



· 论著 ·

(扫描二维码查看原文)

治疗前后血清缺血修饰白蛋白、可溶性血管黏附蛋白 1 水平变化率对短暂性脑缺血发作患者继发急性脑梗死的预测价值研究

薛莉, 王鑫, 李转会

【摘要】 背景 短暂性脑缺血发作 (TIA) 患者 5 年内脑梗死发生率可达 20% 左右, 因而探讨预测 TIA 患者继发急性脑梗死 (ACI) 的方法十分必要。另一方面, 血清缺血修饰白蛋白 (IMA)、可溶性血管黏附蛋白 1 (sVAP-1) 均可评价颅内缺血情况, 推测其可用于预测 TIA 继发 ACI。**目的** 探讨治疗前后血清 IMA、sVAP-1 水平变化率对 TIA 患者继发 ACI 的预测价值。**方法** 回顾性选取 2018 年 1 月—2019 年 5 月西安·兵器工业五二一医院收治的 TIA 患者 119 例为观察组, 选取同期于本院体检的健康者 108 例为对照组。比较两组受试者治疗前、治疗 1 周后血清 IMA、sVAP-1 水平; 统计随访期间观察组患者继发 ACI 情况; 比较观察组继发 ACI 患者与未继发 ACI 患者一般资料和治疗前、治疗 1 周后血清 IMA、sVAP-1 水平及其变化率; 分析 TIA 患者继发 ACI 的影响因素; 分析血清 IMA、sVAP-1 水平变化率及其联合对 TIA 患者继发 ACI 的预测价值。**结果** 观察组患者治疗前血清 IMA、sVAP-1 水平均高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗 1 周后血清 IMA、sVAP-1 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$)。随访期间观察组中共有 24 例患者继发 ACI, 发生率为 20.2% (24/119)。观察组继发 ACI 患者合并高血压、糖尿病、高脂血症者所占比例和纤维蛋白原水平、TIA 发作频率高于未继发 ACI 患者, TIA 发作持续时间、TIA 首次发作至入院时间长于未继发 ACI 患者, TIA 治疗前发作总次数多于未继发 ACI 患者 ($P < 0.05$)。观察组未继发 ACI 患者治疗前、治疗 1 周后血清 IMA、sVAP-1 水平低于继发 ACI 患者, 血清 IMA、sVAP-1 水平变化率高于继发 ACI 患者 ($P < 0.05$); 继发 ACI 患者、未继发 ACI 患者治疗 1 周后血清 IMA、sVAP-1 水平均低于本组治疗前 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, 年龄 ≥ 65 岁、合并高血压、合并糖尿病、合并高脂血症、纤维蛋白原水平、TIA 发作频率、TIA 发作持续时间、TIA 首次发作至入院时间、TIA 治疗前发作总次数、血清 IMA 水平变化率、血清 sVAP-1 水平变化率是 TIA 患者继发 ACI 的独立影响因素 ($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析结果显示, 血清 IMA、sVAP-1 水平变化率预测 TIA 患者继发 ACI 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.771 [95%CI (0.685, 0.843)]、0.864 [95%CI (0.790, 0.920)], 最佳截断值分别为 15.23%、14.85%, 灵敏度分别为 79.17%、83.33%, 特异度分别为 89.47%、86.32%; 血清 IMA 水平变化率联合血清 sVAP-1 水平变化率预测 TIA 患者继发 ACI 的 AUC 为 0.914 [95%CI (0.825, 0.943)], 灵敏度、特异度分别为 79.17%、94.74%。血清 IMA 水平变化率联合血清 sVAP-1 水平变化率预测 TIA 患者继发 ACI 的 AUC 大于血清 IMA、sVAP-1 水平变化率单独预测 TIA 患者继发 ACI 的 AUC ($P < 0.05$)。**结论** TIA 患者血清 IMA、sVAP-1 水平偏高, 且继发 ACI 的 TIA 患者血清 IMA、sVAP-1 水平高于未继发者; 年龄 ≥ 65 岁、合并高血压、合并糖尿病、合并高脂血症、纤维蛋白原水平、TIA 发作频率、TIA 发作持续时间、TIA 首次发作至入院治疗时间、TIA 治疗前发作总次数、血清 IMA 水平变化率、血清 sVAP-1 水平变化率均是 TIA 患者继发 ACI 的影响因素, 且治疗前后血清 IMA、sVAP-1 水平变化率可联合应用于临床预测 TIA 患者继发 ACI 的风险。

710065 陕西省西安市, 西安·兵器工业五二一医院神经内科

通信作者: 李转会, E-mail: 898028751@qq.com

los episodios de insuficiencia cardiaca aguda [J]. Med Clínica, 2018, 151 (7): 281-290. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.05.010.

[19] YOGASUNDARAM H, CHAPPELL M C, BRAAM B, et al. Cardiorenal syndrome and heart failure—challenges and opportunities [J]. Can J Cardiol, 2019, 35 (9): 1208-1219. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.04.002.

[20] KOJIMA G. Prevalence of frailty in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49 (11): 1989-1997. DOI: 10.1007/s11255-017-1547-5.

[21] POVEDA V, FILGUEIRAS M, MIRANDA V, et al. Frailty in

end-stage renal disease patients under dialysis and its association with clinical and biochemical markers [J]. J Frailty Aging, 2017, 6 (2): 103-106. DOI: 10.14283/jfa.2017.14.

[22] ALI H, ABDELAZIZ T, ABDELAAL F, et al. Assessment of prevalence and clinical outcome of frailty in an elderly predialysis cohort using simple tools [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2018, 29 (1): 63-70. DOI: 10.4103/1319-2442.225175.

