高血压、糖尿病、心房颤动)、入院时 NIHSS 评分、实验室检查指标 (血清 ALP、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白、空腹血糖、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、同型半胱氨酸、肌酐、尿素氮、尿酸、白细胞计数、血小板计数)、心率、血压。其中, 目前仍吸烟指至少 1 根/d, 连续或累计 6 个月以上; 戒烟指曾经达到吸烟标准但已连续 6 个月不吸烟; 饮酒指饮用白酒约 1 两/周; 脑卒中病史的定义参考中国人颅内动脉粥样硬化研究^[10]; 神经功能恶化指患者住院 (14 \pm 7) d 或出院时 NIHSS 评分较入院时增加 ≥ 2 分^[9]。1.3 分组 根据患者住院期间神经功能恶化情况将其分为恶化组和未恶化组。1.4 统计学方法 应用 EmpowerStats 与 R 统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化的影响因素分析采用多

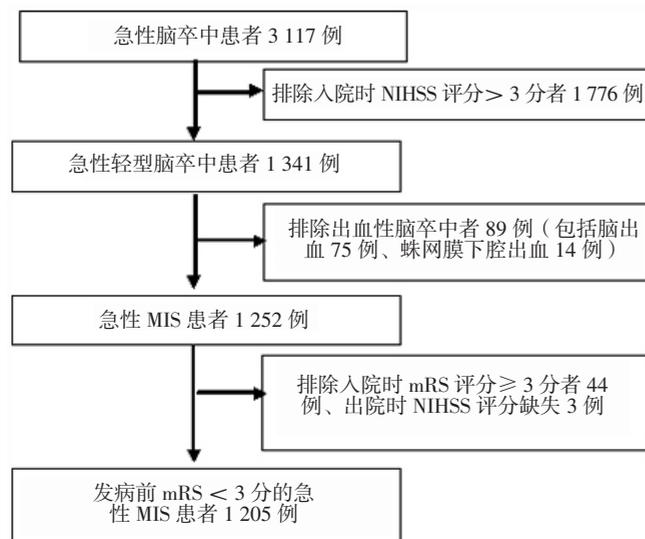
因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象 本研究收集急性脑卒中患者 3 117 例，排除入院时 NIHSS 评分 > 3 分者 1 776 例、出血性脑卒中者 89 例、入院时 mRS 评分 ≥ 3 分者 44 例、出院时 NIHSS 评分缺失 3 例，最终纳入急性 MIS 患者 1 205 例，其中住院期间神经功能恶化 47 例，住院期间神经功能未恶化 1 158 例。研究对象筛选流程见图 1。

2.2 恶化组与非恶化组患者临床资料比较 恶化组患者脑卒中病史占比、肺炎发生率及血清 ALP、同型半胱氨酸、肌酐水平高于未恶化组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组患者年龄、性别、文化程度、体质指数、吸烟情况、饮酒率、高血压发生率、糖尿病发生率、心房颤动发生率、入院时 NIHSS 评分、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白、空腹血糖、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶肌酐、尿素氮、尿酸、白细胞计数、血小板计数、心率、收缩压、舒张压比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 将表 1 中有统计学差异的指标作为自变量，急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化作为因变量，变量赋值见表 2；进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，血清 ALP 水平 ≥ 93.0 U/L 是急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化的独立危险因素 ($P < 0.05$)，见表 3。通过曲线拟合分析显示，随着急性 MIS 患者血清 ALP 水平升高，其住院期间神经功能恶化风险呈上升趋势，见图 2。



