

血清同型半胱氨酸、血管内皮生长因子水平对短暂性脑缺血发作患者藻酸双酯钠片治疗效果的影响[△]

王琳琳*, 刘燕#, 孔德斌(新疆生产建设兵团医院神经内科, 乌鲁木齐 830002)

中图分类号 R973+.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0817-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.012

摘要 目的:探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、血管内皮生长因子(VEGF)水平对短暂性脑缺血发作(TIA)患者藻酸双酯钠片治疗效果的影响。方法:选取2020年1月至2021年2月该院收治的TIA患者160例,均接受常规+藻酸双酯钠片治疗,总治疗时间为21 d,并随访6个月,于随访结束当日评估患者的治疗效果。由研究人员设计一般资料调查表,并检测患者入院当日血清Hcy、VEGF等实验室指标水平,重点分析入院当日血清Hcy、VEGF水平对TIA患者藻酸双酯钠片治疗效果的影响。结果:160例TIA患者中,有20例治疗无效,治疗无效率为12.50%;无效组患者入院当日的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、Hcy、VEGF、全血高切黏度、全血低切黏度和血浆黏度水平均高于有效组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于有效组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、纤维蛋白原(FIB)水平对比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。多元Logistic回归及森林图结果显示,TIA患者入院当日的血清血浆黏度、全血低切黏度、Hcy和VEGF水平高为藻酸双酯钠片治疗无效的危险因素($OR>1, P<0.05$);血清HDL-C水平高为治疗无效的保护因素($OR<1, P<0.05$)。绘制受试者工作曲线,结果显示,TIA患者入院当日的血清Hcy、VEGF水平及联合预测TIA患者藻酸双酯钠片治疗无效风险的AUC分别为0.753、0.721及0.822,有一定预测价值;绘制决策曲线,结果显示,在阈值为0.22~0.58、0.61~0.98时,联合血清Hcy、VEGF水平的预测模型预测TIA患者藻酸双酯钠片治疗无效的净收益率优于单纯血清Hcy或VEGF水平检测。结论:血清Hcy、VEGF水平可影响TIA患者的藻酸双酯钠片治疗效果,当患者血清Hcy、VEGF水平升高时,患者治疗无效风险增加。

关键词 短暂性脑缺血发作;藻酸双酯钠片;治疗效果;同型半胱氨酸;血管内皮生长因子

Effects of Serum Homocysteine and Vascular Endothelial Growth Factor Levels on Therapeutic Effects of Alginic Sodium Diester Tablets in the Treatment of Patients with Transient Ischemic Attack[△]

WANG Linlin, LIU Yan, KONG Debin (Dept. of Neurology, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of serum homocysteine (Hcy) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels on therapeutic effects of Alginic sodium diester tablets in the treatment of patients with transient ischemic attack (TIA). **METHODS:** Totally 160 patients with TIA admitted into the hospital from Jan. 2020 to Feb. 2021 were selected, all patients were given conventional therapy combined with Alginic sodium diester tablets for 21 d, and 6-month followed up was conducted, the therapeutic effect was evaluated at the end of follow-up. The general information questionnaire was designed by the researchers, the serum Hcy and VEGF levels and other laboratory indicators on the day of admission were detected, the effect of serum Hcy and VEGF levels on the therapeutic effect of Alginic sodium diester tablets in the treatment of patients with TIA was mainly analyzed on the day of admission. **RESULTS:** Among 160 patients with TIA, 20 cases were ineffective, with the ineffective rate was 12.50%; the total cholesterol (TC), triglyceride (TG), Hcy, VEGF, high-shear whole blood viscosity (HWBV), low-shear whole blood viscosity (LWBV) and plasma viscosity (PV) levels in the ineffective group on the day of admission were higher than those in the effective group, and the high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level was lower in the ineffective group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There were no statistical significant differences in comparison of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and fibrinogen (FIB) levels between two groups ($P>0.05$). Results of multiple logistic regression and forest plot showed that the high levels of serum PV, LWBV, Hcy and VEGF on the day of admission were the risk factors of the ineffective treatment of Alginic sodium diester tablets for patients with TIA ($OR>1, P<0.05$). The high level of serum HDL-C was the protective factor of the ineffective

△ 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2019D01C153)

