

• 论 著 •

血清 Hcy、TBIL 联合 SUA 检测对首发缺血性
脑卒中及不良预后的预测价值*王 鹏, 吕凤华, 时兴华, 白 银[△]

山东大学齐鲁医院德州医院神经内科, 山东德州 253000

摘要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、总胆红素(TBIL)联合尿酸(SUA)水平检测对首发缺血性脑卒中(FIS)及不良预后的预测价值。方法 该研究为回顾性分析,选择 2020 年 1 月至 2021 年 7 月在该院神经内科住院治疗的 210 例 FIS 患者作为观察组,另匹配同期体检健康者 210 例作为对照组。比较两组血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平。统计 FIS 患者出院后 1 个月时的脑卒中致残、复发情况并使用改良 Rankin 量表(mRS)评估出院 3 个月时的预后情况,采用多因素 Logistic 回归分析 FIS 及其不良预后事件的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 Hcy、TBIL 和 SUA 联合检测对 FIS 及复发、致残、mRS 评分 ≥ 3 分等不良预后事件的预测价值。结果 与对照组相比,FIS 患者的血清 Hcy 和 SUA 水平均显著升高,血清 TBIL 水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。出现复发、致残和 mRS 评分 ≥ 3 分等不良预后事件的患者群体血清 Hcy 和 SUA 水平显著升高,血清 TBIL 水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 Hcy、TBIL 和 SUA 不仅是 FIS 的影响因素($P < 0.01$),也是 FIS 患者疾病复发、致残和 mRS 评分 ≥ 3 分等不良预后事件的影响因素($P < 0.01$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 Hcy、TBIL 和 SUA 3 项指标联合诊断 FIS 的曲线下面积(AUC)为 0.835(95%CI:0.789~0.875),3 项指标联合诊断 FIS 的效能显著优于单指标检测($P < 0.01$)。3 项指标联合检测对致残(AUC=0.859,95%CI:0.804~0.903)、复发(AUC=0.807,95%CI:0.747~0.858)、mRS ≥ 3 分(AUC=0.847,95%CI:0.791~0.893)等不良预后事件也具备一定的预测效能,且预测效能显著优于单指标检测($P < 0.05$)。结论 血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平与 FIS 发生及预后密切相关,血清 Hcy、TBIL 和 SUA 联合检测在 FIS 的诊断和预后评估中具有较高的临床价值。

关键词:缺血性脑卒中; 血清同型半胱氨酸; 总胆红素; 尿酸; 预后评估

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.010

中图法分类号:R743.3

文章编号:1673-4130(2024)09-1073-07

文献标志码:A

Predictive value of serum Hcy, TBIL combined with SUA detection for
first-ever ischemic stroke and adverse prognosis*WANG Peng, LYU Fenghua, SHI Xinghua, BAI Yin[△]Department of Neurology, Dezhou Hospital, Qilu Hospital, Shandong University,
Dezhou, Shandong 253000, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum levels of homocysteine (Hcy), total bilirubin (TBIL) and serum uric acid (SUA) for first-ever ischemic stroke (FIS) and adverse prognosis. **Methods** In this retrospective study, a total of 210 patients with FIS in the Department of Neurology in the hospital from January 2020 to July 2021 were selected as the observation group, and another 210 healthy physical examiners were treated as the control group. The serum Hcy, TBIL, and SUA levels were compared between two groups. The stroke disability and recurrence of FIS patients on 1 month after discharge from the hospital were counted, the prognosis on 3 months was assessed using the modified Rankin Scale (mRS). Multifactorial Logistic regression was used to analyze the risk factors for FIS and its adverse prognostic events. Finally, receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of combined detection of serum Hcy, TBIL and SUA for FIS and adverse prognostic events such as recurrence, disability, and mRS score ≥ 3 . **Results** Compared with the control group, serum Hcy and SUA levels were significantly higher and serum TBIL levels were significantly lower in the observation group, and the differences were sta-