注：NIHSS= 美国国立卫生研究院卒中量表，MIS= 轻型缺血性脑卒中，mRS= 改良 Rankin 量表

图 1 研究对象筛选流程

Figure 1 Flow chart of research population screening

表 1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

临床特征	未恶化组 (n=1 158)	恶化组 (n=47)	检验统计量值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.3 \pm 12.3	65.8 \pm 11.4	-1.355	0.176
性别 [n (%)]			2.089 ^a	0.148
男	717 (61.92)	34 (72.34)		
女	441 (38.08)	13 (27.66)		
文化程度 [n (%)]			3.193 ^a	0.203
小学及以下	445 (38.43)	24 (51.06)		
初中	247 (21.33)	9 (19.15)		
高中及以上	466 (40.24)	14 (29.79)		
体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.0 \pm 3.2	23.1 \pm 3.2	1.862	0.063
吸烟情况 [n (%)]			1.994 ^a	0.369
从不吸烟	693 (59.84)	24 (51.06)		
戒烟	174 (15.03)	7 (14.89)		
目前仍吸烟	291 (25.13)	16 (34.04)		
饮酒 [n (%)]	283 (24.44)	10 (21.28)	0.245 ^a	0.620
脑卒中病史 [n (%)]	287 (24.78)	19 (40.43)	5.833 ^a	0.016
合并症 [n (%)]				
肺炎	17 (1.47)	4 (8.51)	13.082 ^a	< 0.001
高血压	784 (67.70)	34 (72.34)	0.446 ^a	0.504
糖尿病	246 (21.24)	8 (17.02)	0.484 ^a	0.487
心房颤动	57 (4.92)	0	2.428 ^a	0.119
入院时 NIHSS 评分 (M(P ₂₅ , P ₇₅), 分)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1.301 ^b	0.193
血清 ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)	77.23 \pm 25.53	89.00 \pm 25.48	-3.096	0.002
总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.44 \pm 1.03	4.48 \pm 0.98	-0.262	0.793
三酰甘油 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.69 \pm 1.25	1.61 \pm 1.36	0.452	0.652
高密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.14 \pm 0.32	1.12 \pm 0.29	0.462	0.644
低密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.61 \pm 0.85	2.71 \pm 0.70	-0.753	0.451
糖化血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, %)	6 \pm 2	6 \pm 2	-0.049	0.961
空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.7 \pm 2.2	6.0 \pm 2.9	-0.839	0.402
丙氨酸氨基转移酶 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	24 \pm 18	19 \pm 12	1.799	0.072
天冬氨酸氨基转移酶 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	23 \pm 13	21 \pm 7	1.435	0.152
同型半胱氨酸 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	20.22 \pm 13.64	25.66 \pm 14.36	-2.274	0.023
肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	73.2 \pm 22.4	80.1 \pm 23.9	-2.048	0.041
尿素氮 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.0 \pm 1.8	5.2 \pm 1.8	-0.848	0.397
尿酸 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	290.75 \pm 95.24	302.17 \pm 105.20	-0.793	0.428
白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	6.6 \pm 2.2	7.0 \pm 2.5	-1.146	0.252
血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	194.8 \pm 58.1	187.9 \pm 59.5	0.788	0.431
心率 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)	74.2 \pm 9.5	75.9 \pm 10.5	-1.157	0.247
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	144 \pm 21	144 \pm 18	0.035	0.972
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	86 \pm 12	86 \pm 15	-0.338	0.736

注：^a 为 χ^2 值，^b 为 Z 值，余检验统计量值为 t 值；NIHSS= 美国国立卫生研究院卒中量表，ALP= 碱性磷酸酶；1 mm Hg=0.133 kPa

3 讨论

研究显示，在中国每 3 例急性缺血性脑血管病患者中就有 1 例是急性 MIS^[11]，其不良预后发生风险虽低于中重度脑卒中患者，但仍具有较高的复发率、致残率

表 2 急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化影响因素的多因素 Logistic 回归分析的变量赋值

Table 2 Variable assignment of multiple Logistic regression analysis on influencing factors of neurological function deterioration during hospitalization of acute MIS patients

变量	赋值
脑卒中病史	无 =0, 有 =1
肺炎	无 =0, 有 =1
血清 ALP 水平	≤ 62.9 U/L=0, 63.0~75.9 U/L=1, 76.0~92.9 U/L=2, ≥ 93.0 U/L=3
同型半胱氨酸	实测值
肌酐	实测值
神经功能	未恶化 =0, 恶化 =1

