

·临床研究·

血清高迁移率族蛋白1、铁蛋白表达与高血压脑出血患者预后的相关性

武明明, 尤占彪, 何涛, 殷凯江

作者单位
山西省汾阳医院神
经外科
山西 汾阳 032200
收稿日期
2021-06-16
通讯作者
武明明
wumm0114@163.
com

摘要 **目的:**分析血清高迁移率族蛋白1(HMGB-1)、铁蛋白(SF)表达与高血压脑出血(HICH)患者预后的相关性。**方法:**接受血肿清除术治疗的HICH患者98例,入院后采用酶联免疫吸附法检测血清SF水平,采用放射免疫法检测血清HMGB-1水平。所有患者术后均随访1月,根据格拉斯哥预后评分(GOS)评估预后,将患者纳入预后不良组(1~3分)或预后良好组(4~5分)。比较2组基线资料、血清HMGB-1、SF水平及其与患者预后的相关性。**结果:**纳入预后不良组41例,GOS评分(2.15±0.67)分;预后良好组57例,GOS评分(4.47±0.39)分。预后不良组的出血量、HMGB-1和SF水平高于预后良好组(均 $P<0.05$),术前GCS评分较低患者的比例高于预后良好组($P<0.05$)。血清HMGB-1、SF水平与GOS评分呈负相关($P<0.01$);Logistic回归分析结果显示,血清HMGB-1高表达可能对HICH患者预后不良有一定的影响($P<0.05$),而SF的高表达对HICH患者预后不良无明显影响。**结论:**血清HMGB-1、SF表达与HICH患者预后有关,HMGB-1可能是导致HICH患者预后不良的影响因素。

关键词 高血压脑出血;高迁移率族蛋白1;铁蛋白;相关性;预测

中图分类号 R741;R743.34 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210589

本文引用格式:武明明, 尤占彪, 何涛, 殷凯江. 血清高迁移率族蛋白1、铁蛋白表达与高血压脑出血患者预后的相关性[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(7): 406-408.

高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)是由高血压导致的非外伤性的脑实质出血。除了出血导致的直接损伤外,血肿的占位效应,及由出血导致的继发性损伤,加重脑组织损伤^[1,2]。早期有效评估HICH患者的预后,及时给予针对性防治,对改善预后尤为重要。临床常用的影像学检查及功能性量表评估手段易受人为主观的影响,且检查及评估时间较长。因此寻找敏感度高及稳定易监测的血清学指标评估HICH患者预后意义重大。研究表明,炎症反应在HICH引发的脑损伤过程中发挥重要作用^[3]。高迁移率族蛋白1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)是促炎性介质,可促进大量炎症因子释放,且具有较高的稳定性^[4]。血清铁蛋白(serum ferritin, SF)主要分布于神经纤维内,是神经胶质损伤的重要标志物^[5]。本研究即分析血清HMGB-1、SF表达与HICH患者预后的相关性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2020年12月我院收治的HICH患者98例,纳入标准:符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[6]中HICH诊断标准,且具有高血压病史;经头颅CT或MRI检查证实为HICH;首次发病且在发病后24 h内入院治疗;预计生存时间>3月;发病前4周内未服用过激素、抗生素及免疫抑制剂类药物;符合脑出血手术适应证;患者家属签署知情同意书。排除条件:伴脑疝、脑梗死、脑血管畸形及颅内肿瘤;继发性HICH;合并血液系统、免疫系

统及全身感染性疾病;心、肝、肾等脏器功能障碍;合并恶性肿瘤;入院急诊救治期间病死;术后未完成随访。入组患者中,男57例,女41例;年龄46~79岁,平均年龄(65.58±5.46)岁;高血压病程3~15年,平均(8.46±1.25)年;出血量30~48 mL,平均(39.25±5.12)mL;糖尿病12例;术前格拉斯哥昏迷评分^[7](Glasgow coma scale, GCS)3~5分26例,6~8分46例,9~12分26例;脑叶14例,基底节区62例,小脑22例。本研究已获得本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗 所有患者入院后均根据病情判定符合手术治疗指征,均实施小骨窗血肿清除术治疗。术后进行常规止血、营养神经、补液维持电解质平衡、预防脑血管痉挛及营养支持等对症治疗。

