

0.05)。GP73 表达的 ROC 曲线下面积为 0.710 (95% 可信区间 0.590 ~ 0.831, $P < 0.05$), 提示 GP73 可作为肺腺癌和鳞癌鉴别诊断的参考指标。

GP73 定位于高尔基体膜顺面, 其 N 末端是单次跨膜结构域区, 其 C 末端是高尔基体管腔表面的螺旋结构域区, 最初提示 GP73 是不能分泌到细胞外的蛋白^[5]。但血清学检测, 发现肝细胞癌、肝胆管上皮细胞癌中 GP73 表达均上调^[6]。这说明 GP73 可以分泌到血清中, 是一类分泌型蛋白, 但其确切的分泌机制仍未知。AFP 是肝癌早期诊断的金标准, 而有研究显示 AFP 和 GP73 检测肝癌的敏感度分别为 58.2% 和 74.6%, 特异性分别为 85.4% 和 97.4%, 提示 GP73 对肝癌血清学检测的敏感度和特异性均优于 AFP, GP73 有可能成为早期肝癌诊断的筛选指标。Zhang 等^[11]对肺癌血清中 GP73 表达水平进行检测分析, 也发现肺癌患者血清 GP73 表达升高, 且肺腺癌、鳞癌、正常组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。由此可见, 多中心大样本检测 NSCLC 组织及血清中 GP73 表达水平, 分析 GP73 在 NSCLC 中的生物学功能, 对于了解 GP73 在非小细胞肺癌诊断和预后判断中的价值具有重要意义。

综上所述, GP73 在 NSCLC 组织中表达上调, 且与病理类型及临床分期显著相关。ROC 曲线分析表明 GP73 可作为肺腺癌和鳞癌鉴别诊断的辅助分子标志物。NSCLC 组织 GP73 表达的差异, 提示 GP73 在 NSCLC 发生、发展过程中起着重要作用, 有望成为 NSCLC 潜在的诊断和预后判断指标之一。

参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J].

CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90

2 Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108

3 Sun Y, Yang H, Mao Y, *et al.* Increased Golgi protein 73 expression in hepatocellular carcinoma tissue correlates with tumor aggression but not survival[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(7): 1207-1212

4 Kladney RD, Bulla GA, Guo L, *et al.* GP73, a novel Golgi-localized protein upregulated by viral infection[J]. Gene, 2000, 249(1-2): 53-65

5 Kladney RD, Cui X, Bulla GA, *et al.* Expression of GP73, a resident Golgi membrane protein, in viral and nonviral liver disease[J]. Hepatology, 2002, 35(6): 1431-1440

6 Riener MO, Stenner F, Liewen H, *et al.* Golgi phosphoprotein 2 (GOLPH2) expression in liver tumors and its value as a serum marker in hepatocellular carcinomas[J]. Hepatology, 2009, 49(5): 1602-1609

7 Chen LG, Wang HJ, Yao HB, *et al.* GP73 is down-regulated in gastric cancer and associated with tumor differentiation[J]. World J Surg Oncol, 2013, 11(6): 132-138

8 Liu G, Zhang Y, He F, *et al.* Expression of GOLPH2 is associated with the progression of and poor prognosis in gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2014, 32(5): 2077-2085

9 Fritzsche FR, Riener MO, Dietel M, *et al.* GOLPH2 expression in renal cell cancer[J]. BMC Urol, 2008, 8(11): 15-21

10 Lu Y, Yi Y, Liu P, *et al.* Common human cancer genes discovered by integrated gene-expression analysis[J]. PLoS One, 2007, 2(11): e1149

11 Zhang F, Gu Y, Li X, *et al.* Up-regulated Golgi phosphoprotein 2 (GOLPH2) expression in lung adenocarcinoma tissue[J]. Clin Biochem, 2010, 43(12): 983-991

(收稿日期: 2015-06-08)

(修回日期: 2015-07-03)

老年大脑中动脉闭塞患者远期预后相关危险因素分析

韩春玉 孙玉芳 张拥波 李继梅

摘要 目的 分析影响老年大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)患者远期预后的相关危险因素。**方法** 回顾性收集 2006 年 1 月 ~ 2013 年 12 月期间, 在笔者医院神经内科住院, 行头颈部 CT 血管成像(CT angiography, CTA)或磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)证实存在 MCAO 的所有老年(年龄 ≥ 65 岁)患者。收集患者住院期间临床资料及生化指标, 并对其进行远期随访。以死亡或脑卒中再发为临床终点事件, 采用单因素及多因素 Logistic 回归分析影响远

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81371355)

