

• 诊治分析 •

动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者外周血及脑脊液炎症标志物与认知功能障碍的相关性研究

王健超, 郁奕杰, 田和平, 沈建国, 周海航

【关键词】 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 认知功能障碍; 炎症标志物

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.017

【中图分类号】 R651.1² 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)11-1463-03

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是自发性蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 最常见的原因, 且 50 岁以上人群更易患此疾病, 致残、致死率较高, 对人类的健康构成了重大威胁。即便患者接受了积极的外科手术与康复治疗, 并在临床上被认为已治愈, 仍有 40%~70% 的患者会遭受各种程度的认知能力损害, 影响治疗效果, 并大幅降低生活质量。目前关于 aSAH 后认知功能障碍发生的具体机制尚未明确, 研究指出 aSAH 后认知功能障碍可能与炎症机制有关^[1]。因此, 本文旨在分析 85 例 aSAH 患者外周血及脑脊液炎症相关标志物, 探讨其与认知障碍发生的相关性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性收集 2020 年 12 月至 2023 年 12 月在嘉兴市第二医院接受治疗的 85 例 aSAH 患者作为研究对象。收集患者入院时临床资料, 包括性别、年龄、格拉斯哥昏迷(GCS)评分、Hunt-Hess 分级、改良 Fisher 分级及合并慢性病等。本研究经嘉兴市第二医院医学伦理学委员会批准, 所有研究者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准: (1) 符合 2015 年中华医学会神经病学分会所颁布的《中国蛛网膜下腔出血诊治指南》的标准, Hunt-Hess 分级 I~IV 级; (2) 发病后 48 h 内接受治疗; (3) 行手术夹闭

或血管内介入治疗; (4) 经脑血管造影或 CT 血管成像(CTA)确诊为颅内动脉瘤; (5) 年龄 18~65 岁。排除标准: (1) 非 aSAH; (2) 合并血液和自身免疫系统疾病; (3) 存在颅内感染、全身感染或脑疝; (4) 合并心肝脾肾等器官损害; (5) 曾患有神经系统疾病(如脑卒中、脑肿瘤等); (6) 在住院前半年服用阿司匹林、非甾体类药物以及与神经精神疾病相关的药物; (7) 患有精神疾病; (8) 临床信息不完整。

1.3 方法 入院后依照患者病情及意愿选择手术方式(血管内介入治疗或开颅夹闭手术), 同时予以脱水、预防脑血管痉挛、控制血压及卧床休息等治疗。在入院 48 h 内, 取 10 ml 的静脉血液, 采用双抗体夹心-酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清标本中白介素 1 α (IL-1 α)、IL-1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达水平, 试剂盒购自 proteintech 公司。在入院 3~7 d 内, 进行腰穿或腰大池引流, 留取脑脊液 2~4 ml, 采用 ELISA 检测脑脊液中 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 和 C 反应蛋白(CRP)的表达水平, 试剂盒购自 proteintech 公司。

1.4 认知功能评估 术后 3 个月使用改良 Rankin 量表(mRS)评价认知功能。为适应各种受教育程度的人群, 尽可能减少受教育程度的影响, 本研究采用蒙特利尔认知评估基础量表(MoCA-B)对所有研究对象进行认知功能评估。该表包括执行能力、即刻回忆、词语流畅性、定向、计算、抽象思维、延迟回忆、视知觉、命名及注意 10 个方面, 总分 30 分, 其中受教育年限 <4 年者额外加 1 分, 不识字额外加 1 分, 得分 <26 分为认知功能障碍, ≥ 26 分为认知功能正常^[2]。

基金项目: 嘉兴市科技计划项目(2020AD30106)

作者单位: 314000 浙江省嘉兴, 嘉兴市第二医院

通信作者: 周海航, Email: lanceluca@hotmail.com

1.5 统计方法 采用SPSS 19.0 统计学软件包进行数据分析,其中计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用t检验。计数资料采用 χ^2 检验。采用Pearson相关性检验进行外周血、脑脊液炎症指标与认知功能障碍的相关性分析。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,以灵敏度、特异度以及ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)评估外周血及脑脊液各炎症指标的预测效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 85例中男38例,女47例。根据术后3个月是否出现认知功能障碍,将患者分为两组,其中障碍组37例,正常组48例。两组MoCA-B评分差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),年龄、性别、是否患有高血压和糖尿病、GCS评分、Hunt-Hess分级、改良Fisher分级及手术方式差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

2.2 两组外周血炎症指标比较 与正常组比较,障碍组外周血IL-1 α 、IL-6、IL-8及ICAM-1表达水平均升高(均 $P < 0.05$),IL-1 β 、TNF- α 及MMP-9表达水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。

