

• 论 著 •

急性基底节出血患者 SF、OPN、cFN 水平分布特征及预后价值分析

赵 义,朱春雷,樊玉良

(北京老年医院神经外科,北京 100095)

摘要:目的 对急性基底节出血患者血清铁蛋白(SF)、骨桥蛋白(OPN)及细胞纤维连接蛋白(cFN)水平分布特征进行分析,并讨论其对预后的影响。方法 选取 2015 年 1 月至 2016 年 6 月该院急性基底节出血患者 50 例作为急性基底节出血组,同期就诊的其他类型急性脑出血患者 68 例作为对照组。收集两组受试对象一般情况,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 SF、OPN 及 cFN 水平,并嘱患者在出院 2 年后进行入院随访;研究分析急性基底节出血患者 SF、OPN 及 cFN 水平分布特征,并讨论其对随访不良预后的影响作用。结果 急性基底节出血组 SF 水平为 $(44.28 \pm 2.47) \mu\text{g/L}$ 、OPN 水平为 $(12.03 \pm 3.66) \text{ng/mL}$ 、cFN 水平为 $(3.22 \pm 0.70) \text{ng/mL}$,均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。急性基底节出血组预后不良患者中 SF、OPN 及 cFN 水平异常的例数均显著多于正常的例数,差异均有统计学意义($P < 0.05$);生存分析曲线结果显示,SF、OPN 及 cFN 高水平患者出现预后不良事件(死亡、神经功能中度缺损)的时间普遍提前。结论 急性基底节出血患者的 SF、OPN 及 cFN 水平与病情和预后存在关联,可在临床上指导患者诊疗。

关键词:急性基底节出血; 血清铁蛋白; 骨桥蛋白; 细胞纤维连接蛋白; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.08.011

中图法分类号:R743.35

文章编号:1673-4130(2020)08-0939-04

文献标识码:A

An analysis towards the effect of serum SF, OPN and cFN levels on prognosis in patients with acute basal ganglia hemorrhage

ZHAO Yi, ZHU Chunlei, FAN Yuliang

(Department of Neurosurgery, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China)

Abstract: Objective To analyze the distribution characteristics of serum ferritin(SF), osteopontin(OPN) and cellular fibronectin(cFN) levels in patients with acute basal ganglia hemorrhage and to discuss their effects on prognosis. **Methods** 50 patients with acute basal ganglia hemorrhage in a hospital from January 2015 to June 2016 were selected as the acute basal ganglia hemorrhage group, and 68 patients with other types of acute cerebral hemorrhage in the same period were selected as the control group. The general conditions of the two groups were collected. The levels of SF, OPN and cFN in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). The patients were followed up for 2 years after discharge. The serum SF of patients with acute basal ganglia hemorrhage was analyzed. The horizontal, OPN, and cFN levels were characterized and their effects on poor prognosis were followed. **Results** The SF level in the acute basal ganglia hemorrhage group was $(44.28 \pm 2.47) \mu\text{g/L}$, the OPN level was $(12.03 \pm 3.66) \text{ng/mL}$, and the cFN level was $(3.22 \pm 0.70) \text{ng/mL}$, all of which were higher than the control group, with statistically significant differences($P < 0.05$). The number of patients with abnormal SF, OPN and cFN levels in the acute basal ganglia hemorrhage group with poor prognosis was significantly higher than that of the normal patients, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). The results of survival analysis curve showed that patients with high SF, OPN and cFN levels generally had earlier time of adverse prognostic events(death, moderate neurological impairment). **Conclusion** Patients with SF, OPN and cFN levels are associated with the condition and prognosis of patients with acute basal ganglia hemorrhage, and can guide patients in clinical diagnosis and treatment.

Key words: acute basal ganglia hemorrhage; serum ferritin; osteopontin; cell fibronectin; prognosis

作者简介:赵义,男,住院医师,主要从事脑血管病、颅脑损伤研究。

本文引用格式:赵义,朱春雷,樊玉良.急性基底节出血患者 SF、OPN、cFN 水平分布特征及预后价值分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(8):939-942.