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS527)。

作者简介:王鹏,女,副主任医师,主要从事脑血管病与认知障碍相关方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:772306356@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20240325.1406.012.html>(2024-03-28)

tistically significant ($P < 0.01$). Patients with adverse prognostic events such as recurrence, disability, and mRS score ≥ 3 had significantly higher serum Hcy and SUA levels, but serum TBIL levels were significantly lower, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). Multifactorial Logistic regression analysis showed that serum Hcy, TBIL and SUA levels were influential factors not only for FIS ($P < 0.01$), but also for adverse prognostic events such as recurrence, disability, and mRS score ≥ 3 in patients with FIS ($P < 0.01$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combined detection of serum Hcy, TBIL and SUA for the diagnosis of FIS was 0.835 (95%CI: 0.789–0.875). The efficacy of the combination of three indicators was significantly better than that of the single indicator detection ($P < 0.01$). The combined detection of serum Hcy, TBIL and SUA also had certain predictive efficacy for adverse prognostic events such as disability (AUC=0.859, 95%CI: 0.804–0.903), recurrence (AUC=0.807, 95%CI: 0.747–0.858), and mRS ≥ 3 (AUC=0.847, 95%CI: 0.791–0.893), and the prediction efficacy was significantly better than that of the single indicator detection ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum Hcy, TBIL and SUA levels are closely related to the occurrence and prognosis of FIS, and the combined detection of serum Hcy, TBIL and SUA is of prospective clinical value in the diagnosis and prognosis assessment of FIS.

Key words: ischemic stroke; serum homocysteine; total bilirubin; serum uric acid; prognostic evaluation

脑卒中是由于脑部供血动脉破裂、狭窄或血管出血阻塞导致的脑供血不足和脑组织坏死^[1-2], 具有高复发率(约 14.50%^[3])、高病死率(122/10 万^[4])、高致残率(1 年累计致残率 17.60%^[5])的特点。近年来, 我国脑卒中的总体发病率得到了控制, 但是缺血性脑卒中发病率持续升高, 年均增长率为 3.39%, 我国已成为全球缺血性脑卒中发生风险最高的国家^[6-7]。对缺血性脑卒中的早期筛查和预后评估是降低致残率和致死率的关键, 但是脑卒中的发病机制复杂, 目前尚缺乏统一的评价指标。近年来, 血清同型半胱氨酸(Hcy)、总胆红素(TBIL)、尿酸(SUA)等指标与缺血性脑卒中的关联性得到了揭示^[8-10], 但是现有报道中单一指标预测的局限性较大, 而多指标联合诊断对缺血性脑卒中的诊断效能有待提升^[11-12]。本研究拟探讨血清 Hcy、TBIL 和 SUA 联合检测对首发缺血性脑卒中(FIS)和不良预后的预测价值, 为 FIS 的临床治疗和康复管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性分析, 选取 2020 年 1 月至 2021 年 7 月在本院神经内科住院治疗的 210 例 FIS 患者作为观察组, 根据预后情况分为预后良好组 167 例和预后不良组 43 例, 其中预后良好组中男 103 例, 女 64 例, 平均年龄(61.22±9.86)岁; 预后不良组中男 27 例, 女 16 例, 平均年龄(62.49±10.14)岁。另选择同期本院健康体检者 210 例作为对照组, 其中男 115 例, 女 95 例, 平均年龄(62.66±7.78)岁。各组性别、年龄比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已通过本院医(伦理委员会审查, 伦理审批号: 20210100)。

1.2 纳排标准 纳入标准: (1)符合 2018 版《中国急性缺血性脑卒中诊断标准》^[13]中缺血性脑卒中的诊断

指标并经 CT 或 MRI 等影像学检查确诊; (2)患者 18~80 岁且首次发病; (3)从发病到入院时间不超过 3 d; (4)患者及其家属对本研究知情同意。排除标准: (1)既往脑血管或中枢神经系统病史; (2)合并影响血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平的疾病(如严重的自身免疫性疾病、恶性肿瘤、甲状腺功能异常等); (3)意识障碍; (4)患者资料缺失。

1.3 血清指标检测

1.3.1 血清样本预处理 观察组患者入院后次日清晨空腹状态下采集上肢静脉血 5 mL, 对照组于体检当天早晨采集空腹上肢静脉血 5 mL, 抗凝管采血后常温下静置 60 min, 3 500 r/min 离心 10 min, 收集上层血清作进一步检验。

