

• 诊治分析 •

磁共振成像联合血清 HIF-1 α 、GFAP 对创伤性
颅脑损伤患者发生继发性癫痫的预测价值

王伟, 李雪梅, 方敏

【关键词】 创伤性颅脑损伤; 继发性癫痫; 磁共振成像; 低氧诱导因子-1 α ; 胶质纤维酸性蛋白; 预测价值

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.05.018

【中图分类号】 R651.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)05-0509-05

创伤性颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)是指头部受到外力冲击导致的脑部功能或结构损伤^[1],是癫痫的主要诱因之一,但其与癫痫的分子机制尚未完全明确^[2]。TBI 患者发生继发性癫痫会对认知能力产生较大的负面影响,进而导致其生活质量显著下降^[3]。基于此,探究 TBI 患者发生继发性癫痫的影响因素,对改善预后意义重大。低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)可参与大脑缺血导致的神经细胞凋亡、炎症反应,加重脑组织损伤,与 TBI 后的癫痫发作密切相关^[4-5]。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)能反映神经递质的改变,其水平升高容易诱发患者癫痫发作^[6]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可通过结构和功能特征提高继发性癫痫的诊断准确性^[7]。本研究探讨 MRI 联合血清 HIF-1 α 、GFAP 表达水平对 TBI 患者发生继发性癫痫的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 样本量估算 浙江省医疗健康集团衢州医院既往 TBI 继发性癫痫的发生率为 22.7%,故参照《临床流行病学—临床科研设计、测量与评价》^[8]对多因素分析所需样本量的估算方法,样本量至少为纳入因素数量的 5~10 倍以上,本研究纳入 21 个变量,则样本量选取至少 105 例,最终确定样本量为 142 例。

1.2 一般资料 选取 2020 年 8 月至 2024 年 1 月在本院接受治疗的 142 例 TBI 患者作为研究对象,纳

入建模组。按照建模组与验证组 7:3 比例另选本院 2024 年 2—8 月收治的 59 例 TBI 患者作为验证组。纳入标准:(1)符合 TBI 国际疾病分类法-10 中的有关标准(颅骨骨折、脑挫裂伤、创伤性脑内血肿等)^[9];(2)近 1 个月内进行过高质量的 MRI 多序列扫描,结果清晰,便于分析;(3)年龄>18 岁,依从性较好,临床资料完整。排除标准:(1)有脑部手术史;(2)有癫痫等精神疾病史;(3)合并严重心、肾、肝等脏器功能损伤或恶性肿瘤;(4)颅内感染、卒中等原因继发的癫痫;(5)妊娠及哺乳期妇女。本研究获得浙江省医疗健康集团衢州医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均经法定代理人同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 利用医院电子病例系统收集患者临床资料,包括年龄,性别,体质量指数(BMI),入院时格拉斯哥评分(GCS),是否有吸烟史(吸烟频率 ≥ 1 支/d,且保持该频率>1年,或患者已戒烟,但戒烟时长<1年)、饮酒史(每日有饮酒,且持续时间>1年,或患者已戒酒,但戒酒时长<1年)、高血压、高血脂、糖尿病史,致伤原因,手术方式,受伤时间及住院时间等。

1.3.2 血清指标检测 入院时采集患者空腹肘部静脉血 10 ml,置于 EDTA 抗凝管中,摇晃混匀后静置 20 min,置入离心机,以 5 000 r/min 离心 15 min,分层后吸取上层血清装于 EP 管中,置于-80℃贮存待测。使用流式细胞仪检测白细胞(white blood cell, WBC)、血小板(blood platelet, PLT)计数;酶联免疫吸附法检测 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、HIF-1 α 、GFAP 水平。

基金项目:衢州市科技计划项目(2023ZD003)

作者单位:324004 浙江省衢州,浙江省医疗健康集团衢州医院

通信作者:王伟, Email: ww13957011542@163.com

1.3.3 MRI 检查 选用 3.0 T Signa HDxt 型号 MRI 进行检查:对横轴面同相位及反相位 T₁WI、横轴面及冠状面脂肪抑制 T₂WI、横轴面扩散加权成像 DWI 等常规序列进行扫描,其中 T₁WI 重复时间(repetition time, TR)400 ms,回波时间(echo time, TE)10 ms;T₂WI TR 4 000 ms,TE 108 ms。影像资料由 2 名经验丰富的放射科医师进行评估,评估结果不一致时则讨论至意见一致。记录 MRI 是否提示含铁血黄素、MRI 的异常部位。