脑出血在全部脑卒中病例中大约占十分之一至五分之一的比例,脑出血的发生与脑血管弹性下降、血管内皮慢性长期损伤等均有关联,本病的病死率及致残率高,也成为严重威胁全球老年人群健康的重要疾病之一^[1-2]。基底节出血是脑出血中所占比重很大的一种类型,研究提示,脑出血病例中约半数左右为基底节出血。基底节出血的部位位于脑壳核和丘脑,在高血压性脑出血患者中最常见,患者可见典型三偏体征,即病灶对侧偏瘫、偏身感觉缺失和偏盲,如果患者大量出血还多见意识障碍^[3-4]。既往研究提示,脑出血患者的血清铁蛋白(SF)水平的变化具有临床意义^[5];此外,骨桥蛋白(OPN)参与骨的形成钙化过程,并且在正常细胞的信号转导及肿瘤转移等方面发挥着重要的作用^[6]。正常情况下血循环中不含 OPN,在缺血性脑卒中的病理生理过程可见 OPN 的表达,可作为评价急性脑梗死预后的指标^[7]。在急性脑出血病变中也有报道提示会出现 OPN 水平升高,且为患者预后不良的独立危险因素^[7-8]。另外细胞纤维连接蛋白(cFN)主要经动脉管壁的血管内皮细胞和成纤维细胞分泌,参与众多心脑血管疾病的发生与发展,cFN 水平也与脑出血的病理过程存在内在关联^[9-10]。本研究针对急性基底节出血患者 SF、OPN 及 cFN 水平分布特征进行分析,并讨论其对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 1 月至 2016 年 6 月就诊的急性基底节出血患者 50 例作为急性基底节出血组,选取同期就诊的其他类型急性脑出血患者 68 例作为对照组。收集两组受试对象一般情况和 SF、OPN 及 cFN 水平信息,并随访 2 年;研究分析急性基底节出血患者 SF、OPN 及 cFN 水平分布特征,并讨论其对随访 2 年不良预后的影响作用。

1.2 方法 受试对象的 SF 及 OPN、cFN 水平测定均使用酶联免疫吸附法(ELISA)完成,SF 试剂盒购自北京原子能研究所,批号:201512;OPN 试剂盒购自北京原子能研究所,批号:201604;cFN 试剂盒购自美国 Cusabio 公司,批号:09727。分析患者 SF、OPN 及 cFN 水平分布特征,同对照组比较,并讨论其对预后的影响。SF、OPN 及 cFN 正常医学参考值水平为男性 SF 1.5~20 μg/L,女性 SF 1.2~15 μg/L;OPN:45 ng/mL;cFN:(0.231±0.046)ng/mL。SF、OPN 及 cFN 水平在正常医学参考值范围均判定为正常,不在正常医学参考值范围均判定为异常。

本研究根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估感觉功能、瞳孔反应、意识障碍、运动系统受累等,进而评估脑血管疾病患者的神经功能,NIHSS 评分越高,脑出血患者的预后越差。全部患

者随访 2 年,根据改良 Rankin 评分表(mRS)对患者生活能力进行评价,其中 mRS 评分≤2 分为预后良好,mRS 评分>2 分为预后不良。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件包分析处理数据,正态分布且方差齐的资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较的时候使用 *t* 检验等;计数资料使用例数及其构成比例等进行描述,组间比较使用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 检验法对急性基底节出血患者 SF、OPN 及 cFN 水平对预后的生存曲线分析;采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析患者预后的预测因素。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试对象一般情况比较 急性基底节出血组 50 例患者,平均年龄为(67.83±9.72)岁,其中老年人占 58.00%,男性患者所占比例为 54.00%;对照组 68 例患者,平均年龄为(68.06±8.44)岁,其中老年人占 57.35%,男性患者所占比例为 57.35%;两组研究对象出血量和神经功能损伤程度均以中等程度的患者所占比例居多,组间基本情况均衡可比。见表 1。

表 1 两组一般情况及急性基底节出血患者病情分布特征

项目	急性基底节出血组 (n=50)	对照组 (n=68)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	67.83±9.72	68.06±8.44
≥60 岁[n(%)]	29(58.00)	39(57.35)
<60 岁[n(%)]	21(42.00)	29(42.65)
男性[n(%)]	27(54.00)	39(57.35)
出血量[n(%)]		
大量	11(22.00)	15(22.06)
中量	26(52.00)	34(50.00)
小量	13(26.00)	19(27.94)
神经功能损伤程度[n(%)]		
重度	13(26.00)	16(23.53)
中度	27(54.00)	38(55.88)
轻度	10(20.00)	14(20.59)

2.2 两组 SF、OPN 及 cFN 水平比较 本研究中急性基底节出血组 SF、OPN 及 cFN 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 两组 SF、OPN 及 cFN 水平异常的例数与预后不良的单因素分析 研究随访全部患者 2 年,根据 mRS 对患者生活能力进行评价,其中 mRS 评分≤2 分为预后良好,mRS 评分>2 分为预后不良。然后进行患者 SF、OPN 及 cFN 水平异常的例数与预后不良的单因素分析,可以看出急性基底节出血组中预后不

良患者的 SF、OPN 及 cFN 水平异常的例数显著多于其正常的例数,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组中预后不良患者的 SF、OPN 及 cFN 水平异常的例数也显著多于其正常的例数,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者 SF、OPN 及 cFN 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	急性基底节出血组($n=50$)	对照组($n=68$)
SF($\mu\text{g/L}$)	44.28 \pm 2.47*	42.08 \pm 2.80
OPN(ng/mL)	12.03 \pm 3.66*	6.78 \pm 2.29
cFN(ng/mL)	3.22 \pm 0.70*	2.46 \pm 0.91