(收稿日期: 2020-09-15; 修回日期: 2020-12-16)

(本文编辑: 谢武英)

【关键词】 脑缺血发作, 短暂性; 脑梗死; 缺血修饰白蛋白; 可溶性血管黏附蛋白 1; 预测

【中图分类号】 R 743.31 R 743.33 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.009

薛莉, 王鑫, 李转会. 治疗前后血清缺血修饰白蛋白、可溶性血管黏附蛋白 1 水平变化率对短暂性脑缺血发作患者继发性脑梗死的预测价值研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (2): 46-53. [www.syxnf.net]

XUE L, WANG X, LI Z H. Predictive value of the changes of serum ischemic modified albumin and soluble vascular adhesion protein-1 levels before and after treatment for secondary acute cerebral infarction in patients with transient ischemic attack [J]. Practica Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (2): 46-53.

Predictive Value of the Changes of Serum Ischemic Modified Albumin and Soluble Vascular Adhesion Protein-1 Levels before and after Treatment for Secondary Acute Cerebral Infarction in Patients with Transient Ischemic Attack XUE

Li, WANG Xin, LI Zhuanhui

Department of Neurology, 521 Hospital of Norinco Group, Xi'an, Xi'an 710065, China

Corresponding author: LI Zhuanhui, E-mail: 898028751@qq.com

【Abstract】 **Background** The incidence of cerebral infarction in patients with transient ischemic attack (TIA) can reach about 20% within 5 years. It is necessary to explore the method of predicting secondary acute cerebral infarction (ACI). On the other hand, serum ischemia modified albumin (IMA) and soluble vascular adhesion protein-1 (sVAP-1) can be used to evaluate the condition of cerebral ischemia, which may be used to predict secondary ACI in TIA patients. **Objective** To investigate the predictive value of the changes of serum IMA and sVAP-1 levels before and after treatment for secondary ACI in patients with TIA. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 119 TIA patients admitted to the 521 Hospital of Norinco Group, Xi'an from January 2018 to May 2019 and the physical data of 108 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period. The levels of serum IMA and sVAP-1 before treatment and 1 week after treatment were compared between the two groups. The secondary ACI of TIA patients during follow-up were statistically analyzed. The general information, serum IMA and sVAP-1 levels before treatment and 1 week after treatment and their change rates were compared between TIA patients with and without secondary ACI. The influencing factors for secondary ACI in TIA patients were analyzed. The predictive value of the change rates of serum IMA and sVAP-1 levels and their combination for secondary ACI in TIA patients was analyzed. **Results** The serum IMA and sVAP-1 levels before treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). In the observation group, the serum IMA and sVAP-1 levels 1 week after treatment were lower than those before treatment ($P < 0.05$). During the follow-up period, there were 24 patients with secondary ACI in the observation group, and the incidence rate was 20.2% (24/119). In the observation group, the proportion of hypertension, diabetes and hyperlipidemia, the level of fibrinogen and the frequency of TIA attack in the patients with secondary ACI were higher than those in the patients without secondary ACI, the duration of TIA attack and the time from the first attack of TIA to hospitalization in the patients with secondary ACI were longer than those in the patients without secondary ACI, and the total times of TIA attack before treatment in the patients with secondary ACI were more than those in the patients without secondary ACI ($P < 0.05$). In the observation group, the serum IMA and sVAP-1 levels before treatment and 1 week after treatment of patients without secondary ACI were lower than those of patients with secondary ACI, and the change rates of serum IMA and sVAP-1 levels of patients without secondary ACI were higher than those of patients with secondary ACI ($P < 0.05$). The levels of IMA and sVAP-1 in patients with and without secondary ACI after treatment were lower than those before treatment ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that age ≥ 65 years old, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, fibrinogen level, TIA attack frequency, TIA attack duration, TIA first attack to hospitalization time, the total times of TIA attack before treatment, change rate of serum IMA level and change rate of serum sVAP-1 level were independent influencing factors of secondary ACI in TIA patients ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve (ROC curve) analysis showed that, the area under the curve (AUC) of change rates of serum IMA and sVAP-1 levels for predicting secondary ACI in TIA patients were 0.771 [95%CI (0.685, 0.843)], 0.864 [95%CI (0.790, 0.920)], the best cut-off values were 15.23%, 14.85%, the sensitivity was 79.17%, 83.33%, and the specificity was 89.47%, 86.32%, respectively; the AUC of change rate of serum IMA level combined with the change rate of serum sVAP-1 level for predicting secondary ACI in TIA patients was 0.914 [95%CI (0.825, 0.943)], the sensitivity and specificity were 79.17% and 94.74%, respectively. The AUC of serum IMA level change rate combined with serum sVAP-1 level change rate in predicting secondary ACI in TIA patients was higher than that of serum IMA and sVAP-1 level change rate alone in predicting secondary ACI in TIA patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of IMA and sVAP-1 in TIA patients are high, and the levels of IMA and sVAP-1 in TIA patients with

secondary ACI are higher than those in TIA patients without secondary ACI. Age \geq 65 years old, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, fibrinogen level, TIA attack frequency, TIA attack duration, TIA first attack to hospitalization time, the total times of TIA attack before treatment, change rate of serum IMA level and change rate of serum sVAP-1 level are the influencing factors of secondary ACI in TIA patients. The change rates of serum IMA and sVAP-1 levels before and after treatment can be combined to predict the risk of secondary ACI in TIA patients.