* 主治医师。研究方向:脑血管病。E-mail:hermesprayer@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:脑血管病、帕金森病和神经免疫疾病。E-mail:liuyan333_@126.com

treatment for TIA patients ($OR<1, P<0.05$). The receiver operating curve (ROC) was drawn to show that the AUC of serum Hcy and VEGF levels on the day of admission and the combined prediction of ineffective risk of Alginic sodium diester tablets for patients with TIA were 0.753, 0.721 and 0.822, respectively, which had a certain predictive value; the decision curve was drawn to show that within the threshold range from 0.22 to 0.58 and 0.61 to 0.98, the net yield of combined prediction model of serum Hcy and VEGF levels for the prediction of ineffective of Alginic sodium diester tablets for patients with TIA was better than that of serum Hcy or VEGF alone. CONCLUSIONS: The levels of serum Hcy and VEGF can affect the therapeutic effect of Alginic sodium diester tablets in patients with TIA. When the levels of serum Hcy and VEGF of patients increase, the risk of ineffective treatment increases.

KEYWORDS Transient ischemic attack; Alginic sodium diester tablets; Therapeutic effect; Homocysteine; Vascular endothelial growth factor

藻酸双酯钠片是防治短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 的药物之一, 具有改善血液流变学的黏弹性、红细胞及血小板解聚等多种药理作用。藻酸双酯钠片与 TIA 中的血脂代谢异常、血液流变学变化等发病机制有关, 而 TIA 的发病还受到血管病变的影响, 导致患者单纯使用藻酸双酯钠片的治疗效果受限, 病情改善不明显, 脑卒中发病风险增加^[1]。ABCD² 评分是预测 TIA 患者短期脑卒中的主要评估工具之一, 但该预测工具对小血管病变导致的缺血性脑卒中、大血管狭窄患者的预测价值欠佳, 结果易产生偏倚。因此, 需寻找其他与 TIA 患者疗效、预后等相关的指标, 为后续治疗提供新的靶点方向。血清同型半胱氨酸 (Hcy) 是含硫氨基酸代谢途径的中间产物, 可参与血管损伤, 已被证实与心脑血管疾病密切相关^[2-3]。血管内皮生长因子 (VEGF) 为促血管内皮细胞生长因子, 可促进内皮细胞分裂、增殖, 增加缺血脑组织的血流量, 在缺血性脑损伤过程中发挥重要作用^[4-5]。结合 Hcy、VEGF 与脑血管疾病中的血管或脑损伤的关系, 分析两者可能与 TIA 患者藻酸双酯钠片的治疗效果有关。基于此, 本研究将重点分析血清 Hcy、VEGF 水平对 TIA 患者藻酸双酯钠片治疗效果的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究实施已通过我院伦理委员会批准同意。选取 2020 年 1 月至 2021 年 2 月我院收治的 TIA 患者 160 例, 全部患者及其家属对研究知情, 且签署同意书。纳入标准: 符合《神经病学》(第 8 版)^[6] 中 TIA 相关诊断标准, 且经影像学检查、实验室检查等确诊; ABCD² 评分 ≥ 4 分^[7]。排除标准: 有出血病史、血友病等疾病者; 严重肝肾功能不全者; 合并恶性肿瘤者; 有急性颅脑损伤、脑肿瘤等脑部疾病者; 合并血液系统疾病者; 近 3 个月内服用影响血清 Hcy、VEGF 水平的药物者; 伴有脑出血者; 伴有低血压、低血容量者; 伴有血小板减少症者; 有非高黏滞血症、非血小板聚集亢进者; 过敏体质者。160 例患者中, 男性 92 例, 女性 68 例; 年龄 40~67 岁, 中位年龄 54.00 (51.00, 68.00) 岁; ABCD² 评分: 中危 (4~5 分) 87 例, 高危 (6~7 分) 73 例。

1.2 方法

全部患者均接受常规+藻酸双酯钠片治疗。参照《神经病学》(第 8 版)^[6] 实施常规治疗, 包括抗血小板、抗凝及扩容治疗等。在此基础上, 患者口服藻酸双酯钠片 (规格: 50 mg),

1 次 50 mg, 1 日 2 次或 3 次。待病情控制后出院, 后续治疗在门诊进行, 总治疗时间为 21 d, 并随访 6 个月, 随访期间长期使用藻酸双酯钠片治疗。