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

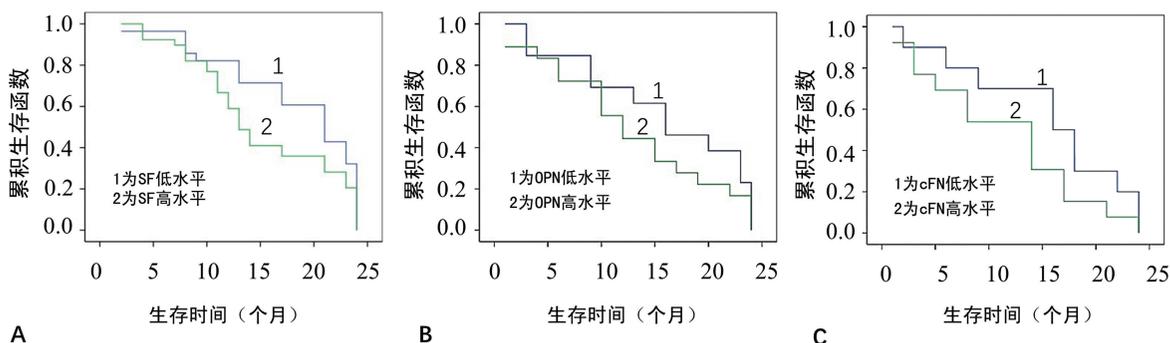
2.4 急性基底节出血患者 SF、OPN 及 cFN 水平分布对预后的生存曲线分析 选择 Kaplan-Meier 检验法对不同组别的复发率进行比较,由于本研究在数据整理阶段已经排除患者因其他疾病导致的截尾事件发生,故认为此处的研究不包含删失病例。按照急性基底节出血患者 SF、OPN 及 cFN 水平均值分别为(44.28 \pm 2.47) $\mu\text{g/L}$ 、(12.03 \pm 3.66) ng/mL 及(3.22 \pm 0.70) ng/mL ,将所有患者分为高、低水平两组。总体来说随访整个阶段 SF、OPN 及 cFN 高水平患者的总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)均短于低

水平患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。在此基础上将 SF、OPN 及 cFN 水平引入 COX 比例风险回归模型进行多因素分析,结果显示 SF、OPN 及 cFN 水平均为急性基底节出血患者出现不良事件的独立影响因素($P < 0.05$),见表 4。

表 3 两组患者 SF、OPN 及 cFN 水平异常的例数与预后不良的单因素分析(n)

项目	急性基底节出血组		对照组	
	预后不良($n=18$)	预后良好($n=32$)	预后不良($n=18$)	预后良好($n=50$)
SF				
异常	14*	13	15*	16
正常	4	19	3	34
OPN				
异常	16*	10	17*	18
正常	2	22	1	32
cFN				
异常	13*	12	14*	21
正常	5	20	4	29

注:与预后不良患者的 SF/OPN/cFN 正常例数比较,* $P < 0.05$ 。



注:A 表示 SF 水平与急性基底节出血患者的生存函数,B 表示 OPN 水平与急性基底节出血患者的生存函数,C 表示 cFN 水平与急性基底节出血患者的生存函数。

图 1 SF、OPN 及 cFN 水平与急性基底节出血患者的生存曲线分析

表 4 急性基底节出血患者预后的多因素分析结果

因素	β	S. E.	Wald	P	HR	95%CI
SF	0.489	0.121	16.332	0.000	1.631	1.286~2.067
OPN	1.062	0.373	8.106	0.004	2.892	1.392~6.008
cFN	0.359	0.144	6.215	0.013	1.432	1.080~1.899

3 讨 论

随着我国老龄化趋势的加快,高血压患病的人数及高血压性脑出血的发病率和患病率表现为逐年增高趋势,严重威胁人群健康;急性脑出血中 85% 发生于基底节区,是高致残率、致死率的类型^[11-12]。临床可见发病后患者因为脑组织缺氧缺血、血肿等而引起

的颅内压增高、继发性脑水肿,还会进一步加重神经功能恶化^[10-13]。

既往研究提示,脑出血患者 SF 水平变化具有临床意义^[5]。本研究中急性基底节出血组 SF 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。急性基底节出血患者 SF 水平为(44.28 \pm 2.47) $\mu\text{g/L}$ 。急性基底节出血组预后不良患者中 SF、OPN 及 cFN 水平异常的例数均显著多于其正常的例数,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究发现,SF 的升高可以诱导大量的粒细胞集落刺激因子生成,而胰岛素样生长因子(IGF1)介导了该信号过程;同时 IGF1 可以介导 exoS 及 exoU 基因组织上皮和间充质间的相互作用。此