作者单位: 100050 首都医科大学附属北京友谊医院神经内科

通讯作者: 张拥波, 电子信箱: ybzhangen@sina.com

期预后的因素。**结果** 59例MCAO老年患者,失访9例(15.25%),其余50例患者平均随访时间为53.02(6~97)个月,其中死亡19例(38%),脑卒中再发5例(10%)。单因素及多因素分析显示吸烟史、白蛋白水平及高血压病史与预后相关。**结论** 老年MACO患者预后较差。吸烟史及低血清白蛋白为死亡或脑卒中再发的独立危险因素,而高血压病史为保护性因素。

关键词 大脑中动脉闭塞 预后 危险因素 老年患者

中图分类号 R743.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.012

Related Risk Factors of Long-term Prognosis in Elderly Patients with Middle Cerebral Artery Occlusion Han Chunyu, Sun Yufang,

Zhang Yongbo, et al. Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract Objective To study the risk factors related to long-term prognosis in elderly patients with middle cerebral artery occlusion (MACO). **Methods** All patients (age ≥ 65 years) confirmed the presence of MCAO by the head and neck CT angiography (CTA) or magnetic resonance angiography (MRA) were collected retrospectively in Beijing Friendship Hospital from January 2006 to December 2013. Clinical data and related laboratory findings were collected. Those patients were followed up for the long-term prognosis. Death or recurrent stroke were considered as the end events. The influential factors were analyzed using univariate and multivariate logistic regression analysis. **Results** A total of 59 cases meeting the inclusion criteria were collected, 9 cases (15.25%) of which were lost. The patients were followed up for 53.02 (6-97) months. The incidence of end events was 48%, 19 cases (38%) died, 5 cases (10%) occurred the stroke recurrence. Univariate and Logistic regression analysis showed that smoke history, hypertension and serum albumin were significantly related with the prognosis of patients. **Conclusion** The prognosis of elderly patients with MCAO was poor. Smoke history and low serum albumin is an independent risk factor for recurrent stroke or death, and hypertension is a protective factor.

Key words Middle cerebral artery occlusion; Prognosis; Risk factors; Elderly patients

缺血性脑血管病约占全部脑血管病的2/3^[1]。大脑中动脉病变在缺血性脑血管病患者中发生率较高,在许多患者中可以发展成狭窄或闭塞,大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)远多于其他动脉闭塞,在缺血性脑血管病中占据着非常重要的地位^[2]。国内外MCAO研究主要集中于危险因素、临床特点、影像学以及MCAO短期预后,关于MCAO患者远期预后及相关因素的研究较少。陈彬等^[3]发现年龄是MACO患者预后不良的独立危险因素,高龄患者较中青年患者生活质量明显降低。本研究通过对老年MACO患者进行长期随访,观察其预后不良的危险因素,旨在为指导临床治疗,提高老年患者生存率,改善预后提供理论依据。

资料与方法

1. 研究对象:本研究回顾性收集2006年1月~2014年2月在笔者医院住院,行头颈部CTA或MRA证实存在MCAO的老年患者。(1)纳入标准:①年龄 ≥ 65 岁;②以急性脑血管病起病(包括短暂性脑缺血发作及急性脑梗死),经头颈部CTA或MRA证实存在MCAO。(2)排除标准:有严重的肝、肾损伤或3个月内有重大创伤、感染、手术史者。

2. 研究方法:由1名医生调查及收集资料,保证数据一致性。若患者多次住院,以第1次影像学检查发现MCAO证据的住院病历为准。采用标准化问卷的形式,通过患者在住院期间留存的电话号码进行电

话随访,患者本人为第1随访目标,如果因各种原因不能联系到本人,则从他们的亲属获取相关信息。同时结合相关病历资料完成问卷。观察指标包括:①患者一般临床资料:姓名、性别、年龄、既往史、个人史、家族史、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)、临床生化指标、伴随其他闭塞血管情况等;②出院后服药情况(阿司匹林、波立维、他汀类药物);③终点事件:死亡或脑卒中再发。

3. 统计学方法:对符合正态分布的资料,比较采用两个独立样本的 t 检验,结果用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。不符合正态分布的资料采用非配对资料的两样本秩和检验,结果用中位数(median)和第25百分位数、第75百分位数[Md(P25, P75)]表示。多因素分析采用Logistic回归分析,分析过程中选用前进法(似然比法)。所有数据均用SPSS17.0统计软件包分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. MCAO患者一般情况:本研究共收集MACO患者59例,其中失访9例(15.25%),其余50例患者中,男性35例(70%),女性15例(30%),平均随访53.02(6~97)个月,发生临床终点事件患者24例(48%),其中死亡19例(38%),脑卒中再发5例(10%)。

2. 预后不良相关影响因素:(1)组间单因素分

析:以死亡或脑卒中再发为终点事件,将 MCAO 患者分为 2 组。研究显示发生终点事件组患者中具有吸烟史者比例高于未发生终点事件组,而具有高血压病史者比例相对较低,差异有统计学意义。发生终点事件组患者 CHOL、HDL - C 及 ALB 水平低于未发生终

