

- [12] LALEVEE M, ANDERSON D D, WILKEN J M. Current challenges in chronic ankle instability: Review and perspective[J]. Foot Ankle Clin, 2023, 28(1): 129-143.
- [13] 李哲,孙天祥,钟易林,等.旋转型踝关节骨折术后功能性踝关节不稳的影响因素分析[J].局解手术学杂志,2021,30(7):634-637.
- [14] 孙雯,王培歌,吴柱峰,等.社区老年人身体成分与骨折跌倒风险的相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(3):378-384.
- [15] 张少波,刘芳,彭岳文,等.中老年人维生素 D、骨密度水平与髌骨脆性骨折的相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(6): 812-817,824.
- [16] PARK J, LEE H B, KIM G L, et al. Staged treatment for unstable open fracture-dislocation of the ankle: A case report[J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2022, 112(2):20-255.
- [17] BRADY A W, BRYNIARSKIA, BROWN J R, et al. The biomechanical role of the deltoid ligament on ankle stability: Injury, repair, and augmentation[J]. Am J Sports Med, 2023, 51(10): 2617-2624.
- [18] MANSUR H, RAMOS L S, LUCAS P P A, et al. Syndesmosis dislocation and ankle ligament stress in the posterior malleolus fracture fixated-"in vitro analysis"[J]. Injury, 2023, 54(Suppl 6): 110782.
- [19] 郑德攀,吴兴源,周才盛,等.踝关节骨折术后手术部位感染的危险因素分析及预测模型构建[J].创伤外科杂志,2022,24(12):895-901.
- [20] HUANG P Y, JANKAEW A, LIN C F. Effects of plyometric and balance training on neuromuscular control of recreational athletes with functional ankle instability: A randomized controlled laboratory study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(10): 5269.

收稿日期:2024-04-26

(本文编辑:陈志翔)

肌酸激酶升高与复发性脑梗死的相关性分析

朱梦娇,王永盛,陈志雨,赵元琛

【关键词】 肌酸激酶;脑梗死;复发

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.034

【中图分类号】 R743.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)08-1098-03

肌酸激酶(creatinekinase, CK)参与三磷酸腺苷合成,是能量代谢的催化酶^[1-2]。CK分为骨骼肌细胞中的肌型(CK-MM)、脑细胞中的脑型(CK-BB)和心肌细胞中的心肌型(CK-MB)^[2]。CK是肌病^[3]、心血管病^[4]等疾病诊断的标志物。有研究发现急性脑梗死患者存在血清CK升高现象^[5-6]。脑梗死后CK升高与患者不良结局相关^[5, 7-8]。关于卒中复发的研究发现,2000—2005年脑梗死复发率较1995—1999年明显改善,但2005年后复发率改善不明显^[9]。首次卒中患者5年内复发的风险很高^[10]。有1/3~1/2患者在服用抗血小板药物期间,出现脑梗死复发^[11]。本研究分析脑梗死后CK升高与脑梗死复发的关系,为探讨脑梗死复发机制提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择2018年1月至2020年

3月就诊于温州市中西医结合医院神经内科的脑梗死患者308例,剔除住院期间死亡3例,随访期间死于其他原因10例,无完整资料35例,最终入选260例。其中男170例,女90例;中位年龄67(56~76)岁。纳入标准:发病时间到入院时间≤1周,符合脑梗死的诊断标准,经头颅MRI确诊,可获取入院24h内CK、CK-MB、空腹血糖、血脂等指标,完成头颅CT和头颅MRI等检查。排除标准:无法配合完成头颅MRI, MRI未发现新鲜梗死病灶,无CK结果,资料不完整,有癫痫病史,合并有其他严重心、肝、肾脏等危及患者生命的疾病,随访中失访。本研究获得温州市中西医结合医院医学伦理委员会批准(2023-L077),所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 收集基线资料 包括年龄、性别、既往吸烟史、糖尿病[既往已确诊或住院期间空腹血糖≥7.0 mmol/L和/或餐后2h血糖≥11.1 mmol/L]、高血压[既往已确诊或住院期间收缩压≥140 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)和/或舒张压≥90 mmHg]、高脂血症[低密度脂蛋白(LDL)>3.8 mmol/L和/或血

