

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.10.1132

· 论 著 ·

中青年脑梗死患者预后影响因素分析及预后模型的建立

王博^{1△}, 谢骊^{1△}, 沈滔¹, 毛蕾¹, 杨鹏飞², 刘团结^{1*}

1. 复旦大学附属中山医院吴淞医院神经内科, 上海 200940

2. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院脑血管病中心, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨影响中青年脑梗死患者预后的危险因素, 并建立临床预后预测模型, 为预后判断和制订个体化治疗方案提供参考。**方法** 纳入2018年1月1日至2020年1月1日在复旦大学附属中山医院吴淞医院住院治疗、年龄为18~60岁的中青年脑梗死患者294例。收集患者年龄、性别、既往史、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、血液学指标等基线资料, 检测环指蛋白213(*RNF213*)基因(rs112735431位点)、组蛋白去乙酰化酶9(*HDAC9*)基因(rs2107595、rs2240419、rs2389995位点)和亚甲基四氢叶酸还原酶(*MTHFR*)基因(C677T位点)的基因多态性。根据随访1年时的临床结局, 294例患者被分为病情未发展组(177例, 60.20%)、病情发展组(117例, 39.80%), 比较两组患者上述指标的差异。将数据样本按7:3的比例划分为训练集和测试集, 以上述指标为自变量, 随访1年时的临床结局为因变量, 利用训练集数据进行logistic回归分析获得影响预后的危险因素并建立预后预测模型, 利用训练集和测试集的数据进行ROC曲线分析以评估模型的价值。**结果** 病情发展组患者的NIHSS评分及血肌酐、总胆红素、同型半胱氨酸水平均高于病情未发展组, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05); 病情发展组与病情未发展组的*MTHFR*(C677T)基因多态性分布不同, 差异有统计学意义($P<0.01$)。logistic回归分析结果显示, NIHSS评分每增加1分, 病情发展的风险增加76.8%($OR=1.768$, 95% CI 1.479~2.112); *MTHFR*(C677T)基因TT型患者病情发展的风险是CC型的4.128倍($OR=4.128$, 95% CI 1.497~11.383); 患有高血压的患者病情发展的风险是未患有高血压患者的3.421倍($OR=3.421$, 95% CI 1.353~8.645)。训练集ROC曲线的AUC值为0.856(95% CI 0.806~0.906), 测试集ROC曲线的AUC值为0.847(95% CI 0.756~0.937), 表明模型的预测能力良好。**结论** NIHSS评分、*MTHFR*(C677T)基因多态性、高血压是中青年脑梗死患者病情发展的危险因素, 基于NIHSS评分、*MTHFR*(C677T)基因多态性、高血压3个自变量建立的预后预测模型有助于判断中青年脑梗死患者的预后。

[关键词] 中年人; 青年人; 脑梗死; 危险因素; 单核苷酸多态性; 预后**[中图分类号]** R 743.33**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2021)10-1132-08

Prognostic factor analysis and prognostic model establishment for young and middle-aged patients with cerebral infarction

WANG Bo^{1△}, XIE Li^{1△}, SHEN Tao¹, MAO Lei¹, YANG Peng-fei², LIU Tuan-jie^{1*}

1. Department of Neurology, Wusong Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200940, China

2. Stroke Center, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors affecting the prognosis of young and middle-aged patients with cerebral infarction, and establish a clinical prognostic prediction model for its prognosis and individualized treatment. **Methods** A total of 294 young and middle-aged patients with cerebral infarction hospitalized in Wusong Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University from Jan. 1, 2018 to Jan. 1, 2020 were included. The baseline data such as age, gender, past history, National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) score and blood indexes were collected. The gene polymorphisms of ring finger protein 213 (*RNF213*) gene (rs112735431), histone deacetylase 9 (*HDAC9*) gene (rs2107595, rs2240419, rs2389995) and methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene (C677T) were detected. According to the clinical outcomes at 1-year follow-up, 294 patients were divided into non-progression group (177 cases, 60.20%) and progression group (117 cases, 39.80%). The above indexes were compared between the 2 groups. The patients were divided

[收稿日期] 2021-04-01 **[接受日期]** 2021-06-04**[基金项目]** 上海市宝山区科学技术委员会科技创新专项(18-E-3)。Supported by Science and Technology Innovation Special Fund of Science and Technology Commission of Shanghai Baoshan District (18-E-3).**[作者简介]** 王博, 博士, 副主任医师, 硕士生导师。E-mail: wangero@tom.com; 谢骊, 硕士, 副主任技师。E-mail: 22056019@qq.com