1.3.4 癫痫判定 由 2 名具有 5 年以上癫痫治疗经验的专家进行双盲评估,若评估意见不一致,则共同讨论得到一致意见。继发性癫痫的判定标准^[10]:(1)间隔超过 24 h 的至少 2 次非诱发性癫痫发作;(2)单次发作但再发风险高(未来 10 年复发概率大于 60%),如既往脑损伤、脑电图结果明显异常、神经影像学异常、夜间发作等;(3)被诊断为癫痫综合征,满足以上条件之一即可诊断。

1.4 统计方法 运用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。正态分布计量资料以均数±标准差表示,组间比较用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料使用 *M* (*Q*₁, *Q*₃),组间比较用非参数检验;计数资料以频数和百分比表示,组间比较用 χ^2 检验。影响因素分析用 Logistic 回归分析;预测价值分析用受试者工作特征(ROC)曲线;预测模型构建利用 R4.2.1 软件和 rms 应用程序。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 建模组 142 例 TBI 患者中,有 40 例(28.17%)患者发生继发性癫痫,设为发生组;其余纳入未发生组。两组患者入院时 GCS 评分,CRP、IL-10、HIF-1 α 及 GFAP 水平,MRI 是否提示含铁血黄素,MRI 的异常部位差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 TBI 患者发生继发性癫痫的多因素分析 以 TBI 患者是否发生继发性癫痫为因变量(未发生=0,发生=1),入院时 GCS 评分,CRP、IL-10、HIF-1 α 及 GFAP 水平,MRI 是否提示含铁血黄素、MRI 的异常部位为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,IL-10、HIF-1 α 及 GFAP 水平,入院时 GCS 评分,MRI 提示含铁血黄素是 TBI 患者发生继发性癫

痫的独立危险因素(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 列线图预测模型构建与评价 以多因素分析结果进行模型构建如下:Logit (*P*)=-10.518-1.107×入院时 GCS 评分+0.366×IL-10+3.655×HIF-1 α +0.085×GFAP+1.463×MRI 提示含铁血黄素。使用 R 语言 rms 包来绘制风险列线图,见图 1。建模组曲线下面积(AUC)为 0.879,灵敏度为 0.800,特异度为 0.863,验证组 AUC 为 0.836,灵敏度为 0.889,特异度为 0.805,见图 2~3;列线图预测模型所得风险曲线与校准图中 45°对角线有良好的一致性与贴合度,见图 4~5。当预测概率阈值为 0.00~1.00 时,临床净收益率均大于“全干预”和“不干预”方案,提示模型具有较好的临床适用性,见图 6~7。

3 讨论

本研究 TBI 患者继发性癫痫发生率为 28.17%,处于较高的水平,这可能是患者入院时 GCS 评分较低,多数病情较重^[11]。TBI 患者严重程度及类型不同,继发性癫痫的发生风险也不同^[12]。考虑到目前临床使用的抗癫痫药物大多可出现显著的副作用,如神经认知功能障碍等;因此,建立 TBI 发生继发性癫痫的预测模型对临床意义重大^[13]。

本研究结果显示,入院时 GCS 评分,IL-10、HIF-1 α 及 GFAP 水平,MRI 提示含铁血黄素为 TBI 患者发生继发性癫痫的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。GCS 评分主要用于评估脑损伤的严重程度并预测预后^[14]。Laing 等^[15]研究发现,脑损伤程度越严重代表其脑神经功能受损越严重,发生继发性癫痫的风险也越高。周天钧等^[16]研究表明,入院时 GCS 评分较低可能提示患者存在严重颅内损伤,且会增加发生继发性癫痫的风险。HIF-1 α 主要参与调控机体的多种无氧代谢过程,当患者脑部受损后发生缺血低氧情况,就会刺激 HIF-1 α 释放,以保护神经系统^[17]。研究表明,HIF-1 α 通过调控和参与多种生物分子或信号通路对癫痫的发作产生影响,控制 HIF-1 α 表达水平即可降低癫痫发生率^[18-20]。GFAP 能够反映胶质细胞的结构与代谢异常情况,GFAP 水平升高则代表患者胶质细胞代谢存在较大异常,容易诱发多种神经系统紊乱^[21]。在 TBI 致癫痫的过程中神经炎症是一个重要的组成部分,由于 HIF-1 α 、GFAP 均会影响