点事件组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。(2) 终点事件多因素分析:将相关危险因素进行 Logistic 多因素回归分析,结果发现吸烟史及低血清白蛋白为死亡或脑卒中再发的独立危险因素,高血压史为死亡或脑卒中再发的保护因素(表 2)。

表 1 终点事件单因素分析

项目	发生终点事件组($n = 24$)	未发生终点事件组($n = 26$)	P
随访时间(月)	53.00 ± 21.00	53.04 ± 21.91	0.995
年龄(岁)	73.79 ± 4.77	74.12 ± 5.67	0.829
男性比例(%)	79.17	61.54	0.174
应用他汀(%)	54.17	57.70	0.802
抗栓药(%)	75.00	57.70	0.197
吸烟史(%)	79.17	34.62	0.002
饮酒史(%)	54.17	30.77	0.093
高血压(%)	70.83	92.31	0.044
糖尿病(%)	50.00	38.46	0.412
冠心病(%)	37.50	23.08	0.266
脑卒中家族史(%)	25.00	19.23	0.848
伴其他动脉闭塞(%)	16.67	15.38	1.000
NIHSS 评分	6.96 ± 4.96	5.69 ± 5.09	0.378
血沉(mm/h)	34.94 ± 28.34	22.67 ± 15.38	0.143
超敏 C 反应蛋白(mg/dl)	6.81 ± 4.67	5.29 ± 4.55	0.261
同型半胱氨酸(μmol/L)	20.97 ± 9.19	21.17 ± 13.00	0.934
甘油三酯(mmol/L)	1.23 ± 0.58	1.43 ± 0.53	0.213
胆固醇(mmol/L)	4.15 ± 1.21	4.96 ± 1.40	0.036
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.46 ± 0.81	2.98 ± 0.84	0.031
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.02(0.74,1.28)	0.98(0.90,1.23)	0.81
白细胞计数($\times 10^9/L$)	8.87 ± 5.96	7.15 ± 1.87	0.177
血红蛋白(g/L)	131.71 ± 17.51	134.20 ± 17.64	0.622
白蛋白(g/L)	35.91 ± 3.44	38.18 ± 4.25	0.047
葡萄糖(mmol/L)	5.64 ± 2.27	6.79 ± 2.03	0.075
尿酸(μmol/L)	248.93 ± 93.30	263.23 ± 91.51	0.591

表 2 预后不良危险因素分析

因素	B	S. E.	Wald	Sig	Exp(B)	OR(95% CI)
高血压史	-2.544	1.196	4.524	0.033	0.079	0.008 ~ 0.819
吸烟史	3.309	0.986	11.254	0.001	27.362	3.958 ~ 189.152
白蛋白	-0.249	0.122	4.163	0.041	0.780	0.614 ~ 0.990
常量	9.326	4.562	4.180	0.041	11223.872	

讨 论

田利丽等^[4]对 126 例 MCAO 后存活患者进行长期随访,平均随访时间为 35.7(3 ~ 66)个月,以脑卒中再发或死亡为终点事件,终点事件发生率为 14.3%。本研究终点事件定义与上文一致,结果发现老年 MACO 患者终点事件发生率为 48%,远高于上述研究。这一结果提示老年 MACO 患者死亡及脑卒中再发风险明显增高。年龄作为脑卒中预后不良的危

险因素已被多个研究证实,老年患者需更加关注。研究发现,吸烟增加脑卒中的发病、复发和死亡风险,其机制可能与吸烟加速了血管内皮损伤及动脉粥样硬化斑块的形成有关。Kang 等^[5]将 48 例 MCAO 患者分为无症状性及症状性两组,平均随访时间为 2.8 年,结果发现症状性 MCAO 患者吸烟比例较高。本研究结果显示,吸烟是老年 MACO 患者死亡或脑卒中再发的独立危险因素。以往研究往

往强调中青年脑卒中患者的戒烟,本研究提示在老年脑卒中患者中也应加强戒烟管理,有助于改善预后。

Abubakar 等^[6]发现血浆白蛋白水平与脑梗死 3 个月预后相关,死亡患者的平均白蛋白水平显著低于存活患者。另一项研究也显示相对高水平的血浆白蛋白能够降低急性脑卒中患者预后不良的风险^[7]。本研究显示在伴有大脑中动脉闭塞的急性脑血管病患者中,低蛋白血症是死亡或脑卒中再发的独立危险因素,再次证实了上述研究结果。白蛋白水平影响脑卒中预后的可能机制包括白蛋白降低血细胞比容,抑制红细胞聚集,降低血沉^[8]。在脑卒中早期阻止血栓形成,减少白细胞在毛细血管内的黏附,可起到神经保护作用^[9]。此外白蛋白水平低下与营养不良、慢性感染性疾病有关,这可能也是导致老年患者预后差的原因之一^[10]。