△共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-56162417-2053, E-mail: 1160652014@qq.com

into training set and test set by a ratio of 7 : 3. With the above indexes as independent variables and the clinical outcome at 1-year follow-up as dependent variable, the data of the training set were used for logistic regression analysis to identify the risk factors of prognosis and to establish a prognostic prediction model. The data of the training set and test set were used for receiver operating characteristic (ROC) curve analysis to evaluate the value of the model. **Results** The NIHSS score and levels of serum creatinine, total bilirubin and homocysteine in the progression group were significantly higher than those in the non-progression group (all $P < 0.05$); and the distribution of *MTHFR* (C677T) gene polymorphism was different between the 2 groups ($P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that the risk of disease progression increased by 76.8% with every 1 point increment of NIHSS score (odds ratio [OR]=1.768, 95% confidence interval [CI] 1.479-2.112); the risk of disease progression in patients with TT genotype of *MTHFR* (C677T) gene was 4.128 times higher than that in patients with CC genotype (OR=4.128, 95% CI 1.497-11.383); and the risk of disease progression in patients with hypertension was 3.421 times higher than that in patients without hypertension (OR=3.421, 95% CI 1.353-8.645). The area under curve (AUC) of ROC curve in the training set was 0.856 (95% CI 0.806-0.906), and that in the test set was 0.847 (95% CI 0.756-0.937), indicating good prediction ability of the model. **Conclusion** NIHSS score, *MTHFR* (C677T) gene polymorphism and hypertension are risk factors for the progression of cerebral infarction in young and middle-aged patients. The clinical prognostic model based on NIHSS score, *MTHFR* (C677T) gene polymorphism and hypertension is helpful in evaluating prognosis of young and middle-aged patients with cerebral infarction.

[Key words] middle-aged; young adult; cerebral infarction; risk factors; single nucleotide polymorphism; prognosis
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(10): 1132-1139]

2016年全球疾病负担(global burden of disease, GBD)研究估计,中国是全球脑卒中终身风险最高的国家,从25岁起脑卒中的终身风险高达39.3%^[1]。近年来,脑卒中人群呈现年轻化趋势,流行病学资料显示,55岁以下人群脑卒中的发病率为7/10万~11/10万^[2-3]。对危险因素的早期干预和预后的积极评估是防治脑卒中的重要手段。与老年人相比,中青年脑卒中的发病机制略有不同,除动脉粥样硬化、高血压、吸烟、脂代谢异常、高同型半胱氨酸血症等常见危险因素^[4]外,遗传性因素、心源性疾病、烟雾病、血管炎、动脉夹层等非动脉粥样硬化病因也起到非常重要的作用。基因突变是脑血管病的一个重要病因,研究显示亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)与动脉硬化密切相关,染色体9p21基因座和组蛋白去乙酰化酶9(histone deacetylase 9, HDAC9)与大血管病变相关,环指蛋白213(ring finger protein 213, RNF213)与烟雾病血管病变相关,成对同源结构域转录因子2(paired-liked homodomain transcription factor 2, PITX2)和锌指同源框蛋白3(zinc finger homeobox 3, ZFH3)与心源性缺血性脑卒中相关^[5]。

脑梗死是脑卒中的一个亚型,一项调查研究显示我国青年脑梗死占青年脑卒中的63.6%^[6]。本课题组以中青年脑梗死患者为研究对象,收集患者的年龄、性别、既往史、血液学指标等基线资料及

HDAC9、RNF213和MTHFR基因多态性特征,并随访1年观察患者的临床结局,同时进行预后影响因素分析、建立预后预测模型,以期为中青年脑梗死患者的早期干预和预后判断提供理论依据和临床指导。

1 资料和方法

1.1 研究对象 连续纳入2018年1月1日至2020年1月1日在复旦大学附属中山医院吴淞医院神经内科住院治疗的中青年脑梗死患者。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[7]中脑梗死的诊断标准,并经头颅CT或MRI证实;(2)年龄为18~60岁,发病7d内入院;(3)患者理解研究的目的及要求,能够提供书面知情同意书并同意回院随访。排除标准:(1)任何潜在的可导致心源性栓子的疾病,包括慢性或阵发性心房纤颤、二尖瓣狭窄、人工瓣膜、心内膜炎、心内血栓或赘生物、近3个月内心肌梗死、扩张型心肌病、左心房自发性回声对比、左心室射血分数低于30%;(2)脑卒中发病前1个月内行颅内或颅外动脉介入或外科手术;(3)伴有颅内出血、颅内肿瘤;(4)伴有严重肝脏和/或肾脏疾病、动脉炎、血液系统疾病、甲状腺疾病;(5)神经功能缺损严重,无法配合检查和完成随访;(6)任何可能致预期寿命短于1年的严重或威胁生命的合并症。本研究通过复旦大学附属中山医院吴淞医院伦