表 3 急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multiple Logistic regression analysis on influencing factors of neurological function deterioration during hospitalization of acute MIS patients

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
脑卒中病史	0.481	0.382	1.585	0.21	1.62 (0.76, 3.42)
肺炎	1.441	0.844	2.914	0.09	4.22 (0.81, 22.07)
血清 ALP 水平 (以 ≤ 62.9 U/L 作为参考)					
63.0~75.9 U/L	1.058	0.688	2.364	0.12	2.88 (0.74, 11.09)
76.0~92.9 U/L	1.116	0.677	2.716	0.09	3.05 (0.80, 11.52)
≥ 93.0 U/L	1.695	0.647	6.861	< 0.01	5.45 (1.53, 19.38)
同型半胱氨酸	0.021	0.011	3.644	0.05	1.02 (1.00, 1.04)
肌酐	0.010	0.006	2.776	0.07	1.01 (0.99, 1.02)

和死亡率^[12-13]。急性缺血性脑卒中患者住院期间神经功能恶化又称进行性或进展性脑卒中,指患者病情经相关治疗后仍继续进展,且神经功能损伤进一步加重^[14]。既往研究表明,睡眠呼吸暂停^[15]、低密度脂蛋白胆固醇、白细胞计数及血红蛋白^[16]是急性缺血性脑卒中患

者住院期间神经功能恶化的影响因素。近年相关研究表明,血清 ALP 水平升高对脑卒中患者神经功能损伤及不良预后具有一定预测价值^[7, 17]。然而既往缺血性脑卒中患者神经功能恶化的相关研究多侧重于探讨发病后 72 h 内神经功能恶化的影响因素^[18-19];未见有研究报道血清 ALP 水平与急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化的关系。

本研究结果显示,恶化组患者脑卒中病史占比、肺炎发生率及血清 ALP、同型半胱氨酸、肌酐水平高于未恶化组,与既往研究结果不一致^[20-21],可能与不同区域患者的生活方式、不同的研究设计及不同脑卒中类型有关。既往有研究表明,同型半胱氨酸水平升高与脑卒中相关^[22-23],但关于同型半胱氨酸水平与脑卒中患者神经功能恶化的相关性研究较少。本研究结果显示,恶化组患者同型半胱氨酸水平高于未恶化组,但同型半胱氨酸水平与脑卒中患者神经功能恶化的关系还需进一步研究。本研究结果还显示,恶化组患者肺炎发生率高于未恶化组,与 JU 等^[24]研究结果相似,提示临床医师对于合并肺炎的急性 MIS 患者应积极给予干预和治疗,可能有助于降低患者神经功能恶化风险。本研究结果还显示,恶化组患者肌酐水平高于未恶化组,与既往研究结果相似^[25-26],提示伴有肾功能损伤的急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化风险可能较高,临床医师应给予关注。

KIM 等^[27]研究表明,血清 ALP 水平是急性缺血性脑卒中患者预后不良的独立预测因素;ZONG 等^[7]研究表明,血清 ALP 水平升高与脑卒中患者 1 年复发风险相关;ZHONG 等^[5]研究表明,血清 ALP 水平对脑卒中患者院内死亡有预测价值。但较少有研究探讨血清 ALP 水平与急性 MIS 患者神经功能恶化的关系。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 ALP 水平 ≥ 93.0 U/L 是急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化的独立危险因素,与 ZHONG 等^[5]研究结果相似;通过曲线拟合分析结果显示,随着急性 MIS 患者血清 ALP 水平升高,其住院期间神经功能恶化风险呈上升趋势,与既往研究结果一致^[28-29]。

