

缺血性卒中合并糖尿病患者预后不良的危险因素
及生物标志物研究

胡媛媛^{1,2},耿德勤³

摘要 **目的:**研究缺血性卒中合并糖尿病患者预后不良的危险因素,评估生物标志物 α -胰蛋白酶抑制剂重链(ITIH 4)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)对预后判断的价值。**方法:**首发的缺血性卒中患者312例纳入研究,根据是否合并糖尿病分为非糖尿病组225例和糖尿病组87例。收集2组基本资料;于入院和出院时采用酶联免疫吸附法检测血清ITIH 4和NSE的表达水平。随访6个月,分别于出院时、随访3个月和6个月时,采用改良Rankin量表(mRS)评估患者神经功能,并根据mRS评分将患者分为预后良好组(1~3分)和预后不良组(4~6分)。**结果:**与非糖尿病组相比,糖尿病组50岁以上患者和高血压患者占比较高,且以收缩压高为主,差异均有统计学意义($P<0.05$)。糖尿病组入院平均血糖为高于非糖尿病组($P<0.05$);出院时,2组的平均血糖差异无统计学意义($P>0.05$)。根据mRS评分,2组出院时的预后不良患者比例差异无统计学意义($P>0.05$);随访3个月和6个月时,非糖尿病组预后不良患者的比例均低于糖尿病组($P<0.05$)。无论是否患有糖尿病,出院时,预后良好组ITIH 4的血清表达水平较入院时显著增加($P<0.05$),NSE的血清表达水平入院时差异无统计学意义($P>0.05$);而预后不良组ITIH 4的血清表达水平与入院时差异无统计学意义($P>0.05$),NSE的血清表达水平较入院时显著增加($P<0.05$)。**结论:**高龄、糖尿病和高收缩压是缺血性卒中患者预后不良的危险因素。ITIH4和NSE对预测缺血性脑卒中患者的预后可能有重要的临床意义,但与糖尿病无关。

关键词 糖尿病;缺血性脑卒中;预后;危险因素;生物标志物

中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191184

本文引用格式:胡媛媛,耿德勤.缺血性卒中合并糖尿病患者预后不良的危险因素及生物标志物研究[J].神经损伤与功能重建,2021,16(12):751-753.

作者单位

1. 徐州医科大学研究生院
江苏 徐州 221004
2. 宿迁市第一人民医院神经内科
江苏 宿迁 223800
3. 徐州医科大学附属医院神经内科
江苏 徐州 221004

收稿日期

2021-03-10

通讯作者

耿德勤
gengdeqin@126.com

卒中是我国居民首位死亡原因,其中80%以上为缺血性脑卒中^[1,2]。糖尿病是缺血性卒中的危险因素之一,与患者的发病、预后不良和复发密切相关^[3-5]。我国是糖尿病发病率较高的国家^[6],缺血性卒中合并糖尿病患者的预后较差^[7]。既往研究显示,某些生物标志物如神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、 α -胰蛋白酶抑制剂重链4(inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4, ITIH 4)蛋白、胶质纤维酸性蛋白、髓鞘碱性蛋白等对缺血性卒中患者的预后有一定的预测价值^[8,9]。探讨缺血性卒中合并糖尿病患者相应的生物标志物对缺血性脑卒中的诊断、治疗和预后具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年9月至2019年2月我科收治的缺血性卒中住院患者371例,其中43例因不符合入选标准被排除,16例拒绝参与研究,无患者失访或死亡,共312例患者完成本研究。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁;符合缺血性脑卒中的诊断标准,并经影像学检查确诊^[10];首次发病,发病2周内;合并糖尿病患者符合美国糖尿病协会2型糖尿病诊断标准(包括既往明确糖尿病病史及新诊断的糖尿病患者)^[11];临床资料完整。排除标准:出血性卒中,脑部恶性肿瘤,

短暂性脑缺血发作,接受过脑部手术,伴严重全身性疾病,痴呆,精神疾病,伴活动性感染,拒绝接受治疗。本研究已通过我院伦理委员会的审核,所有入组患者及其家属自愿参加并签署知情同意书。

1.2 方法

入院12 h内采用美国国立卫生院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评估患者卒中程度^[12]:总分42分;得分0分:正常;1~4分:轻度卒中;5~15分:中度卒中;16~20分:中-重度卒中;21~42分:重度卒中。随访6个月,于出院时、随访3个月和6个月时,分别采用改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评估患者神经功能,并根据mRS评分将患者分为预后良好组(mRS评分1~3分)和预后不良组(mRS评分4~6分)。