表 1 TBI 患者一般资料、血清指标及 MRI 比较

项目		发生组(<i>n</i> =40)	未发生组(<i>n</i> =102)	$\chi^2(t)$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)		44.2±7.7	43.8±8.8	(0.21)	> 0.05
性别[例(%)]	男	27(67.50)	59(57.84)	1.12	> 0.05
	女	13(32.50)	43(42.16)		
体质量指数(kg/m ²)		24.49±3.05	25.23±2.68	(1.42)	> 0.05
入院时 GCS 评分(分)		7.15±0.69	7.54±0.55	(3.53)	< 0.05
吸烟史[例(%)]		15(37.50)	29(28.43)	0.04	> 0.05
饮酒史[例(%)]		22(55.50)	53(51.96)	0.11	> 0.05
高血压[例(%)]		8(20.00)	17(16.67)	0.22	> 0.05
高血脂[例(%)]		6(15.00)	12(11.76)	0.27	> 0.05
糖尿病史[例(%)]		7(17.50)	21(20.59)	0.17	> 0.05
致伤原因[例(%)]	交通伤	16(40.00)	41(40.20)	0.06	> 0.05
	摔伤	4(10.00)	4(3.92)		
	暴力击打	1(2.50)	11(10.78)		
	其他	19(47.50)	46(45.10)		
手术方式[例(%)]	钻孔引流术	5(12.50)	30(29.41)	1.92	> 0.05
	血肿清除术	12(30.00)	32(31.37)		
	去骨瓣减压术	8(20.00)	8(7.84)		
	其他	15(37.50)	32(31.37)		
受伤时间(h)		2.39±1.12	2.30±1.06	(0.45)	> 0.05
住院时间(d)		42.06±12.37	40.82±10.65	(0.60)	> 0.05
白细胞($\times 10^9/L$)		9.79±1.32	10.20±1.17	(1.81)	> 0.05
血小板计数($\times 10^9/L$)		176.52±62.19	181.37±59.58	(0.43)	> 0.05
C 反应蛋白(mg/L)		17.20±2.59	16.37±2.08	(1.99)	< 0.05
白细胞介素-10(pg/ml)		13.26±2.59	11.73±2.08	(3.67)	< 0.05
HIF-1 α (ng/ml)		1.75±0.23	1.56±0.21	(4.72)	< 0.05
GFAP(ng/L)		76.21±9.92	69.25±8.90	(4.06)	< 0.05
MRI 提示含铁血黄素[例(%)]		33(82.50)	55(53.92)	9.96	< 0.05
MRI 的异常部位[例(%)]	单侧异常	24(60.00)	43(42.16)	6.67	< 0.05
	双侧异常	9(22.50)	18(17.64)		
	正常	7(17.50)	41(40.20)		

注:TBI 为创伤性颅脑损伤,GCS 为格拉斯哥评分,HIF-1 α 为低氧诱导因子-1 α ,GFAP 为胶质纤维酸性蛋白,MRI 为磁共振成像

表 2 TBI 患者发生继发性癫痫的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	<i>SE</i> 值	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
入院时 GCS 评分	-1.107	0.429	10.919	< 0.05	0.331	0.143 ~ 0.767
IL-10	0.366	0.111	9.950	< 0.05	1.443	1.161 ~ 1.793
HIF-1 α	3.655	1.159	9.501	< 0.05	38.679	3.991 ~ 374.825
GFAP	0.085	0.028	7.042	< 0.05	1.089	1.032 ~ 1.150
MRI 提示含铁血黄素	1.463	0.551	5.480	< 0.05	4.318	1.466 ~ 12.718