1.3 藻酸双酯钠疗效评定标准

患者于随访结束当日评估疗效。参照《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[8], 显效: TIA 发作迅速终止, 随访 6 个月未见复发; 有效: TIA 发作迅速终止, 随访 6 个月出现复发, TIA 发作的频率及每次发作持续时间明显减少, 6 个月内反复复发; 无效: TIA 发作未能控制, 甚至发展为脑卒中等不良转归。依据治疗效果, 将全部患者分为治疗有效组 (显效+有效) 和治疗无效组 (无效)。

1.4 基线资料调查

由研究人员设计一般资料调查问卷, 询问患者及其家属, 并记录一般情况。(1) 性别 (男性、女性); (2) 年龄; (3) 吸烟史: 吸烟指数 ≥ 400 , 吸烟指数 = 每日吸烟支数 $\times$ 吸烟年数; (4) 饮酒史: 饮酒时间 > 5 年, 日饮酒量, 男性 ≥ 40 g, 女性 ≥ 20 g; (5) ABCD² 评分 (中危、高危); (6) 血压: 使用 RBP-9000c 型脉搏波医用血压计 (南京贝登医疗股份有限公司) 测量患者的舒张压和收缩压; (7) 空腹血糖 (FBG): 使用悦准 I 型血糖仪 (江苏鱼跃医疗设备股份有限公司) 测量患者 FBG 水平; (8) 体重指数 (BMI) = 体重 (kg) / 身高² (m²); (9) 睡眠呼吸暂停综合征: 睡眠过程中反复发生上气道塌陷、阻塞; (10) 藻酸双酯钠片日用药次数 (2 次或 3 次)。

1.5 实验室指标

全部患者均于入院当日采集空腹静脉血 8 mL, 共分为 4 支试管。(1) 血脂: 取 1 支试管, 采用 C16000 型全自动生化分析仪 (美国 Abbott 公司) 测定总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平。(2) Hcy: 取 1 支试管, 使用 C16000 型全自动生化分析仪测定 Hcy 水平。(3) VEGF: 取 1 支试管, 使用 VEGF 检测试剂盒 (上海江莱生物科技有限公司), 以酶联免疫吸附试验测定血清 VEGF 水平; (4) 血液流变学相关指标: 取 1 支试管, 使用 BH-YDA-IVA 型全自动血液流变测试仪 [西化仪 (北京) 科技有限公司] 测定全血高切黏度 (HWBV)、全血低切黏度 (LWBV)、血浆黏度 (PV) 和纤维蛋白原 (FIB) 水平。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理, 全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态检验, 呈正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间用独立样

本 t 检验;偏态分布的数据,以四分位数表示,即 $M(P_{25},P_{75})$,组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验;计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验;若期望值 <5 ,则采用连续校正 χ^2 检验;血清 Hcy、VEGF 水平对 TIA 患者藻酸双酯钠片治疗效果的影响分析采用 Logistic 回归分析检验,绘制受试者工作曲线(ROC),检验血清 Hcy、VEGF 水平预测 TIA 患者藻酸双酯钠片治疗效果的价值,以曲线下面积(AUC)评价, $AUC\leq 0.50$ 为无预测价值, $0.50<AUC<0.70$ 为预测价值较低, $0.70\leq AUC\leq 0.90$ 为预测价值中等, $AUC>0.90$ 为预测价值较高; $P<0.05$ 为差异有统计学意义;采用 GraphPad Prism 8.0 软件绘制各实验室指标柱状图和森林图,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$;采用 R4.1.0 统计分析软件和“rmda”软件包,以净受益率为纵坐标,以高风险阈值为横坐标,绘制决策曲线,分析血清 Hcy、VEGF