1.2.2 血清标志物检测 患者入院后,采集空腹静脉血5 mL,酶联免疫吸附法检测血清SF水平,采用放射免疫法检测血清HMGB-1水平。检测试剂盒均购自德国罗氏公司。检测过程中严格按照试剂盒相关要求操作。

1.2.3 随访 所有患者术后均随访1月,采用格拉斯哥预后评分(Glasgow Outcome Scale, GOS)^[7]评估患者预后:1分为死亡;2分为植物生存,仅有最小反应(随着清醒及睡眠周期,眼睛可睁开);3分为重度残疾,残疾、清醒,日常生活需照顾;4分轻度残疾但能够独立完成生活,并在保护下可工作;5分恢复正常生活,但可能存在轻度缺陷。GOS 1~3分纳入预后不良组,4~5分纳入预后良好组。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0统计分析软件。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数*t*检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;Spearman直线相关分析血清HMGB-1、SF表达与HICH预后的相关性;Logistic回归分析血清HMGB-1、SF水平对HICH不良预后的影响; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后情况

98例HICH患者均完成术后随访。纳入预后不良组41例,GOS评分(2.15±0.67)分;预后良好组57例,GOS评分(4.47±0.39)分。

2.2 2组基线资料及血清HMGB-1、SF水平比较

2组性别、年龄、高血压病程及出血部位差异无统计学意义($P>0.05$);预后不良组的出血量、HMGB-1和SF水平高于预后良好组(均 $P<0.05$),术前GCS评分较低患者的比例高于预后良好组($P<0.05$),见表1。

2.3 2组血清HMGB-1、SF水平与预后的相关性分析

Spearman相关分析结果显示,血清HMGB-1、SF水平与GOS评分均呈负相关($r=-0.572, P<0.01$; $r=-0.492, P<0.01$)。

2.4 血清HMGB-1、SF表达对HICH患者预后的影响分析

将HMGB-1、SF作为自变量,将患者预后作为因变量(1=不良预后,0=预后良好),经Logistic回归分析结果显示,血清HMGB-1高表达可能对HICH患者预后不良有一定的影响($P<0.05$),而SF的高表达对HICH患者预后不良无明显影响,见表2。

3 讨论

HICH发生后可破坏脑组织,导致继发性脑损伤,预后较差。因此,早期有效评估HICH患者病情及预后,对调整治疗方案、改善预后有重要意义。

HICH后脑神经不可逆性损伤是导致不良预后发生的主要原因之一^[8]。研究发现,炎症反应、过氧化损伤等均是HICH脑损伤的重要机制^[9]。HMGB-1是促炎症介质,可促进炎症因子的释放,增加炎症反应对组织造成的损伤^[10]。本研究结果显示,预后不良组血清HMGB-1水平高于预后良好组。分析其原因可能为HICH发生后,神经细胞受损,细胞组织膜被破坏,细胞内HMGB-1向细胞外释放,导致血清中HMGB-1水平升高,进一步促进线粒体释放一系列细胞因子表达,导致神经细胞受损、凋亡或死亡,神经组织发生不可逆性损伤^[11,12]。SF是人体内铁元素的主要储存形式,常人血清中含有少量铁蛋白,脑出血发生后大量脑细胞变性坏死,导致SF溢出;此外,出血灶中心伴有大量吞噬细胞及单核细胞浸润,其内均可合成大量SF,随着坏死细胞溢出^[13]。HICH发生后会出现脑水肿,血脑屏障破坏,SF可通过血脑屏障进入血液,导致血清SF水平升高^[14]。本研究结果显示,预后不良组血清SF水平高于预后良好组。血清HMGB-1、SF水平与GOS评分呈负相关,血清HMGB-1高表达可能是导致HICH患者不良预后的影响因素,但血清SF水平升高与预后不良的关系不大。其原因与纳入研究样本量较少、检测时间点较少、未进行血肿大小分类等有关,后续尚需进一步研究。

综上所述,血清HMGB-1、SF表达与HICH患者预后有关,HMGB-1可能是导致HICH患者预后不良的影响因素。监测HICH患者的血清HMGB-1、SF水平,对评估患者预后可能有一定的参考价值。