理委员会审批,所有患者均签署知情同意书。

1.2 资料收集 在患者入院后 48 h 内收集年龄、性别、既往史、吸烟史、饮酒史和基线血压。在入院 24 h 内,采用美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) 对患者进行神经功能缺损程度评分。入院次日清晨空腹抽取肘正中静脉血测定生物化学指标,包括血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿素、血肌酐、总胆红素、丙氨酸转氨酶、同型半胱氨酸等。通过颈动脉超声检查评估动脉硬化斑块情况,头颅 CT 血管造影或磁共振血管造影检查评估血管狭窄情况。根据文献检索数据,确立 *RNF213* (rs112735431)、*HDAC9* (rs2107595、rs2240419、rs2389995)、*MTHFR* (C677T) 基因位点为本研究中脑梗死影响因素的分析内容。采用 PCR 进行基因检测,PCR 扩增仪为杭州博日科技有限公司产品,试剂盒购自苏州天昊生物医药科技有限公司。

1.3 治疗与随访 参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[7]和《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[8],所有患者在入院后均根据病情及适应证选择治疗方案,包括静脉溶栓、抗血小板聚集、降脂、抗凝及肢体康复训练等。同时明确相关危险因素,进行危险因素控制和二级预防管理。

由经过统一培训的神经内科医师对患者进行为期 1 年的随访,随访方式包括门诊复查、家访和电话随访。根据患者随访 1 年时的临床结局,将患者分为病情发展组和病情未发展组。病情未发展定义为满足以下 3 项:无脑卒中复发、无新发头颈动脉硬化斑块或狭窄程度无进展、改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分 < 3 分;病情发展定义为满足以下 4 项中的任意 1 项:随访期间出现脑卒中复发、有新发动脉硬化斑块或狭窄程度进展、mRS 评分 ≥ 3 分、死亡。

1.4 统计学处理 应用 SAS 9.4 和 R 3.6 软件进行统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数 (下四分位数,上四分位数) 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。所有检验均采用双侧检验,检验水准 (α) 为 0.05。

以人口学资料、实验室相关指标等基线资料

及 *RNF213* (rs112735431)、*HDAC9* (rs2107595、rs2240419、rs2389995) 和 *MTHFR* (C677T) 基因多态性特征为自变量,随访 1 年时的临床结局为因变量,建立病情发展的预测模型。将数据集按 7 : 3 分为训练集和测试集,利用训练集数据采用逐步回归法建立 logistic 回归预后模型;利用训练集和测试集数据采用 ROC 曲线对预后模型进行评价。

2 结果

2.1 基线数据分析 2018 年 1 月 1 日至 2020 年 1 月 1 日在复旦大学附属中山医院吴淞医院神经内科住院治疗的中青年脑梗死患者共 372 例,其中 298 例符合纳入和排除标准。298 例患者中失访 4 例,最终 294 例患者的数据纳入分析。294 例患者中男 187 例、女 107 例,年龄为 36~60 岁,平均 (55.03 ± 4.81) 岁;病情未发展组 177 例 (60.20%),病情发展组 117 例 (39.80%)。病情发展组 NIHSS 评分及血肌酐、总胆红素、同型半胱氨酸水平均高于病情未发展组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05);病情发展组与病情未发展组的 *MTHFR* (C677T) 基因多态性分布不同,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 预后预测模型建立 将数据样本按 7 : 3 的比例划分为训练集和测试集,其中训练集 206 例,测试集 88 例。均衡性分析结果显示,训练集和测试集之间各变量的差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。利用训练集数据建立预测模型。将患者分为病情发展组和病情未发展组进行差异性分析,结果 (表 2) 显示,病情发展组 NIHSS 评分、同型半胱氨酸水平高于病情未发展组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05);病情发展组与病情未发展组的 *MTHFR* (C677T) 基因多态性分布不同,差异有统计学意义 ($P = 0.001$)。为避免重要变量的遗漏,将差异性分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素 logistic 回归模型,采用逐步回归法进行分析。结果 (表 3) 表明,NIHSS 评分每增加 1 分,病情发展的风险增加 76.8%;*MTHFR* (C677T) 基因 TT 型患者病情发展的风险是 CC 型的 4.128 倍;患有高血压的患者病情发展的风险是未患高血压患者的 3.421 倍。训练集拟合优度检验提示该预后模型整体拟合良好 ($\chi^2 = 5.255$, $P = 0.730$),预测值与真实值之间平均绝对误差为 0.031。

表 1 294 例中青年脑梗死患者的基线资料

Tab 1 Baseline data of 294 young and middle-aged patients with cerebral infarction