表 1 不同治疗效果的 TIA 患者基线资料比较

因素		TIA 患者藻酸双酯钠片治疗效果		统计值	P
		无效组($n=20$)	有效组($n=140$)		
性别/例(%)	男性	12 (60.00)	80 (57.14)	$\chi^2=0.059$	0.809
	女性	8 (40.00)	60 (42.86)		
年龄/[$M(P_{25},P_{75})$,岁]		54.00 (48.75,69.75)	54.00 (51.00,68.00)	$U=0.277$	0.782
舒张压/($\bar{x}\pm s$,mm Hg)		135.67 $\pm$ 14.25	134.80 $\pm$ 14.39	$t=0.253$	0.800
收缩压/($\bar{x}\pm s$,mm Hg)		92.41 $\pm$ 10.39	92.35 $\pm$ 10.42	$t=0.024$	0.981
FBG/($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		6.41 $\pm$ 2.03	6.28 $\pm$ 1.94	$t=0.279$	0.781
BMI/($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		23.51 $\pm$ 2.41	23.67 $\pm$ 2.48	$t=0.271$	0.787
吸烟史/例(%)	有	7 (35.00)	52 (37.14)	$\chi^2=0.035$	0.853
	无	13 (65.00)	88 (62.86)		
居住地/例(%)	城镇	8 (40.00)	55 (39.29)	$\chi^2=0.004$	0.952
	农村	12 (60.00)	85 (60.71)		
饮酒史/例(%)	有	5 (25.00)	38 (27.14)	$\chi^2=0.041$	0.840
	无	15 (75.00)	102 (72.86)		
受教育程度/例(%)	初中及以下	4 (20.00)	25 (17.86)	$\chi^2=0.059^a$	0.971 ^a
	高中及中专	10 (50.00)	73 (52.14)		
	大专及以上	6 (30.00)	42 (30.00)		
ABCD ² 评分/例(%)	中危	13 (65.00)	74 (52.86)	$\chi^2=1.040$	0.308
	高危	7 (35.00)	66 (47.14)		
睡眠呼吸暂停综合征/例(%)	有	3 (15.00)	12 (8.57)	$\chi^2=0.263$	0.608
	无	17 (85.00)	128 (91.43)		
藻酸双酯钠片日用药次数/例(%)	2次	10 (50.00)	62 (44.29)	$\chi^2=0.231$	0.631
	3次	10 (50.00)	78 (55.71)		

注:1 mm Hg=0.133 kPa;“a”表示采用连续校正 χ^2 检验

Note 1 mm Hg=0.133 kPa;“a” indicates continuous calibration chi-square test is used

表 2 不同治疗效果的 TIA 患者实验室指标水平比较

Tab 2 Comparison of laboratory indicators of TIA patients with different treatment effects										
组别	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	FIB/(g/L)	HWBV/(mPa·s)	LWBV/(mPa·s)	PV/(mPa·s)	Hcy/(μmol/L)	VEGF/(ng/mL)
无效组($n=20$)	5.04 $\pm$ 1.27	2.17 $\pm$ 0.89	0.91 $\pm$ 0.35	2.58 $\pm$ 0.63	3.95 $\pm$ 0.83	5.49 $\pm$ 1.45	13.57 $\pm$ 4.54	2.85 $\pm$ 1.04	15.66 $\pm$ 3.80	745.63 $\pm$ 187.41
有效组($n=140$)	3.87 $\pm$ 0.81	1.50 $\pm$ 0.71	1.38 $\pm$ 0.48	2.73 $\pm$ 0.51	3.79 $\pm$ 0.85	4.63 $\pm$ 0.91	10.49 $\pm$ 2.56	2.03 $\pm$ 0.67	11.20 $\pm$ 3.87	614.31 $\pm$ 122.82
t	5.553	3.821	4.265	1.193	0.790	3.622	4.494	4.792	4.842	4.153
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.235	0.431	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 实验室指标对 TIA 患者藻酸双酯钠片治疗效果影响的回归分析

将基线资料与实验室指标分析结果中有意意义的变量(均为连续变量)作为自变量,将 TIA 患者使用藻酸双酯钠片治疗的效果作为因变量(1=无效,0=有效),经二元回归分析后,将 P 值放宽至 <0.2 ,将符合条件的因素同时纳入作为自变量。多元 Logistic 回归分析结果显示,TIA 患者入院当日的血清 PV、LWBV、Hcy 和 VEGF 水平高为藻酸双酯钠片治疗无效的危险因素($OR>1,P<0.05$);血清 HDL-C 水平高为治疗无效的保护因素($OR<1,P<0.05$),见表 3。森林图显示,与 TIA 患者藻酸

联合预测模型对 TIA 患者藻酸双酯钠片治疗效果的预测价值。

2 结果

2.1 TIA 患者使用藻酸双酯钠片的治疗效果

160 例 TIA 患者中,20 例治疗无效,治疗无效率为 12.50%(20/160)。

2.2 不同治疗效果的 TIA 患者基线资料比较

有效组和无效组患者的性别、年龄和吸烟史等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 不同治疗效果的 TIA 患者实验室指标水平比较

无效组患者 TC、TG、Hcy、VEGF、HWBV、LWBV 和 PV 水平平均高于有效组,HDL-C 水平低于有效组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者 LDL-C、FIB 水平的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

Tab 1 Comparison of baseline information between TIA patients with different therapeutic effect

