

血浆硫酸吲哚酚水平对不稳定型心绞痛有诊断价值且与冠状动脉斑块负荷存在相关性

田雅楠¹ 宋海玖¹ 王思博¹ 张文婧² 张志宏¹

¹承德市中医院心血管科,河北承德 067000

²平泉市医院心内科,河北平泉 067500

摘要 目的:探讨血浆硫酸吲哚酚(IS)水平对不稳定型心绞痛(UA)的诊断价值及其与冠状动脉斑块负荷的相关性。方法:收集接受冠状动脉造影的患者 372 例,其中 UA 患者 177 例(UA 组)、冠状动脉粥样硬化(CAS)患者 120 例(CAS 组)及冠状动脉造影未见异常者 75 例(对照组)。应用靶向快速分辨液相色谱质谱法检测血浆中 IS 水平。应用心脏外科与介入治疗狭窄冠状动脉研究(SYNTAX)评分量化冠状动脉斑块负荷。结果:UA 组患者血浆 IS 水平高于 CAS 组及对照组(P 均 <0.05)。多因素 Logistic 回归分析显示 IS 是罹患 UA 的独立危险因素($OR=2.90$, $95\% CI:1.89\sim4.44$, $P<0.001$)。趋势性检验中,依据 IS 三分位数,将 IS 分为 T1、T2、T3 组,在校正混杂因素后,UA 患病风险随血浆 IS 水平升高而逐渐增加 [$OR(95\% CI):T2$ vs. $T1:1.99(1.13\sim3.50)$, $P=0.018$; $T3$ vs. $T1:5.18(2.88\sim9.29)$, $P<0.001$; 趋势性检验 $P<0.001$]。IS 预测 UA 的受试者工作特征(ROC)曲线下面积为 0.69 ($95\% CI:0.63\sim0.74$, $P<0.001$)。IS 水平与 UA 患者 SYNTAX 评分呈正相关($r=0.52$, $P<0.001$)。多因素 Logistic 回归显示 IS ($OR=4.34$, $95\% CI:2.27\sim8.31$, $P<0.001$) 是 UA 患者中/高 SYNTAX 评分的危险因素。结论:IS 是诊断 UA 的独立预测因子,且与 UA 患者冠状动脉斑块负荷严重程度呈正相关。

关键词 不稳定型心绞痛;硫酸吲哚酚;诊断;心脏外科与介入治疗狭窄冠状动脉研究;冠状动脉斑块负荷

中图分类号 R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240607

Plasma indoxyl sulfate levels have diagnostic value for unstable angina and are correlated with coronary atherosclerotic burden TIAN Ya-nan¹, SONG Hai-jiu¹, WANG Si-bo¹, ZHANG Wen-jing², ZHANG Zhi-hong¹. ¹Department of Cardiology, The Traditional Chinese Hospital of Chengde, Hebei Chengde, 067000, China; ²Department of Cardiology, Pingquan Hospital, Hebei Pingquan, 067500, China

Corresponding author: SONG Hai-jiu, E-mail: 327319394@qq.com

Abstract Objective: To evaluate the diagnostic value of indoxyl sulfate (IS) in unstable angina pectoris (UA) and its correlation with coronary atherosclerotic plaque burden. Methods: A total of 372 patients who underwent coronary angiography were selected consecutively. The selected patients were divided into three groups: UA group (177 cases), coronary atherosclerosis (CAS) group (120 cases) and control group (75 cases). The levels of plasma IS were determined by targeted liquid chromatography/mass spectrometry. Coronary atherosclerotic burden was quantified using the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) score. Results: The plasma IS levels in the UA group were higher than those in CAS group and control group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that IS ($OR=2.90$, $95\% CI:1.89\sim4.44$, $P=0.001$) was a risk factor for UA. After adjusting for confounding factors in the linear trend test, the risk of UA increased gradually with rising plasma IS levels [$OR(95\% CI):T2$ vs. $T1:1.99(1.13\sim3.50)$, $P=0.018$; $T3$ vs. $T1:5.18(2.88\sim9.29)$, $P<0.001$; P for trend <0.001]. The area under the ROC curve predicted by IS for UA was 0.69 ($95\% CI:0.63\sim0.74$, $P<0.001$). The level of IS was positively correlated with the SYNTAX score of UA patients ($r=0.52$, $P<0.001$). Multivariate logistic regression showed IS ($OR=4.34$, $95\% CI:2.27\sim8.31$, $P<0.001$) was a risk factor for the medium/high SYNTAX score of the patients with UA. Conclusions: IS is an independent predictor for diagnosing UA and is positively correlated with the severity of coronary atherosclerotic burden in UA patients.

