

• 短篇论著 •

脂联素与蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的关系*

杨 斌¹, 龚革举¹, 刘 辉¹, 黄君富²

(1. 湖北文理学院附属谷城县人民医院检验科, 湖北襄阳 441700;
2. 陆军军医大学附属西南医院检验科, 重庆 400038)

摘要:**目的** 探究脂联素水平与蛛网膜下腔出血(SAH)后迟发性脑缺血(DCI)发生的关系。**方法** 选取 2013 年 9 月至 2015 年 11 月于湖北文理学院附属谷城县人民医院就诊的 SAH 患者 64 例,并选取同期于该院接受健康体检的志愿者 60 例为对照。其中 SAH 患者中有 27 例发生 DCI,37 例未发生 DCI,分别纳入 DCI 组和非 DCI 组。分别于 SAH 发生后 1、3、7、10、14、21 d 采用酶联免疫吸附法检测血浆脂联素水平。**结果** DCI 组改良 Rankin 评分高于非 DCI 组,差异有统计学意义($P=0.012$),但两组世界外科医师联盟(WFNS)的蛛网膜下腔出血分级和动脉瘤位置差异无统计学意义($P>0.05$)。SAH 发生后血浆脂联素水平逐渐降低,于出血后 7 d 达到最低,7~21 d 血浆脂联素水平逐渐升高。SAH 组出血后 3、7 d 脂联素水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P=0.011$ 、 0.008);DCI 组出血后 3、7、10、14 d 脂联素水平明显高于非 DCI 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 脂联素与蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血密切相关,出血后 3~14 d,脂联素的水平降低可能与 DCI 的发展相关,推测提高脂联素水平可预防脑血管痉挛和 DCI 的发生。

关键词:脂联素; 蛛网膜下腔出血; 迟发性脑缺血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.05.026

文章编号:1673-4130(2018)05-0610-04

中图法分类号:R392.1;R34

文献标识码:B

蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血(DCI)通常发生在蛛网膜下腔出血(SAH)后 4~14 d,是始发出血后主要的致死和致残原因之一^[1]。DCI 发生主要是由于炎性反应、白细胞-内皮细胞相互作用以及一氧化氮水平下降诱发脑血管痉挛^[2-3],但目前尚无有效预防及治疗手段。脂联素是一种由脂肪组织分泌的脂肪因子,具有抗炎、胰岛素抵抗及抗动脉粥样硬化等作用^[4]。目前研究发现,脂联素能够影响一氧化氮的生成,干扰内皮细胞依赖的血管舒张^[5],且缺血性脑卒中和颅内出血的患者均有脂联素水平降低^[6]。有研究发现脂联素与 SAH 早期脑损伤密切相关,因而 SAH 后提高患者脂联素水平可能成为预防及治疗 DCI 的新策略,但脂联素与 SAH 患者 DCI 的关系仍存在争议^[7-9]。本研究通过动态检测 SAH 患者血清脂联素水平,探究脂联素与 SAH 后 DCI 的关系,以期临床预防及治疗 SAH 后 DCI 提供一定指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2013 年 9 月至 2015 年 11 月因动脉瘤破裂引起 SAH 且在出血 24 h 内于湖北文理学院附属谷城县人民医院就诊的患者 67 例,其中 3 例因在出血后 2 周内死亡而被排除。纳入的 64 例患者中男 34 例,女 30 例,平均年龄(39.3 ± 10.5)岁。64 例患者中有 27 例患者发生 DCI,37 例患者未发生 DCI,分别纳入 DCI 组和非 DCI 组。所有患者均在脑出血发生 24 h 内接受头部 CT 检查。SAH 后 DCI 被定义为因经头部 CT 和经颅多普勒证

实的血管痉挛或新发梗死灶,SAH 后 DCI 患者头颅 CT 改变和 TCD 改变见图 1、2。排除其他住院期间可能引起临床症状恶化的原因(如发热、脑积水、再出血和动脉血肿等)。选取同期于该院招募的 60 例健康志愿者为对照,其中男 35 例,女 25 例,平均年龄(37.2 ± 11.8)岁,对照组入选前均无血小板功能异常且至少 15 d 内未口服或输注任何药物,既往无头部疾病且经 CT 证实无出血、梗死、肿瘤等颅内病变。2 组性别、年龄、临床资料差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。研究由该院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