Index	Total N=294	Non-progression group N=177	Progression group N=117	Statistic	P value
Gender, n (%)				$\chi^2=0.021$	0.885
Male	187 (63.61)	112 (63.28)	75 (64.10)		
Female	107 (36.39)	65 (36.72)	42 (35.90)		
Age/year, $\bar{x} \pm s$	55.03 \pm 4.81	55.03 \pm 4.91	55.03 \pm 4.65	$t=0.005$	0.996
NIHSS score, $M(Q_L, Q_U)$	4.00 (2.00, 6.00)	3.00 (2.00, 4.00)	6.00 (4.00, 8.00)	$Z=10.058$	<0.01
Gene polymorphism, n (%)					
RNF213 (rs112735431)				Fisher exact test	0.062
G/A	3 (1.02)	0	3 (2.56)		
G/G	291 (98.98)	177 (100.00)	114 (97.44)		
HDAC9 (rs2107595)				$\chi^2=1.818$	0.403
A/A	34 (11.56)	20 (11.30)	14 (11.97)		
G/A	142 (48.30)	91 (51.41)	51 (43.59)		
G/G	118 (40.14)	66 (37.29)	52 (44.44)		
HDAC9 (rs2240419)				$\chi^2=1.877$	0.391
C/C	160 (54.42)	102 (57.63)	58 (49.57)		
C/T	115 (39.12)	64 (36.16)	51 (43.59)		
T/T	19 (6.46)	11 (6.21)	8 (6.84)		
HDAC9 (rs2389995)				$\chi^2=3.313$	0.191
A/A	190 (64.63)	119 (67.23)	71 (60.68)		
G/A	95 (32.31)	51 (28.81)	44 (37.61)		
G/G	9 (3.06)	7 (3.95)	2 (1.71)		
MTHFR (C677T)				$\chi^2=15.286$	<0.01
CC	90 (30.61)	61 (34.46)	29 (24.79)		
CT	144 (48.98)	93 (52.54)	51 (43.59)		
TT	60 (20.41)	23 (12.99)	37 (31.62)		
Past history, n (%)					
Hypertension	218 (74.15)	126 (71.19)	92 (78.63)	$\chi^2=2.037$	0.153
Diabetes	96 (32.65)	63 (35.59)	33 (28.21)	$\chi^2=1.748$	0.186
Coronary heart disease	28 (9.52)	18 (10.17)	10 (8.55)	$\chi^2=0.215$	0.643
Stroke	62 (21.09)	34 (19.21)	28 (23.93)	$\chi^2=0.944$	0.331
Hyperlipidemia	73 (24.83)	44 (24.86)	29 (24.79)	$\chi^2=0.000$	0.989
Smoking	104 (35.37)	66 (37.29)	38 (32.48)	$\chi^2=0.713$	0.399
Drinking	64 (21.77)	39 (22.03)	25 (21.37)	$\chi^2=0.018$	0.892
Systolic pressure/mmHg, $\bar{x} \pm s$	137.14 \pm 20.25	135.72 \pm 20.20	139.28 \pm 20.13	$t=-1.478$	0.140
Diastolic pressure/mmHg, $\bar{x} \pm s$	78.90 \pm 10.23	78.84 \pm 10.33	79.00 \pm 10.07	$t=-0.134$	0.894
Glucose/(mmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	5.70 (5.10, 6.70)	5.70 (5.10, 7.10)	5.70 (5.00, 6.40)	$Z=-0.929$	0.353
Urea/(mmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	5.40 (4.50, 6.60)	5.40 (4.60, 6.50)	5.60 (4.40, 7.10)	$Z=0.444$	0.657
Serum creatinine/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	78.00 (64.00, 94.00)	75.00 (63.00, 90.00)	83.00 (66.00, 104.00)	$Z=2.098$	0.036
Uric acid/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), $\bar{x} \pm s$	338.54 \pm 105.87	336.28 \pm 108.26	341.97 \pm 102.06	$t=-0.450$	0.653
Total bilirubin/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	15.20 (11.60, 19.80)	14.40 (10.90, 19.00)	16.60 (11.80, 21.70)	$Z=2.398$	0.017
ALT/(U·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	15.00 (11.00, 20.75)	15.00 (11.00, 20.00)	15.00 (9.00, 21.00)	$Z=-0.815$	0.415
Cholesterol/(mmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	4.62 \pm 1.42	4.55 \pm 1.31	4.73 \pm 1.56	$t=-1.032$	0.303
Triglyceride/(mmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	1.21 (0.95, 1.64)	1.18 (0.93, 1.67)	1.22 (0.97, 1.56)	$Z=0.474$	0.636
HDL-C/(mmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	1.02 (0.85, 1.26)	1.01 (0.85, 1.27)	1.05 (0.85, 1.25)	$Z=0.128$	0.898
LDL-C/(mmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	2.68 (2.02, 3.29)	2.61 (1.91, 3.27)	2.83 (2.10, 3.31)	$Z=0.804$	0.421
Homocysteine/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	15.70 (11.30, 20.78)	14.70 (10.80, 19.40)	16.90 (11.70, 24.00)	$Z=2.596$	0.009

1 mmHg=0.133 kPa. NIHSS: National Institutes of Health stroke scale; RNF213: Ring finger protein 213; HDAC9: Histone deacetylase 9; MTHFR: Methylenetetrahydrofolate reductase; ALT: Alanine aminotransferase; HDL-C: High-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein-cholesterol; $M(Q_L, Q_U)$: Median (lower quartile, upper quartile).