Key words Unstable angina pectoris; Indoxyl sulfate; Diagnosis; SYNTAX score; Coronary atherosclerotic burden

心血管疾病是中国居民死亡的首要原因^[1]。不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris,UA)是常见的心血管疾病类型之一,其病理生理基础是冠状动脉不稳定粥样硬化斑块破裂或糜烂,引起血管狭窄或痉挛,从而导致心肌缺血缺氧。早期识别 UA、制定个体化的治疗方案,对改善患者预后具有重要的临床意义。近年来,肠道菌群代谢产物与心血管疾病的关系一直是研究热点。硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate,IS)是色氨酸在肠道菌群的作用下形成的代谢产物。研究表明,IS 可以导致内皮细胞功能损伤^[2~6]、诱导平滑肌细胞增殖和迁移^[7,8]、影响脂质代谢^[9,10]及促进血栓形成^[11~13],参与动脉粥样硬化的形成和影响斑块的稳定性。有研究报道发现,稳定型心绞痛患者血清 IS 水平明显升高,且 IS 水平与 Gensini 评分存在相关性^[14]。但关于血浆 IS 水平与 UA 患病及冠状动脉斑块负荷关系的研究较少。本研究探讨血浆 IS 水平对 UA 的诊断价值,以及 IS 与 UA 患者冠状动脉斑块负荷的相关性。

资料与方法

1. 研究对象:本研究为前瞻性观察性研究,连续选择 2023 年 6 月-2024 年 5 月在承德市中医院、平泉市医院接受冠状动脉造影的患者 372 例,其中 UA 患者(冠状动脉造影示至少一根主干或分支血管狭窄≥50%)177 例为 UA 组、冠状动脉粥样硬化(coronary atherosclerosis,CAS)患者(冠状动脉造影示主干或分支血管存在狭窄且程度均<50%)120 例为 CAS 组,冠状动脉造影未见异常者 75 例为对照组。根据第九版《内科学》制定 UA 的诊断标准^[15]:心电图 ST 段压低和/或明显的 T 波倒置、有心肌缺血相关症状、无心机坏死标志物升高。排除标准:①冠状动脉痉挛、冠状动脉微循环病变、心肌梗死病史、心力衰竭、心脏瓣膜病、心肌病;②肾功能异常;③恶性肿瘤。本研究经承德市中医院伦理委员会(批号:ZNYK24002)和平泉市医院伦理委员会(批号:LL036)批准,所有研究对象或家属均知情并签署同意书。

2. 方法:

(1)临床资料收集:记录入选患者基线特征(包括性别、年龄、体质量指数及冠心病危险因素)、入院次日空腹采集的生化指标(包括空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、尿素氮、肌酐、白细胞及中性粒细胞百分比)和住院前药物应用情况。

(2)冠状动脉造影:采用 Judkins 法。冠状动脉

造影结果由 2 名经验丰富的介入医生分别进行评估。选择心脏外科与介入治疗狭窄冠状动脉究(Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery,SYNTAX)评分^[16]来量化冠状动脉斑块负荷。根据 STNTAX 评分是否高于 22 分,分为低 SYNTAX 评分组(≤22)和中/高 SYNTAX 评分组(>22)。

(3)血浆 IS 水平的测定:入院次日清晨采集空腹外周静脉血 4 mL,以 3 000 转/min 离心 5 min 取上清液分装至 EP 管中,存于-80℃超低温冰箱中备用。靶向快速分辨液相色谱质谱法检测血浆 IS 水平。液相条件:采用 ZORBAX SB-C18 柱(Rapid Resolution HT, 4.6×50 mm,1.8 μm)进行色谱分离。流动相为:含 0.1% 甲酸的 5 mmol/L 乙酸铵溶液(流动相 A)和含乙腈溶液(流动相 B)。流速 0.3 mL/min,进样量 10 μL。具体流动梯度条件,见表 1。

