

血清化验指标对脑出血生存预测中的价值研究

张盼娟¹, 金俐明^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 急诊内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月21日; 录用日期: 2023年6月19日; 发布日期: 2023年6月26日

摘要

脑出血的发病机制与病情进展过程中, 炎症反应及凝血功能异常可能参与到脑出血的继发性脑损伤过程中。其指标是影响脑出血预后的重要因素, 多种血清生化指标可参与其中。本文对炎症指标, 如: 白细胞、中性粒细胞与淋巴细胞百分比、白细胞介素-6、C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、及凝血指标, 如纤维蛋白原、D-二聚体与脑出血患者生存的相关性及预测的效能进行综述。

关键词

炎症指标, 凝血指标, 脑出血

Study on the Value of Serum Laboratory Indicators in Predicting Survival of Cerebral Hemorrhage

Panjuan Zhang¹, Liming Jin^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 21st, 2023; accepted: Jun. 19th, 2023; published: Jun. 26th, 2023

Abstract

The pathogenesis and progression of cerebral hemorrhage may involve inflammatory reactions and abnormal coagulation function in the secondary brain injury process of cerebral hemorrhage. Its indicators are important factors affecting the prognosis of cerebral hemorrhage, and multiple

*通讯作者。

serum biochemical indicators can be involved. This article focuses on inflammatory indicators such as white blood cells, percentage of neutrophils and lymphocytes, interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor- α , and reviews the correlation and predictive efficacy of coagulation indicators such as fibrinogen and D-dimer with survival in patients with cerebral hemorrhage.

Keywords

Inflammatory Indicators, Coagulation Indicators, Intracerebral Hemorrhage

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)也被称为脑溢血,它是一种危及生命的急性疾病,由于大量血液从大脑中流出,导致大脑组织、神经元、血液循环系统受损,从而导致大量的脑组织损伤,致使大量的脑损伤,甚至可能出现严重的后果。目前,ICH的治疗方法非常有限,但是神经炎症却是早期继发性脑损伤以及后期神经功能恢复的关键因素,而脑出血则会引起机体的高凝状态,这表明患者的病情变得更加不稳定,甚至可能会早期恶化。本文对炎症指标及凝血指标对预测患者预后相关性及其预测效能进行综述。

2. 炎症指标与脑出血

2.1. 白细胞计数(WBC)

有研究显示,脑出血患者预后与出血量相关,出血量越大,外周白细胞计数水平越高。在脑出血发病早期,颅内压升高进一步致机体发生应激反应,此外,脑出血导致的压迫下丘脑现象,使植物神经紊乱,两者均刺激骨髓储备的粒细胞释放,使得外周血中白细胞水平升高。白细胞水平增加会导致血流动力学异常,也能够加重局部缺血情况,患者预后往往较差[1]。关于白细胞计数升高与脑出血患者预后的关系,目前国内外有一定数量的研究。He Jialing [2]等人在国内两家医院收集了3613例符合纳入标准的ICH患者,研究结果显示:在ICH患者中,入院时白细胞计数与患者90天的全因死亡率相关;此外,与入院时白细胞计数相比,入院后第一周的中位数和最大白细胞计数显示出更好的90天死亡率预测能力。郑翼[3]等的研究为大规模的前瞻性研究,分析了1742例脑卒中患者入院时白细胞计数水平与脑卒中全因死亡的相关性,结果显示WBC $> 10 \times 10^9/L$ 的患者死亡率显著增加,生存曲线显示脑卒中患者WBC计数与死亡率呈显著性负相关,进一步表明WBC计数升高主要增加脑出血患者的死亡风险。

2.2. 中性粒细胞与淋巴细胞百分比(NLR)