表2 训练集206例中青年脑梗死患者的基线资料

Tab 2 Baseline data of 206 young and middle-aged patients with cerebral infarction in training set

Variable	Total N=206	Non-progression group N=126	Progression group N=80	Statistic	P value
Gender, n (%)				$\chi^2=0.399$	0.528
Male	131 (63.59)	78 (61.90)	53 (66.25)		
Female	75 (36.41)	48 (38.10)	27 (33.75)		
Age/year, $\bar{x}\pm s$	54.99 \pm 4.86	54.83 \pm 5.16	55.24 \pm 4.38	$t=-0.580$	0.562
NIHSS score, $M(Q_L, Q_U)$	4.00 (3.00, 6.00)	3.00 (2.00, 4.00)	6.00 (4.00, 8.50)	$Z=7.993$	<0.01
Gene polymorphism, n (%)					
<i>RNF213</i> (rs112735431)				Fisher exact test	0.150
G/A	2 (0.97)	0	2 (2.50)		
G/G	204 (99.03)	126 (100.00)	78 (97.50)		
<i>HDAC9</i> (rs2107595)				$\chi^2=3.271$	0.195
A/A	22 (10.68)	15 (11.90)	7 (8.75)		
G/A	97 (47.09)	64 (50.79)	33 (41.25)		
G/G	87 (42.23)	47 (37.30)	40 (50.00)		
<i>HDAC9</i> (rs2240419)				$\chi^2=0.928$	0.629
C/C	114 (55.34)	73 (57.94)	41 (51.25)		
C/T	77 (37.38)	44 (34.92)	33 (41.25)		
T/T	15 (7.28)	9 (7.14)	6 (7.50)		
<i>HDAC9</i> (rs2389995)				Fisher exact test	0.270
A/A	134 (65.05)	84 (66.67)	50 (62.50)		
G/A	65 (31.55)	36 (28.57)	29 (36.25)		
G/G	7 (3.40)	6 (4.76)	1 (1.25)		
<i>MTHFR</i> (C677T)				$\chi^2=13.500$	0.001
CC	61 (29.61)	43 (34.13)	18 (22.50)		
CT	102 (49.51)	67 (53.17)	35 (43.75)		
TT	43 (20.87)	16 (12.70)	27 (33.75)		
Past history, n (%)					
Hypertension	149 (72.33)	85 (67.46)	64 (80.00)	$\chi^2=3.844$	0.050
Diabetes	61 (29.61)	40 (31.75)	21 (26.25)	$\chi^2=0.709$	0.400
Coronary heart disease	21 (10.19)	14 (11.11)	7 (8.75)	$\chi^2=0.298$	0.585
Stroke	47 (22.82)	26 (20.63)	21 (26.25)	$\chi^2=0.876$	0.349
Hyperlipidemia	49 (23.79)	32 (25.40)	17 (21.25)	$\chi^2=0.464$	0.496
Smoking	76 (36.89)	50 (39.68)	26 (32.50)	$\chi^2=1.084$	0.298
Drinking	48 (23.30)	31 (24.60)	17 (21.25)	$\chi^2=0.308$	0.579
Systolic pressure/mmHg, $\bar{x}\pm s$	137.67 \pm 19.98	136.10 \pm 20.23	140.15 \pm 19.45	$t=-1.420$	0.156
Diastolic pressure/mmHg, $\bar{x}\pm s$	78.65 \pm 10.19	78.61 \pm 10.64	78.71 \pm 9.52	$t=-0.070$	0.945
Glucose/(mmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	5.60 (5.10, 6.50)	5.60 (5.10, 6.70)	5.70 (5.05, 6.30)	$Z=-0.023$	0.982
Urea/(mmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	5.40 (4.50, 6.70)	5.30 (4.50, 6.40)	5.50 (4.40, 7.25)	$Z=0.455$	0.649
Serum creatinine/(μ mol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	79.00 (65.00, 97.00)	77.50 (64.00, 93.00)	84.00 (66.00, 106.00)	$Z=1.743$	0.081
Uric acid/(μ mol·L ⁻¹), $\bar{x}\pm s$	342.72 \pm 105.87	341.64 \pm 109.01	344.43 \pm 101.38	$t=-0.180$	0.855
Total bilirubin/(μ mol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	15.45 (11.60, 19.60)	14.25 (11.30, 19.10)	16.70 (12.25, 21.25)	$Z=1.938$	0.053
ALT/(U·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	15.00 (11.00, 20.00)	15.00 (11.00, 20.00)	14.00 (9.00, 21.00)	$Z=-0.991$	0.322
Cholesterol/(mmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	4.47 (3.69, 5.39)	4.50 (3.70, 5.38)	4.45 (3.59, 5.61)	$Z=0.017$	0.987
Triglyceride/(mmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	1.15 (0.93, 1.58)	1.20 (0.93, 1.69)	1.13 (0.95, 1.44)	$Z=-0.824$	0.410
HDL-C/(mmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	1.06 (0.86, 1.29)	1.05 (0.86, 1.28)	1.09 (0.86, 1.33)	$Z=0.787$	0.431
LDL-C/(mmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	2.64 (1.99, 3.31)	2.59 (1.94, 3.31)	2.80 (2.03, 3.29)	$Z=0.149$	0.882
Homocysteine/(μ mol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	15.90 (11.60, 20.80)	14.65 (11.00, 19.70)	17.40 (12.60, 23.45)	$Z=2.522$	0.012