【Key words】 Ischemic attack, transient; Brain infarction; Ischemia modified albumin; Soluble vascular adhesion protein-1; Forecasting

研究显示, 短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 患者发病后 5 年内脑梗死发生率可达 20% 左右, 严重威胁患者生命安全^[1]。目前临床虽然可根据影像学检查如磁共振血管成像及临床表现评分系统等对 TIA 患者继发急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 进行评估, 但是该方法仅能反映当前的病情, 却难以预测患者预后, 而 TIA 患者治疗前后生化指标的变化对其继发 ACI 具有一定预测价值^[2-3]。缺血修饰白蛋白 (ischemia modified albumin, IMA) 属于常见的脑血管缺血标志物, 其灵敏度高, 研究发现, 相较于健康人群, TIA 患者血清 IMA 水平偏高, 且与脑梗死发生风险、梗死面积均有关^[4-5], 故推测血清 IMA 水平对 TIA 患者继发 ACI 的风险、预后具有重要的预测价值。可溶性血管黏附蛋白 1 (soluble vascular adhesion protein-1, sVAP-1) 可通过调控转录因子、趋化因子、其他黏附分子而调节机体炎症微环境, 研究发现, sVAP-1 在心肌梗死患者的缺血区血管中过度表达, 对缺血性疾病病情及患者预后的判断具有重要意义^[6]。但是血清 IMA 联合 sVAP-1 对 TIA 患者继发 ACI 的预测价值尚不清楚, 需进一步研究。本研究旨在探究治疗前后血清 IMA、sVAP-1 水平变化率对 TIA 患者继发 ACI 的预测价值, 以期为 TIA 患者继发 ACI 的防控提供指导。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取 2018 年 1 月—2019 年 5 月西安·兵器工业五二一医院收治的 TIA 患者 119 例为观察组, 选取同期于本院体检的健康者 108 例为对照组。本研究经西安·兵器工业五二一医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 纳入与排除标准 观察组纳入标准: (1) 确诊为 TIA^[7]: 由颈部动脉疾病引发, 具体情况为突然起病, 持续时间通常 5~20 min, 症状 (椎内动脉系统 TIA: 可有偏瘫、偏盲、偏身感觉障碍, 主侧半球损伤常有失语, 可出现偏瘫对侧一过性视觉障碍; 椎基底动脉系统 TIA: 眩晕、平衡障碍、眼震、共济失调、复视、构音困难、吞咽困难、交叉性感觉运动障碍, 可猝倒及出现短暂性全面遗忘症) 在 24 h 内恢复, 一般神经功能缺损症状也可恢复, 但常反复发作, 每次发作的局灶症状较刻板; (2) 有完整的临床资料。排除标准: (1) 合并严重器质性疾病者; (2) 伴有血液系统疾病者; (3)

伴有免疫缺陷者; (4) 有脑出血病史者; (5) 近期有手术或出血史者; (6) 既往患有脑梗死者。

对照组纳入标准: (1) 进行全面体检 (包括颅脑计算机断层扫描检查) 的健康者; (2) 有完整的体检资料。

1.3 方法

1.3.1 观察组治疗方法 观察组患者给予对症治疗: 包括神经保护剂、脱水剂、降压药等常规治疗, 另给予阿司匹林肠溶片 (拜耳医药保健有限公司生产, 国药准字 J20171021) 100 mg/d、阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司生产, 国药准字 H20051408) 20 mg/d 至出院继续服用。

1.3.2 一般资料收集 收集两组受试者一般资料, 包括性别、年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油及观察组患者合并疾病、吸烟史 (吸烟指数 $>$ 100 支年定义为有吸烟史)、饮酒史 (近 6 个月内平均摄入乙醇量 $>$ 40 g/d 定义为有饮酒史)、既往有无高尿酸血症病史、纤维蛋白原水平、血红蛋白水平、血小板计数、TIA 发作频率、TIA 发作持续时间、TIA 首次发作至入院时间、TIA 治疗前发作总次数。

1.3.3 血清 IMA、sVAP-1 水平收集 收集观察组治疗前、治疗 1 周后及对照组体检当天血清 IMA、sVAP-1 水平, 其检测方法为: 采集受试者静脉血 2 ml, 常温下以 3 500 r/min 离心 10 min (离心半径 8 cm), 取血清, 采用酶联免疫吸附试验测定血清 IMA、sVAP-1 水平, 严格按照试剂盒 (美国 Sigma 公司生产) 说明书步骤进行操作, 具体为: 将标准品、待测样本加入到预先包被人 IMA、sVAP-1 单克隆抗体的酶标板中, 温育以使标准品及样本中的抗原 IMA、sVAP-1 分别与已包被的人 IMA、sVAP-1 单克隆抗体结合, 之后洗涤出去未结合部分, 分别加入酶标记的 IMA、sVAP-1 单克隆抗体工作液, 温育, 洗涤, 再分别依次加入底物四甲基联苯胺, 反应产物为蓝色, 最后分别加入终止液变成黄色, 颜色的深浅与样本浓度呈正相关, 在酶标仪 (型号: BIO-RAD 550) 450 nm 处读取吸光度, 绘制标准曲线, 根据标准品及待测样本的吸光度分别计算血清 IMA、sVAP-1 水平及其变化率, 变化率 (%) = 治疗前水平与治疗 1 周后水平差值的绝对值 / 治疗前水平 \times 100%。

1.3.4 观察组随访资料收集 所有患者出院后电话随访1年,每个月随访1次,随访内容主要包括患者生活状况、用药治疗情况、饮食情况、病情演变情况等及短暂时运动障碍、突然偏身感觉障碍、眩晕、平衡障碍、吞咽困难、跌倒等不良事件的发生情况。针对出现突发肢体功能缺损症状,如偏瘫、偏盲、偏身感觉障碍、言语不能等,且伴有头晕、呕吐等颅内高压症状的患者进行颅脑计算机断层扫描排除脑出血,颅脑磁共振成像检查明确脑内有梗死灶者记为继发ACI。