表 1 流动梯度条件

时间	流动相
0~3 min	90% A
3~6 min	90% A 至 10% A
6~8 min	10% A
8~9 min	10% A 至 90% A
9~13 min	90% A

质谱条件:采用 Agilent 6530 Q-TOF 质谱仪进行质谱检测,质谱检测条件如下:离子化模式:ESI-,脱溶剂气体温度:350℃,脱溶剂气体流量:10 L/h,毛细管电压:3.5 kV,采集范围:50~1 000 m/z,采集频率:间隔 0.5 s 采集 1 次,MS2 采集电压:10、20、40V。

3. 统计学分析:采用 SPSS 26.0 统计学软件,计量资料进行正态检验,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,行方差齐性检验,方差齐进一步两两比较采用 LSD-t 检验,方差不齐采用 Bonferroni 检验,通过多重检验校正;偏态分布的计量资料以四分位数 $M(P25, P75)$ 表示,采用 Kruskal-Wallis H(K)检验;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 或 Fisher 检验。采用多因素 Logistic 风险回归分析 IS 与 UA 患病及冠状动脉斑块负荷的关系。Logistic 多因素回归模型纳入的自变量为临床常见的冠心病危险因素(性别、年龄、体质量指数、高血压、糖尿病、吸烟、高脂血症、冠心病家族史、空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、肾小球滤过率)。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析 IS 对 UA 患者的诊断价值。采用双变量 Spearman

相关性分析 IS 水平与 SYNTAX 评分的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:UA 组吸烟、糖尿病的患者比例及血浆 IS 水平高于对照组和 CAS 组,且 CAS 组高于对照组(P 均 <0.05 或 P 均 <0.001)。3 组间人口学特征、高血压、高脂血症、冠心病家族史、实验室检查及住院前用药情况比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表 2。

2. IS 水平与罹患 UA 的关系:多因素 Logistic 回归分析中,在校正性别、年龄、体质量指数、吸烟史、血脂异常、高血压病、糖尿病、冠心病家族史等混杂因素后,IS 水平与罹患 UA 独立相关($OR = 2.90$, $95\% CI: 1.89 \sim 4.44$, $P < 0.001$),IS 每升高 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$,罹患 UA 的风险升高 2.9 倍,见表 3。趋势性检验中,依据 IS 三分位数,将 IS 分为 T1[0.59

(0.41,0.66)] $\mu\text{g/mL}$ 、T2[0.82(0.77,0.89)] $\mu\text{g/mL}$ 、T3[1.45(1.21,2.12)] $\mu\text{g/mL}$ 组,在校正混杂因素后,UA 患病风险随血浆 IS 水平的升高而逐渐增加 [$OR(95\% CI):T2\text{ vs. }T1:1.99(1.13 \sim 3.50)$, $P = 0.018$; $T3\text{ vs. }T1:5.18(2.88 \sim 9.29)$, $P < 0.001$;趋势性检验 $P < 0.001$],见表 4。

3. IS 诊断 UA 的 ROC 曲线分析:血浆 IS 水平单独预测罹患 UA 的 ROC 曲线下面积为 0.69($95\% CI: 0.63 \sim 0.74$, $P < 0.001$),IS 诊断 UA 的最佳截断值为 $0.805\text{ }\mu\text{g/mL}$,灵敏度为 62.1%,特异性为 66.1%。IS 与糖尿病、吸烟联合预测罹患 UA 的 ROC 曲线下面积为 0.75($95\% CI: 0.70 \sim 0.80$, $P < 0.001$),见图 1。

4. IS 水平与 UA 患者冠状动脉斑块负荷的关系:IS 水平与 UA 患者 SYNTAX 评分呈正相关($r = 0.52$, $P < 0.001$),见图 2。多因素 Logistic 回归显示,IS 水平与 UA 患者中/高 SYNTAX 评分独立相关($OR = 4.34$, $95\% CI: 2.27 \sim 8.31$, $P < 0.001$),见表 5。