患者入院和出院时采取血样,酶联免疫吸附法分析患者血清ITIH 4和NSE的表达水平。酶联免疫吸附检测试剂盒购自上海恒远生物科技发展有限公司,检测仪(RT-6100酶标仪,美国Rayto)设定检测波长450 nm。

1.3 统计学处理

采用R语言多元统计包3.0.0处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

最终纳入研究的312例患者中,根据有无糖尿病,纳入糖尿病组87例(28%),非糖尿病组225例(72%)。与非糖尿病组相比,糖尿病组50岁以上患者和高血压患者占比较高,且以收缩压高为主,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

糖尿病组入院平均血糖为(6.8±2.7)mmol/L,高于非糖尿病组的(5.4±1.6)mmol/L($P<0.05$);出院时,2组的平均血糖分别为(5.5±1.9)mmol/L和(5.2±1.3)mmol/L,差异无统计学意义($P>0.05$)。糖尿病组住院天数≤15 d的患者66例(75.8%),>15 d的患者21例(24.1%);非糖尿病组住院天数≤15 d的患者195例(86.6%),>15 d的患者30例(13.3%);组间差异无统计学意义($P>0.05$)。根据mRS评分,2组出院时的预后不良患者比例差异无统计学意义($P>0.05$);随访3个月和6个月时,非糖尿病组预后不良患者的比例均低于糖尿病组($P<0.05$),见表2。

血清生物标志物表达水平检测结果显示,无论是否患有糖尿病,出院时,预后良好组ITIH 4的血清表达水平较入院时显著增加($P<0.05$),NSE的血清表达水平入院时差异无统计学意义($P>0.05$);而预后不良组ITIH 4的血清表达水平与入院时差异无统计学意义($P>0.05$),NSE的血清表达水平较入院时显著增加($P<0.05$),见图1、2。

3 讨论

糖尿病是脑血管的危险因素之一^[13],糖尿病和高血压并存是导致缺血性脑卒中患者预后不良的原因之一^[14]。收缩压升高会增加糖尿病患者发生并发症的风险^[15],控制糖尿病患者的血压可以降低糖尿病并发症的发生风险^[16]。本研究中,合并糖尿病的缺血性卒中患者90%有高血压,显著高于未合并糖尿病患者的59%($P<0.05$),且以收缩压高为主($P<0.05$)。收缩压升高可能是缺血性脑卒中合并糖尿病患者的危险因素之一并对预后有一定的影响。因此,血糖和收缩压的良好管理对于预防卒中和改善患者预后有重要的意义。

血清生物标志物ITIH 4是一种胰蛋白酶重链相关蛋白,它抑制多形核细胞的吞噬细胞活性,并可作为抗炎蛋白。急性脑梗死患者的ITIH4蛋白完全缺失,随着病情改善,ITIH4蛋白的

血清水平恢复正常,预后良好脑梗死患者与预后不良患者相比,其ITIH4水平在出院时较入院时升高,ITIH4可能是急性脑梗死患者预后的独立预测因子^[17,18]。NSE是一种可溶性蛋白烯醇化酶,主要存在于神经元和神经内分泌细胞中^[19]。正常情况下,NSE仅在外周血中以可忽略的量存在,缺血性卒中发生后NSE临床报告水平升高^[20],且其血清表达量与脑梗死体积呈正相关性^[21]。在本研究中,我们发现无论患者是否患有糖尿病,预后良好组患者出院时ITIH 4的血清表达水平较入院时显著增加,血清NSE的表达水平与入院相比基本保持稳定;而预后不良组患者ITIH 4的血清表达水平则基本保持稳定,血清NSE的表达水平却显著增加。因此,无论患者是否患有糖尿病,血清ITIH 4及NSE的表达水平均可作为预测缺血性卒中患者预后的独立指标。尽管本研究有一些有价值的发现,但由于样本量较少,检测指标有待丰富,尚需要进一步研究。