参考文献

[1] 中华医学会神经外科学分会,中国医师协会急诊医师分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,等. 高血压性脑出血中国多学科诊治指南[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36: 757-770.
[2] Liu J, Cheng J, Zhou H, et al. Efficacy of minimally invasive surgery for the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage: A protocol of randomized controlled trial[J]. Medicine, 2021, 100: e24213.
[3] 马志海. 炎症反应在脑出血后继发性脑损伤中作用机制的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25: 124-126.
[4] 康康, 范超平, 蔡盈盈. 高血压脑出血患者高迁移率族蛋白-1,铁蛋

表1 2组基线资料及血清HMGB-1、SF水平比较

组别	例数	男/女	年龄/ [岁, ($\bar{x}\pm s$)]	高血压病程/ [年, ($\bar{x}\pm s$)]	出血量/ [mL, ($\bar{x}\pm s$)]	HMGB-1/ [mg/L, ($\bar{x}\pm s$)]	SF/ [μ g/L, ($\bar{x}\pm s$)]
预后良好组	57	32/25	66.13±3.45	9.06±0.86	32.46±1.21	6.72±0.62	152.43±24.15
预后不良组	41	25/16	64.48±4.11	8.72±1.02	43.90±2.15	8.76±0.82	214.24±38.17
P值		0.632	0.881	0.875	<0.01	<0.01	<0.01

组别	术前GCS评分/[例(%)]			出血部位/[例(%)]		
	3~5分	6~8分	9~12分	脑叶	基底节区	小脑
预后良好组	6(10.53)	31(54.39)	20(35.09)	7(12.28)	36(63.16)	14(24.56)
预后不良组	20(48.78)	15(36.59)	6(14.63)	7(17.07)	26(63.41)	8(19.51)
P值		<0.001			0.721	

表2 血清HMGB-1、SF表达对HICH患者预后的影响分析

项目	B	S.E	Walds	P	OR	95% CI
HMGB-1	1.138	0.374	9.277	0.002	3.120	1.500~6.489
SF	0.049	0.016	10.004	0.042	1.050	1.019~1.083

白,血管内皮素-1的表达及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17: 74-77.

[5] 张明宇, 陈红燕, 马丁, 等. 磁共振成像评估高血压性脑出血患者血肿中的铁水平及其临床价值[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27: 42-45.

[6] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 (1995)[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12: 559.

[7] Wright J. Glasgow Coma Scale[M]. New York, Springer, 2018: 1-2.

[8] 奚新明, 田晓金, 谭支强, 等. 高血压脑出血后再出血患者的危险因素及预后分析[J]. 中国医药导刊, 2017, 19: 245-246.

[9] 朱燕, 朱东亚. 脑出血后继发性脑损伤的机制与治疗[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14: 97-101.

[10] He M, Bianchi ME, Coleman TR, et al. Exploring the biological

functional mechanism of the HMGB1/TLR4/MD-2 complex by surface plasmon resonance[J]. Mol Med, 2018, 24: 21.

[11] 唐从耀, 田兆华, 李怀友, 等. 圣愈汤对高血压脑出血患者血清 HMGB1, BNP, NSE 水平的影响[J]. 中国医药导刊, 2018, 20: 19-22.

[12] Yao C, Dan W, Wang B, et al. HMGB1 translocation and release mediate cigarette smoke-induced pulmonary inflammation in mice through a TLR4/MyD88-dependent signaling pathway[J]. Mol Biol Cell, 2017, 28: 201-209.

[13] 潘红, 许赞兴, 孟舒婷. 血清 HMGB-1, MIF, TIMP-1 在评估脑出血患者预后中的价值[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48: 51-65.

[14] 何丽彩, 张玉, 安会中. 高血压脑出血患者 HMGB-1, 铁蛋白, 血管内皮素的表达及临床意义[J]. 临床误诊误治, 2019, 32: 90-93.