1 mmHg=0.133 kPa. NIHSS: National Institutes of Health stroke scale; RNF213: Ring finger protein 213; HDAC9: Histone deacetylase 9; MTHFR: Methylene tetrahydrofolate reductase; ALT: Alanine aminotransferase; HDL-C: High-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein-cholesterol; $M(Q_L, Q_U)$: Median (lower quartile, upper quartile).

表3 中青年脑梗死患者预后预测的多因素 logistic 回归模型

Tab 3 Multivariate logistic regression model of prognosis prediction in young and middle-aged patients with cerebral infarction

Variable	Regression coefficient	Standard error	Wald	P value	OR (95% CI)
Constant	-4.360	0.736	35.077	<0.01	
NIHSS score	0.570	0.091	39.293	<0.01	1.768 (1.479, 2.112)
<i>MTHFR</i> (C677T)					
CT vs CC	-0.155	0.431	0.129	0.719	0.856 (0.368, 1.993)
TT vs CC	1.418	0.517	7.507	0.006	4.128 (1.497, 11.383)
Hypertension (yes vs no)	1.230	0.473	6.759	0.009	3.421 (1.353, 8.645)

NIHSS: National Institutes of Health stroke scale; *MTHFR*: Methylene tetrahydrofolate reductase; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval.

2.3 预后预测模型评估 利用训练集和测试集数据考察预后预测模型对中青年脑梗死患者病情发展的预测效果, 训练集 ROC 曲线的 AUC 值为 0.856

(95% CI 0.806~0.906), 测试集 ROC 曲线的 AUC 值为 0.847 (95% CI 0.756~0.937), 表明模型的预测能力良好。见图 1。

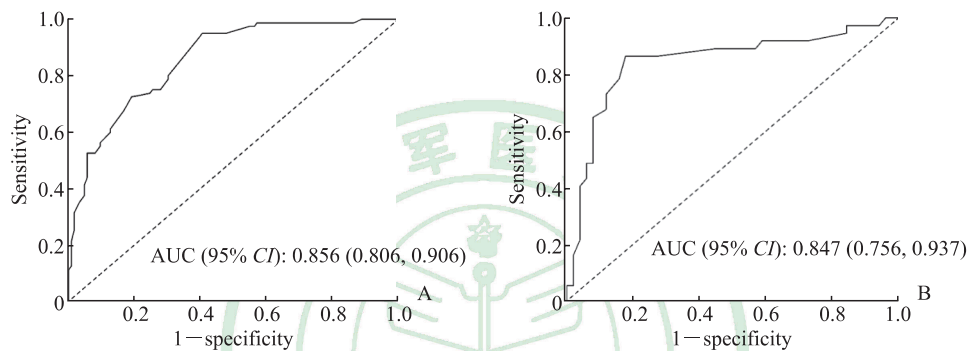


图1 ROC 曲线评价预后预测模型对中青年脑梗死患者病情发展的预测效果

Fig 1 ROC curve evaluating prognosis prediction model for progression of young and middle-aged patients with cerebral infarction

A: Training set; B: Test set. ROC: Receiver operating characteristic; AUC: Area under curve; CI: Confidence interval.