外,膜微孔蛋白基因 ITGB1 及 ITGB5 缺失及碳青霉烯水解酶的产生可能也与这种通路存在一定的协同效应,由于膜孔蛋白在协同相应的信使发挥作用的过程中受到启动基因的影响,而这种影响直接表现为基因编码蛋白活性的上升(多数细菌耐药发生的机制)或者下降,从细胞生物学的角度解释了急性基底节出血患者预后状况恶化趋势的根本原因^[12]。

国内外均有研究提示急性基底节脑出血导致的脑卒中患者血清 cFN 水平与患者的出血量之间存在相关性,cFN 与病情转归也同时具有紧密关联^[10-13],提示血清 cFN 水平可以作为判断脑出血患者病情严重程度临床指标的。也有研究提示颅内出血患者血清 OPN 水平明显增高,与其参与了导致颅内出血的病理生理过程有关。动物实验表明重组 OPN 通过减少 Stat1 磷酸化水平下调 iNOS 表达,进而激活基质金属蛋白酶 9(MMP-9)等发挥血肿周边区域神经元的保护作用。本研究中对急性基底节出血与其他类型急性脑出血患者的血清 OPN 和 cFN 水平,可见急性基底节出血患者血清 OPN 水平为(12.03±3.66)ng/mL,cFN 水平为(3.22±0.70)ng/mL,均高于其他类型急性脑出血患者。由于 OPN 对淋巴细胞的趋化作用,OPN 水平的升高可使的局部炎性反应的程度有所加强,从而加速内膜斑块形成与脂质沉积作用,清除平滑肌细胞内胆固醇的速度减慢,从而加速动脉粥样硬化病灶的形成与发展^[13]。此外,cFN 水平还有助于辅助判断血小板功能,对于了解凝血状态及出血风险预判有指导价值,同时 cFN 能够较早地对血小板功能、数量进行监测,可以反映样本血液从凝血块形成直到纤维溶解的全过程,故对于脑血管疾病防治的意义重大。

4 结 论

患者的 SF、OPN 及 cFN 水平均同急性基底节出血患者的病情和预后存在关联,可在临床上指导患者诊疗,以利于改善预后。

参考文献

[1] 官念,吴碧华,刘黎明,等.脑出血病因及相关机制的研究

进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(6):670-672.

- [2] TRAPANI E,RETTA S F. Cerebral Cavernous Malformation(CCM) disease:from monogenic forms to genetic susceptibility factors[J]. J Neurosurgical Sci, 2015, 59(3):201-202.
- [3] 杜春花.高血压脑出血病理及病理生理研究进展[J].医药卫生,2016,17(12):45.
- [4] 倪贵华,田向阳,赵卫东,等.H型高血压与老年急性基底节区脑出血预后的关系[J].心脑血管病防治,2016,16(1):27-29.
- [5] 何攀,张俊义,王建军.基底节区脑出血血肿周围水肿带研究进展[J].创伤与急危重病医学,2016,4(5):312-314.
- [6] 张永兵,程延娜.消痰康胶囊联合颅内血肿微创清除术治疗高血压基底节区脑出血疗效及对血清 h-FABP、8-iso-PGF2 α 、SF 的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(25):2757-2760.
- [7] 徐叶,黄思思,何睿瑜,等.血清骨桥蛋白水平与急性脑出血患者病情及预后的关系[J].内科急危重症杂志,2017,23(3):189-191.
- [8] 向绍通,肖豪,陈安妮.血清骨桥蛋白水平在急性脑出血患者诊断及预后评价中的价值[J].重庆医学,2017,46(34):4838-4841.
- [9] 董娜,张雪青,穆恩.老年脑出血患者血清基质金属蛋白酶-9、细胞纤维连接蛋白水平及其与病情程度的相关性[J].中国老年学杂志,2016,36(13):3178-3180.
- [10] 杨友松.脑出血患者血清 MMP-9、cFN 变化及其相关性研究:中华医学会第十三次全国神经病学学术会议论文汇编[C].成都:四川出版社,2010.
- [11] 马舒贝,吉训明,罗玉敏.脑出血的研究进展和治疗现状[J].中国脑血管病杂志,2015,20(5):272-276.
- [12] 张绵,胡亚兰,焦敬美.连续动态颅内压监测在脑出血患者治疗中的应用效果[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(S1):94-95.
- [13] 王立江,宋立格,靳晓丽,等.动态颅内压监测联合微量泵输注尼莫地平治疗脑出血对患者血清 cFN、铁蛋白水平的影响分析[J].医疗装备,2015,28(8):16-17.

(收稿日期:2019-08-08 修回日期:2019-12-25)