因素	内容	TIA 患者藻酸双酯钠片治疗效果		统计值	P
		无效组($n=20$)	有效组($n=140$)		
性别/例(%)	男性	12 (60.00)	80 (57.14)	$\chi^2=0.059$	0.809
	女性	8 (40.00)	60 (42.86)		
年龄/[$M(P_{25},P_{75})$,岁]		54.00 (48.75,69.75)	54.00 (51.00,68.00)	$U=0.277$	0.782
舒张压/($\bar{x}\pm s$,mm Hg)		135.67 $\pm$ 14.25	134.80 $\pm$ 14.39	$t=0.253$	0.800
收缩压/($\bar{x}\pm s$,mm Hg)		92.41 $\pm$ 10.39	92.35 $\pm$ 10.42	$t=0.024$	0.981
FBG/($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		6.41 $\pm$ 2.03	6.28 $\pm$ 1.94	$t=0.279$	0.781
BMI/($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		23.51 $\pm$ 2.41	23.67 $\pm$ 2.48	$t=0.271$	0.787
吸烟史/例(%)	有	7 (35.00)	52 (37.14)	$\chi^2=0.035$	0.853
	无	13 (65.00)	88 (62.86)		
居住地/例(%)	城镇	8 (40.00)	55 (39.29)	$\chi^2=0.004$	0.952
	农村	12 (60.00)	85 (60.71)		
饮酒史/例(%)	有	5 (25.00)	38 (27.14)	$\chi^2=0.041$	0.840
	无	15 (75.00)	102 (72.86)		
受教育程度/例(%)	初中及以下	4 (20.00)	25 (17.86)	$\chi^2=0.059^a$	0.971 ^a
	高中及中专	10 (50.00)	73 (52.14)		
	大专及以上	6 (30.00)	42 (30.00)		
ABCD ² 评分/例(%)	中危	13 (65.00)	74 (52.86)	$\chi^2=1.040$	0.308
	高危	7 (35.00)	66 (47.14)		
睡眠呼吸暂停综合征/例(%)	有	3 (15.00)	12 (8.57)	$\chi^2=0.263$	0.608
	无	17 (85.00)	128 (91.43)		
藻酸双酯钠片日用药次数/例(%)	2次	10 (50.00)	62 (44.29)	$\chi^2=0.231$	0.631
	3次	10 (50.00)	78 (55.71)		

注:1 mm Hg=0.133 kPa;“a”表示采用连续校正 χ^2 检验

Note 1 mm Hg=0.133 kPa;“a” indicates continuous calibration chi-square test is used

表 2 不同治疗效果的 TIA 患者实验室指标水平比较

Tab 2 Comparison of laboratory indicators of TIA patients with different treatment effects										
组别	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	FIB/(g/L)	HWBV/(mPa·s)	LWBV/(mPa·s)	PV/(mPa·s)	Hcy/(μmol/L)	VEGF/(ng/mL)
无效组($n=20$)	5.04 $\pm$ 1.27	2.17 $\pm$ 0.89	0.91 $\pm$ 0.35	2.58 $\pm$ 0.63	3.95 $\pm$ 0.83	5.49 $\pm$ 1.45	13.57 $\pm$ 4.54	2.85 $\pm$ 1.04	15.66 $\pm$ 3.80	745.63 $\pm$ 187.41
有效组($n=140$)	3.87 $\pm$ 0.81	1.50 $\pm$ 0.71	1.38 $\pm$ 0.48	2.73 $\pm$ 0.51	3.79 $\pm$ 0.85	4.63 $\pm$ 0.91	10.49 $\pm$ 2.56	2.03 $\pm$ 0.67	11.20 $\pm$ 3.87	614.31 $\pm$ 122.82
t	5.553	3.821	4.265	1.193	0.790	3.622	4.494	4.792	4.842	4.153
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.235	0.431	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

双酯钠片治疗无效风险增加的相关因素中,PV 是关联强度最大的因素($OR=2.607,95\%CI=1.049\sim 6.479,P<0.05$);与 TIA 患者藻酸双酯钠片治疗无效风险降低的相关因素中,HDL-C 是关联强度最大的因素($OR=0.115,95\%CI=0.019\sim 0.680,P<0.05$),见图 1。