2.3 脑脊液炎症指标表达水平的比较 与正常组比较,障碍组脑脊液IL-6、IL-18表达水平均升高(均 $P < 0.05$),IL-1 β 、TNF- α 及CRP表达水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表3。

2.4 外周血炎症指标表达水平与MoCA-B评分的相关性 障碍组患者外周血IL-1 α 、IL-6、IL-8和ICAM-1表达水平与MoCA-B评分均呈负相关($r = -0.442$ 、 -0.657 、 -0.374 、 -0.674 ,均 $P < 0.05$)。

2.5 脑脊液炎症指标表达水平与MoCA-B评分的相关性 障碍组患者脑脊液IL-6、IL-18表达水平与MoCA-B评分均呈负相关($r = -0.871$ 、 -0.523 ,均 $P < 0.05$)。

2.6 各指标的对aSAH患者术后认知功能障碍的预测价值 外周血ICAM-1、脑脊液IL-6预测aSAH患者术后认知功能障碍的AUC分别为0.816、0.805,特异度和灵敏度分别为77.8%、83.5%及82.3%和78.7%,见封三图4~5。

表1 两组一般资料比较

指标	障碍组 (n=37)	正常组 (n=48)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄(岁)	51.3±8.6	48.0±7.3	(0.52)	> 0.05
性别(男/女,例)	15/22	23/25	0.12	> 0.05
高血压[例(%)]	30(81.1)	37(80.4)	0.60	> 0.05
糖尿病[例(%)]	7(18.9)	5(10.4)	0.32	> 0.05
MoCA-B评分(分)	18.65±6.2	28.36±2.4	(2.17)	< 0.05
受教育年限≥4年[例(%)]	32(86.5)	44(91.7)	0.33	> 0.05
GCS评分(分)	14.2±3.1	14.9±2.2	0.74	> 0.05
Hunt-Hess分级[例(%)]				1.47 > 0.05
I~II级	27(73.0)	29(60.4)		
III~IV级	10(27.0)	19(39.6)		
改良Fisher分级[例(%)]				0.03 > 0.05
0~2级	23(62.2)	29(60.4)		
2~4级	14(37.8)	19(39.6)		
介入治疗[例(%)]	17(45.9)	23(47.9)	0.33	> 0.05
开颅手术[例(%)]	20(54.1)	25(52.1)	1.87	> 0.05

表2 两组患者外周血炎症标志物表达水平的比较

指标	障碍组(n=37)	正常组(n=48)	t值	P值
IL-1 α (pg/ml)	6.79±2.05	3.41±1.74	2.04	< 0.05
IL-1 β (pg/ml)	2.45±2.27	2.07±0.04	1.54	> 0.05
IL-6(ng/ml)	1.55±0.62	0.32±0.45	10.59	< 0.05
IL-8(pg/ml)	13.5±1.14	12.2±1.43	2.95	< 0.05
TNF- α (pg/ml)	5.67±3.80	4.84±4.07	0.96	> 0.05
ICAM-1(ng/ml)	212.9±35.2	127.6±48.6	6.74	< 0.05
MMP-9(ng/ml)	1.64±0.53	1.71±0.22	1.21	> 0.05

注:IL-1 α 为白介素1 α ,IL-1 β 为白介素1 β ,IL-6为白介素6,IL-8为白介素8, TNF- α 为肿瘤坏死因子 α , ICAM-1为细胞间黏附分子-1, MMP-9为基质金属蛋白酶-9

表3 两组患者脑脊液炎症标志物表达水平的比较

指标	障碍组(n=37)	正常组(n=48)	t值	P值
IL-1 β (pg/ml)	3.79±1.35	2.62±4.33	0.38	> 0.05
IL-6(ng/ml)	24.7±17.38	2.26±2.31	2.08	< 0.05
IL-18(pg/ml)	27.86±6.34	12.33±8.63	4.36	< 0.05
TNF- α (pg/ml)	5.82±3.80	6.62±4.02	0.67	> 0.05
CRP(ng/ml)	177.26±103.67	172.57±93.84	0.33	> 0.05

注:IL-1 β 为白介素1 β ,IL-6为白介素6,IL-18为白介素18, TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ,CRP为C反应蛋白

3 讨论

aSAH患者在手术后的3个月内常常会出现认知功能障碍,这是一种术后常见的并发症。其中记忆、执行和语言功能的损害最为显著^[3],对患者的日常生活和工作产生了严重的影响。研究表明,即使aSAH患者在积极接受手术和康复治疗达到临床治愈,仍有40%~70%的患者存在不同程度的认知功能障碍^[4-5]。因此尽早对病情进行评估并给予有效