1.3.2 血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平测定 血清 Hcy 水平参照酶循环法测定(批号: AUZ1359), 血清 TBIL 的测定采用重氮盐法(批号: AUZ0926), SUA 水平的测定采用尿酸酶-过氧化物酶法(批号: AUZ1224), 检测试剂盒均采购自山东国药器械, 所有操作步骤均参照试剂盒说明书执行, 应用贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪测定血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平。

1.4 预后资料 通过随访记录收集 FIS 患者出院后 1 个月时的致残和复发情况, FIS 患者出院后 3 个月的预后情况使用改良 Rankin 量表(mRS)评估。mRS 由 SWIETEN 等^[14]在 mRS 的基础上修订完善, 从身体功能、独立活动能力和日常生活参与能力等方面评价患者的预后状况, 是目前应用最为普遍的脑卒中预后评价工具。既往研究多应用 mRS 评价随访 3 个月时的预后效果^[15-17]。本研究根据 mRS 评分标准^[18-19], 将 FIS 患者分为预后良好组(mRS 评分 ≤ 2 分)和预后不良组(mRS 评分 ≥ 3 分)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料均先行正态性检验,符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;偏态分布的数据采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。采用多因素 Logistic 回归分析血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平是否是 FIS 及致残和复发和 mRS 评分 ≥ 3 分等不良预后事件的危险因素。使用 MedCalc 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 Hcy、TBIL 和 SUA 单独或联合检测对 FIS 及不良预后事件的预测价值,其中血清 Hcy、TBIL 和 SUA 的合并预测值在 MedCalc 中参考 HLAPCÎC 等^[20]的方法计算得到。本研究行双侧检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 观察组和对照组一般资料比较 观察组与对照组的性别、年龄、体重指数(BMI)、抽烟史、饮酒史等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 观察组与对照组基本资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]				
基本资料	观察组 ($n=210$)	对照组 ($n=210$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	61.48 $\pm$ 10.32	62.66 $\pm$ 7.78	1.323	0.187
BMI(kg/m ²)	24.57 $\pm$ 3.27	24.73 $\pm$ 2.84	0.535	0.593
性别			2.204	0.138
男	130(61.90)	115(54.76)		
女	80(38.10)	95(45.24)		
抽烟史			2.504	0.114
有	96(45.71)	80(38.10)		
无	114(54.29)	130(61.90)		
饮酒史			0.350	0.554
有	93(44.39)	87(41.43)		
无	117(55.71)	123(58.57)		

2.2 观察组和对照组血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平比较 分析结果显示,观察组的血清 Hcy 和 SUA 水平均高于对照组,且观察组血清 TBIL 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平对 FIS 发生的影响分析 为进一步探讨血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平对 FIS 发生的影响,以血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平等具有组间差异的血清指标为自变量,以 FIS 发生(赋值为 1)/未发生(赋值为 0)为因变量构建多因素 Logistic 回归模型。分析结果显示,血清 Hcy($OR=1.070,95\%CI:1.018 \sim 1.123$)和 SUA($OR=1.004,95\%CI:1.002 \sim 1.007$)水平升高是 FIS 发生的危险因素($P<0.01$),而血清 TBIL($OR=0.951,95\%CI:0.920 \sim 0.984$)水平升高是 FIS 发生的保护因素($P<0.01$)。Logistic 回归结果见表 3。

2.4 血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平对 FIS 的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示,3 项指标联合诊断 FIS 的 AUC 为 0.835($95\%CI:0.789 \sim 0.875$),截断值为 0.641($\mu\text{mol/L}$),特异度为 78.00%,灵敏度为 76.56%。且联合诊断的效能优于血清 Hcy($Z=7.453, P<0.01$)、TBIL($Z=2.849, P<0.01$)和 SUA($Z=5.240, P<0.01$)单独诊断。见表 4。

表 2 观察组与对照组血清 Hcy、TBIL 和 SUA 比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]				
血清指标	观察组($n=210$)	对照组($n=210$)	t/Z	P
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	12.70(10.33~15.83)	12.20(10.40~14.50)	-2.027	0.043
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	15.80(12.40~20.40)	17.05(15.53~20.08)	-4.329	<0.001
SUA($\mu\text{mol/L}$)	311.09 $\pm$ 85.52	285.32 $\pm$ 60.01	3.574	<0.001

