

·临床研究·

E-selectin 基因多态性与 3D-slicer 辅助下神经内镜治疗老年性中等量丘脑出血预后相关性研究

闫建敏, 杨利辉, 张翡

作者单位
邢台市第三医院神
经外一科
河北 邢台 054000
基金项目
邢台市科技计划项
目(No. 2019ZC22
3)
收稿日期
2021-01-13
通讯作者
闫建敏
yjmin3198@126.
com

摘要 目的:探讨 E-selectin 基因多态性与 3D-slicer 辅助下神经内镜治疗老年性中等量丘脑出血预后的相关因素。**方法**:选择邢台市第三医院于 2016 年 1 月至 2020 年 1 月收治的老年性中等量丘脑出血患者 268 例,均接受 3D-slicer 辅助下神经内镜血肿清除术治疗。所有患者均采用聚合酶链反应-限制性内切酶长度片段多态性(PCR-RFLP)对 E-selectin 基因 rs2076059 位点进行基因分型分析,分为 GG、GA、AA 基因型。记录患者围手术期情况,包括血肿清除率、穿刺到预设位置成功情况以及术后再出血等并发症情况,术后 3 个月评价患者预后并比较相关基线情况,包括性别、年龄、出血部位、出血量、是否破入脑室、分型、GCS 评分及 E-selectin 基因多态性。对影响患者预后的因素进行单因素分析,并采用 Logistic 回归分析患者预后的独立影响因素。**结果**:E-selectin 基因 rs2076059 位点 3 种基因型(GG、GA、AA)的期望值和观测值均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($\chi^2=4.166, P=0.125$)。268 例患者术中穿刺至预设位置均成功,术后第 1 天和第 3 天血肿清除率分别为(89.26±10.14)%和(94.25±12.03)%,术后无发生再出血,围手术期并发症颅内感染、肺部感染例数分别有 1 例和 10 例。术后 3 个月预后良好 238 例、预后不良 30 例,rs2076059 位点不同基因型患者的术后预后情况存在差异($P<0.05$),其中 GG 基因型应答率明显高于 GA、AA 基因型($P<0.05$)。单因素分析显示术后 3 个月预后良好和预后不良患者的出血部位、出血量、是否破入脑室、分型、GCS 评分差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。Logistic 回归分析显示出血部位、出血量、是否破入脑室、分型、GCS 评分及 E-selectin 基因 rs2076059 位点是影响患者术后预后的独立危险因素。**结论**:老年性中等量丘脑出血患者的 E-selectin 基因 rs2076059 位点与患者预后存在显著相关性,其中基因型 GG 属于保护因素,基因型 AA/GA 属于独立危险因素。同时出血部位、出血量、是否破入脑室、分型以及 GCS 评分也会对患者预后产生影响。**关键词** 基因多态性;E-selectin 基因;老年;中等量丘脑出血;3D-slicer;神经内镜;预后相关性
中图分类号 R741;R743.34 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210040
本文引用格式:闫建敏, 杨利辉, 张翡. E-selectin 基因多态性与 3D-slicer 辅助下神经内镜治疗老年性中等量丘脑出血预后相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(8): 494-496.

丘脑出血是高血压性脑出血中最常见出血类型之一,出血后快速破入脑室容易造成脑积水,致残、致死率极高^[1]。临床上对于老年患者中等量丘脑出血常采用保守治疗。丘脑血肿隐匿位置较深且距离中线较近,传统显微镜下皮质造瘘清除血肿术整体治疗效果欠佳^[2],基于 3D-Slicer(虚拟现实重组)神经内镜血肿清除可以更清晰定位患者脑部血肿部位和大小,血肿清除精准率以及成功率大大提高^[3]。E-选择素(E-selectin)与动脉粥样硬化、血栓等炎症反应存在密切相关性,其参与冠心病发病发展以及动脉粥样硬化斑块形成过程已被证实^[4]。本文对 E-selectin 基因 rs2076059 位点多态性进行分型研究,探讨 E-selectin 基因多态性与老年性中等量丘脑出血患者 3D-slicer 辅助下神经内镜血肿清除术后预后的相关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 1 月至 2020 年 1 月邢台市第三医院收治的老年性中等量丘脑出血患者 268 例。纳入标准:①经 CT 检查确诊为丘脑中等量出血,且出血量为 15~30 mL^[5];②年龄>60 岁老年人群;③有高血压病史;④接受 3D-slicer 辅助下神经内镜血肿清除

术治疗;⑤知情同意并签字。排除标准:①合并脑疝或恶性肿瘤者;②中途退出研究者;③合并凝血功能异常者;④合并严重心、肝、肺、肾等重要脏器功能不全者。268 例患者中,男 141 例,女 127 例;年龄 60~76 岁,平均(69.23±2.32)岁;入院时 GCS 评分为 3~8 分 25 例,9~12 分 126 例,13~15 分 117 例。研究方案得到医院伦理委员会准许。