目前关于血清 ALP 水平导致急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化的机制尚未完全阐明,分析原因可能为:(1)血清 ALP 水平参与血管壁钙化。焦磷酸是一种血管钙化抑制剂,血清 ALP 可通过促进焦磷酸水解^[30]而降低焦磷酸水平,加速血管钙化,进而导致动脉粥样硬化形成^[31]。(2)血清 ALP 水平与机体炎性反应相关^[27, 32]。ALP 水平升高可能通过调节机体炎性反应而损伤血管内皮细胞,进而导致内皮功能紊乱,而大量活化的炎性细胞聚集及激活可能引发机体产生应激反应,从而增加应激性溃疡、加速动脉粥样硬化等。(3)血

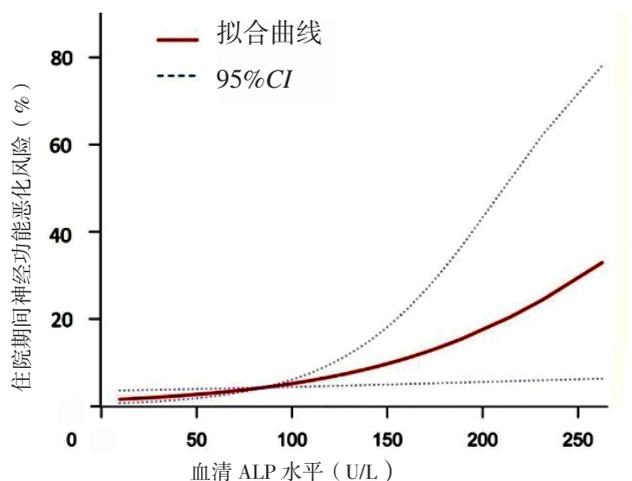


图 2 血清 ALP 水平与急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化风险的曲线拟合图

Figure 2 Curve fitting diagram of serum ALP level and risk of neurological function deterioration during hospitalization of acute MIS patients

清 ALP 水平可能与血管稳态失衡有关^[4]。ALP 在脑微血管内皮细胞中呈高表达, 而内皮细胞在维持血管内稳态中尤为重要, ALP 水平升高可能导致血管内皮细胞功能障碍^[26]。

综上所述, 血清 ALP 水平 ≥ 93.0 U/L 是急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化的独立危险因素, 且急性 MIS 患者住院期间神经功能恶化风险随血清 ALP 水平升高而增加。但本研究数据仅来源于西安市 4 所三级甲等医院, 且影像学资料、药物干预信息等数据不完整, 结果、结论可能存在一定偏倚。因此, 还需在后续研究中进一步验证结论。