表 3 血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平对 FIS 发生的影响					
自变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Hcy	0.067	0.025	7.249	1.070(1.018~1.123)	<0.001
TBIL	-0.050	0.017	8.659	0.951(0.920~0.984)	<0.001
SUA	0.004	0.001	9.383	1.004(1.002~1.007)	<0.001

表 4 血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平联合检测对 FIS 的诊断效能分析							
指标	AUC	95%CI	截断值	特异度(%)	灵敏度(%)	Z^*	P
Hcy	0.555	0.497~0.611	8.40 $\mu\text{mol/L}$	97.14	22.00	7.453	<0.001
TBIL	0.763	0.712~0.810	18.00 $\mu\text{mol/L}$	86.00	66.51	2.849	0.004
SUA	0.706	0.652~0.757	281.60 $\mu\text{mol/L}$	74.00	60.77	5.240	<0.001
联合检测	0.835	0.789~0.875	—	78.00	76.56	—	—

注:*与三指标联合检测诊断效能比较;—表示无数据。

2.5 血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平对 FIS 预后的影响分析

2.5.1 FIS 患者预后情况 患者出院后 1 个月,共有 32 例患者残疾,致残率 15.24%,有 31 例患者复发,

复发率为 14.76%;患者出院后 3 个月,使用 mRS 评估 FIS 的预后情况,共有 43 例(20.48%)患者预后较差($mRS \geq 3$ 分),167 例(79.52%)患者预后良好($mRS < 3$ 分)。

2.5.2 不同预后组血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平的比较 FIS 致残患者的血清 Hcy 和 SUA 水平高于未致残患者,血清 TBIL 水平低于未致残患者,组间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。FIS 患者(复发 *vs.*

未复发)和(mRS 评分 ≥ 3 *vs.* mRS 评分 <3 分)等预后事件的组间 Hcy、SUA 水平比较也呈同样的趋势。见表 5。

表 5 不同预后组血清 Hcy、TBIL 和 SUA 比较($\bar{x}\pm s$)

项目	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	SUA($\mu\text{mol/L}$)
致残			
是($n=32$)	14.64 $\pm$ 4.72	14.58 $\pm$ 3.05	386.94 $\pm$ 107.24
否($n=178$)	12.15 $\pm$ 2.71	16.22 $\pm$ 4.82	302.67 $\pm$ 73.37
<i>t</i>	2.900	2.527	5.532
<i>P</i>	0.006	0.014	<0.001
复发			
是($n=31$)	15.27 $\pm$ 4.85	15.16 $\pm$ 4.05	375.94 $\pm$ 111.23
否($n=179$)	12.11 $\pm$ 2.57	17.27 $\pm$ 4.21	304.60 $\pm$ 75.05
<i>t</i>	3.543	2.590	4.512
<i>P</i>	0.001	0.010	<0.001
mRS 评分			
≥ 3 分($n=43$)	15.25 $\pm$ 4.87	15.83 $\pm$ 5.05	380.02 $\pm$ 92.30
<3 分($n=167$)	12.16 $\pm$ 2.71	17.66 $\pm$ 5.17	297.10 $\pm$ 74.11
<i>t</i>	4.004	2.080	6.207
<i>P</i>	<0.001	0.039	<0.001

2.5.3 血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平对不同预后事件的影响 以血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平为自变量,以 FIS 预后情况为因变量构建多因素 Logistic 回归模型。因变量赋值如下:致残=1,未致残=0;复发=1,未复发=0;mRS 评分 ≥ 3 分定义为 1,mRS 评分 <3 分定义为 0。

分析结果显示,血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平对脑卒中患者致残、复发和 mRS 评分 ≥ 3 等预后情况均有显著影响($P<0.01$),血清 Hcy 和 SUA 水平升高