1.4 观察指标 (1)比较两组受试者治疗前、治疗1周后血清IMA、sVAP-1水平;(2)统计随访期间观察组患者继发ACI情况;(3)比较观察组继发ACI患者与未继发ACI患者一般资料和治疗前、治疗1周后血清IMA、sVAP-1水平及其变化率;(4)分析TIA患者继发ACI的影响因素;(5)分析血清IMA、sVAP-1水平变化率及其联合对TIA患者继发ACI的预测价值。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。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,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;TIA患者继发ACI的影响因素分析采用单因素及多因素Cox回归分析;绘制血清IMA、sVAP-1水平变化率及其联合预测TIA患者继发ACI的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线),计算曲线下面积(area under curve, AUC),AUC的比较采用 Z 检验,确定最佳截断值,计算灵敏度、特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者一般资料比较 两组受试者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组受试者治疗前后血清IMA、sVAP-1水平比较

观察组患者治疗前血清IMA、sVAP-1水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗1周后血清IMA、sVAP-1水平均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组受试者治疗前后血清IMA、sVAP-1水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum IMA and sVAP-1 levels between the two groups before and after treatment

组别	例数	IMA (U/L)		sVAP-1 ($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗1周后	治疗前	治疗1周后
对照组	108	51.95 ± 6.99	-	0.16 ± 0.03	-
观察组	119	72.24 ± 11.70	59.17 ± 11.03 ^a	0.22 ± 0.04	0.18 ± 0.03 ^a
t 值		15.661	-	12.683	-
P 值		< 0.001	-	< 0.001	-

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$; IMA=缺血修饰白蛋白, sVAP-1=可溶性血管黏附蛋白1; -为无相关数据

2.3 随访期间观察组患者继发ACI情况 随访期间观察组中共有24例患者继发ACI,发生率为20.2% (24/119),其中10例患者6个月内发病,14例患者6个月~1年发病。

2.4 观察组继发ACI患者与未继发ACI患者一般资料和治疗前后血清IMA、sVAP-1水平及其变化率比较 观察组继发ACI患者与未继发ACI患者男性占比、年龄、合并冠心病者所占比例、吸烟史、饮酒史、既往有高尿酸血症病史、血红蛋白水平、血小板计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组继发ACI患者合并高血压、糖尿病、高脂血症者所占比例和纤维蛋白原水平、TIA发作频率高于未继发ACI患者,TIA发作持续时间、TIA首次发作至入院时间长于未继发ACI患者,TIA治疗前发作总次数多于未继发ACI患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

观察组未继发ACI患者治疗前、治疗1周后血清IMA、sVAP-1水平低于继发ACI患者,血清IMA、sVAP-1水平变化率高于继发ACI患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组继发ACI患者、未继发ACI患者治疗1周后血清IMA、sVAP-1水平均低于本组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 TIA患者继发ACI的影响因素分析

2.5.1 单因素Cox回归分析 以性别、年龄、合并高血压情况、合并糖尿病情况、合并高脂血症情况、合并冠心病情况、吸烟史、饮酒史、既往有高尿酸血症病史、纤维蛋白原水平、血红蛋白水平、血小板计数、TIA发作频率、TIA发作持续时间、TIA首次发作至入院时间、

表1 两组受试者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	三酰甘油 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
对照组	108	60/48	63.2 ± 11.6	107 ± 19	72 ± 13	5.2 ± 0.9	4.87 ± 0.84	1.69 ± 0.31
观察组	119	65/54	62.0 ± 10.2	138 ± 20	81 ± 14	7.0 ± 1.1	5.37 ± 1.03	2.09 ± 0.38
t (χ^2) 值		0.020 ^a	0.829	11.943	5.004	13.412	3.984	8.637
P 值		0.888	0.408	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:^a为 χ^2 值; 1 mm Hg=0.133 kPa

表3 观察组继发ACI患者与未继发ACI患者一般资料比较

Table 3 Comparison of general information between patients with secondary ACI and patients without secondary ACI in the observation group

一般资料	继发ACI患者 (n=24)	未继发ACI患者 (n=95)	t(χ ²)值	P值
男性[n(%)]	16(66.7)	49(51.6)	1.760 ^a	0.185
年龄(̄x±s,岁)	62.1±10.7	62.0±9.7	0.040	0.968
合并疾病[n(%)]				
高血压	16(66.7)	33(34.7)	8.065 ^a	0.005
糖尿病	13(54.2)	29(30.5)	4.689 ^a	0.030
高脂血症	12(50.0)	26(27.4)	4.515 ^a	0.034
冠心病	7(29.2)	24(25.3)	0.152 ^a	0.697
吸烟史[n(%)]	10(41.7)	26(27.4)	1.856 ^a	0.173
饮酒史[n(%)]	8(33.3)	22(23.2)	1.052 ^a	0.305
既往有尿酸血症病史[n(%)]	6(25.0)	21(22.1)	0.092 ^a	0.762
纤维蛋白原(̄x±s,g/L)	3.8±0.6	3.3±0.6	3.917	<0.001
血红蛋白(̄x±s,g/L)	139.6±26.1	142.4±27.0	0.453	0.651
血小板计数(̄x±s,×10 ⁹ /L)	178.4±34.2	182.5±35.5	0.520	0.604
TIA发作频率(̄x±s,次/d)	3.1±0.5	2.5±0.5	5.420	<0.001
TIA发作持续时间(̄x±s,min)	21.5±4.1	18.8±3.2	3.375	0.001
TIA首次发作至入院时间(̄x±s,h)	4.2±0.7	3.7±0.6	3.619	<0.001
TIA治疗前发作总次数(̄x±s,次)	3.2±0.5	2.6±0.4	9.791	<0.001