1.2 方法

DNA 基因提取及 E-selectin 基因 rs2076059 位点基因分型检测:治疗前抽取患者外周静脉血 3 mL 并置于 EDTA 抗凝管中保存,采用 DNA 提取试剂盒(型号:QIAGEN DNeasy Blood & Tissue)对样品 DNA 进行提取,采用紫外分光光度计(型号:Nano Drop 2000)对 DNA 浓度和纯度进行检测,保证 DNA 样品的浓度为 30 ng/μL 以上,纯度即吸光度 A₂₆₀/A₂₈₀ 处于 1.8~2.0 范围内。然后采用聚合酶链反应-限制性内切酶长度片段多态性(PCR-RFLP)技术对基因进行分型检测。E-selectin 基因 rs2076059 位点引物序列为上游引物:CGCAGAGCAAGGAAGCAAATG,下游引物:GCTTCTTTCTCCTCTGGCCACCT。采用测序仪(软件 GeneMapper4.1)对基因测序分型,分型为 GG、GA、AA。

1.3 评价指标

①围手术期情况:包括血肿清除率、术中是否成功穿刺至预设位置和术后并发症。血肿清除率的计算:于术后第1天和第3天对患者进行常规CT头部检查,利用3D-Slicer软件测量患者血肿体积,计算术后第1天和第3天的血肿清除率。血肿清除率计算公式为:(术前血肿体积—术后血肿体积)/术前血肿体积×100%^[6]。术后并发症包括术后再出血、颅内感染和肺部感染。②预后及相关基线情况:术后3个月门诊随访复查,采用格拉斯哥预后量表(Glasgow outcome scale, GOS)评价预后,分为Ⅰ~Ⅴ级;其中Ⅰ级为死亡,评1分;Ⅱ级为植物生存,评2分;Ⅲ级为重度残疾,评3分;Ⅳ级为轻度残疾,评4分;Ⅴ级为恢复良好,评5分;Ⅳ~Ⅴ级属于预后良好,Ⅰ~Ⅲ级属于预后不良^[7]。记录不同预后患者基线资料,包括性别、年龄、出血部位、出血量、是否破入脑室、分型、GCS评分及E-selectin基因rs2076059位点多态性。

1.4 统计学处理

采用SPSS19.0软件分析数据,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验;计数资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;三组数据比较采用单因素方差分析,三组间两两比较采用LSD-t检验。采用Logistic回归分析患者预后相关因素; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。采用Hardy-Weinberg平衡检验对E-selectin基因rs2076059位点3种基因型在患者中的分布进行检验。

2 结果

2.1 E-selectin 基因 rs2076059 位点基因型分布情况

E-selectin 基因 rs2076059 位点 3 种基因型 GG、GA、AA 的期望值和观测值均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($\chi^2=4.166, P=0.125$), 基因型和等位基因分布情况见表 1。

表 1 E-selectin 基因 rs2076059 位点基因型分布情况[例(%)]

E-selectin 基因	基因型	频率	等位基因	频率
rs2076059 位点	GG	150(55.97)	G	390(72.76)
	GA	90(33.58)		
	AA	28(10.45)	A	146(27.24)

2.2 患者围手术期情况

268 例患者术中穿刺至预设位置均成功, 术后第 1 天和第 3 天血肿清除率分别为 (89.26±10.14)% 和 (94.25±12.03)%, 术后无发生再出血, 围手术期并发症颅内感染、肺部感染例数分别有 1 例和 10 例。

2.3 E-selectin 基因 rs2076059 位点基因型与患者术后预后的关系

268 例患者术后 3 个月预后良好 238 例, 预后不良 30 例。rs2076059 位点不同基因型患者的术后预后差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其中 GG 基因型应答率明显高于 GA、AA 基因型 ($P<0.05$), 见表 2。

2.4 不同预后患者基线资料比较及单因素分析

术后 3 个月预后良好组和预后不良组患者的出血部位、出血量、是否破入脑室、分型以及 GCS 评分差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 性别、年龄差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 见表 3。

2.5 影响患者术后预后因素的多因素分析

以患者预后情况 (不良=1, 良好=0) 为因变量, 以出血部位

表 2 E-selectin 基因 rs2076059 位点基因型与患者术后预后的关系[例(%)]

E-selectin 基因	基因型	预后良好组 (238 例)	预后不良组 (30 例)	χ^2 值	P 值
rs2076059 位点	GG	139	11	14.611	0.001
	GA	80	10		
	AA	19	9		