是预后不良的危险因素,血清 TBIL 水平升高是预后不良的保护因素。Logistic 回归结果见表 6。

2.5.4 血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平对 FIS 患者不良预后事件的预测效能 3 项指标联合诊断对致残(AUC=0.859,95%CI:0.804~0.903)、复发(AUC=0.807,95%CI:0.747~0.858)、mRS ≥ 3 分(AUC=0.847,95%CI:0.791~0.893)等不良预后事件的预测效能较好,且显著优于单指标的预测效能($P<0.05$)。见表 7。

表 6 血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平对不同预后事件的影响

自变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i>
模型 1(致残)					
Hcy	-6.016	1.513	15.810	—	<0.001
TBIL	0.113	0.040	7.981	1.120(1.035~1.211)	<0.001
SUA	-0.220	0.054	16.598	0.803(0.722~0.892)	<0.001
	0.014	0.006	5.444	1.014(1.002,1.026)	<0.001
模型 2(复发)					
Hcy	-7.745	2.430	10.159	—	<0.001
TBIL	0.124	0.061	4.132	1.132(1.004~1.276)	<0.001
SUA	-0.196	0.077	6.479	0.822(0.707~0.956)	<0.001
	0.024	0.007	11.755	1.024(1.010~1.038)	<0.001
模型 3(mRS ≥ 3 分)					
Hcy	-4.015	1.869	4.615	—	<0.001
TBIL	0.091	0.038	5.735	1.095(1.017~1.180)	<0.001
SUA	-0.203	0.078	6.773	0.816(0.701~0.951)	<0.001
	0.019	0.006	10.028	1.019(1.007~1.031)	<0.001

注:—表示无数据。

表 7 血清 Hcy、TBIL 和 SUA 检测对不良预后事件的预测效能分析

预后指标	AUC	95%CI	截断值	特异度(%)	灵敏度(%)	Z*	P
致残							
Hcy	0.662	0.593~0.726	16.60 μmol/L	84.83	43.75	3.496	<0.001
TBIL	0.630	0.560~0.695	11.40 μmol/L	85.88	50.00	2.829	0.005
SUA	0.742	0.677~0.800	353.00 μmol/L	80.23	65.62	2.796	0.005
联合诊断	0.859	0.804~0.903	—	75.14	87.50	—	—
复发							
Hcy	0.664	0.596~0.728	21.40 μmol/L	94.97	35.48	3.024	0.002
TBIL	0.518	0.448~0.587	9.40 μmol/L	94.94	38.71	2.695	0.007
SUA	0.728	0.662~0.787	325.00 μmol/L	66.85	77.42	2.179	0.029
联合诊断	0.807	0.747~0.858	0.170	80.90	77.42	—	—
mRS≥3 分							
Hcy	0.672	0.604~0.735	17.80 μmol/L	91.02	41.86	4.045	<0.01
TBIL	0.534	0.464~0.603	10.60 μmol/L	90.96	41.86	3.855	<0.01
SUA	0.778	0.715~0.832	349.00 μmol/L	83.13	67.44	2.587	0.010
联合诊断	0.847	0.791~0.893	—	78.92	83.72	—	—

注：* 与 3 项指标联合诊断效能比较；—表示无数据。

3 讨 论

对比 FIS 患者和健康对照组的数据可以发现，FIS 人群的血清 Hcy 和 SUA 水平明显升高，而血清 TBIL 水平明显降低，多因素 Logistic 分析进一步证明了血清 Hcy 和 SUA 升高是 FIS 的危险因素，而血清 TBIL 水平的上升是 FIS 的保护因素，这一现象与主流观点一致^[8-10]。Hcy 是甲硫氨酸向半胱氨酸转化过程中形成的一种中间氨基酸，血清中的高 Hcy 水平能够损伤血管内皮，影响低密度脂蛋白的氧化过程，促进血小板凝集和局部血栓的形成；此外，Hcy 还能破坏中枢神经的血流调节功能，进一步促使脑血管发生闭塞或者狭窄，导致缺血性脑卒中的发生^[21-22]。TBIL 是体内血红素的主要代谢产物，是最有效的内源性抗氧化剂，可以抑制亚油酸和磷脂的氧化，并通过胆绿素还原酶^[23]、血红素氧合酶^[24]等途径发挥神经元保护作用，ZHONG 等^[25]和 TANG 等^[26]的研究认为，血清 TBIL 水平和动脉粥样硬化、缺血性脑部损伤呈现显著的负相关关系，本研究也发现了类似现象。SUA 是嘌呤代谢的终末产物，SUA 升高主要由核酸代谢增加和排泄减少引起，与 Hcy 类似，高 SUA 可损伤血管内皮，刺激血管平滑肌的增殖，促使脂质过氧化和血小板凝集，加速局部血栓和缺血性脑卒中的发生和发展^[27-28]。