的干预可最大程度的降低认知功能障碍的发生率,从而改善患者预后。

目前关于认知功能障碍的发病机制尚未明确。既往研究显示,aSAH后神经炎症反应可能与aSAH后认知功能障碍的发生发展有关^[1-6]。当动脉瘤在颅内突然破裂,血液会立刻流入蛛网膜下腔,这将导致颅内压力急剧上升,同时也会使颅内血液的供应减少,并可能引发短暂的脑缺血等病理生理现象^[7]。在这种短暂的脑缺血和红细胞分解物质的刺激下,星形胶质细胞和小星形胶质细胞活化,NF- κ B和丝裂原活化蛋白酶(MAPK)也会被激活。当MAPK等炎症反应途径被激活时,大量的炎症因子会被生成和释放,如细胞因子、趋化因子、细胞粘附分子以及炎症反应复合物等^[8]。这些因素最终会破坏血脑屏障,导致脑水肿、细胞炎症和氧化应激等现象的出现。研究表明,aSAH患者早期的外周血和脑脊液中的炎症因子表达升高,与不良预后相关^[9-10]。另外一项针对患有血管源性认知障碍患者的研究显示,其脑脊液中IL-6、TNF- α 以及CRP等生物标志物的含量呈现显著上升趋势^[11],脑脊液中的炎症标记物亦是影响患者预后的危险因素^[12]。

本研究结果显示,认知功能障碍组的外周血IL-1 α 、IL-6、IL-8、ICAM-1及脑脊液IL-6、IL-18水平均明显高于认知功能正常组(均 $P < 0.05$),提示随着病情的进展aSAH患者的外周血及脑脊液炎症相关标志物有不同程度的升高,与先前的研究相符^[9-10]。Pearson相关性分析显示,认知功能障碍患者的MoCA-B评分与上述炎症生物标志物均呈负相关(均 $P < 0.05$),提示这些炎症指标与患者预后密切相关,并显示一致的变化趋势。ROC曲线显示外周血ICAM-1和脑脊液IL-6的AUC较高,提示外周血ICAM-1和脑脊液IL-6对aSAH患者术后认知功能障碍的预测价值更高。

综上所述,aSAH患者外周血和脑脊液炎症标记物与认知功能障碍具有相关性,及早评估患者的炎

症状态并采取有效干预措施,对降低aSAH术后认知功能障碍的发生率、改善患者预后具有重要意义。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] LUCKE-WOLD B P, LOGSDON A F, MANORANJAN B, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflammation: A comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 497.
- [2] 张珂,陈萌珂,王园春,等.急性脑梗死患者血清MMP-9、TIMP-1水平与认知障碍的相关性[J].*河南医学研究*,2021,30(19):3490-3494.
- [3] GAASTRA B, EWBANK F, TAPPER W, et al. Long-term cognitive outcome following aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(1): 106184.
- [4] TURI E R, CONLEY Y, CRAGO E, et al. Psychosocial comorbidities related to return to work rates following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Occup Rehabil*, 2019, 29(1): 205-211.
- [5] WESTERLIND E, PERSSON H C, SUNNERHAGEN K S. Working capacity after a subarachnoid haemorrhage: A six-year follow-up[J]. *J Rehabil Med*, 2017, 49(9): 738-743.
- [6] SMITHASON S, MOORE S K, PROVENCIO J J. Systemic administration of LPS worsens delayed deterioration associated with vasospasm after subarachnoid hemorrhage through a myeloid cell-dependent mechanism[J]. *Neurocrit Care*, 2012, 16(2): 327-334.
- [7] CHEN S, FENG H, SHERCHAN P, et al. Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115: 64-91.
- [8] SHAO A W, WU H J, HONG Y, et al. Hydrogen-rich saline attenuated subarachnoid hemorrhage-induced early brain injury in rats by suppressing inflammatory response: Possible involvement of NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5): 3462-3476.
- [9] WATSON E, DING D L, KHATTAR N K, et al. Neurocognitive outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Identifying inflammatory biomarkers[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 394: 84-93.
- [10] XIE X, WU X, CUI J, et al. Increase ICAM-1 and LFA-1 expression by cerebrospinal fluid of subarachnoid hemorrhage patients: Involvement of TNF- α [J]. *Brain Res*, 2013, 1512: 89-96.
- [11] 柴伟,周丽,刘春辉,等.脑脊液IL-6和TNF- α 表达水平在血管性认知功能障碍诊断中的临床价值[J].*中国医学前沿杂志(电子版)*, 2018,10(11):57-60.
- [12] 康平,马刘佳,李健.动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者脑脊液中不同标志物水平对临床预后的预测价值[J].*心脑血管病防治*,2019,19(2):112-115.

收稿日期:2024-07-25

(本文编辑:吴迪汉)