表 2 3 组患者一般临床资料比较

项目	对照组 (<i>n</i> = 75)	CAS 组 (<i>n</i> = 120)	UA 组 (<i>n</i> = 177)	<i>F</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	47(62.7)	88(73.3)	133(75.1)	4.217	0.121
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.32 $\pm$ 11.36	58.35 $\pm$ 10.17	57.29 $\pm$ 11.73	0.385	0.681
体质量指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.71 $\pm$ 2.95	25.02 $\pm$ 4.40	25.14 $\pm$ 3.35	0.371	0.690
高血压[例(%)]	32(42.7)	61(50.8)	83(46.9)	1.259	0.533
糖尿病[例(%)]	8(10.7)	33(27.5)*	60(33.9)**	14.385	0.001 ^Δ
高脂血症[例(%)]	11(14.7)	23(19.2)	31(17.5)	0.649	0.723
吸烟[例(%)]	12(16.0)	39(32.5)*	95(53.7)**	12.946	<0.001 ^Δ
冠心病家族史[例(%)]	3(4.0)	6(5.0)	12(6.8)	0.903	0.637
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.55 $\pm$ 1.65	7.01 $\pm$ 2.20	6.98 $\pm$ 2.25	1.291	0.276
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.55 $\pm$ 1.11	4.75 $\pm$ 1.09	4.72 $\pm$ 1.13	0.800	0.450
甘油三酯[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	1.40(0.85, 2.07)	1.29(0.81, 2.08)	1.34(0.87, 2.33)	1.860	0.395
高密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.20 $\pm$ 0.30	1.21 $\pm$ 0.44	1.18 $\pm$ 0.36	0.239	0.787
低密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.91 $\pm$ 1.03	2.90 $\pm$ 0.90	3.00 $\pm$ 1.05	0.366	0.694
肾小球滤过率 [mL/(min · 1.73m ²), <i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	106.56(92.66, 124.67)	111.16(93.37, 128.44)	116.30(96.09, 137.64)	5.189	0.075
尿素氮(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.65 $\pm$ 3.25	5.96 $\pm$ 2.42	6.15 $\pm$ 2.86	0.697	0.499
白细胞(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	7.98 $\pm$ 3.04	8.51 $\pm$ 3.29	8.84 $\pm$ 3.90	1.552	0.213
中性粒细胞比例(% , $\bar{x} \pm s$)	69.35 $\pm$ 17.93	70.00 $\pm$ 19.61	70.15 $\pm$ 19.61	0.046	0.955
射血分数(% , $\bar{x} \pm s$)	55.27 $\pm$ 8.58	54.91 $\pm$ 8.16	55.03 $\pm$ 7.94	0.045	0.956
阿司匹林[例(%)]	7(9.3)	16(13.3)	18(10.2)	1.003	0.606
P2Y12 受体抑制剂[例(%)]	1(1.3)	7(5.8)	5(2.8)	3.220	0.200
他汀类药物[例(%)]	5(6.7)	15(12.5)	11(6.2)	3.520	0.172
β 受体阻滞剂[例(%)]	18(24.0)	44(36.7)	59(33.3)	3.474	0.176
ACEI/ARB/ARNI[例(%)]	25(33.3)	44(36.7)	63(35.6)	0.226	0.893
IS[$\mu\text{g/mL}$, <i>M</i> (<i>P</i> 25, <i>P</i> 75)]	0.61(0.38, 1.22)	0.77(0.67, 1.30)*	0.95(0.75, 1.48)**	39.946	<0.001 ^Δ

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 CAS 组比较,** $P < 0.05$;3 组间比较,^Δ $P < 0.05$;ARNI/ACEI/ARB:血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂/血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体抑制剂

表 3 IS 作为连续变量预测罹患 UA 的多因素 Logistic 风险回归 (n = 372)

自变量	回归系数	标准误	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
IS	1.06	0.22	23.67	2.90	1.89 ~ 4.44	<0.001
糖尿病	0.67	0.27	6.22	1.95	1.15 ~ 3.30	0.013
吸烟史	1.44	0.28	27.21	4.23	2.46 ~ 7.27	<0.001