考虑到血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平与局部血栓和缺血性脑卒中的密切关系，因此笔者在研究开始前假设血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平联合检测具有识别 FIS 风险的可能性。研究结果提示血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平对 FIS 具有一定的诊断价值，但是 Hcy

诊断 FIS 的灵敏度和 SUA 诊断 FIS 的特异度均有待提升。目前，血清 Hcy、TBIL 和 SUA 对 FIS 的单指标诊断结果波动幅度大，容易受到环境变化和背景噪声影响，诊断效能受到了限制^[8,29-31]。这是由于 Hcy 受到遗传、营养、肾功能、药物等多因素的影响，导致 Hcy 水平在健康人群中存在较大的波动，从而降低了 Hcy 对 FIS 的灵敏度，而 SUA 与多种疾病状态相关（如痛风、肾结石、代谢综合征等），会导致 SUA 对 FIS 的误判。血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平联合诊断平衡了不同指标对 FIS 的变异程度，故其 AUC、灵敏度和特异度均显著优于单指标诊断，为临床上 FIS 的诊断和评估提供了新的途径。在张丽等^[32]的报道中，血清 TBIL 和 SUA 被用于老年缺血性脑卒中患者的联合诊断。张振帅等^[33]的报道评价了血清 Hcy 联合其他指标对青年缺血性脑卒中的诊断效果，均发现多指标联合诊断能取得更好的灵敏度、特异度，本研究结果与上述报道结果一致^[33]，且血清 Hcy、TBIL 和 SUA 三者联合诊断的效能高于现有报道。

缺血性脑卒中患者的预后评估是现阶段的研究热点和难点，尽管杜鹃等^[34]揭示了血清 Hcy、TBIL 和 SUA 与脑梗死严重程度之间的潜在关系，但是目前尚缺乏相关的定量研究。本研究中，复发、残疾和 mRS 评分≥3 等预后不良的患者均被发现有血清 Hcy、SUA 水平的上升和血清 TBIL 水平的降低，提示血清 Hcy、TBIL 和 SUA 不仅与 FIS 的发生相关，还可能与其进展、复发等预后情况相关。进一步的 Logistic 回归分析证实了患者的预后情况受到了血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平的影响，因此，血清 Hcy、

TBIL 和 SUA 水平的联合检测也具有评估 FIS 患者预后情况的潜在价值。ROC 曲线分析结果显示,血清 Hcy 和 TBIL 预测致残、复发、mRS ≥ 3 分等不良预后事件的特异度较高,但是灵敏度较低,而血清 SUA 预测不良预后事件的灵敏度较 Hcy 和 TBIL 有所改善,但是特异度较低,单一指标对不良预后的预测效能有待提升。这可能与以下因素有关:(1)Hcy 和 TBIL 与 FIS 患者的不良预后事件之间可能存在非线性或阈值效应,即只有当它们超过某个水平时才会增加风险。这样就会导致一些 Hcy 和 TBIL 水平较低但仍然发生不良预后事件的患者被漏诊,从而降低灵敏度。(2)SUA 与 FIS 患者的不良预后事件之间可能存在混杂因素,SUA 水平可能受到肾功能、药物、饮食等因素的影响,而这些因素也可能与不良预后事件有关,从而降低特异度。(3)此外,Hcy、TBIL 和 SUA 作为单一的生化指标,不能充分反映 FIS 患者的整体预后,因为 FIS 是一种复杂的多因素疾病,受到遗传、环境、生活方式等多方面的影响。因此,使用多种生化指标或结合临床特征进行综合评估,可能会提高预测的准确性和可靠性。本研究发现 3 项指标联合检测评估复发、残疾和 mRS 评分 ≥ 3 等不良预后事件的 AUC 值均超过 0.7,诊断效能显著改善,因此血清 Hcy、TBIL 和 SUA 水平的联合检测对 FIS 患者的预后管理具有一定的指导价值。