注：^a为χ²值；ACI=急性脑梗死，TIA=短暂性脑缺血发作

TIA治疗前发作总次数、血清IMA水平变化率、血清sVAP-1水平变化率为自变量，TIA患者继发ACI情况为因变量，变量赋值见表5，进行单因素Cox回归分析，结果显示，年龄≥65岁、合并高血压、合并糖尿病、合并高脂血症、纤维蛋白原水平、TIA发作频率、TIA发作持续时间、TIA首次发作至入院时间、TIA治疗前发作总次数、血清IMA水平变化率、血清sVAP-1水平变化率可能是TIA患者继发ACI的影响因素(P<0.05)，见表6。

2.5.2 多因素Cox回归分析 自变量同单因素Cox回归分析，以TIA患者继发ACI情况为因变量，赋值见表5，进行多因素Cox回归分析，结果显示，年龄≥65岁、合并高血压、合并糖尿病、合并高脂血症、纤维蛋白原水平、TIA发作频率、TIA发作持续时间、TIA首次发

表5 TIA患者继发ACI影响因素的Cox回归分析变量赋值表

Table 5 Variable assignment table of Cox regression analysis on influencing factors of secondary ACI in patients with TIA

变量	赋值
性别	男=1, 女=0
年龄	≥65岁=1, <65岁=0
合并高血压	是=1, 否=0
合并糖尿病	是=1, 否=0
合并高脂血症	是=1, 否=0
合并冠心病	是=1, 否=0
吸烟史	有=1, 无=0
饮酒史	有=1, 无=0
既往有尿酸血症病史	有=1, 无=0
纤维蛋白原	实测值
血红蛋白	实测值
血小板计数	实测值
TIA发作频率	实测值
TIA发作持续时间	实测值
TIA首次发作至入院时间	实测值
TIA治疗前发作总次数	实测值
血清IMA水平变化率	实测值
血清sVAP-1水平变化率	实测值
继发ACI	是=1, 否=0

作至入院时间、TIA治疗前发作总次数、血清IMA水平变化率、血清sVAP-1水平变化率是TIA患者继发ACI的独立影响因素(P<0.05)，见表6。

2.6 血清IMA、sVAP-1水平变化率及其联合对TIA患者继发ACI的预测价值 ROC曲线分析结果显示，血清IMA、sVAP-1水平变化率预测TIA患者继发ACI的AUC分别为0.771[95%CI(0.685, 0.843)]、0.864[95%CI(0.790, 0.920)]，最佳截断值分别为15.23%、14.85%，灵敏度分别为79.17%、83.33%，特异度分别为89.47%、86.32%；血清IMA水平变化率联合血清sVAP-1水平变化率预测TIA患者继发ACI的AUC为0.914[95%CI(0.825, 0.943)]，灵敏度、特异度分别为79.17%、94.74%。血清IMA水平变化率

表4 观察组继发ACI患者与未继发ACI患者治疗前后血清IMA、sVAP-1水平及其变化率比较(̄x±s)

Table 4 Comparison of serum IMA, sVAP-1 levels and their change rates between patients with secondary ACI and patients without secondary ACI in the observation group before and after treatment

组别	例数	IMA			sVAP-1		
		治疗前(U/L)	治疗1周后(U/L)	变化率(%)	治疗前(μg/L)	治疗1周后(μg/L)	变化率(%)
继发ACI患者	24	76.98±13.75	68.41±12.62 ^a	11.13±2.01	0.25±0.05	0.22±0.04 ^a	12.00±1.84
未继发ACI患者	95	71.04±12.21	56.84±10.31 ^a	19.99±3.08	0.21±0.04	0.17±0.03 ^a	19.05±3.01
t值		2.075	4.688	13.368	4.154	6.794	9.790
P值		0.040	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与本组治疗前比较，^aP<0.05

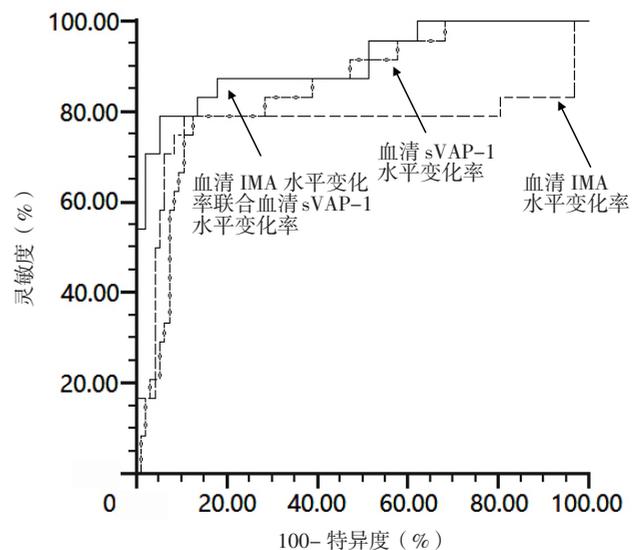
表 6 TIA 患者继发 ACI 影响因素的 Cox 回归分析
Table 6 Cox regression analysis of influencing factors of secondary ACI in patients with TIA