2.5 血清 Hcy、VEGF 水平预测 TIA 患者藻酸双酯钠片治疗无效风险的效能分析

将 TIA 患者入院当日的血清 Hcy、VEGF 水平作为检验变量,将 TIA 患者使用藻酸双酯钠片治疗的效果作为状态变量(1=无效,0=有效),绘制 ROC 曲线,见图 2。结果显示,TIA

表3 实验室指标对TIA患者藻酸双酯钠片治疗效果的影响的回归分析结果

Tab 3 Results of regression analysis of the effect of laboratory indicators on the therapeutic effect of Alginic sodium diester tablets for patients with TIA

变量	B	S. E	Wals	P	OR	OR 的 95%CI	
						上限	下限
常量	-19.170	5.948	10.385	0.001	—	—	—
TC	0.785	0.550	2.034	0.154	2.192	0.746	6.442
TG	0.669	0.647	1.070	0.301	1.953	0.550	6.936
HDL-C	-2.729	1.108	6.070	0.014	0.065	0.007	0.572
Hcy	0.285	0.123	5.357	0.021	1.329	1.045	1.692
VEGF	0.006	0.003	4.830	0.028	1.006	1.001	1.012
HWBV	0.119	0.597	0.040	0.842	1.126	0.350	3.267
LWBV	0.315	0.154	4.195	0.041	1.370	1.014	1.851
PV	1.555	0.599	6.743	0.009	4.736	1.464	15.318

注：“—”表示无数值

Note: “—” indicates that there is no infinite

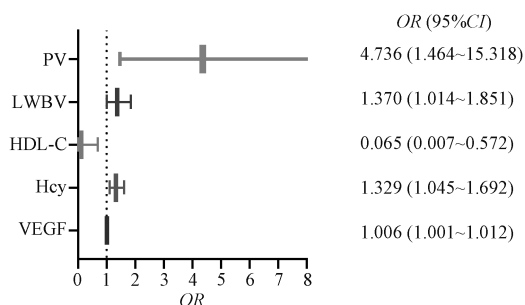


图1 实验室指标对TIA患者藻酸双酯钠片治疗效果的森林图

Fig 1 Forest plot of the effect of laboratory indicators on the therapeutic effect of Alginic sodium diester tablets for patients with TIA

表4 血清Hcy、VEGF水平预测TIA患者经藻酸双酯钠片治疗无效风险的效能分析结果

Tab 4 Efficiency analysis results of serum Hcy and VEGF levels for the prediction of ineffective risk of Alginic sodium diester tablets for patients with TIA

指标	AUC	AUC 的 95%CI	标准误	P	cut-off 值	特异度	敏感度	约登指数
Hcy	0.753	0.625~0.882	0.065	<0.001	12.320 $\mu\text{mol/L}$	0.579	0.800	0.379
VEGF	0.721	0.567~0.875	0.079	0.001	543.545 ng/mL	0.550	0.750	0.300

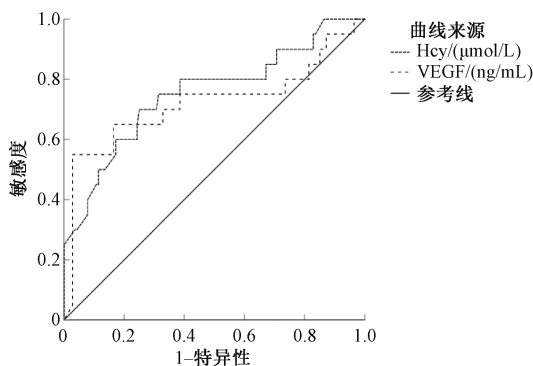


图2 血清Hcy、VEGF水平预测TIA患者藻酸双酯钠片治疗无效风险的ROC曲线图

Fig 2 ROC curve of serum Hcy and VEGF levels for the prediction of ineffective risk of Alginic sodium diester tablets for patients with TIA

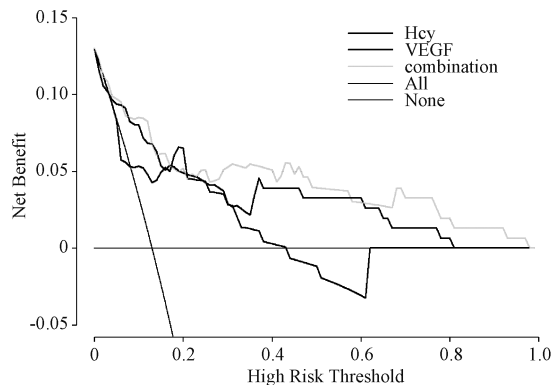


图3 TIA患者血清Hcy、VEGF水平预测藻酸双酯钠片治疗无效的决策曲线

Fig 3 Decision curve of serum Hcy and VEGF levels for the prediction of ineffective risk of Alginic sodium diester tablets for patients with TIA