本研究有一定的局限性:(1)本研究为单中心研究,结论的代表性有待提升,同时不同的 FIS 患者的临床干预方式不一致,无法排除其对患者预后和各检测指标的影响;(2)随访时间较短,未收集到足够的样本量以对患者死亡这一不良预后情况进行分析;(3)本研究中致残、复发等预后事件的 ROC 曲线分出现了高特异度、低灵敏度现象,尽管这一现象在多指标联合检测时得到了校正,但是在实际诊断过程中仍然会造成潜在的偏倚风险,这可能与本研究样本量较小有关,需要大样本量、多中心的长期研究以进一步确定最佳截断值、提升预测效能。

综上所述,血清 Hcy 和 SUA 水平在 FIS 患者中异常升高,而血清 TBIL 水平异常降低,血清 Hcy、TBIL 和 SUA 是 FIS 发生及预后不良的影响因素,且三者的联合检测在 FIS 诊断和预后评估中具有较好的指导意义。

参考文献

[1] KIMURA H. Stroke[J]. Brain Nerve, 2020, 72(4): 311-321.
[2] GUZIK A, BUSHNELL C. Stroke epidemiology and risk factor management[J]. Continuum, 2017, 23(1): 15-39.
[3] YAN F, YI Z, HUA Y, et al. Predictors of mortality and

recurrent stroke within five years of intracerebral hemorrhage[J]. Neurol Res, 2018, 40(6): 466-472.
[4] WU S, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4): 394-405.
[5] LIU J, ZHENG L, CHENG Y, et al. Trends in outcomes of patients with ischemic stroke treated between 2002 and 2016: insights from a Chinese cohort[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2019, 12(12): e5610.
[6] 马林, 巢宝华, 曹雷, 等. 2007—2017 年中国脑卒中流行趋势及特征分析[J]. 中华脑血管病杂志, 2020, 14(5): 253-258.
[7] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990 — 2019: update from the GBD 2019 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 2982-3021.
[8] ZHANG T, JIANG Y, ZHANG S, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: a meta-analysis [J]. Medicine, 2020, 99(12): e19467.
[9] CHOI Y, LEE S J, SPILLER W, et al. Causal associations between serum bilirubin levels and decreased stroke risk: a two-sample mendelian randomization study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(2): 437-445.
[10] TARIQ M A, SHAMIM S A, RANA K F, et al. Serum uric acid-risk factor for acute ischemic stroke and poor outcomes[J]. Cureus, 2019, 11(10): 6007.
[11] 赵楠楠, 郑印, 黄穹琼, 等. 急性缺血性脑卒中早期预后不良的危险因素分析及预测模型构建[J]. 中国临床研究, 2022, 35(4): 456-461.
[12] ESENWA C, GUTIERREZ J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions[J]. Vasc Health Risk Manag, 2015, 11(1): 437-450.
[13] 彭斌, 吴波. 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.
[14] SWIETEN J C, KOUDSTAAL P J, VISSER M C, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients[J]. Stroke, 1988, 19(5): 604-607.
[15] RANKIN J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis[J]. Scott Med J, 1957, 2(5): 200-215.
[16] CAI Z, WU Y, CHEN H, et al. Being at risk of malnutrition predicts poor outcomes at 3 months in acute ischemic stroke patients[J]. Eur J Clin Nutr, 2020, 74(5): 796-805.
[17] JANTASRI S, TIAMKAO S, SAWANYAWISUTH K. A 2-point difference of NIHSS as a predictor of acute ischemic stroke outcome at 3 months after thrombolytic therapy [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 198(1): 106206.
[18] SAITO T, ITABASHI R, YAZAWA Y, et al. Clinical outcome of patients with large vessel occlusion and low