变量	单因素 Cox 回归分析					多因素 Cox 回归分析				
	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)
男性	0.526	0.513	1.051	0.305	1.692 (0.619, 4.625)	0.557	0.542	1.056	0.304	1.745 (0.603, 5.050)
年龄 ≥ 65 岁	1.892	0.671	7.951	0.005	6.633 (1.780, 24.709)	1.936	0.574	11.376	0.001	6.931 (2.250, 21.350)
合并高血压	1.976	0.544	13.194	< 0.001	7.214 (2.484, 20.952)	1.804	0.509	12.561	< 0.001	6.074 (2.240, 16.472)
合并糖尿病	1.476	0.432	11.674	0.001	4.375 (1.876, 10.203)	1.509	0.477	10.008	0.002	4.522 (1.775, 11.518)
合并高脂血症	1.506	0.447	11.351	0.001	4.509 (1.877, 10.828)	1.632	0.458	12.697	< 0.001	5.114 (2.084, 12.549)
合并冠心病	0.453	0.449	1.018	0.313	1.573 (0.652, 3.793)	0.502	0.498	1.016	0.313	1.652 (0.622, 4.385)
吸烟史	0.447	0.408	1.200	0.273	1.564 (0.703, 3.479)	0.531	0.496	1.146	0.284	1.701 (0.643, 4.496)
饮酒史	0.563	0.552	1.040	0.308	1.756 (0.595, 5.181)	0.589	0.574	1.053	0.305	1.802 (0.585, 5.551)
既往有高尿酸血症病史	0.557	0.532	1.096	0.295	1.745 (0.615, 4.952)	0.569	0.545	1.090	0.296	1.766 (0.607, 5.141)
纤维蛋白原	1.976	0.582	11.527	0.001	7.214 (2.305, 22.572)	1.889	0.543	12.102	< 0.001	6.613 (2.281, 19.169)
血红蛋白	0.403	0.387	1.084	0.298	1.496 (0.701, 3.195)	0.415	0.392	1.121	0.290	1.514 (0.702, 3.265)
血小板计数	0.447	0.432	1.071	0.301	1.564 (0.671, 3.646)	0.502	0.489	1.054	0.305	1.652 (0.634, 4.308)
TIA 发作频率	1.503	0.497	9.145	0.002	4.495 (1.697, 11.907)	1.582	0.457	11.983	0.001	4.865 (1.986, 11.914)
TIA 发作持续时间	1.615	0.486	11.043	0.001	5.028 (1.940, 13.034)	1.696	0.514	10.887	0.001	5.452 (1.991, 14.931)
TIA 首次发作至入院时间	1.635	0.517	10.001	0.001	5.129 (1.862, 14.130)	1.655	0.507	10.656	0.001	5.233 (1.937, 14.136)
TIA 治疗前发作总次数	1.509	0.501	9.072	0.003	4.522 (1.694, 12.073)	1.686	0.573	8.658	0.003	5.398 (1.756, 16.595)
血清 IMA 水平变化率	1.895	0.543	12.179	< 0.001	6.653 (2.295, 19.284)	1.902	0.517	13.534	< 0.001	6.699 (2.432, 18.455)
血清 sVAP-1 水平变化率	1.765	0.556	10.077	0.001	5.842 (1.965, 17.370)	1.695	0.503	11.355	0.001	5.447 (2.032, 14.598)

联合血清 sVAP-1 水平变化率预测 TIA 患者继发 ACI 的 AUC 大于血清 IMA、sVAP-1 水平变化率单独预测 TIA 患者继发 ACI 的 AUC, 差异有统计学意义 ($Z=2.001$, $P=0.046$; $Z=1.992$, $P=0.048$), 见图 1。

3 讨论

IMA 是重要的脑缺血生化标志物, 有研究显示, 位于血清白蛋白氨基酸序列上的铜离子等过渡重金属离子的结合位点对于生化因素破坏的抵抗能力较低, 导致生化因素降解修饰的 IMA 水平可在短时间内升高^[8]。sVAP-1 是一种内皮黏附分子, 可介导脱氨基产生毒性产物, 通过增强炎症反应而参与内皮功能损伤。薛有平等^[9]研究表明, TIA 患者血清 IMA、sVAP-1 水平均高于健康者; 本研究结果显示, 观察组患者治疗前血清 IMA、sVAP-1 水平均高于对照组, 治疗 1 周后血清 IMA、sVAP-1 水平均低于治疗前, 表明 TIA 患者血清 IMA、sVAP-1 水平较高。脑缺血后机体自由基增加, 增多的自由基可加重血管内皮损伤, 进而造成机体 sVAP-1 水平升高。国内外研究发现, 血清 IMA 水平可在机体器官缺血后快速升高, 这可能与缺血后氧自由基增多导致血清白蛋白的氨基酸序列被破坏有关^[10-11]。MISHRA 等^[12]研究发现, 当机体发生心肌缺血、局部血液的供氧和灌注减少时, 机体组织细胞进行无氧代谢, 进而造成局部微环境内 pH 值降低, 导致核酸与蛋白质受损, 脂质过氧化, 进而使 IMA 水平升高。高



注: IMA= 缺血修饰白蛋白, sVAP-1= 可溶性血管黏附蛋白 1
图 1 血清 IMA、sVAP-1 水平变化率及其联合预测 TIA 患者继发 ACI 的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve of change rates of serum IMA and sVAP-1 levels and the combination of the two in prediction of secondary ACI in TIA patients

水平 sVAP-1 可促进机体发生动脉硬化, 同时内皮中的 sVAP-1 也可利用自身的酶活性与淋巴细胞、粒细胞、单核细胞结合, 进而参与炎症反应。樊嘉欣等^[13]研究发现, ACI 患者血清 IMA 水平过高, 血清 IMA 水平与其脑动脉狭窄发生率呈正相关, 且狭窄程度越重

或狭窄支数越多,则血清 IMA 水平升高越明显,证实血清 IMA 水平过高易造成 ACI 的发生。本研究结果显示,TIA 患者继发 ACI 的发生率为 20.2%,低于肖章红等^[14]研究显示的后循环 TIA 患者继发 ACI 的发生率为 25.00%,可能是因为纳入患者的治疗状况、疾病情况等不同导致,同时也证实 TIA 患者继发 ACI 的风险较高。本研究结果还显示,观察组未继发 ACI 患者治疗前、治疗 1 周后血清 IMA、sVAP-1 水平低于继发 ACI 患者,血清 IMA、sVAP-1 水平变化率高于继发 ACI 患者,提示 TIA 患者血清 IMA、sVAP-1 水平升高可能与其继发 ACI 有关。