3 讨论

由于中青年人的预期寿命较长, 脑卒中的高致残和致死率对社会和家庭造成了极大负担, 因此, 中青年脑梗死引起了国内外学者的广泛关注, 成为目前研究的热点。本研究对包括基因在内的影响中青年脑梗死患者预后的多种危险因素进行了分析, 并首次建立了预测中青年脑梗死患者病情发展的预测模型, 以期早期识别预后不良的高危患者, 从而给予针对性的干预措施, 改善患者的预后。本研究根据随访 1 年的临床结局, 将 294 例中青年脑梗死患者分为病情发展组与未发展组, 病情发展组患者的 NIHSS 评分及血肌酐、总胆红素、同型半胱氨酸水平均高于病情未发展组且两组的 *MTHFR* (C677T) 基因多态性分布不同, 差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。说明 NIHSS 评分、血肌酐、总胆红素、同型半胱氨酸、*MTHFR* (C677T) 基

因多态性可能是中青年脑梗死患者病情发展的危险因素。

多项研究表明, 若早期识别青年脑卒中患者的基因突变位点并早期进行有效干预, 可以极大地降低青年脑卒中的发病率和死亡率, 改善患者预后^[9-10]。*RNF213* 基因编码一种呈环指形态结构的承载蛋白, 其功能类似于 E3 泛素连接酶。在斑马鱼中, 沉默 *RNF213* 基因表达后颅内动脉可形成不规则的管壁形态并出现很多直径不规则的芽生小血管, 提示 *RNF213* 基因可能在颅内血管生成中发挥重要作用^[11]。英国、德国等欧洲国家开展的一项全基因组关联研究 (3 548 例脑卒中患者及 5 972 名对照者) 确定了 *HDAC9* (7p21.1) 基因与大动脉相关脑卒中的关系^[12], 其后多项国际多中心全基因组关联研究均证明 *HDAC9* 基因多态性与大动脉粥样硬化性脑卒中相关^[13-14]。*HDAC9* 基因座上的 rs2107595 位点与欧洲人口的大动脉

粥样硬化相关,但是在中国南方汉族人群中的一项涉及816例脑卒中患者及816名正常对照的研究发现,*HDAC9*(rs2107595)基因多态性可能并不是缺血性脑卒中的危险因素,推测可能与种族异质性有关^[15]。一项在中国进行的涉及279例脑卒中患者和984名对照者的研究提示,*HDAC9*基因的rs11984041位点与大血管病风险无关,而rs2389995和rs2240419位点与大血管病风险明显相关^[16]。但另一项在中国进行的相对较大样本的研究(2317例冠心病患者和2404名对照者)提示*HDAC9*基因的rs2107595位点与冠状动脉硬化相关^[17]。本研究将中青年脑梗死患者分为病情发展组与未发展组,两组患者*RNF213*(rs112735431)、*HDAC9*(rs2107595、rs2240419、rs2389995)基因多态性分布差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。不同研究所得结果并不完全一致,考虑可能与研究人群、样本量和研究方法不同有关。

研究证实同型半胱氨酸与脑血管疾病的发生和发展密切相关,其代谢过程涉及多个关键酶,其中MTHFR是同型半胱氨酸再甲基化代谢途径的关键酶。Araji等^[18]对35例青年脑卒中患者的基因突变情况进行研究,结果显示MTHFR基因的独立突变或与其他基因的联合突变都是青年脑卒中的重要危险因素。克罗地亚学者开展了一项包括155例55岁以下中青年脑梗死患者和150名对照者的基因学研究,发现两组在高血压、吸烟、降低的高密度脂蛋白、较高的低密度脂蛋白、MTHFR(C677T)基因多态性和基因多态性总数等方面差异均有统计学意义(P 均 <0.05)^[19]。我国学者研究发现MTHFR(C677T)位点突变与脑梗死患者颈动脉狭窄及其程度相关^[20]。本研究中病情发展组和病情未发展组中青年脑梗死患者的同型半胱氨酸和MTHFR(C677T)基因多态性分布差异均有统计学意义,说明其可能与中青年脑梗死患者的病情发展有关。

本研究将294例患者的数据样本按7:3的比例划分为训练集和测试集,差异性分析表明,训练集病情发展组NIHSS评分、同型半胱氨酸水平高于病情未发展组,且两组MTHFR(C677T)基因多态性分布不同。将差异性分析中 $P<0.1$ 的变量纳入多因素logistic回归模型,采用逐步回归法进行分析,结果显示NIHSS评分、MTHFR(C677T)

基因TT型、患有高血压是中青年脑梗死患者病情发展的危险因素。利用ROC曲线评估该预后预测模型的效能,结果表明模型的预测能力良好。

本研究尚存在一些不足。首先,本研究为单中心研究,样本量较小,患者年龄范围较大(36~60岁)且缺少18~35岁人群,期待今后开展大规模多中心研究,进一步以45岁为界将研究人群进行年龄分层分析,使青年脑卒中的研究更具代表性。其次,中青年脑梗死的病因很多,本研究主要针对动脉粥样硬化的病因进行研究,且考虑到随访依从性和预后因素检测的敏感性,排除了神经功能缺损较严重的患者,今后的研究会增加不同病因和严重程度的样本数据并进行亚组分析,以深化研究结果的理论价值。另外,目前还没有针对中青年脑梗死患者的预后预测模型进行参考,该模型的准确性需要后续的研究加以验证。