(丘脑后部=0, 丘脑外部=1, 丘脑前部=2, 丘脑内侧=3)、出血量、分型 (局限型=0, 丘脑基底节型=1, 丘脑脑室型=2)、GCS 评分以及 E-selectin 基因 rs2076059 位点 (GG=0, GA=1, AA=2) 为自变量进行 Logistic 回归分析, 其中出血量、GCS 评分以实际值进行赋值。Logistic 回归分析结果显示, 出血部位、出血量、是否破入脑室、分型、GCS 评分以及 E-selectin 基因 rs2076059 位点是影响患者术后预后的独立危险因素 ($P<0.05$), 见表 4。

3 讨论

大量遗传学研究结果已经发现脑出血相关基因多态性与脑出血的发病机制存在紧密联系, 且证实了 APOB、LDLR 以及 KLKI 等多个脑出血相关基因均与患者脑出血以及预后之间关系紧密^[8]。E-selectin 是由 589 个氨基酸残基组成的粘附分子选择素 (AMS) 家族中的重要一员, E-selectin 基因由 14 个外显子以及 13 个内含子构成, 位于人体 1 号染色体上, 其主要表达于发生细胞因子活化的内皮细胞表面^[9]。吴军等^[10]研究进一步证实 E-selectin 基因 rs2076059 位点属于缺血性脑卒中发病的一种独立危险因素, 而且 rs2076059 位点与缺血性脑卒中患者的预后之间存在显著相关性。因此本文对 E-selectin 基因 rs2076059 位点的基因多态性与 3D-slicer 辅助下神经内镜治疗老年性中等量丘脑出血预后相关因素进行深入研究。

随着微创技术不断发展进步, 神经内镜技术越来越成熟且应用越来越广泛, 特别是在 3D-slicer 辅助下神经内镜治疗老年性中等量丘脑出血已经取得长足进步^[11]。3D-slicer 不仅可免费应用还可直接网上下载, 操作过程非常简便且支持功能扩展和优化, 方便在各级医院中推广及应用^[7]。该微创技术相比传统开颅手术具有诸多优势, 主要包括: ①创伤小, 有利于保护患者脑部结构和功能, 患者术后恢复更快; ②可以更直观和更大程度清除血肿, 避免血肿清除不彻底; ③可以更精准进行血肿清除操作, 降低对周围组织的损害, 降低术后并发症发生风险^[12]。本文采取 3D-slicer 辅助下神经内镜治疗老年性中等量丘脑出血, 研究结果显示 268 例患者术中穿刺至预设位置均成功, 术后第 1 天和第 3 天血肿清除率分别为 (89.26±10.14)% 和 (94.25±12.03)%, 且术后无发生再出血, 围手术期并发症颅内感染、肺部感染例数分别有 1 例和 10 例。与杨利辉等^[13]报道的常规保守治疗相比, 血肿清除率显著提高, 术后并发症发生率明显降低, 说明 3D-slicer 辅助下神经内镜治疗效果更佳, 有利于患者术后恢复。

本研究 268 例患者术后 3 个月预后良好和预后不良分别有 238 例和 30 例。丘脑出血部位以及分型不同, 将会对患者术后预后产生不同影响。丘脑后部或外侧等部位发生出血, 对脑组

表3 不同预后患者基线资料比较及单因素分析

组别	例数	性别/ (男/女)	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	出血部位/[例(%)]			
				丘脑前部(<i>n</i> =62)	丘脑内侧(<i>n</i> =58)	丘脑外部(<i>n</i> =52)	丘脑后部(<i>n</i> =96)
预后良好组	238	128/110	69.25±3.11	52(83.87)	46(79.31)	48(92.31)	92(95.83)
预后不良组	30	13/17	68.36±3.02	10(16.13)	12(20.69)	4(7.69)	4(4.17)
<i>t</i> 值		1.167	1.482		12.190		
<i>P</i> 值		0.280	0.140		0.007		

组别	出血量/ (mL, $\bar{x}\pm s$)	是否破入脑室/[例(%)]		分型/[例(%)]		GCS评分/ (分, $\bar{x}\pm s$)
		是(<i>n</i> =36)	否(<i>n</i> =232)	丘脑基底节型(<i>n</i> =168)	丘脑脑室型(<i>n</i> =100)	
预后良好组	17.94±2.04	13(36.11)	225(96.98)	156(92.86)	82(82.00)	10.25±1.86
预后不良组	23.72±2.11	23(63.89)	7(3.02)	12(7.14)	18(18.00)	7.26±1.74
<i>t</i> 值	14.569		116.160		7.433	8.354
<i>P</i> 值	0.000		0.000		0.006	0.000

表4 影响患者术后预后因素的多因素分析

影响因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	
出血部位	0.553	0.164	11.370	0.001	1.738	1.261	2.398
出血量	0.858	0.314	7.466	0.006	2.358	1.275	4.364
是否破入脑室	0.812	0.264	9.460	0.002	2.252	1.343	3.779
分型	0.802	0.362	4.908	0.027	2.230	1.097	4.534
GCS评分	−0.563	0.245	5.281	0.022	0.569	0.352	0.921
E-selectin 基因 rs2076059 位点	0.465	0.208	4.998	0.025	1.592	1.059	2.393