本研究多因素 Cox 回归分析结果显示,年龄 ≥ 65 岁、合并高血压、合并糖尿病、合并高脂血症、纤维蛋白原水平、TIA 发作频率、TIA 发作持续时间、TIA 首次发作至入院时间、TIA 治疗前发作总次数、血清 IMA 水平变化率、血清 sVAP-1 水平变化率是 TIA 患者继发 ACI 的独立影响因素,提示导致 TIA 患者继发 ACI 的危险因素较多,临床医务工作者应给予充分重视,以降低 ACI 的发生风险。随着年龄的增长,机体血管的顺应性降低,且多数患者伴有基础疾病,机体免疫功能降低,导致 TIA 患者继发 ACI 的风险增加。长期高血压易引起小动脉中层损伤,管腔扩张,动脉内膜纤维化,小动脉玻璃样变、坏死及形成微动脉坏死,最终导致 ACI 的发生^[15]。高血糖可促进氧化,产生氧自由基,抑制机体内皮细胞 DNA 的合成,损伤内皮屏障,引起血管壁损伤,进而诱导 ACI 的发生^[15-17]。高脂血症可增加机体血液黏滞度,使血流速度减慢,易造成血小板聚集,导致血栓形成,增加 ACI 的发生风险。纤维蛋白原是一种凝血因子,高水平纤维蛋白原可以促进人体血栓形成,且对机体血液黏稠度产生影响,进而导致 ACI 的发生^[18]。在临床工作中应针对上述因素加强防控,建议严格遵循二级预防策略,提倡采用有效药物、有效剂量进行维持治疗,包括阿司匹林、降压药物、调脂药物、降糖药物、中药等,并进行康复教育,同时配合积极运动、控制体质量、合理饮食、戒烟限酒、稳定情绪等措施以降低 TIA 患者继发 ACI 的风险。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 IMA、sVAP-1 水平变化率及其联合预测 TIA 患者继发 ACI 的 AUC 分别为 0.771、0.864、0.914,提示血清 IMA、sVAP-1 变化率及其联合可预测 TIA 患者继发 ACI。血清 IMA 水平变化率联合血清 sVAP-1 水平变化率预测 TIA 患者继发 ACI 的 AUC 大于血清 IMA、sVAP-1 水平变化率单独预测 TIA 患者继发 ACI 的 AUC,提示血清 IMA 水平变化率联合血清 sVAP-1 水平变化率对 TIA 患者继发 ACI 有更好的预测价值。TIA 患者发病后,机体能量代谢出现障碍,兴奋性神经递质释放钙离子,机体

自由基过度增加,导致脑细胞死亡等缺血连锁反应,进而导致机体出现 IMA 水平升高情况,且升高的程度与患者缺血、再灌注损伤发生有关^[19]。IMA 水平升高与 TIA 患者机体能量代谢障碍和自由基增多有关,可导致神经元凋亡和神经组织损伤^[20];而 sVAP-1 水平升高则是动脉粥样硬化斑块形成和破裂的重要因素,且动脉粥样硬化斑块形成和破裂是 ACI 发生的危险因素,因此二者可从不同角度反映 TIA 患者继发 ACI 的风险,而二者联合预测 TIA 患者继发 ACI 可减少漏诊,预测效能更为理想。

本研究虽发现血清 IMA 水平变化率、血清 sVAP-1 水平变化率均是 TIA 患者继发 ACI 的危险因素,且二者联合可预测 TIA 继发 ACI 的风险,但二者参与 TIA 继发 ACI 的具体作用机制目前尚不明确,后期应重点探讨该问题,以期探讨有针对性的 TIA 继发 ACI 的防控方案。

综上所述,TIA 患者血清 IMA、sVAP-1 水平偏高,且继发 ACI 的 TIA 患者血清 IMA、sVAP-1 水平高于未继发者;年龄 ≥ 65 岁、合并高血压、合并糖尿病、合并高脂血症、纤维蛋白原水平、TIA 发作频率、TIA 发作持续时间、TIA 首次发作至入院时间、TIA 治疗前发作总次数、血清 IMA 水平变化率、血清 sVAP-1 水平变化率均是 TIA 患者继发 ACI 的影响因素,且治疗前后血清 IMA、sVAP-1 水平变化率可联合应用于临床预测 TIA 患者继发 ACI 的风险。

作者贡献:薛莉进行文章的构思与设计、数据收集,撰写论文,进行英文的修订;薛莉、王鑫进行研究的实施与可行性分析、数据整理、统计学处理、论文的修订;薛莉、李转会进行结果的分析与解释,负责文章的质量控制及审校;李转会 对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 于海华,冯凯.老年短暂性脑缺血发作和小卒中患者认知障碍的特点及预后[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(5):504-507.DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2018.05.014.
- [2] YU H H, FENG K.Characteristics and outcome of transient ischemic attack and cognitive impairment in minor stroke patients [J].Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2018, 20(5):504-507.DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2018.05.014.
- [3] ZHANG Y, LIU G, WANG Y, et al.Procalcitonin as a biomarker for malignant cerebral edema in massive cerebral infarction [J].Sci Rep, 2018, 8(1):993.DOI:10.1038/s41598-018-19267-4.
- [4] 李尚坤,余恒旺,崔美莲,等.ABCD2 评分法结合头颈部 CTA 对短暂性脑缺血发作后脑梗死的预测价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(10):1573-1575.DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2019.10.038.
- [5] JHA C, ULLAS KAMATH S, DASH S, et al.Ischemia-modified albumin, creatinine, and paraoxonase-1 levels in serum of patients