近年来全血细胞计数衍生的指标被公认为新的炎症标志物,NLR整合了特异性及非特异性免疫,是反应机体免疫炎症状态的综合性指标。脑血管病的发生,其中炎症机制发挥着重要作用,免疫炎症反应与脑血管疾病相辅相成。徐磊等[4]经Logistic回归模型分析中发现,NLR是影响高血压脑出血预后不良的独立危险因素。Li Li [5]等研究单变量Cox回归显示中性粒细胞与淋巴细胞比值是住院死亡率的潜在预测因子。Atilasoy Je等[6]发现在两个前瞻性队列的联合研究中,NLR与3个月时功能结局不良有关。由此可见NLR失衡则说明机体发生炎症,失衡越严重,炎症也越严重,炎症反应可加剧脑组织的功能破坏,

导致神经纤维细胞电生理稳定性的下降, 进一步促进神经功能缺损的发生[7]。而 NLR 作为中性粒细胞与淋巴细胞之比, 更易获得且更具有特异性, 相比于公认的炎症指标稳定性更佳。

2.3. 白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)

炎症反应所致脑组织损伤及微血管损伤是 ICH 后病情加重的主要原因之一[8] [9]。白细胞介素-6 是一种促炎细胞因子, 也是急性脑损伤中公认的生物标志物, 它与 ICH 后出血灶周围水肿带的严重程度相关, 是预后不良的独立危险因素[10]。虽然之前的一项小型单中心研究表明, 基线 IL-6 水平与脑出血患者 24 小时内水肿扩张的更高风险相关[11], 但 Leasure C [12]等人的研究没有证实这种关联, 而是进一步证实了较高水平的 IL-6 与 90 天时的不良功能结果以及基线 ICH 水肿周围水肿容量增加有关。IL-6 水平升高也可能表明对脑出血有更强烈的炎症反应, 从而引发继发性损伤级联反应, 导致愈合和恢复受损, IL-6 与脑出血的预后有密切相关性。有研究发现[13] [14] [15]: IL-6 与自发性脑出血患者的出血量及神经功能损伤相关, 是周围水肿体积和出血后 14 天神经功能的独立危险因素, 且与自发性脑出血患者的远期预后相关。

2.4. C 反应蛋白(CRP)

C 反应蛋白是炎症反应标志物, 其水平升高说明易发生感染, 抵抗力下降, 持续性身性炎性反应可增加器官衰竭和死亡风险, 导致感染预后不良[16]。脑出血后脑损伤发生时免疫系统激活, 使得患者发生慢性免疫及神经炎性反应, 进而引起继发性脑损伤, 最终导致炎性反应发生, 表现为 C 反应蛋白水平升高, 而促炎和抗炎失衡会影响患者的预后[17] [18]。在黄德庆等[19]的研究中, 脑出血患者外周血中的 CRP 会升高, 且升高的程度与患者的神经功能受损程度呈正相关, CRP 是脑出血疾病的危险指标, 在随访过程中, CRP 水平也与急性脑出血患者的预后同样存在正相关性, 脑出血患者外周血肿化验的 CRP 水平越高, 患者的病情越严重。

2.5. 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)

肿瘤坏死因子- α 是一种具有多种作用的细胞信号转导蛋白, 参与急性炎症反应过程。在中枢神经系统中, 星形细胞和小胶质细胞是合成和分泌 TNF- α 的主要场所, 而且该物质可诱导细胞凋亡, 对研究脑出血继发性脑损伤具有十分重要的意义, 在脑出血后有着促进炎症反应发生的作用, 从而加重脑损伤[20]。有研究表明[21], 不同神经功能缺损程度病人血清 TNF- α 水平比较, 重度组 > 中度组 > 轻度组, 且急性脑出血病人入院时 NIHSS 评分与血清 TNF- α 水平呈正相关, 提示入院时 TNF- α 水平越高病人, 神经功能损伤越严重, 并进一步发现血清 TNF- α 水平对病人近期不良预后均具有较高预测价值。贾丽娟等[22]研究发现 TNF- α 水平为脑出血患者预后的独立危险因素, 提示脑出血患者的 TNF- α 水平可作为预测患者长期预后效果的指标。综上所述, 脑出血患者外周血 TNF- α 、水平与其预后有关, 且 TNF- α 水平为独立危险因素, 故临床中可将脑出血患者的 TNF- α 水平变化可作为评估患者预后的指标。