关于高血压对 MACO 患者预后的影响的相关报道较少,在田莉莉及陈彬的研究中均未发现高血压病史与 MACO 患者预后相关。本研究结果显示,高血压病史是老年 MACO 患者死亡或脑卒中再发的保护性因素。目前发现脑梗死急性期血压水平与脑梗死预后呈 U 型曲线关系。Castillo 等^[11]发现以收缩压 180mmHg 为分界点,血压过高或过低都和患者预后不良相关,且预后良好组患者中具有高血压病史患者比率更高。Dávalos 等^[12]也证实了血压与梗死预后的 U 型曲线关系,但发现收缩压 121 ~ 140mmHg 为最佳血压范围。本研究仅收集了患者高血压病史,但未观察患者发病初期血压,故血压水平与 MACO 患者预后是否存在 U 型关系不得而知。今后的研究中应纳入发病初的血压,以进一步研究血压对 MACO 患者预后的影响。

Oh 等^[13]研究发现,糖尿病是预测孤立性大脑中动脉病变患者脑卒中复发及死亡的独立危险因素, MCAO 患者与大脑中动脉狭窄患者病死率及脑卒中复发率无差别。与以上研究不同的是,本研究选择的是 MCAO 患者,未发现糖尿病病史及入院空腹血糖水平与预后的相关性。但本研究并未观察糖尿病患者出院后血糖的控制水平,为进一步明确两者关系,后期研究应纳入糖化血红蛋白等反映血糖控制情况指标。

本研究是一个单中心试验,纳入的样本比较小。

同时本研究的对象是 CTA 或 MRA 证实的 MCAO 住院患者,未纳入因没有症状而未就诊的 MCAO 患者;另外住院患者中存在因对造影剂过敏、年龄较大、病情严重等而未能行 CTA 或 MRA 检查的情况,因此在患者选择上可能存在偏倚。今后还需要大样本、多中心研究进一步证实研究结论。

参考文献

- 1 Wong KS, Huang YN, Yang HB, *et al.* A - door - to - door survey of intracranial atherosclerosis in Liangbei county, China [J]. *Neurology*, 2007, 68(23):2031 - 2034
- 2 Klein IF, Labreuche J, Lavalley PC, *et al.* Is moderate atherosclerotic stenosis in the middle cerebral artery a cause of or a coincidental finding in ischemic stroke? [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(2):140 - 145
- 3 陈彬,孙玉芳,张芹,等. 大脑中动脉闭塞后存活患者预后不良的相关因素分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(12):979 - 982
- 4 田利丽,岳炫烨,张海峰,等. 症状性大脑中动脉 M1 段闭塞后存活患者的预后及其危险因素 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(6):567 - 572
- 5 Kang BS, Kwon HM, Ryu WS, *et al.* Prognosis of symptomatic and asymptomatic middle cerebral artery occlusion [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26(5):489 - 493
- 6 Abubakar S, Sabir A, Ndakotsu M, *et al.* Low admission serum albumin as prognostic determinant of 30 - day case fatality and adverse functional outcome following acute ischemic stroke [J]. *Pan Afr Med J*, 2013, 14:53
- 7 Dziedzic T, Slowik A, Szczudlik A, *et al.* Serum albumin level as a predictor of ischemic stroke outcome [J]. *Stroke*, 2004, 35(6):156 - 158
- 8 Alvarez - Perez FJ, Castelo - Branco M, Alvarez - Sabin J. Albumin level and stroke: Potential association between lower albumin level and cardioembolic aetiology [J]. *Int J Neurosci*, 2011, 121(1):25 - 32
- 9 Idicula TT, Waje - Andreassen U, Brogger J, *et al.* Serum albumin in ischemic stroke patients: the higher the better The Bergen Stroke Study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(1):13 - 17
- 10 Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW, *et al.* Albumin: biochemical properties and therapeutic potential [J]. *Hepatology*, 2005, 41(6):1211 - 1219
- 11 Castillo J, Leira R, García MM, *et al.* Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome [J]. *Stroke*, 2004, 35(2):520 - 526
- 12 Dávalos A, Vemmos KN, Tsigoulis G, *et al.* U - shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke [J]. *J Intern Med*, 2004, 255(2):257 - 265
- 13 Oh MS, Yu KH, Chu MK, *et al.* Long - term prognosis of symptomatic isolated middle cerebral artery disease in Korean stroke patients [J]. *BMC Neurology*, 2011, 11:138

(收稿日期:2015 - 08 - 07)

(修回日期:2015 - 09 - 22)