- undergoing intravenous contrast-enhanced computed tomography and its association with contrast-induced nephropathy [J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2019, 8 (1): 72-78.
- [5] 黄经纬, 况卫丰, 洪道俊, 等. 脑血管病患者急性期血清缺血修饰白蛋白的变化研究 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2013, 20 (1): 64-65. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2013.01.019.
- [6] 张艳迪, 陈大伟, 姜树强, 等. 可溶性血管黏附蛋白-1 与动脉僵硬度的相关性分析 [J]. *安徽医药*, 2019, 23 (3): 487-490. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.03.016.
- ZHANG Y D, CHEN D W, JIANG S Q, et al. Correlation analysis of vascular adhesion protein-1 and arterial stiffness [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2019, 23 (3): 487-490. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.03.016.
- [7] 倪金迪, 李响, 刘梅, 等. 卒中及短暂性脑缺血发作的二级预防指南核心内容 (2014 年 AHA/ASA 版) [J]. *中国临床神经科学*, 2015, 23 (1): 65-73.
- NI J D, LI X, LIU M, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack (2014 AHA/ASA edition) [J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2015, 23 (1): 65-73.
- [8] MENON B, RAMALINGAM K, KRISHNA V. Study of ischemia modified albumin as a biomarker in acute ischaemic stroke [J]. *Ann Neurosci*, 2018, 25 (4): 187-190. DOI: 10.1159/000488188.
- [9] 薛有平, 雷毅, 刘峰, 等. 短暂性脑缺血发作患者的血清生化指标的相关性研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20 (3): 275-277.
- XUE Y P, LEI Y, LIU F, et al. Association between serum biochemical parameters and transient ischemic attack [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2018, 20 (3): 275-277.
- [10] 刘海燕, 王文安. 急性脑梗死患者血清缺血修饰蛋白表达水平与神经功能缺损程度及预后的关系 [J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26 (6): 677-680.
- LIU H Y, WANG W A. The relationship between expression level of serum ischemia-modified albumin and neurological deficit and prognosis in patients with acute cerebral infarction [J]. *Stroke Nerv Dis*, 2019, 26 (6): 677-680.
- [11] KESHAVARZI F, RASTEGAR M, VESSAL M, et al. Serum ischemia modified albumin is a possible new marker of oxidative stress in phenylketonuria [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33 (3): 675-680. DOI: 10.1007/s11011-017-0165-3.
- [12] MISHRA B, PANDEY S, NIRLA S R, et al. Utility of ischemia modified albumin as an early marker for diagnosis of acute coronary syndrome [J]. *J Nepal Health Res Counc*, 2018, 16 (1): 16-21.
- [13] 樊嘉欣, 陈婉莹, 姚庆龄, 等. 急性脑梗死患者血清 IMA 和 Cyst C 水平与脑动脉狭窄的相关性分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35 (12): 1083-1086. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2018.12.007.
- [14] 肖章红, 丁立东, 茆华武, 等. 缺血修饰蛋白、微小核糖核酸-126 对后循环短暂性脑缺血发作诊断及继发脑梗死的预测价值 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21 (21): 6-11. DOI: 10.7619/jcmp.201721002.
- XIAO Z H, DING L D, MAO H W, et al. Value of ischemic modified protein, microRNA-126 in diagnosis of posterior circulation transient ischemic attack and in prediction of secondary cerebral infarction [J]. *J Clin Med Pract*, 2017, 21 (21): 6-11. DOI: 10.7619/jcmp.201721002.
- [15] 王海霞, 张丽娜, 梁红日, 等. 短暂性脑缺血发作后脑梗死发生影响因素及血栓调节蛋白对其预测价值研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (6): 52-56. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.06.010.
- WANG H X, ZHANG L N, LIANG H R, et al. Influencing factors of cerebral infarction after transient ischemic attack and the predictive value of thrombomodulin [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2020, 28 (6): 52-56. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.06.010.
- [16] 王静, 常龙. ABCD3-I 评分法和纤维蛋白原水平预测 TIA 后短期脑梗死风险的临床价值 [J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 25 (5): 533-537. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.05.010.
- WANG J, CHANG L. The clinical value of ABCD3-I score combined with Fib in identifying transient ischemic attack patients at early risk of cerebral infarction [J]. *Stroke Nerv Dis*, 2018, 25 (5): 533-537. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.05.010.
- [17] 郝红艳, 司志华, 李家承, 等. ABCD2 评分联合颅内近端责任血管狭窄率对短暂性脑缺血发作患者短期进展为脑梗死的风险评估价值研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26 (12): 35-38. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.12.008.
- XI H Y, SI Z H, LI J C, et al. Risk evaluative value of ABCD2 score combined with stenosis rate of intracranial proximal responsible vessel on short-term progressed to cerebral infarction in patients with transient ischemic attack [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2018, 26 (12): 35-38. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.12.008.
- [18] 贺大权, 温宏峰, 金迪, 等. 糖尿病合并短暂性脑缺血发作患者发展为脑梗死的独立预测因素 [J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26 (1): 68-72. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.016.
- [19] OMMA A, SANDIKCI S C, COLAK S, et al. Serum calprotectin and ischemia modified albumin levels as markers of disease activity in Behçet's disease [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2018, 35 (6): 609-613. DOI: 10.5114/pdia.2017.71269.
- [20] 徐玉龙, 管建国, 宗桂荣, 等. 急性缺血性脑血管综合征患者血清 IMA 及 sVAP-1 水平的变化及其相关性 [J]. *山东医药*, 2014, 54 (41): 30-31. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.41.011.

(收稿日期: 2020-10-16; 修回日期: 2021-01-08)

(本文编辑: 崔丽红)