作者贡献: 王静进行文章的构思与设计, 负责撰写论文; 吴松笛进行研究的实施与可行性分析, 负责文章的质量控制及审校; 刘仲仲负责临床数据的分析工作; 逯青丽、刘佩、刘燕、常乔乔、张娜、蔺雪梅、王芳、刘国正进行数据的收集、随访和整理工作; 王静、吴松笛对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] FISCHER U, BAUMGARTNER A, ARNOLD M, et al. What is a minor stroke? [J]. *Stroke*, 2010, 41 (4): 661-666. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.572883.
- [2] LIN C, SANGHA R, LEE J, et al. Infarct location is associated with quality of life after mild ischemic stroke [J]. *Int J Stroke*, 2018, 13 (8): 824-831. DOI: 10.1177/1747493018783760.
- [3] KAWAJIRI H, ADACHI T, KONO Y, et al. Development of a self-efficacy questionnaire for walking in patients with mild ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28 (2): 317-324. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.055.
- [4] BRICHACEK A L, BROWN C M. Alkaline phosphatase: a potential biomarker for stroke and implications for treatment [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34 (1): 3-19. DOI: 10.1007/s11011-018-0322-3.
- [5] ZHONG C, YOU S, CHEN J, et al. Serum alkaline phosphatase, phosphate, and in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27 (1): 257-266. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.041.
- [6] 逯青丽, 刘仲仲, 蔺雪梅, 等. 血清碱性磷酸酶水平与轻型脑梗死患者卒中复发相关性研究 [J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15 (6): 644-649. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.06.013.
- LU Q L, LIU Z Z, LIN X M, et al. Correlation between serum alkaline phosphatase and recurrent stroke in patients with mild cerebral infarction [J]. *Chin J Stroke*, 2020, 15 (6): 644-649. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.06.013.
- [7] ZONG L X, WANG X W, LI Z X, et al. Alkaline phosphatase and outcomes in patients with preserved renal function: results from China National Stroke Registry [J]. *Stroke*, 2018, 49 (5): 1176-1182. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020237.
- [8] 邹芳, 田晔, 吴卫国, 等. 基于非结构化电子病历的脑卒中数据挖掘管理系统设计和实现 [J]. *中国数字医学*, 2015, 10 (3): 41-44. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7571.2015.3.014.
- ZOU F, TIAN Y, WU W G, et al. Design and implementation of management system for stroke data mining based on non-structured electronic medical record [J]. *China Digit Med*, 2015, 10 (3): 41-44. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7571.2015.3.014.
- [9] WHO. Stroke—1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO task force on stroke and other cerebrovascular disorders [J]. *Stroke*, 1989, 20 (10): 1407-1431. DOI: 10.1161/01.str.20.10.1407.
- [10] WANG Y, ZHAO X, LIU L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) study [J]. *Stroke*, 2014, 45 (3): 663-669. DOI: 10.1161/strokeaha.113.003508.
- [11] 夏禹. 轻型缺血性卒中的研究进展 [J]. *中华脑血管病杂志: 电子版*, 2020, 14 (3): 175-179. DOI: 10.11817/j.issn.1673-9248.2020.03.012.
- XIA Y. Research progress of minor ischemic stroke [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis: Electron Ed*, 2020, 14 (3): 175-179. DOI: 10.11817/j.issn.1673-9248.2020.03.012.
- [12] WU L, WANG A, WANG X, et al. Factors for short-term outcomes in patients with a minor stroke: results from China National Stroke Registry [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 253. DOI: 10.1186/s12883-015-0505-z.
- [13] WANG Y L, LI Z X, ZHAO X Q, et al. Stroke care quality in China: substantial improvement, and a huge challenge and opportunity [J]. *Int J Stroke*, 2017, 12 (3): 229-235. DOI: 10.1177/1747493017694392.
- [14] 刘辉, 杜卫, 王利萍, 等. 急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化诊治进展 [J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9 (3): 319-321. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2010.03.026.
- LIU H, DU W, WANG L P, et al. Early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke [J]. *Chin J Neuromedicine*, 2010, 9 (3): 319-321. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2010.03.026.
- [15] YOON C W, PARK H K, BAE E K, et al. Sleep apnea and early neurological deterioration in acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29 (2): 104510. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104510.
- [16] MARTIN A J, PRICE C I. A systematic review and meta-analysis of molecular biomarkers associated with early neurological deterioration following acute stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 46 (5/6): 230-241. DOI: 10.1159/000495572.
- [17] 周霞, 张超, 朱敏敏, 等. 急性脑梗死患者血清碱性磷酸酶的变化及其临床意义 [J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35 (9): 929-933. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.09.002.
- ZHOU X, ZHANG C, ZHU M M, et al. The change of serum alkaline phosphatase in patients with acute cerebral infarction and its