效降低血液黏度和血脂水平,扩张外周血管,效果显著,但其治疗效果有限,部分患者病情未得到有效控制,疗效不理想^[9]。本研究结果发现,TIA患者使用藻酸双酯钠片治疗无效的风险

患者入院当日的血清Hcy、VEGF水平及联合预测TIA患者经藻酸双酯钠片治疗无效风险的AUC分别为0.753、0.721及0.822,有一定预测价值,且以联合预测价值最高,相关参数见表4。

2.6 TIA患者血清Hcy、VEGF水平预测藻酸双酯钠片治疗无效的决策曲线

以净收益率为纵坐标,以高风险阈值为横坐标,绘制决策曲线,见图3。结果显示,当高风险阈值为0.0~1.0时,净收益率>0,有临床意义,且高风险阈值越小,净收益率越大;阈值为0.22~0.58、0.61~0.98时,联合血清Hcy、VEGF水平的预测模型预测TIA患者藻酸双酯钠片治疗无效净收益率优于单纯血清Hcy或VEGF水平检测。

3 讨论

藻酸双酯钠片为防治缺血性脑血管疾病的常用药物,可有

仍然较高,与白志刚等^[10]的研究结果相似。由此可见,分析能够影响TIA患者藻酸双酯钠片治疗效果的相关指标,及时实施合理干预,对后续治疗的顺利进行具有重要意义。

血脂异常、动脉狭窄等均为 TIA 发病的主要危险因素。TC、HDL-C 是反映机体血脂情况的主要指标,可促进泡沫细胞的形成,引起动脉粥样硬化,抑制纤溶功能,促进血栓形成,增加 TIA 发病风险^[11]。血液流变学异常改变也是 TIA 发病的重要因素之一,包括 HWBV、PV 等,当血液发生高凝时,极易在微血管内淤积,并阻塞微血管,从而引发 TIA^[12]。本研究结果发现,血脂、血液流变学指标均可影响藻酸双酯钠片的治疗效果。但因血脂、血液流变学指标已作为临床 TIA 的治疗靶点,单纯控制血脂、血液流变学指标的治疗效果仍欠佳。因此,需寻找其他与治疗效果有关的靶点指标,以进一步提高疗效。

Hcy 为蛋氨酸的中间代谢产物,参与自由基形成、凝血机制等多个生理病理过程,是引发缺血性脑血管疾病的高危因素,包括脑血栓形成和脑梗死^[13]。研究结果显示,脑梗死后脑细胞的缺血缺氧状态可刺激局部组织释放大量的 VEGF,VEGF 水平明显升高^[14]。VEGF 是血管生成的关键性生物活性因子,已被相关研究结果证实,在脑缺血后再灌注过程中发挥着重要作用^[15]。本研究结果发现,不同治疗效果的 TIA 患者血清 Hcy、VEGF 水平呈差异性变化,且经回归分析发现,血清 Hcy、VEGF 水平可影响 TIA 患者的藻酸双酯钠片治疗效果。究其原因,Hcy 水平持续性升高,可促使血管内皮细胞受损,促进平滑肌细胞增生,诱发动脉粥样斑块形成,促使血管狭窄,且患者脂质代谢较为紊乱,进一步加重病情程度,增加卒中发生风险,不利于藻酸双酯钠片的治疗^[16-17]。在 TIA 患者的发病初期,由于机体需适应缺氧状态,继而启动低氧诱导下游元素基因的转录,促使大量的 VEGF 合成释放,VEGF 水平持续性升高,反映脑缺血程度^[18]。由此可见,当 VEGF 水平升高时,患者机体的缺血缺氧状态越严重,引发脑组织发生不可逆损伤,导致 TIA 患者使用藻酸双酯钠片治疗无效^[19]。而且,VEGF 可增加脑血管内斑块毛细血管密度,加速动脉粥样硬化斑块的形成,进一步加重 TIA 患者的病情,不利于 TIA 患者的治疗^[20]。