基金项目: 温州市基础性科研项目(Y20210905)

作者单位: 325000 浙江省温州,温州市中西医结合医院

通信作者: 赵元琛, Email: zhaoyuanchen2023@126.com

浆总胆固醇(TC) >5.5 mmol/L 和/或三酰甘油(TG) >1.71 mmol/L]、入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、TOAST 病因分型、入院收缩压及舒张压。入院后 24 h 内空腹检测 CK、CK-MB、LDL、高密度脂蛋白(HDL)、TC、TG 及空腹血糖等指标。完善头颅 CT 排查出血,完善头颅 MRI 明确脑梗死。根据 CK 水平(男 171 U/L,女 145 U/L)^[12]将患者分为 CK 正常组和 CK 升高组。

1.2.2 随访结果 通过电话方式于出院后 6、12、24 个月进行回访,住院患者通过电子病例系统评及区域影像系统估患者临床结局脑梗死复发情况,未住院患者根据家属描述,对疑似脑梗死复发患者由 2 名经过培训的神经科医生进行评估,进一步判断脑梗死复发情况。

1.3 统计方法 应用 SPSS 25.0 统计软件进行分析,连续型变量采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,使用秩和检验;分类变量采用频数(百分率)表示,使用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 法绘制随访期间各组脑梗死复发率曲线,多因素 Cox 风险回归模型控制混杂因素后分析 CK 水平与脑梗死复发的关系。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CK 升高组和 CK 正常组患者临床资料比较 CK 升高 48 例,占 18.46%。CK 升高组男性、大动脉粥样硬化型比例、入院 NIHSS 评分、CK-MB 及 LDL 水平均高于 CK 正常组,糖尿病比例低于 CK 正常组(均 $P < 0.05$),两组其余基线特征差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 CK 水平与 2 年内脑梗死复发的关联性分析 CK 正常组复发 21 例,复发率为 9.9%;CK 升高组复发 10 例,复发率为 20.8%;两组复发率差异有统计学意义($\chi^2=4.450, P < 0.05$)。CK 升高组患者 2 年内脑梗死复发风险更高(log rank $\chi^2=4.77, P < 0.05$),见图 1。

2.3 多因素 Cox 分析回归分析 CK 升高是 2 年内脑梗死复发的风险因素($HR=2.261, P < 0.05$);模型 1 调整了年龄及性别后,发现 CK 升高是 2 年内脑梗死复发的风险因素($HR=2.482, P < 0.05$);模型 2 调整了年龄、性别、糖尿病病史、LDL 水平、TOAST 分型,CK-MB 及入院 NIHSS 评分后,相对于 CK 正常