表 4 IS 作为分类变量预测罹患 UA 的多因素 Logistic 风险回归 (n = 372)

自变量	回归系数	标准误	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值	趋势性检验 P 值
T1	—	—	—	1	—	—	—
T2	0.69	0.29	5.63	1.99	1.13 ~ 3.50	0.018	—
T3	1.64	0.30	30.31	5.18	2.88 ~ 9.29	<0.001	<0.001
糖尿病	0.54	0.27	4.03	1.72	1.01 ~ 2.93	0.045	—
吸烟史	1.45	0.28	27.62	4.27	2.49 ~ 7.35	<0.001	—

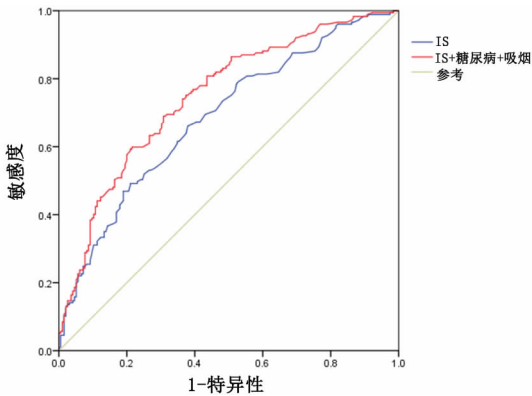


图 1 IS 预测 UA 的 ROC 曲线图

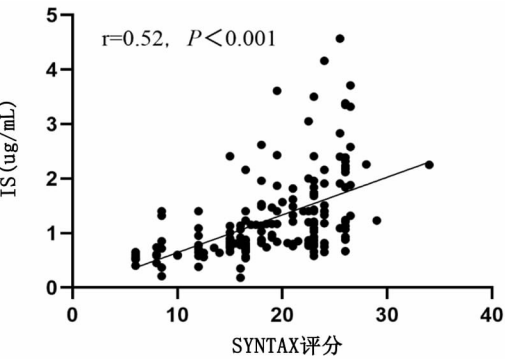


图 2 IS 水平与 UA 患者 SYNTAX 评分的相关性

讨论

UA 患者随时可能进展为急性心肌梗死,甚至发生恶性心律失常、心源性猝死等不良事件,早期识别 UA 患者有重要的临床意义。临床上,部分 UA 患者无典型缺血性胸痛症状,甚至心电图无 ST-T 动态改变,但冠状动脉造影为有创性检查,不利于普遍筛查。而生物标志物简单易得,更适用于临床筛查,有助于识别高危人群、制定强化治疗方案、改善预

后。本课题组前期研究表明,血浆 IS 水平与急性心肌梗死患者不良预后相关^[17]。本研究中,UA 患者血浆 IS 水平高于 CAS 患者和冠状动脉造影正常的患者,血浆 IS 水平升高与罹患 UA 独立相关,IS 每升高 1 $\mu\text{g/mL}$,罹患 UA 的风险增加 2.9 倍。糖尿病和吸烟为冠心病的传统危险因素^[18],本研究发现,IS 联合糖尿病、吸烟对诊断 UA 有较高的预测价值。此外,IS 水平升高提示 UA 患者可能有较重的冠状动脉斑块负荷。

IS 是一种尿毒症毒素,是色氨酸在肠道菌群作用下形成吲哚,在肝脏中通过 O-硫酸盐化以及吲哚羟基化形成^[19]。多项临床研究表明,血浆 IS 水平升高与慢性肾脏疾病患者发生不良心血管事件有关^[20~23]。Hsu 等^[14]研究表明,肾功能正常的冠心病患者血浆 IS 水平升高,且 IS 水平与 Gensini 积分相关。Sato 等^[24]研究表明 IS 与肾功能正常的冠心病患者颈动脉粥样硬化有关。同样,Omori 等^[25]研究表明 IS 与肾功能正常的糖尿病患者动脉粥样硬化有关。此外,IS 与冠心病患者主动脉钙化有关^[26]。本研究表明血浆 IS 水平与肾功能正常的患者罹患 UA 及冠状动脉粥样硬化程度有关,与上述研究结果一致。由此表明,不仅肾功能不全患者血浆 IS 水平升高促进动脉粥样硬化进展和增加心血管事件风险,肾功能正常患者同样也存在这种关系。此外,血浆 IS 水平升高不仅与肾功能异常有关,也与肠道菌群和肠道微环境的变化有关。研究表明,冠心病患者肠道菌群与正常人不同^[27]。这也可能是 UA 患者血浆 IS 升高的原因。