- clinical significance [J]. *Chin J Geriatr*, 2016, 35 (9): 929-933. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.09.002.
- [18] GONG P, ZHANG X, GONG Y, et al. A novel nomogram to predict early neurological deterioration in patients with acute ischaemic stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27 (10): 1996-2005. DOI: 10.1111/ene.14333.
- [19] 张江山, 张植兰, 余丹, 等. 血小板反应性预测急性缺血性卒中患者的早期神经功能恶化 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2020, 28(7): 486-491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2020.07.002. ZHANG J S, ZHANG Z L, YU D, et al. Platelet reactivity predicts early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke [J]. *Int J Cerebrovasc Dis*, 2020, 28 (7): 486-491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2020.07.002.
- [20] 杨红娜, 冀瑞俊, 于凯, 等. 急性脑梗死患者发生早期神经功能恶化的危险因素研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (10): 56-61. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.010. YANG H N, JI R J, YU K, et al. Risk factors of early neurological deterioration in patients with acute cerebral infarction [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2020, 28 (10): 56-61. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.010.
- [21] SUNG S M, KANG Y J, CHO H J, et al. Prediction of early neurological deterioration in acute minor ischemic stroke by machine learning algorithms [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 195: 105892. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105892.
- [22] LEHOTSKÝ J, TOTHOVÁ B, KOVALSKÁ M, et al. Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance [J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 538. DOI: 10.3389/fnins.2016.00538.
- [23] YAO E S, TANG Y, XIE M J, et al. Elevated homocysteine level related to poor outcome after thrombolysis in acute ischemic stroke [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3268-3273. DOI: 10.12659/msm.900010.
- [24] JU Y, ZHAO X Q, WANG C X, et al. Neurological deterioration in the acute phase of minor ischemic stroke is an independent predictor of poor outcomes at 1 year: results from the China National Stroke Registry (CNSR) [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126 (18): 3411-3416.
- [25] 于泓, 李佳艳, 付亚南. 血清尿酸、肌酐及胱抑素 C 水平与青年卒中患者神经功能缺损程度的相关性 [J]. *临床荟萃*, 2020, 35 (7): 616-619. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2020.07.007. YU H, LI J Y, FU Y N. Correlation analysis of serum uric acid, creatinine and cystatin C levels with neurological deficits in young stroke patients [J]. *Clin Focus*, 2020, 35 (7): 616-619. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2020.07.007.
- [26] 王琰, 李伟, 杨骏, 等. 不同性别血尿酸水平与缺血性卒中发病风险及预后关系的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (10): 6-9, 14. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.002. WANG Y, LI W, YANG J, et al. Research progress on gender-specific relations of serum uric acid level to onset risk and prognosis of ischemic stroke [J]. *Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2019, 27 (10): 6-9, 14. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.002.
- [27] KIM J, SONG T J, SONG D, et al. Serum alkaline phosphatase and phosphate in cerebral atherosclerosis and functional outcomes after cerebral infarction [J]. *Stroke*, 2013, 44 (12): 3547-3549. DOI: 10.1161/strokeaha.113.002959.
- [28] 张燕菊. 血清碱性磷酸酶及其与卒中的相关性进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38 (8): 1780-1784. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.031. ZHANG Y J. Progress in serum alkaline phosphatase and its correlation with stroke [J]. *Int J Pathol Clin Med*, 2018, 38 (8): 1780-1784. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.031.
- [29] 翟明锋, 陆景红, 许辉, 等. 血清碱性磷酸酶与青年缺血性卒中患者早期临床转归的相关性 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2019, 27 (8): 586-589. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2019.08.005. ZHAI M F, LU J H, XU H, et al. Correlation between serum alkaline phosphatase level and early functional outcomes in young patients with acute ischemic stroke [J]. *Int J Cerebrovasc Dis*, 2019, 27 (8): 586-589. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2019.08.005.
- [30] PROSDOCIMO D A, WYLER S C, ROMANI A M, et al. Regulation of vascular smooth muscle cell calcification by extracellular pyrophosphate homeostasis: synergistic modulation by cyclic AMP and hyperphosphatemia [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298 (3): C702-713. DOI: 10.1152/ajpcell.00419.2009.
- [31] LOMASHVILI K A, COBBS S, HENNIGAR R A, et al. Phosphate-induced vascular calcification: role of pyrophosphate and osteopontin [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15 (6): 1392-1401. DOI: 10.1097/01.asn.0000128955.83129.9c.
- [32] PIKE A F, KRAMER N I, BLAAUBOER B J, et al. An alkaline phosphatase transport mechanism in the pathogenesis of Alzheimer's disease and neurodegeneration [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 226: 30-39. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.12.006.

(收稿日期: 2020-11-06; 修回日期: 2021-01-14)

(本文编辑: 李越娜)