表 1 SAH 组与对照组一般情况比较						
组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$)	性别 (男/女, n/n)	吸烟 (n)	饮酒 (n)	高血压 (n)	糖尿病 (n)
SAH 组	39.3 ± 10.5	34/30	18	16	20	16
对照组	37.2 ± 11.8	35/25	14	15	16	11
t/χ^2	1.268	0.340	0.000	0.000	0.316	0.808
P	0.321	0.560	0.988	1.000	0.574	0.369

1.2 研究方法 出血 24 h 内、出血后 3、7、10、14、21 d 分别取 SAH 患者外周血 3 mL,同时取对照组外周血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min 后取上清于-80℃保存。采用酶联免疫吸附法测定血浆脂联素水平,脂联素抗体及试剂盒均购自美国 biovision 公司,严格按

* 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)(2015AA021107)。
本文引用格式:杨斌,龚革举,刘辉,等.脂联素与蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的关系[J].国际检验医学杂志,2018,39(5):610-613.

照试剂盒说明书操作。患者 SAH 出血程度采用世界外科医师联盟(WFNS)的蛛网膜下腔出血分级进行评估,分 I~V 级,等级越高,出血情况越严重^[10]。患者预后在出血后 3 个月通过改良 Rankin 量表评估,0~5 分,评分越高,预后越差。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件处理,计量结果采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验和 Fisher 精确概率法,等级资料组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 DCI 组与非 DCI 组一般情况与临床资料对比

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别(男 /女, <i>n</i> / <i>n</i>)	吸烟 (<i>n</i>)	饮酒 (<i>n</i>)	高血压 (<i>n</i>)	糖尿病 (<i>n</i>)	中枢神经 感染(<i>n</i>)	肺炎或尿道 感染(<i>n</i>)	深静脉血栓或 肺栓塞(<i>n</i>)
DCI 组	27	39.8±9.4	13/14	7	5	5	4	2	3	1
非 DCI 组	37	37.5±11.8	21/16	11	11	15	12	1	4	3
<i>t</i> / <i>F</i>		1.268	0.465	0.112	1.046	3.524	2.584	0.773	0.001	0.517
<i>P</i>		0.321	0.496	0.738	0.306	0.061	0.108	0.379	0.970	0.472

表 3 DCI 组与非 DCI 组 WFNS 分级、改良 Rankin 评分及动脉瘤位置对比

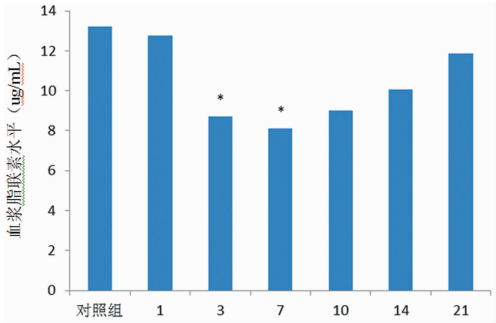
组别	DCI 组 (<i>n</i> =27)	非 DCI 组 (<i>n</i> =37)	<i>H</i>	<i>P</i>
WFNS 分级			1.432	0.352
I	4	9		
II	5	5		
III	5	4		
IV	8	9		
V	5	10		
改良 Rankin 评分			5.782	0.012
1	0	9		
2	6	8		
3	8	8		
4	9	10		
5	4	2		
动脉瘤位置			1.672	0.379
颈内动脉	8	14		
大脑中动脉	8	10		
大脑前动脉	5	7		
后循环	6	6		

2.2 不同时间点 SAH 组与对照组血浆脂联素水平 SAH 后 1~7 d,SAH 组血浆脂联素水平逐渐降低,于 7 d 达到最低,7~21 d 血浆脂联素水平逐渐升高。与对照组相比,3、7 d SAH 组血浆脂联素水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P=0.011$ 、 0.008),但其余时间点 2 组差异无统计学意义($P>$

2 结 果

2.1 DCI 患者与非 DCI 患者一般情况与临床资料比较 在 SAH 发生后的 14 d 内,共有 27 例患者发生 DCI,纳入 DCI 组;37 例未发生 DCI 的患者,纳入非 DCI 组。DCI 组与非 DCI 组一般情况与临床资料对比差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。DCI 组患者改良 Rankin 评分高于非 DCI 组($P=0.012$),但 2 组 WFNS 分级、动脉瘤位置差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