(本文编辑:王晶)

(上接第390页)

表3 2组患者治疗满意度比较[例(%)]

组别	例数	非常满意	满意	不满意	总满意度
对照组	47	20(42.55)	15(31.91)	12(25.53)	35(74.47)
观察组	47	25(53.19)	18(8.30)	4(8.51)	43(91.49)

效率,在发声综合训练模块中注重对患者的嗓音的拉伸宽度和发声的力量进行训练恢复^[17]。因此患者的嗓音声学参数均逐步恢复至正常,患者的VHI嗓音障碍指数包括功能、生理、情感评分也有显著改善。观察组患者在嗓音声学参数和VHI评分得到显著改善后,嗓音功能逐步恢复正常,患者的日常活动、生理、心理状态均得到有效的改善,嗓音障碍对社交功能的影响也逐渐降低,患者的生活质量有显著的提高。观察组的治疗满意度也有显著提高,表明基于嗓音功能运动的发声训练方式能够获得患者的认可,得益于该治疗方式的可操作性好、训练难度低以及对患者不会产生任何的不适感等技术优势。

综上所述,基于嗓音功能运动的发声训练对嗓音障碍患者的干预效果显著,能改善嗓音学参数指标,降低VHI评分,提升患者的生活质量,改善患者的治疗满意度。

参考文献

[1] Achieng S, Wig S. Bamboo nodes of the vocal cords: an often-overlooked cause of dysphonia in autoimmune disease[J]. Rheumatology, 2020, 29: 288-293.

[2] Elibil E, Ylmaz YF, Nal A, et al. Effects of hyaluronic acid-collagen

nanofibers on early wound healing in vocal cord trauma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021, 29: 1928-1934.

[3] 罗轶, 阚丹, 周琦, 等. 嗓音训练在发声不当所致嗓音疾病患者中的疗效[J]. 广西医学, 2020, 42: 1354-1357.

[4] 张庆玲, 张丹. 良性阵发性位置性眩晕残余症状的康复治疗[J]. 神经损伤及功能重建, 2021, 7: 389-391, 409.

[5] Hertiana B, Fadillah MA, Rachmawati LM, et al. Convolutional Neural Networks Based on Raspberry Pi for a Prototype of Vocal Cord Abnormalities Identification[J]. Jurnal Infotel, 2020, 12: 288-293.

[6] 刘雪莱, 李明红, 周诗桐, 等. 功能性发声障碍职业用嗓者嗓音训练前后嗓音音域图及声学分析研究[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2020, 28: 24-27.

[7] 刘睿. 发声量化训练对声带息肉手术患者嗓音学质量的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2020, 52: 432-433.

[8] 杨晓蓉, 王宇娟, 何小静, 等. 清喉利咽汤联合金嗓散结丸对声带息肉术后发声障碍患者嗓音恢复的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15: 490-493.

[9] 张凯婷, 刘杰, 许贞菊, 等. 功能性发声障碍患者嗓音及心理状态评估分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35: 295-299.

[10] 何梦月, 徐岱松, 秦玉斌. 手术联合嗓音训练对伴肌紧张性发声障碍声带息肉患者的疗效分析[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2019, 34: 55-56.

[11] 刘恒鑫, 盛华. 职业用声者嗓音障碍发生率及嗓音特性研究[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2021, 19: 423-427.

[12] Ercan N, Bostanci I, Kaygusuz U, et al. Interaction between childhood vocal fold nodules and allergic diseases[J]. Intl J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020, 138: 1104-1109.

[13] 吴辉, 吴春薇, 陈宸, 等. 嗓音功能运动对嗓音质量的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48: 989-991.

[14] 李华, 谭梦佳, 梅祥胜. 中西医结合配合发声训练治疗声带肉芽肿的疗效分析[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2019, 28: 881-883.

[15] 迟晨雨, 王嘉玺, 刘大新, 等. 嗓音训练配合按摩针灸治疗功能性发声障碍的疗效观察[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2019, 27: 275-279.

[16] Price A, Lawson S, Flannigan C. Vocal cord granulomas diagnosed on reviewing videolaryngoscopy images[J]. Arch Dis Child, 2019, 23: 731-736.

[17] 彭静, 李旭红, 邹密, 等. 嗓音训练改善早期声带息肉患者发声功能的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26: 936-940.

(本文编辑:王晶)