参考文献

[1] Hankey GJ. Stroke[J]. Lancet, 2017, 389: 641-654.
[2] 宋瑞, 苏同生. 缺血性脑卒中发病率与性别、合并疾病的关系探讨[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19: 108.
[3] Anouk D. Kabboord, Monica Eijk, et al. Comorbidity and intercurrent diseases in geriatric stroke rehabilitation: a multicenter observational study in skilled nursing facilities[J]. European Geriatric Medicine, 2018, 9: 347-353.
[4] 湛彦强, 许峰, 邢变枝, 等. 急性脑梗死患者脑微出血的危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 65-67, 71.
[5] 卢云飞, 陆强, 苏玉萍, 等. 糖脂代谢异常与缺血性脑卒中的相关性分析[J]. 河北医药, 2018, 40: 2839-2841.
[6] Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2021, 50: 337-355.
[7] Liu P, Li R, Antonov AA, et al. Discovery of Metabolite Biomarkers for Acute Ischemic Stroke Progression[J]. J Proteome Res, 2017, 16: 773-779.
[8] 江笑文. 脑梗死患者血清NSE、S100β水平与认知功能的关系[J]. 中国医学创新, 2019, 7: 43-46.
[9] Pihl R, Jensen RK, Poulsen EC, et al. ITIH4 acts as a protease inhibitor by a novel inhibitory mechanism[J]. Sci Adv, 2021, 7: 7381.
[10] 谢硬. 关于CT影像和MRI检查在老年多发性脑梗死诊断中的运用分析[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 7: 44-45.
[11] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020[J]. Diabetes Care, 2020, 43: S14-S31.
[12] Chalos V, van der Ende NAM, Lingsma HF, et al. National Institutes of Health Stroke Scale: An Alternative Primary Outcome Measure for Trials of Acute Treatment for Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2020, 51:

表1 糖尿病和非糖尿病卒中患者一般资料比较[($\bar{x}\pm s$)或例(%)]

组别	例数	年龄		性别		血压/(mmHg)	
		≤50岁	>50岁	男	女	收缩压	舒张压
非糖尿病组	225	99(44.0)	126(56.0)	156(67.6)	69(32.4)	142.96±24.34	88.57±10.10
糖尿病组	87	15(17.0)	72(83.0)	63(75.0)	24(25.0)	155.71±26.72	87.63±16.53
P值	0.021	0.945		0.033		0.899	

组别	卒中程度			既往史				发病24 h内入院	
	轻度	中度	重度	吸烟	酗酒	高血压	冠心病	是	否
非糖尿病组	105(46.6)	87(38.7)	33(14.7)	21(9.0)	18(8.0)	132(59)	6(3.0)	108(48.0)	117(52.0)
糖尿病组	43(49.5)	25(28.7)	19(21.8)	3(3.0)	15(17.0)	78(90)	9(10.0)	36(41.4)	51(58.6)
P值	0.662	0.101	0.127	0.549	0.308	0.005	0.258	0.698	

表2 2组不同时间点预后不良患者比例[例(%)]

组别	例数	出院时	随访3个月	随访6个月
非糖尿病组	225	39(17.3)	61(27.1)	47(20.8)
糖尿病组	87	12(13.8)	37(42.5)	36(41.4)
P值		0.442	0.034	0.036

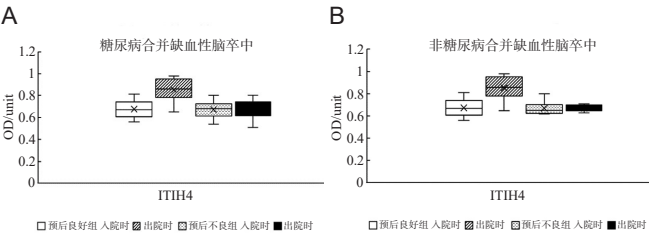


图1 各组患者血清ITIH 4表达水平

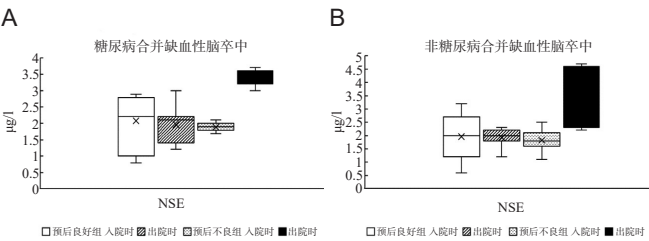


图2 各组患者血清NSE表达水平

282-290.

[13] 王清卿,都基莎,韩易,等. 糖尿病与脑卒中关系[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2: 154-155.

[14] Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke[J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12: 577-584.

[15] Sarfo FS, Mobula LM, Plange-Rhule J, et al. Incident stroke among Ghanaians with hypertension and diabetes: A multicenter, prospective cohort study[J]. J Neurol Sci, 2018, 395: 17-24.