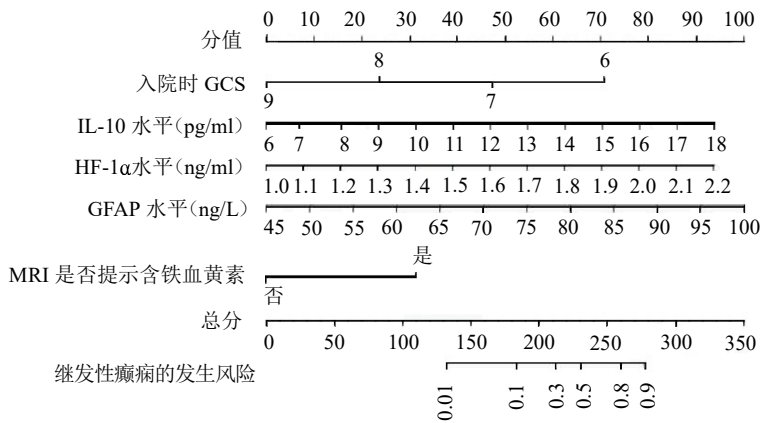
注:TBI 为创伤性颅脑损伤,GCS 为格拉斯哥评分,IL-10 为白细胞介素-10,HIF-1 α 为低氧诱导因子-1 α ,GFAP 为胶质纤维酸性蛋白,MRI 为磁共振成像

IL-10 的介导,导致 IL-10 水平升高,对颅内炎症反应的抑制增强;因此,IL-10 水平升高提示 TBI 后继发性癫痫风险升高^[22]。含铁血黄素在机体内参与氧化还原过程,当 MRI 提示出现含铁血黄素沉积时,提示该部位存在癫痫性改变^[23]。含铁血黄素会造成大脑海绵状畸形,且会诱导神经元损伤引起致病性突触的充足,提高继发性癫痫的风险^[24]。

本研究将 MRI 影像特征与血清 HIF-1 α 和 GFAP

水平相结合构建预测模型,建模集、验证集的 *AUC* 为 0.879、0.836,DCA 结果表明临床适用性良好,这说明该风险预测模型的区分度和精准度较好。

综上所述,患者入院时 GCS 评分低、IL-10 水平较高、HIF-1 α 水平较高、GFAP 水平较高、MRI 提示含铁血黄素均是 TBI 患者发生继发性癫痫的危险因素,基于以上危险因素构建的风险预警模型具有较好的预测效果。但本研究为单中心取样且样本量较



注:TBI为创伤性颅脑损伤,GCS为格拉斯哥评分,IL-10为白细胞介素-10,HIF-1 α 为低氧诱导因子-1 α ,GFAP为胶质纤维酸性蛋白,MRI为磁共振成像