织产生的不良影响相较于丘脑内侧等其他部位更低,因此患者术后预后更佳。对于分型,脑基底节型患者出血量一般为 15 mL 以上,患者一般伴有轻度意识障碍;而丘脑脑室型患者的出血量一般>20 mL,意识障碍情况较为严重^[14]。因此临床上需要对患者的丘脑出血部位以及分型明确后,予以个性化治疗方案以强化治疗效果。患者出血量、GCS 评分以及是否破入脑室均与患者的病情严重程度相关,病情越重,患者恢复越难,预后越差^[15]。E-selectin 属于一种重要的促炎因子,在多种细胞如粒细胞、巨噬细胞、单核细胞粘附和聚集过程中发挥重要参与和调节作用。另有研究报道 E-selectin 还可通过参与脂类代谢调节 HDL-C、TC 以及 LD-C 等脂质指标水平,已被证实属于脑卒中的一种危险标志物^[16]。E-selectin 基因多态性可以介导白细胞扩增至内皮细胞过程,而造成出血性脑卒中患者脑细胞发生继发性损伤,对患者预后造成影响。本研究进一步从基因多态性角度研究分析,发现 E-selectin 基因 rs2076059 位点不同基因型患者的术后预后存在差异(*P*<0.05),其中 GG 基因型应答率明显高于 GA、AA 基因型(*P*<0.05),推测丘脑出血患者的 E-selectin 基因多态性可能与其介导的炎性反应和炎性因子水平之间存在密切联系。

综上所述,老年性中等量丘脑出血患者的 E-selectin 基因 rs2076059 位点多态性与患者行 3D-slicer 辅助下神经内镜血肿清除术预后之间存在显著相关性,其中基因型 GG 属于保护因素,基因型 AA/GA 属于独立危险因素;同时出血部位、出血量、是否破入脑室、分型以及 GCS 评分也会对患者预后产生影响。

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] 刘宇,李振. 丘脑出血继发脑室内出血的诊断和治疗进展[J]. 中国医师进修杂志, 2018, 41: 655-658.

[3] 彭逸龙,伍益,陈少露,等. 3D-Slicer 的虚拟现实技术在神经内镜下经鼻蝶入路垂体瘤手术中的运用[J]. 广东医学, 2019, 40: 246-249.

[4] Liu LJ, Liu L, Li Y, et al. Ultrasmall superparamagnetic nanoparticles targeting E-selectin: Synthesis and effects in mice in vitro and in vivo[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 4517-4528.

[5] 朱友德,文薇,孙明华. 丘脑出血的临床及治疗[J]. 国外医学·神经病学神经外科学分册, 1995, 22: 62-65.

[6] 李志强,苗林,任雅盼,等. 利用 3D Slicer 软件辅助定位高血压脑出血微创穿刺治疗[J]. 中国微创外科杂志, 2020, 20: 608-611.

[7] 伍学斌,康强,李敏,等. 3D-Slicer 联合 sina 软件辅助神经内镜微创手术治疗高血压脑出血的疗效观察[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15: 134-139.

[8] 易袁晶,魏雪利,马明明,等. 内皮素-1 基因多态性与脑出血的关系及其对血压的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45: 314-317.

[9] Srivastava K, Chandra S, Narang R, et al. E-selectin gene in essential hypertension: A case control study[J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48: C12868.

[10] 吴军,福婷,韩涛,等. 炎症因子基因与缺血性脑卒中患者预后的相关性分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37: 42-45, 54.

[11] 黄龙,茅国兴. 3D slicer 软件辅助下微创穿刺联合阿托伐他汀钙治疗高血压脑出血的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29: 118-122.

[12] 罗明,段发亮,吴京雷,等. 神经导航结合 3D 重建技术引导神经内镜颅内血肿清除术经验介绍[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31: 84-85.

[13] 杨利辉,宋纪宁,高海晓,等. 神经内镜治疗老年性中等量丘脑出血的研究[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2017, 30: 47-48, 55.

[14] 王宇,陶英群. 小量丘脑出血立体定向微创手术治疗进展[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2019, 24: 382-384.

[15] 黎学谦,江耿思,陈伟轩,等. 基于丘脑血供解剖学的丘脑出血新分型与丘脑出血患者预后的相关性分析[J]. 中国医药科学, 2020, 10: 124-126, 153.

[16] 徐黔宁,刘东红,闫李侠,等. 可溶性细胞间黏附分子-1 和 E-选择素水平在急性冠脉综合征心肌梗死患者中的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28: 1212-1213, 1217.

(本文编辑:雷琪)