综上所述,NIHSS评分、MTHFR(C677T)基因多态性、高血压是中青年脑梗死患者病情发展的危险因素,所建立的含有NIHSS评分、MTHFR(C677T)基因多态性、高血压3个自变量的预后预测模型有助于判断中青年脑梗死患者的预后,能为中青年脑梗死患者的预后判断和个体化干预提供临床依据。

[参考文献]

- [1] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390: 1211-1259.
- [2] FEIGIN V L, LAWES C M, BENNETT D A, BARKER-COLLO S L, PARAG V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 355-369.
- [3] European Registers of Stroke (EROS) Investigators, HEUSCHMANN P U, DI CARLO A, BEJOT Y, RASTENYTE D, RYGLEWICZ D, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century[J]. *Stroke*, 2009, 40: 1557-1563.
- [4] SVEINSSON O A, KJARTANSSON O, VALDIMARSSON E M. Cerebral ischemia/infarction-epidemiology, causes and symptoms[J]. *Laeknabladid*, 2014, 100: 271-279.
- [5] TRAYLOR M, FARRALL M, HOLLIDAY E G,

- SUDLOW C, HOPEWELL J C, CHENG Y C, et al. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 951-962.
- [6] 毕齐,张茁,张微微,贾妍娜. 2 359 例青年脑卒中患者危险因素研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24: 106-108.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48: 246-257.
- [8] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 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: 666-682.
- [9] 刘畅,钱丹,田野,刘飞. 急性脑血管病患者 *MTHFR* 基因多态性分布及血清同型半胱氨酸、脂蛋白相关磷脂酶A2 水平的临床研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41: 2962-2965, 2969.
- [10] 王燕,陈思,袁慧,曾小莉,崔颖. 北京地区汉族人群溶质载体有机阴离子转运蛋白家族 1B1 与载脂蛋白 E 基因多态性分布及其意义[J]. *中国医药*, 2020, 15: 1947-1951.
- [11] LIU W, MORITO D, TAKASHIMA S, MINEHARU Y, KOBAYASHI H, HITOMI T, et al. Identification of *RNF213* as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6: e22542. DOI: 10.1371/journal.pone.0022542.
- [12] International Stroke Genetics Consortium (ISGC); Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), BELLENGUEZ C, BEVAN S, GSCHWENDTNER A, SPENCER C C, BURGESS A I, et al. Genome-wide association study identifies a variant in *HDAC9* associated with large vessel ischemic stroke[J]. *Nat Genet*, 2012, 44: 328-333.
- [13] CHAUHAN G, DEBETTE S. Genetic risk factors for ischemic and hemorrhagic stroke[J/OL]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18: 124. DOI: 10.1007/s11886-016-0804-z.
- [14] MALIK R, TRAYLOR M, PULIT S L, BEVAN S, HOPEWELL J C, HOLLIDAY E G, et al. Low-frequency and common genetic variation in ischemic stroke: the METASTROKE collaboration[J]. *Neurology*, 2016, 86: 1217-1226.
- [15] SU L, SHEN T T, LIANG B Y, XIE J J, TAN J J, CHEN Q, et al. Association of GWAS-supported loci rs2107595 in *HDAC9* gene with ischemic stroke in southern Han Chinese[J]. *Gene*, 2015, 570: 282-287.
- [16] HAN Y, SUN W Z, WANG L, TAO S, TIAN L, HAO Y, et al. *HDAC9* gene is associated with stroke risk in a Chinese population[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2013, 238: 842-847.
- [17] WANG X B, HAN Y D, SABINA S, CUI N H, ZHANG S, LIU Z J, et al. *HDAC9* variant rs2107595 modifies susceptibility to coronary artery disease and the severity of coronary atherosclerosis in a Chinese Han population[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11: e0160449. DOI: 10.1371/journal.pone.0160449.
- [18] ARAJI A A, SAWAYA H R, SAWAYA R A. Gene mutations and stroke in the young adult[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23: 2554-2558.
- [19] SUPANC V, SONICKI Z, VUKASOVIC I, SOLTER V V, ZAVOREO I, KES V B. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle-aged individuals[J/OL]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23: e171-e176. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.025.
- [20] 刘斌,田冉,高端,郭志义. 同型半胱氨酸代谢酶 *MTHFR*、*CBS*、*MS* 基因多态性与脑梗死患者颈动脉狭窄的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21: 4103-4108.

[本文编辑] 孙岩