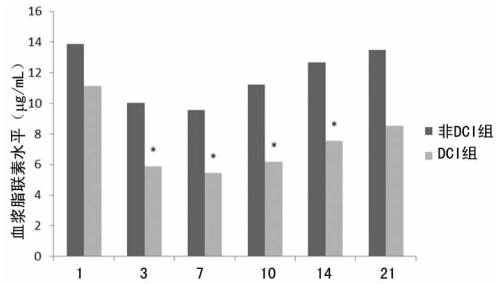
0.05),见图 1。



注:SAH 组与对照组比较,* $P<0.05$

图 1 SAH 组血浆脂联素水平变化($\bar{x}\pm s$)

2.3 不同时间点 DCI 组与非 DCI 组血浆脂联素水平比较 DCI 组与非 DCI 组在 SAH 后 1~7 d 内,血浆脂联素水平逐渐下降,均于 7 d 达最低值,7~21 d,血浆脂联素水平逐渐上升。DCI 组出现后 3、7、10、14 d 血浆脂联素水平均低于非 DCI 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。



注:DCI 组与非 DCI 组比较,* $P<0.05$

图 2 DCI 组与非 DCI 组血浆脂联素水平比较($\bar{x}\pm s$)

3 讨 论

SAH 后 DCI 常继发于脑血管痉挛,对患者造成二次伤害,严重影响患者预后^[11]。脂联素因具有抗

炎、抗动脉粥样硬化等作用,逐渐成为缺血性脑卒中研究的重要生物学指标,可能是缺血性脑卒中药物靶点^[12]。OSUKA 等^[13]研究显示,脂联素可能通过 AMPK 信号通路激活内皮细胞一氧化氮合成酶,使一氧化氮水平升高,抑制血管痉挛。因而推测 SAH 后 DCI 可能与脂联素密切相关,脂联素水平的增高可以预防 DCI。本研究通过检测 SAH 患者出血后不同时间点血浆脂联素水平,探讨脂联素与 SAH 后 DCI 的关系。

TAKEUCHI 等^[14]研究发现,DCI 组与非 DCI 组改良 Rankin 评分差异无统计学意义。本研究结果显示,DCI 组改良 Rankin 评分高于非 DCI 组,而 WFNS 分级及动脉瘤位置差异无统计学意义,提示 SAH 患者发生 DCI 预后较差,本文研究结果与 TAKEUCHI 等的研究结果不同,这可能是由于 SAH 本身即可引起偏瘫、偏身感觉障碍,DCI 对预后的影响作用可能相对次要。而且 TAKEUCHI 等^[14]研究样本量较小且纳入研究对象年龄偏大,因而 DCI 对患者预后的影响仍需综合可能的影响因素进行分析。研究发现脂联素水平在 SAH 发生后 1~7 d 逐渐降低,于出血后 7 d 达最低值,7~21 d 脂联素水平逐渐升高。与对照组相比,SAH 患者 3、7 d 脂联素水平明显升高,差异有统计学意义;与非 DCI 组相比,DCI 患者 3、7、10、14 d 脂联素水平明显升高,差异有统计学意义。提示脂联素在 DCI 发生期间明显降低,在出血后 3~14 d DCI 患者脂联素水平显著低于非 DCI 患者,可能与 DCI 发生密切相关。其原因可能为:(1)脂联素水平降低使过氧化物酶、白细胞介素(IL)1、IL-8 和肿瘤坏死因子表达增加,脑出血后机体炎性反应活跃,加重脑损伤^[15-16];(2)脂联素水平降低使其对一氧化氮合成酶促进作用降低,脑血管一氧化氮水平下降,导致脑血管痉挛引起 DCI^[17-19];(3)脂联素可能通过阻断核因子 κ B(NF- κ B) 信号通路,抑制机体炎性反应,达到神经保护作用^[15]。研究结果说明脂联素在 SAH 早期脑损伤中发挥重要作用,可能是 SAH 早期预防 DCI 发生的重要生物学标志和药物靶点。

本研究仍存在不足:(1)样本量小,容易增加统计学误差;(2)未研究低水平脂联素对患者的影响;(3)未对患者行术后 CT 血管造影,不能评估血浆脂联素水平与血管痉挛间的关系;(4)其相关分子机制仍不十分确切,仍需大样本、多中心临床研究和基础研究的支持。