图1 TBI患者发生继发性癫痫的列线图风险预测模型

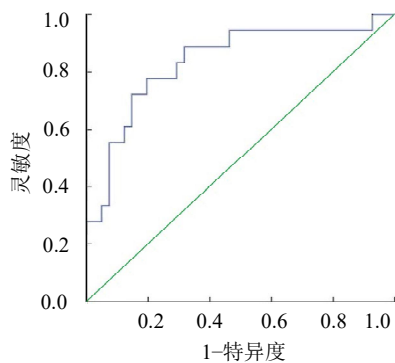


图3 验证组 ROC 曲线

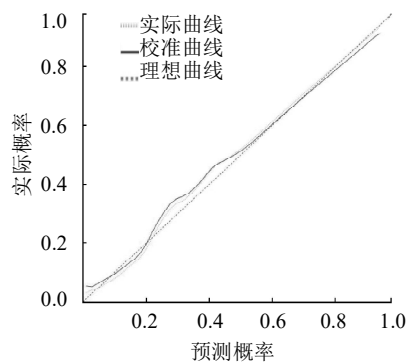


图4 建模组校准曲线

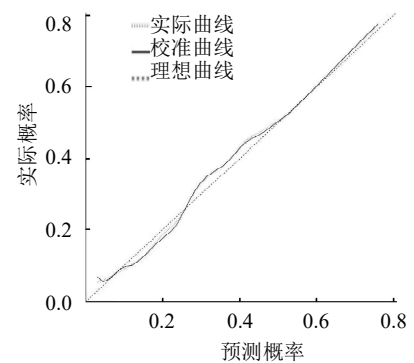


图5 验证组校准曲线

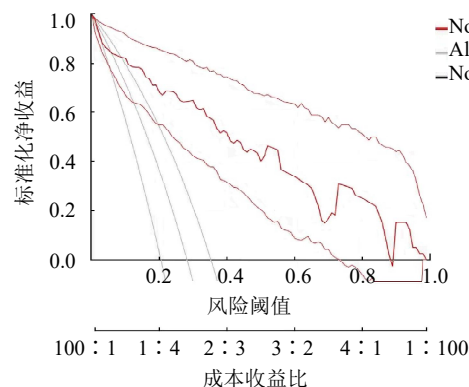


图6 建模组 DCA 曲线

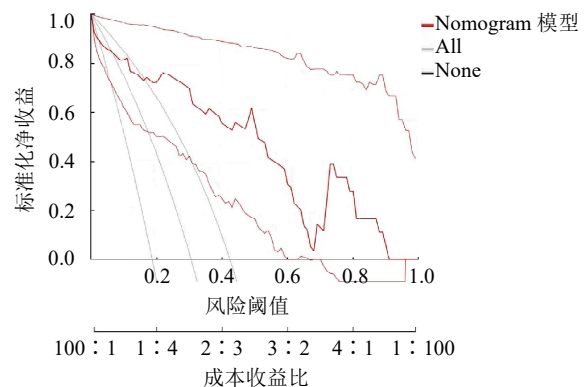


图7 验证组 DCA 曲线

少,同时所纳入的影响因素有限,有待进一步验证。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 聂晓改,彭传梅,张云芳,等.S100 β 、IL-6、hs-CRP联合检测明显提高急性创伤性颅脑损伤诊断的灵敏性[J].实用医学杂志,2024,40(11):1580-1585.
- [2] BRUCKHAUS A A, ASIFRIYAZ T, KRIUKOVA K, et al. Exploring multimodal biomarker candidates of post-traumatic epilepsy following moderate to severe traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis[J]. Epilepsia, 2025, 66(1): 6-32.
- [3] BURKE J, GUGGER J, DING K, et al. Association of posttraumatic epilepsy with 1-year outcomes after traumatic brain injury[J].

JAMA Netw Open, 2021, 4(12): e2140191.

- [4] MERELLI A, REPETTO M, LAZAROWSKI A, et al. Hypoxia, oxidative stress, and inflammation: Three faces of neurodegenerative diseases[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 82(s1): S109-S126.
- [5] PUCHOWICZ M A, PARVEEN K, SETHURAMAN A, et al. Pro-survival phenotype of HIF-1 α : Neuroprotection through inflammatory mechanisms[J]. Adv Exp Med Biol, 2023, 1438: 33-36.
- [6] ELHADY M, YOUNESS E R, ABUSHADY M M, et al. Circulating glial fibrillary acidic protein and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 as markers of neuronal damage in children with epileptic seizures[J]. Childs Nerv Syst, 2021, 37(3): 879-884.
- [7] AKRAMI H, CUI W H, KIM P E, et al. Prediction of post traumatic epilepsy using MR-based imaging markers[J]. Hum Brain Mapp,