组,血清 CK 升高亦是 2 年内脑梗死复发的风险因素($HR=2.812, P < 0.05$),见图 2。

3 讨论

CK 是人体内能量代谢过程中重要的催化酶,参与磷酸肌酸和 ADP 合成肌酸和 ATP 的催化。其中

表 1 CK 升高组和 CK 正常组患者临床资料比较

变量	CK 正常组 (<i>n</i> =212)	CK 升高组 (<i>n</i> =48)	$\chi^2(Z)$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	67.0(55.8, 76.0)	69.5(54.5, 69.5)	(0.32)	> 0.05
男性[例(%)]	130(61.3)	40(83.3)	8.38	< 0.05
糖尿病[例(%)]	86(40.6)	12(25.0)	4.04	< 0.05
高脂血症[例(%)]	63(30.2)	18(37.5)	0.97	> 0.05
高血压[例(%)]	172(81.1)	36(75.0)	0.92	> 0.05
吸烟史[例(%)]	80(37.7)	20(41.7)	0.26	> 0.05
空腹血糖(mmol/L)	5.6(4.8, 6.9)	5.3(4.9, 6.3)	(0.87)	> 0.05
HDL(mmol/L)	1.2(0.9, 1.3)	1.2(0.9, 1.5)	(0.65)	> 0.05
TC(mmol/L)	4.7(3.9, 5.4)	4.8(4.3, 5.6)	(1.71)	> 0.05
LDL(mmol/L)	2.3(1.9, 2.8)	2.5(2.1, 3.0)	(2.30)	< 0.05
TG(mmol/L)	1.4(0.9, 1.9)	1.2(0.8, 1.9)	(0.99)	> 0.05
入院收缩压(mmHg)	159(143, 173)	156(141, 172)	(0.59)	> 0.05
入院舒张压(mmHg)	86(76, 99)	84(71.5, 99)	(1.06)	> 0.05
入院时 NIHSS 评分(分)	2(1, 4)	3(2, 9.3)	(2.88)	< 0.05
CK-MB(U/L)	13.5(10.4, 17.0)	20.5(15.3, 25.2)	(5.78)	< 0.05
TOAST 分型[例(%)]			4.01	< 0.05
大动脉粥样硬化型	46(21.7)	17(35.4)		
非大动脉粥样硬化型	166(78.3)	31(64.6)		

注:CK 为肌酸激酶, HDL 为高密度脂蛋白, TC 为总胆固醇, LDL 为低密度脂蛋白, TG 为三酰甘油, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表评分

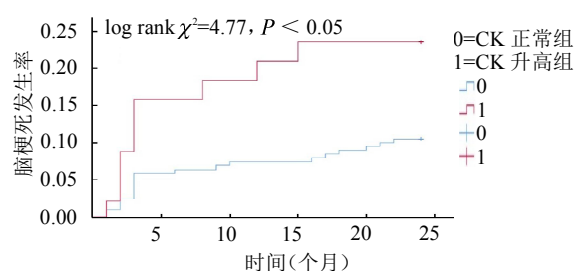


图 1 肌酸激酶(CK)水平与 2 年内脑梗死复发情况的曲线关系

	HR 值(95%CI)	<i>P</i> 值
未调整	2.261(1.064 ~ 4.802)	< 0.05
模型 1	2.482(1.128 ~ 5.461)	< 0.05
模型 2	2.812(1.124 ~ 7.035)	< 0.05

CK 正常组 CK 升高组

注:模型 1 对年龄及性别进行调整,模型 2 对年龄、性别、糖尿病病史、TOAST 分型、低密度脂蛋白水平、肌酸激酶同工酶及入院时美国国立卫生研究院卒中量表评分进行调整

图 2 肌酸激酶(CK)水平与脑梗死复发的风险分析

肌酸对动脉粥样硬化存在潜在保护作用^[13]。血清CK升高可导致肌酸的合成减少,可能加速动脉粥样硬化进程。与小血管闭塞型相比,大动脉粥样硬化型卒中复发的概率更高^[14]。本研究发现CK升高组中大动脉粥样硬化型比例更高,这可能是CK升高组脑梗死复发的一个原因。很多研究发现急性脑梗死患者血清CK升高^[15-17]。本研究260例脑梗死患者中48例存在血清CK升高,根据多因素Cox回归分析,在控制其他混杂因素后,血清CK升高是2年内脑梗死复发的危险因素。CK升高如何影响预后的可能机制尚不清楚。有研究发现血清CK升高患者血清C反应性蛋白(CRP)水平较高,这提示这些患者可能有较高的炎症或氧化应激负荷,加重大动脉粥样硬化的进程,导致卒中复发的风险增高^[8]。目前对血清中CK的组织来源存在争议的。有研究认为健康人中血清CK多为CK-MM,这也是急性脑梗死患者血清中CK最主要的同工酶^[5-6]。但也有研究发现急性脑梗死患者血清中CK-MB升高,但这些患者相对应的心电图却是正常的,且不伴有肌钙蛋白的升高和急性心肌梗死的发生。这表明脑卒中患者的CK-MB升高可能与心脏不相关^[16]。更有研究发现血清中CK-MB升高往往导致患者致残率或致死率增加^[5]。CK-BB主要于脑组织中,在健康人的血清中很难被检测到,脑梗死患者的脑脊液中CK-BB升高^[18]。也有学者发现急性脑梗死患者血清中CK-BB水平升高,且与脑损伤的严重程度密切相关^[7]。