综上所述,本研究发现脂联素与 SAH 后 DCI 密切相关,出血后 3~14 d,脂联素的水平降低可能与 DCI 的发展相关,可能是提示 DCI 发生的重要生物学指标。虽然目前笔者对其只进行了初步的研究,但推测提高脂联素水平可预防脑血管痉挛和 DCI 的发生。

参考文献

[1] 刘光健,何国厚,朱飞奇,等. 174 例蛛网膜下腔出血患者

生存率及死亡的相关危险因素历史性队列研究[J]. 中华流行病学杂志,2009,30(4):393-397.

[2] 胡晓芳,袁笑,王玉红,等. IL-6 在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛发病机制中作用的研究[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(20):2474-2477.

[3] WOODRUFF T M, THUNDYIL J, TANG S C, et al. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke [J]. Mol Neurodegener, 2011,6(1): 1-19.

[4] ERSAHIN M, OZSAVCI D, SENER A, et al. Obestatin alleviates subarachnoid haemorrhage-induced oxidative injury in rats via its anti-apoptotic and antioxidant effects [J]. Brain Injury, 2013,27(10): 1181-1189.

[5] MAROUSI S, THEODOROU G, KARAKANTZA M, et al. Serum adiponectin acutely after an ischemic stroke: implications for a long - lasting, suppressed anti - inflammatory role[J]. Acta Neurol Scand, 2010, 121(4): 277-284.

[6] WANG W H, YU W H, DONG X Q, et al. Plasma adiponectin as an Independent predictor of early death after acute intracerebral hemorrhage[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(17/18): 1626-1631.

[7] SMITH J, LIU Z, LU H, et al. Myocardial Infarction and Intracerebral Hemorrhage in a Chinese Population: Relationship with Lipoproteins and Adipokines [J]. Chinese Medicine, 2010,1(3):69-74.

[8] RAJPATHAK S N, KAPLAN R C, WASSERTHEIL-SMOLLER S, et al. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among postmenopausal women results from the women's health initiative[J]. Stroke, 2011,42(7): 1813-1820.

[9] DU Q, YANG D B, SHEN Y F, et al. Plasma leptin level predicts hematoma growth and early neurological deterioration after acute intracerebral hemorrhage[J]. Peptides, 2013,45(7):35-39.

[10] 李则群,郑匡,赵兵,等. 颅内高级别动脉瘤性蛛网膜下腔出血外科干预的随访研究[J]. 中华神经外科杂志,2016,32(2):136-139.

[11] 施小燕. 重视动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血[J]. 中华急诊医学杂志,2010,19(12):1237-1240.

[12] 张顺清,常成,张娟,等. 对青年缺血性脑卒中相关危险因素的认识[J]. 中华医学杂志,2014(25):1936-1940.

[13] OSUKA K, WATANABE Y, YASUDA M, et al. Adiponectin activates endothelial nitric oxide synthase through AMPK signaling after subarachnoid hemorrhage [J]. Neurosci Lett, 2012,514(1): 2-5.

[14] TAKEUCHI S, WADA K, OTANI N, et al. Temporal profile of plasma adiponectin level and delayed cerebral ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage[J]. J Clin Neurosci, 2014,21(6): 1007-1010.

[15] CHEN B, LIAO W Q, XU N, et al. Adiponectin protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through anti-inflammatory action[J]. Brain Res, 2009, 1273(3): 129-137.

[16] 黄小平,邓常清. AMPK 在缺血性脑损伤中的作用[J].

- 国际病理科学与临床杂志, 2011, 31(5): 398-403.
- [17] CHITTIBOINA P, GANTA V, MONCEAUX C P, et al. Angiopoietins as promising biomarkers and potential therapeutic targets in brain injury[J]. Pathophysiology, 2013, 20(1): 15-21.
- [18] WANG C L, LIN H Y, XU J W, et al. Blood levels of adrenomedullin on admission predict outcomes after acute intracerebral hemorrhage[J]. Peptides, 2014, 54(7): 27-32.
- [19] 魏艳霓, 贺光辉, 韩爱强, 等. 冠心病患者脂联素与氧化型低密度脂蛋白和一氧化氮水平的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(24): 5520-5521.
- [20] 孙鹏, 宋锦宁, 陈景宇, 等. 大鼠蛛网膜下腔出血后脑组织脂连素受体表达和血清脂连素质量水平的变化[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(6): 735-739.