多项基础研究表明,IS 在动脉粥样硬化斑块的形成和影响斑块稳定性方面发挥重要作用:第一,IS 导致内皮功能障碍。IS 抑制内皮细胞一氧化氮合成,上调活性氧,促进氧化应激反应^[3]。IS 激活内

表 5 IS 预测中/高 SYNTAX 评分的多因素 Logistic 风险回归 (n = 177)

自变量	回归系数	标准误	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
IS	1.47	0.33	19.72	4.34	2.27 ~ 8.31	<0.001
糖尿病	1.05	0.38	7.49	2.86	1.35 ~ 6.08	0.006

皮细胞核因子 κ B 信号通路,上调细胞间黏附因子和趋化蛋白 1 的表达^[4,5]。IS 可能通过与芳香烃受体结合并启动下游信号传导通路抑制内皮细胞增殖和血管再生^[6]。第二,IS 诱导新生内膜的形成和斑块的破裂。Chen 等^[7]研究发现,IS 通过上调环磷腺苷反应元件结合蛋白/激活转录因子 3 途径依赖的细胞周期蛋白 D 转录来促进新生内膜形成和平滑肌细胞增殖。IS 通过激活平滑肌细胞氧化应激来促进平滑肌细胞迁移^[8]。第三,IS 促进泡沫细胞的形成。研究表明,IS 抑制胆固醇逆向转运^[10]和增加促炎巨噬细胞的激活从而促进泡沫细胞的形成^[9]。第四,IS 是引发血栓形成的重要因素。IS 通过活性氧介导的 p38MAPK 信号通路激活血小板,促进血小板的聚集^[13]。IS 通过上调组织因子的表达,抑制组织因子的泛素化和降解,激活人主动脉平滑肌细胞中的芳香烃受体通路,促进血栓形成^[11, 12]。第五,IS 促进血管钙化。IS 通过增加内皮细胞白介素-8 的分泌从而增加钙沉积,同时降低抑制钙化的骨桥蛋白的产生^[28]。

本研究样本量较少,未来仍需要大样本、多中心研究来证实研究结果。其次,本研究检测的血浆 IS 水平不能除外饮食和药物的影响。

参 考 文 献

1 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2022》概述[J]. 中国心血管病研究,2023,21(7):577-600.

2 Adelibieke Y, Shimizu H, Saito S, et al. Indoxyl sulfate counteracts endothelial effects of erythropoietin through suppression of Akt phosphorylation [J]. Circ J,2013,77(5):1326-1336.

3 Nakagawa K, Itoya M, Takemoto N, et al. Indoxyl sulfate induces ROS production via the aryl hydrocarbon receptor-NADPH oxidase pathway and inactivates NO in vascular tissues [J]. Life Sci,2021,265:118807.

4 Shen WC, Liang CJ, Huang TM, et al. Indoxyl sulfate enhances IL-1 β -induced E-selectin expression in endothelial cells in acute kidney injury by the ROS/MAPKs/NF κ B/AP-1 pathway [J]. Arch Toxicol, 2016,90(11):2779-2792.

5 Tumur Z, Shimizu H, Enomoto A, et al. Indoxyl sulfate upregulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF-kappaB activation [J]. Am J Nephrol,2010,31(5):435-441.

6 Salyers ZR, Coleman M, Balestrieri NP, et al. Indoxyl sulfate impairs angiogenesis via chronic aryl hydrocarbon receptor activation [J]. Am J Physiol Cell Physiol,2021,320(2):C240-C249.

7 Chen WJ, Lai YJ, Lee JL, et al. CREB/ATF3 signaling mediates indoxyl sulfate-induced vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation in uremia [J]. Atherosclerosis,2020,315:43-54.