- national institutes of health stroke scale scores; subanalysis of the RESCUE-Japan registry 2[J]. *Stroke*, 2020, 51(5):1458-1463.
- [19] FERRO J M, CANHÃO P, STAM J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT)[J]. *Stroke*, 2004, 35(3):664-670.
- [20] HLAČIĆ I, SOMBORAC-BAČURA A, POPOVIĆ-GRLE S, et al. Platelet indices in stable chronic obstructive pulmonary disease-association with inflammatory markers, comorbidities and therapy[J]. *Biochem Med*, 2020, 30(1):10701.
- [21] CHEN S, DONG Z, CHENG M, et al. Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):187.
- [22] CUI L, LU P, LI S, et al. Relationship among homocysteine, inflammation and cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17(1):3607-3616.
- [23] PANAHIAN N, HUANG T, MAINES M D. Enhanced neuronal expression of the oxidoreductase——biliverdin reductase——after permanent focal cerebral ischemia[J]. *Brain research*, 1999, 850(1/2):1-13.
- [24] TULSULKAR J, WARD A, SHAH Z A. HO1 and wnt expression is independently regulated in female mice brains following permanent ischemic brain injury[J]. *Brain Res*, 2017, 1662(1):1-6.
- [25] ZHONG P, WU D, YE X, et al. Association of circulating total bilirubin level with ischemic stroke: a systemic review and meta-analysis of observational evidence[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(14):335.
- [26] TANG L, HUANG C, FENG Y. Serum total bilirubin concentration is associated with carotid atherosclerosis in patients with prehypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(7):682-686.
- [27] TAN Q, LIU L, HUANG Y, et al. Relationship between change in serum uric acid and ischemic stroke in chinese hypertensive patients[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(1):717128.
- [28] ALIENA-VALERO A, BAIXAULI-MARTÍN J, CAS-TELLÓ-RUIZ M, et al. Effect of uric acid in animal models of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(4):707-722.
- [29] LARSSON S C, TRAYLOR M, MARKUS H S. Homocysteine and small vessel stroke: a mendelian randomization analysis[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(4):495-501.
- [30] SHENG X, DU H, TANG Y. Decreased serum total bilirubin level predicts early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17(1):1977-1982.
- [31] ZHANG M, WANG Y, WANG K, et al. Association between uric acid and the prognosis of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(11):3016-3023.
- [32] 张丽, 李富慧, 许鹏飞. 老年急性缺血性脑卒中患者脂蛋白、总胆红素、尿酸与其他因素的相关性分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(31):86-87.
- [33] 张振帅, 周欣, 鲁海琴. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和同型半胱氨酸水平与青年缺血性卒中相关性[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(5):648-651.
- [34] 杜鹃, 马骁, 赖娅莉, 等. 尿酸、胆红素和同型半胱氨酸血症与缺血性脑卒中的关系分析[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(8):1271-1274.

(收稿日期:2023-09-18 修回日期:2023-12-28)

(上接第 1072 页)

- [17] SHIN H J, JEONG E A, LEE J Y, et al. Lipocalin-2 deficiency reduces oxidative stress and neuroinflammation and results in attenuation of kainic acid-induced hippocampal cell death[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(1):259-266.
- [18] JEONG E A, LEE J, SHIN H J, et al. Tonicity-responsive enhancer-binding protein promotes diabetic neuroinflammation and cognitive impairment via upregulation of lipocalin-2[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):278-286.
- [19] KIM J H, KO P W, LEE H W, et al. Astrocyte-derived lipocalin-2 mediates hippocampal damage and cognitive deficits in experimental models of vascular dementia[J]. *Glia*, 2017, 65(9):1471-1490.
- [20] TONDO G, PERANI D, COMI C. TAM receptor pathways at the crossroads of neuroinflammation and neurodegeneration[J]. *Dis Markers*, 2019, 20(9):2387-2394.
- [21] AMOROSO R, MACCALLINI C, BELLEZZA I. Activators of Nrf2 to counteract neurodegenerative diseases[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(3):1114-1123.
- [22] ZELENTOVA K, TALMI Z, ABOUD-JARROUS G, et al. Protein s regulates neural stem cell quiescence and neurogenesis[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(3):679-693.
- [23] ZELENTOVA K, TALMI Z, ABOUD-JARROUS G, et al. Protein s negatively regulates neural stem cell self-renewal through bmi-1 signaling[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10(8):124-131.

(收稿日期:2023-09-26 修回日期:2023-12-28)