本研究也存在局限性:(1)没有对血清CK-MM和CK-BB进行区分,因此无法进一步解释CK升高的组织来源。(2)没有动态检测患者血清CK水平,需要进一步研究来验证脑梗死患者升高的CK组织来源及与缺血性卒中临床预后的关系。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] KAY L, TOKARSKA-SCHLATTNER M, QUENOT-CARRIAS B, et al. Creatine kinase in human erythrocytes: A genetic anomaly reveals presence of soluble brain-type isoform[J]. Blood Cells Mol Dis, 2017, 64: 33-37.
- [2] TSUNG S H. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue

- obtained at surgery[J]. Clin Chem, 1976, 22(2): 173-175.
- [3] NARDIN R A, ZARRIN A R, HOROWITZ G L, et al. Effect of newly proposed CK reference limits on neuromuscular diagnosis[J]. Muscle Nerve, 2009, 39(4): 494-497.
- [4] PARK H J, NOH J H, EUN J W, et al. Assessment and diagnostic relevance of novel serum biomarkers for early decision of ST-elevation myocardial infarction[J]. Oncotarget, 2015, 6(15): 12970-12983.
- [5] SULEIMAN H M, ALIYU I S, ABUBAKAR S A, et al. Cardiac Troponin T and creatine kinase MB fraction levels among patients with acute ischemic stroke in Nigeria[J]. Niger J Clin Pract, 2017, 20(12): 1618-1621.
- [6] NORRIS J W, HACHINSKI V C, MYERS M G, et al. Serum cardiac enzymes in stroke[J]. Stroke, 1979, 10(5): 548-553.
- [7] 谢宇颖,马雪松,刘星彤,等.肌酸激酶指数对急性缺血性卒中患者复发风险的影响[J].中国急救医学,2021,41(8):714-717.
- [8] LI S Y, WANG A X, ZHANG Y J, et al. Creatine kinase is associated with recurrent stroke and functional outcomes of ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(6): e022279.
- [9] FLACH C, MURUET W, WOLFE C D A, et al. Risk and secondary prevention of stroke recurrence: A population-base cohort study[J]. Stroke, 2020, 51(8): 2435-2444.
- [10] CHEN Y P, WRIGHT N, GUO Y, et al. Mortality and recurrent vascular events after first incident stroke: a 9-year community-based study of 0.5 million Chinese adults[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(4): e580-e590.
- [11] JOHN S, KATZAN I. Recurrent stroke while on antiplatelet therapy[J]. Neurol Clin, 2015, 33(2): 475-489.
- [12] SCHUMANN G, KLAUKE R. New IFCC reference procedures for the determination of catalytic activity concentrations of five enzymes in serum: Preliminary upper reference limits obtained in hospitalized subjects[J]. Clin Chim Acta, 2003, 327(1/2): 69-79.
- [13] WYSS M, SCHULZE A. Health implications of creatine: Can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease[J]? Neuroscience, 2002, 112(2): 243-260.
- [15] KOLMOS M, CHRISTOFFERSEN L, KRUSE C. Recurrent ischemic stroke-A systematic review and meta-analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(8): 105935.
- [16] 陈秀娟. 老年脑梗死患者心肌酶水平与脑梗死严重程度临床意义分析[J].中国医药科学,2020,10(7):253-255,290.
- [16] AY H, ARSAVA E M, SARIBAS O. Creatine kinase-MB elevation after stroke is not cardiac in origin: Comparison with troponin T levels[J]. Stroke, 2002, 33(1): 286-289.
- [17] 王桂利,杨延敏.血清C-反应蛋白、肌酸磷酸激酶与脑梗死的关系[J].浙江中医药大学学报,2011,35(3):348-349.
- [18] BELL R D, ALEXANDER G M, NGUYEN T, et al. Quantification of cerebral infarct size by creatine kinase BB isoenzyme[J]. Stroke, 1986, 17(2): 254-260.

收稿日期:2024-04-19

(本文编辑:孙海儿)