(收稿日期: 2017-09-03 修回日期: 2017-11-02)

• 短篇论著 •

ELISA 检测 TP 抗体灰区设置的探讨*

谭 艳, 李 媛, 韩晓芳[△]

(内蒙古自治区人民医院检验科, 内蒙古呼和浩特 010017)

摘 要:目的 探讨酶联免疫吸附试验(ELISA)检测苍白密螺旋体(TP)抗体灰区设置的必要性, 设置合理的灰区区间。方法 通过研究 2016 年 1—12 月内蒙古自治区人民医院检验科 ELISA 检测 TP 抗体的标本共 87 342 例, 选取 S/CO 值在 0.5~7.0 范围内的样本进行梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)检测, 对结果进行统计分析。结果 334 例 TP 抗体 ELISA 初检 258 例阳性, 76 例阴性, 经 TPPA 检测后 209 例阳性, 125 例阴性, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。将 334 例样本按不同 S/CO 值范围分为 0.5~1.0、>1.0~2.0、>2.0~4.0、>4.0~7.0 4 组, 4 组 S/CO 值范围的 ELISA 初检与 TPPA 检测结果符合率分别为 96.05%(73/76)、56.10%(46/82)、78.13%(50/64)、98.21%(110/112)。结论 以 95% 的符合率为标准得出 ELISA 检测 TP S/CO 值的灰区范围为 >1.0~4.0。设置合理的灰区, 降低检测成本和工作量, 有效提高检测结果的准确性。

关键词:酶联免疫吸附试验; 苍白密螺旋体抗体; S/CO 值; 梅毒螺旋体明胶凝集试验; 灰区

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.05.027

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2018)05-0613-03

文献标识码:B

梅毒是由苍白密螺旋体(TP)感染引起的一种慢性传播疾病, 可导致全身性病变, 近年来的发病率呈逐年上升趋势。实验室对梅毒快速、准确检测是治疗和控制梅毒蔓延和传播的前提。目前, 酶联免疫吸附试验(ELISA)因检测费用低, 有较高的特异度和灵敏度, 适合批量检测等优点, 现已成为各实验室梅毒血清学检测的主要方法。但是, ELISA 的结果判读除了非反应性和反应性外, 还有部分结果处在判定值 1 附近, 即“灰区”结果^[1], 灰区结果易造成误诊和漏诊, 给患者造成不同程度的身体及心理影响^[2]。因此, 对 TP 抗体进行检测时常设置灰区^[3]。梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)是目前公认的梅毒抗体确认试验, 但该方法操作较复杂, 不适合批量检测。本研究通过 ELISA 法和 TPPA 试验结果进行对比分析, 探讨 ELISA 检测 TP 抗体灰区设置的必要性, 并设置合理的灰区区间。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1—12 月内蒙古自治区人民医院检验科进行 ELISA 检测 TP 抗体的标本

共 87 342 例, 包括体检、门诊及住院患者。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 试剂 TP 抗体酶联免疫检测诊断试剂盒, 购自北京万泰生物药业股份有限公司, 批号为 20151222。梅毒螺旋体抗体检测试剂盒(凝集法), 购自珠海丽珠试剂股份有限公司, 批号为 VN60819。试剂均在有效期内。

1.2.2 仪器 采用深圳爱康公司全自动酶联免疫分析仪(URANUS AE150), 美国伯腾仪器有限公司酶标仪(ELX800), 仪器均经检定校准且性能稳定。

1.3 方法 选取 334 例 ELISA 检测 TP 抗体 S/CO 值在 0.5~7.0 范围内的样本为研究对象, 对 334 例样本分别进行 ELISA 复检及 TPPA 检测, 所有操作严格按照试剂说明书进行, 对结果进行对比分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行统计学分析, 对于配对数值的比较采用配对 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

334 例 ELISA 检测 TP 抗体 S/CO 值在 0.5~

* 基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2015MS08138)。

[△] 通信作者, E-mail: xiaofangh717@sina.com。

本文引用格式: 谭艳, 李媛, 韩晓芳. ELISA 检测 TP 抗体灰区设置的探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5): 613-615.