[16] 何晓平. 评估厄贝沙坦对治疗高血压合并糖尿病肾病患者的效果[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19: 102-106.

[17] Plubell DL, Fenton AM, Rosario S, et al. High-Density Lipoprotein Carries Markers That Track With Recovery From Stroke[J]. Circ Res, 2020, 127: 1274-1287.

[18] Nayak AR, Shekhawat SD, Lande NH, et al. Incidence and Clinical Outcome of Patients with Hypertensive Acute Ischemic Stroke: An Update from Tertiary Care Center of Central India[J]. Basic Clin Neurosci, 2016, 7: 351-360.

[19] Polcyn R, Capone M, Matzelle D, et al. Enolase inhibition alters metabolic hormones and inflammatory factors to promote neuroprotection in spinal cord injury[J]. Neurochem Int, 2020, 139: 104788.

[20] Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 867: 125-143.

[21] 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: 132-135.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第744页)

J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86: 603-607.

[13] Yao G, Wang P, Luo XD, et al. Meta-analysis of association between Helicobacter pylori infection and multiple sclerosis[J]. Neurosci Lett, 2016, 620: 1-7.

[14] Ranjbar R, Karampoor S, Jalilian FA. The protective effect of Helicobacter Pylori infection on the susceptibility of multiple sclerosis[J]. J Neuroimmunol, 2019, 337: 577069.

[15] Cook KW, Crooks J, Hussain K, et al. Helicobacter pylori infection reduces disease severity in an experimental model of multiple sclerosis[J]. Front Microbiol, 2015, 6: 52.

[16] Gogoleva VS, Atratkhanov KN, Drutskaya MS, et al. Cytokines as Mediators of Neuroinflammation In Experimental Autoimmune Encephalomyelitis[J]. Biochemistry (Mosc), 2018, 83: 1089-1103.

[17] Efthymiou G, Dardiotis E, Liaskos C, et al. Anti-hsp60 antibody responses based on Helicobacter pylori in patients with multiple sclerosis: (ir)Relevance to disease pathogenesis[J]. J Neuroimmunol, 2016, 298: 19-23.

[18] Gerges SE, Alosch TK, Khalil SH, et al. Relevance of Helicobacter pylori infection in Egyptian multiple sclerosis patients[J]. Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg, 2018, 54: 41.

[19] Long Y, Gao C, Qiu W, et al. Helicobacter pylori infection in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis[J]. Neuroimmunomodulation, 2013, 20: 107-112.

[20] Kountouras J, Deretzi G, Gavalas E, et al. Aquaporin 4, Helicobacter pylori and potential implications for neuromyelitis optica[J]. J Neuroimmunol, 2013, 263: 162-163.

[21] Kira JI, Isobe N. Helicobacter pylori infection and demyelinating disease of the central nervous system[J]. J Neuroimmunol, 2019, 329:

14-19.

[22] Shen X, Yang H, Wu Y, et al. Meta-analysis: Association of Helicobacter pylori infection with Parkinson's diseases[J]. Helicobacter, 2017, 22.

[23] Tan AH, Mahadeva S, Marras C, et al. Helicobacter pylori infection is associated with worse severity of Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21: 221-225.

[24] Dardiotis E, Tsouris Z, Mentis AA, et al. H. pylori and Parkinson's disease: Meta-analyses including clinical severity[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 175: 16-24.

[25] Suwarnalata G, Tan AH, Isa H, et al. Augmentation of Autoantibodies by Helicobacter pylori in Parkinson's Disease Patients May Be Linked to Greater Severity[J]. PLoS One, 2016, 11: e0153725.

[26] Camcı G, Oğuz S. Association between Parkinson's Disease and Helicobacter Pylori[J]. J Clin Neurol, 2016, 12: 147-150.

[27] Huang HK, Wang JH, Lei WY, et al. Helicobacter pylori infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: A population-based retrospective cohort study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 47: 26-31.

[28] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease[J]. Cell, 2016, 167: 1469-1480.

[29] Ghabaee M, Ghanbarian D, Brujeni GN, et al. Could Helicobacter pylori play an important role in axonal type of Guillain-Barré syndrome pathogenesis[J]? Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112: 193-198.

[30] Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, et al. Helicobacter pylori infection may trigger Guillain-Barré syndrome, Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis[J]. J Neurol Sci, 2011, 305: 167-168.

(本文编辑:唐颖馨)