8 Shimizu H, Hirose Y, Goto S, et al. Indoxyl sulfate enhances angiotensin II signaling through upregulation of epidermal growth factor receptor expression in vascular smooth muscle cells [J]. Life Sci,2012,91(5-6):172-177.

9 Nakano T, Katsuki S, Chen M, et al. Uremic Toxin Indoxyl Sulfate Promotes Proinflammatory Macrophage Activation Via the Interplay of OATP2B1 and Dll4-Notch Signaling [J]. Circulation,2019,139(1):78-96.

10 Yamamoto S. Molecular mechanisms underlying uremic toxin-related systemic disorders in chronic kidney disease: focused on β 2-microglobulin-related amyloidosis and indoxyl sulfate-induced atherosclerosis-Oshima Award Address 2016 [J]. Clin Exp Nephrol,2019,23(2):151-157.

11 Chitalia VC, Shivanna S, Martorell J, et al. Uremic serum and solutes increase post-vascular interventional thrombotic risk through altered stability of smooth muscle cell tissue factor [J]. Circulation,2013,127(3):365-376.

12 Shivanna S, Kolandaivelu K, Shashar M, et al. The Aryl Hydrocarbon Receptor is a Critical Regulator of Tissue Factor Stability and an Antithrombotic Target in Uremia [J]. J Am Soc Nephrol,2016,27(1):189-201.

13 Yang K, Du C, Wang X, et al. Indoxyl sulfate induces platelet hyperactivity and contributes to chronic kidney disease-associated thrombosis in mice [J]. Blood,2017,129(19):2667-2679.

14 Hsu CC, Lu YC, Chiu CA, et al. Levels of indoxyl sulfate are associated with severity of coronary atherosclerosis [J]. Clin Invest Med, 2013,36(1):E42-E49.

15 葛均波,徐永健,王辰. 内科学(第九版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2023:230.

16 Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease [J]. EuroIntervention,2005,1(2):219-227.

17 Zhao S, Tian Y, Wang S, et al. Prognostic value of gut microbiota-derived metabolites in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Am J Clin Nutr,2023,117(3):499-508.

18 苏莹,余学锋,何文涛. 2 型糖尿病心外膜脂肪:冠心病新的防治靶点[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(2):119-122.

19 Iano G, Burtey S, Sallee M. Indoxyl Sulfate, a Uremic Endotheliotoxin [J]. Toxins (Basel),2020,12(4):229.

20 Fan PC, Chang JC, Lin CN, et al. Serum indoxyl sulfate predicts adverse cardiovascular events in patients with chronic kidney disease [J]. J Formos Med Assoc,2019,118(7):1099-1106.

表 3 多因素 Logistic 回归分析发生 END 的影响因素

变量	β 值	SE 值	Wald 值	df 值	P 值	OR 值	95% CI
发病至溶栓时间	0.257	0.277	0.861	1	0.354	1.293	0.751 ~ 2.225
心房颤动史	0.758	0.279	7.399	1	0.006	2.136	1.236 ~ 3.690
高血压史	0.683	0.310	4.862	1	0.027	1.981	1.078 ~ 3.637
NIHSS 评分	0.772	0.279	7.664	1	0.005	2.165	1.253 ~ 3.740
S100A8/A9	0.837	0.265	9.981	1	0.001	2.310	1.374 ~ 3.883

也不同,有研究表明 AIS 患者在 rt-PA 静脉溶栓后 END 的发生率约为 5% ~ 38%^[15]。本研究 180 例 AIS 患者中 rt-PA 静脉溶栓后发生 END 37 例 (20.6%),与国内外研究结果基本相符;ROC 曲线分析显示 S100A8/A9 是发生 END 的独立危险因素,可作为预测 AIS 患者rt-PA静脉溶栓后发生 END 的血清标志物。

参 考 文 献

1 Dong LL,Jiang LJ,Liu Y,et al. The risk factors of early neurological deterioration occurred after thrombolytic treatment in patients with acute stroke[J]. Chin J Crit Care Med,2018,38(3): 224-228.

2 靳丽丽,任伟曼,夏松云. ABCD2 评分联合血清泛连接蛋白、微小 RNA-20b 对头晕患者发生缺血性卒中有预测价值[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(1):47-96.