- 2024, 45(17): e70075.
- [8] 王家良.临床流行病学:临床科研设计、测量与评价[M].5版.上海:上海科学技术出版社,2021:157-158.
- [9] CHENG P X, YIN P, NING P S, et al. Trends in traumatic brain injury mortality in China, 2006-2013: A population-based longitudinal study[J]. PLoS Med, 2017, 14(7): e1002332.
- [10] FISHER R S, CROSS J H, FRENCH J A, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J].Epilepsia, 2017,58(4):522-530.
- [11] 蒋丽丹,杨俊,张洪兵,等.老年创伤性颅脑损伤患者住院期间死亡的危险因素分析[J].中华创伤杂志,2022,38(12):1083-1088.
- [12] HEISKANEN M, BANUELOS I, MANNINEN E, et al. Plasma neurofilament heavy chain is a prognostic biomarker for the development of severe epilepsy after experimental traumatic brain injury[J]. Epilepsia, 2024, 65(12): 3703-3716.
- [13] NACHIAPPAN D S, GARG K. Role of prophylactic antiepileptic drugs in chronic subdural hematoma-a systematic review and meta-analysis[J]. Neurosurg Rev, 2021, 44(4): 2069-2077.
- [14] 尹文国,翁山山,赖仕宇,等.联合 GCS 评分、CT 评分与血清 S100B 蛋白可评估急性颅脑创伤患者损伤程度及早期预后 [J]. 南方医科大学学报,2021,41(4):543-548.
- [15] LAING J, GABBE B, CHEN Z B, et al. Risk factors and prognosis of early posttraumatic seizures in moderate to severe traumatic brain injury[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(4): 334-341.
- [16] 周天钧,程赛宇.脑创伤后 Reg3g 的表达及对早期癫痫发作的作用研究[J].陆军军医大学学报,2023,45(5):386-392.
- [17] 宋军,马艳红,崔颖.血清 HIF-1 α 、GFAP 表达与脑卒中后继发性癫痫的相关性[J].脑与神经疾病杂志,2022,30(3):164-167.
- [18] JIANG G H, ZHOU R J, HE X Z, et al. Expression levels of micro RNA-199 and hypoxia-inducible factor-1 alpha in brain tissue of patients with intractable epilepsy[J]. Int J Neurosci, 2016, 126(4): 326-334.
- [19] SETHURAMAN A, RAO P, PRANAY A, et al. Chronic ketosis modulates HIF1 α -mediated inflammatory response in rat brain[J]. Adv Exp Med Biol, 2022, 1395: 75-79.
- [20] 姜黎梅,王英,关建兵.血清神经调节蛋白-1 的水平与创伤性颅脑损伤后癫痫形成的相关性研究[J].贵州医药,2021,45(8): 1186-1188.
- [21] CHMIELEWSKA N, MACIEJAK P, OSUCH B, et al. Pro-inflammatory cytokines, but not brain- and extracellular matrix-derived proteins, are increased in the plasma following electrically induced kindling of seizures[J]. Pharmacol Rep, 2021, 73(2): 506-515.
- [22] KHOSHKROODIAN B, JAVID H, POURBADIE H G, et al. Toll-like receptor 1/2 postconditioning by the ligand Pam3cys tempers posttraumatic hyperexcitability, neuroinflammation, and microglial response: A potential candidate for posttraumatic epilepsy[J/OL]. Inflammation, 2024.[2024-10-12]<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39044002/>.
- [23] 刘梅,高安亮,陈靓,等.轻、中型颅脑损伤儿童并发外伤性癫痫的危险因素分析[J].临床神经外科杂志,2024,21(3):257-261,266.
- [24] HIRANO T, ENATSU R, IIHOSHI S, et al. Effects of hemosiderosis on epilepsy following subarachnoid hemorrhage[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2019, 59(1): 27-32.

收稿日期:2024-12-11

(本文编辑:孙海儿)

达比加群对急性心肌梗死合并左心室血栓的临床疗效分析

于雅勤,李俊烨,施国强,唐文潇

【关键词】 心肌梗塞,急性;左心室血栓;达比加群;单核细胞趋化蛋白-1;Toll 样受体 4;凝血酶原时间

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.05.019

【中图分类号】 R542.2 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)05-0513-04

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后易发生左心室血栓(left ventricular mural thrombosis, LVT),LVT 是 AMI 最常见的并发症^[1-2]。研究^[3]表明,AMI 是一种严重危害人类健康的疾病,其发病机制与血小板聚集和血栓形成密切相关。单独应用

抗血小板药物治疗 AMI 的效果并不理想,联用抗凝药物可以明显减少血栓形成的风险^[4]。目前临床上常使用华法林治疗 AMI 合并 LVT,但因其疗程不确定、需多次测定国际标准化比值(international normalized ratio, INR),易造成依从性不佳^[5]。达比加群作为一种新型的抗凝药物,其作用靶点是降低凝血酶生成,有望获得较好的抗凝疗效。目前临床关于达比加群在 AMI 合并 LVT 患者治疗过程中的应用效果尚未完全明确。基于此,本研究分别采用华法

基金项目: 嘉兴市科技计划项目(2020AD30013)

作者单位: 314000 浙江省嘉兴,浙江省荣军医院

通信作者: 于雅勤,Email: 13732576896@163.com