本研究中,ROC 及决策曲线显示,血清 Hcy、VEGF 水平对评估 TIA 患者的藻酸双酯钠片治疗效果具有较高的价值。说明未来临床可通过早期检测 TIA 患者的血清 Hcy、VEGF 水平,并采取针对性的干预措施改善患者的 Hcy、VEGF 水平,如使用 VEGF 抑制剂、叶酸等药物,以进一步提高治疗效果,改善患者预后。

综上所述,血清 Hcy、VEGF 水平可影响 TIA 患者的藻酸双酯钠片治疗效果,若早期动态检测 TIA 患者的血清 Hcy、VEGF 水平,并尽早实施合理干预,或可提高藻酸双酯钠片的治疗效果,对促进良性预后具有积极意义。

参考文献

[1] 王永久,刘坤,毕仕强,等.藻酸双酯钠对急性脑梗死患者血浆血管性假血友病因子和血栓调节蛋白的影响[J].临床神经病学杂志,2007,20(2):95-97.

[2] 孔涛,蒋华,信秀娟,等.缺血性脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平与性别、高血压、亚甲基四氢叶酸还原酶基因的关系[J].临床神经病学杂志,2020,33(1):32-34.

[3] ZHANG T, JIANG Y, ZHANG S H, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: a meta-

analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(12): e19467.

[4] JEAN LEBLANC N, GURUSWAMY R, ELALI A. Vascular endothelial growth factor isoform-B stimulates neurovascular repair after ischemic stroke by promoting the function of pericytes via vascular endothelial growth factor receptor-1[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(5): 3611-3626.

[5] 陈彦,陈培莉,王存真.过表达血管内皮生长因子对颅脑损伤大鼠神经保护作用及其作用机制[J].中华实验外科杂志,2021,38(9):1671-1673.

[6] 贾建平,陈生弟.神经病学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2018:191-194.

[7] ROTHWELL P M, GILES M F, FLOSSMANN E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack[J]. Lancet, 2005, 366(9479): 29-36.

[8] 湖南省医院协会.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:389.

[9] 许继平,周庆博,徐成伟,等.藻酸双酯钠治疗急性脑梗死的疗效和4种血浆生物分子治疗前后比较[J].中国新药与临床杂志,2002,21(10):591-594.

[10] 白志刚,张海燕,葛立群,等.阿司匹林与藻酸双酯钠合用预防脑梗死再发疗效观察[J].山东医药,2009,49(32):100-101.

[11] 吴嘉,时永辉,程婧,等.短暂性脑缺血发作患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平升高且与再发卒中风险相关的研究[J].中华检验医学杂志,2018,41(4):316-320.

[12] 薛庆华,武能坤,李鹏,等.血栓通联合阿托伐他汀治疗对短暂性脑缺血发作患者颈动脉粥样硬化斑块、血脂及血流变的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(4):1014-1018.

[13] 徐小兰,余岳芬,刘振华,等.超声造影定量参数联合同型半胱氨酸及超敏C-反应蛋白对缺血性脑卒中的预测价值[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(2):145-149.

[14] OUYANG N X, SHI C N, GUO X F, et al. Risk factor control after ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. Acta Neurol Scand, 2021, 143(4): 367-374.

[15] 汤加,陈有信.血管内皮生长因子的神经保护作用[J].中华实验眼科杂志,2020,38(1):64-67.

[16] 章璐璐,刁珊珊,胡小伟,等.同型半胱氨酸与缺血性卒中相关性的研究进展[J].中华老年医学杂志,2018,37(3):356-359.

[17] 王莉,沈娟,陈从新,等.血液同型半胱氨酸水平与不同亚型脑卒中相关性的 Meta 分析[J].中国老年学杂志,2018,38(9):2052-2055.

[18] 常青,薛茜,张耀元,等.氯吡格雷联合阿司匹林序贯疗法治疗老年短暂性脑缺血发作的效果及对血清血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-9、血管紧张素-II 水平的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(3):524-526.

[19] WU L, YE Z M, PAN Y, et al. Vascular endothelial growth factor aggravates cerebral ischemia and reperfusion-induced blood-brain-barrier disruption through regulating LOC102640519/HOXC13/ZO-1 signaling[J]. Exp Cell Res, 2018, 369(2): 275-283.

[20] SEIDKHANI-NAHAL A, KHOSRAVI A, MIRZAEI A, et al. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in ischemic stroke patients: a systematic review and meta-analysis of case-control studies[J]. Neurol Sci, 2021, 42(5): 1811-1820.

(收稿日期:2021-12-01 修回日期:2022-02-09)