3 中国老年医学学会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会卒中专家组,中国卒中学会急救医学分会. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识(2018 版)[J]. 中华急诊医学杂志,2018,27(7): 721-728.

4 He L,Wang J,Zhang L,et al. Decreased fractal dimension of heart rate variability is associated with early neurological deterioration and recurrent ischemic stroke after acute ischemic stroke [J]. J Neurol Sci,2019,396: 42-47.

5 齐婷婷,丰宏林. 阿替普酶静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生,2019,19(2): 209-212.

6 Liu P,Liu S,Feng N,et al. Association between neurological deterioration and outcomes in patients with stroke [J]. Ann Transl Med, 2020,8(1): 4.

7 De Korte AM,Aquarius R,Vogl T,et al. Eleva tion of inflammatory S100A8/S100A9 complexes in intra cranial aneurysms[J]. J Neurointerv Surg,2020,12(11): 1117-1121.

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(9): 666-682.

9 王洪娟,李召晨,刘延丽. 房颤脑卒中风险评分可评估急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓治疗的预后[J]. 内科急危重症杂志,2022, 28(3):196-199.

10 马莉,吴凡,方传勤. 全身免疫炎症指数与急性脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建,2024,19(8):493-496.

11 Li Y,Chen B,Yang X,et al. S100A8/A9 signaling causes mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte death in response to ischemic/ reperfusion injury[J]. Circulation,2019,14(9):751-764.

12 Guo D,Zhu Z,Xu T,et al. Plasma S100A8/A9 concentrations and clinical outcomes of ischemic stroke in 2 independent multicenter cohorts[J]. Clin Chem,2020,66(5): 706-717.

13 Guo D,Zhu Z,Zhong C,et al. Prognostic metrics associated with inflammation and atherosclerosis signaling evaluate the burden of adverse clinical outcomes in ischemic stroke patients[J]. Clin Chem, 2020,66(11): 1434-1443.

14 尹毓瑶,刘艳莉,张新鑫,等. S100A8/A9 在预测冠状动脉病变及其严重程度中的临床价值[J]. 中国循证心血管医学杂志,2021, 13(3): 293-397.

15 房砚文,王维. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2024,31(2):120-124.

(2022-02-08 收稿 2024-08-15 修回)

(上接第 523 页)

21 Imazu M,Fukuda H,Kanzaki H,et al. Plasma indoxyl sulfate levels predict cardiovascular events in patients with mild chronic heart failure [J]. Sci Rep,2020,10(1):16528.

22 Tsai MH,Chang CH,Liou HH,et al. Inverted U-Curve Association between Serum Indoxyl Sulfate Levels and Cardiovascular Events in Patients on Chronic Hemodialysis [J]. J Clin Med,2021,10(4):744.

23 Yamamoto S,Fuller DS,Komaba H,et al. Serum total indoxyl sulfate and clinical outcomes in hemodialysis patients: results from the Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study [J]. Clin Kidney J, 2021,14(4):1236-1243.

24 Sato B,Yoshikawa D,Ishii H,et al. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, and carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease [J]. Int J Cardiol,2013,163(2):214-216.

25 Omori K,Katakami N,Arakawa S,et al. Identification of Plasma Inositol and Indoxyl Sulfate as Novel Biomarker Candidates for Atherosclerosis in

Patients with Type 2 Diabetes. -Findings from Metabolome Analysis Using GC/MS [J]. J Atheroscler Thromb,2020,27(10):1053-1067.

26 Lin TJ,Hsu BG,Wang JH,et al. Serum indoxyl sulfate as a potential biomarker of aortic arterial stiffness in coronary artery disease [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis,2020,30(12):2320-2327.

27 Yoshida N,Emoto T,Yamashita T,et al. Bacteroides vulgatus and Bacteroides dorei Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis [J]. Circulation,2018,138(22): 2486-2498.

28 Bouabdallah J,Zibara K,Issa H,et al. Endothelial cells exposed to phosphate and indoxyl sulphate promote vascular calcification through interleukin-8 secretion [J]. Nephrol Dial Transplant,2019,34(7): 1125-1134.

(2024-07-09 收稿 2024-08-31 修回)