3. 凝血指标与脑出血

3.1. 纤维蛋白原(FIB)

有研究显示, 脑出血后凝血物质的释放会造成局部和全身不同程度的凝血功能障碍, 急性脑出血的进展过程中涉及纤溶和凝血系统功能的变化, 与患者的预后关系密切[23]。FIB 是一种急性期反应蛋白, 是凝血活化的标志物, 对血浆与全血的粘度造成不利影响, 其表达水平增高则会让机体发生高黏反应, 增加血液粘滞性, 降低血流流速的作用[24]。何文杰[25]等的研究表明, 急性脑出血患者入院时血浆纤维

蛋白原水平显著高于对照组, 说明 FIB 可能在急性脑出血的发病过程中发挥作用; 同时结果还显示预后不良组与预后良好组 FIB 水平存在明显差异, 且与反映急性脑出血患者预后情况的 mRS 评分呈正相关, 提示 FIB 平与急性脑出血患者的预后之间关系密切, 有助于预测脑出血患者的预后, 为改善患者预后提供了参考价值。临床研究表明 FIB 水平升高是脑血管疾病的独立危险因素, 预示着脑血管疾病的风险增加, 可以指导脑血管疾病的预后[26] [27]。

3.2. D-二聚体(DD)

脑出血发病过程复杂, 涉及炎症、氧化应激、纤溶系统异常、细胞凋亡等多种机制, D-二聚体是特异性纤维蛋白降解产物, 其异常增加提示纤溶系统激活, 因此, D-二聚体与脑出血程度有关且参与脑血管疾病进展[28]。张丽侠等[29]研究结果显示, 脑出血患者发病后, 3 天时血浆 D-二聚体水平明显升高, 发病后 7 天时的血浆 D-二聚体水平继续升高, 且不同严重程度分组间的脑出血患者的血浆 D-二聚体水平比较差异也存在统计学意义。患者病情越严重, 血浆 D-二聚体水平越高, 是脑出血患者预后不良的独立危险因素。赵呈进等[30]研究者发现死亡病人 D-二聚体水平显著升高, 且 D-二聚体升高的老年高血压脑出血病人生存率降低, 且监测 D-二聚体水平对脑出血患者生存有较高的预测效能。此研究随访时间较长, 以死亡为随访终点, 预后指标更具说服力。脑出血发展过程中, 止血系统激活, 导致 D-二聚体积聚, 因此, D-二聚体与脑出血程度有关[31]。外周血中 D-二聚体水平能较好地反映机体凝血功能[32], 通过检测外周血中 D-二聚体水平能够判断预后。

4. 总结与展望

综上所述, 炎症反应可能参与到脑出血的继发性脑损伤过程, 并且是影响脑出血预后的重要因素。炎症反应在脑出血的病理进程中也能够引起病情加重, 血肿直接刺激可引起炎症因子的释放。脑出血患者发病后, 周围脑组织会受到机械性压迫, 加重组织损伤, 释放组织因子, 引起血管破损部位形成血栓, 导致患者凝血功能异常造成凝血指标的异常。血清炎性标志物及凝血指标的检测具备有效、简便易行, 成本低, 患者接受度更高的特点, 可作为早期对 ICH 进行预后评估的重要方法之一。然而, 对于 ICH 患者生存的预测, 多个化验指标之间的联合检测可能具有更好的预后评估效果。

参考文献

- [1] 蒋令修, 梁宇, 孙永梅, 等. 脑出血后外周血白细胞计数变化与预后的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(15): 12-15.
- [2] He, J.L., Zhang, Y., Cheng, X., et al. (2023) White Blood Cell Count Predicts Mortality in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocritical Care*. <https://doi.org/10.1007/s12028-023-01716-2>
- [3] 郑翼, 白丛霞, 何森, 等. 外周血白细胞计数与脑卒中患者全因死亡的相关性研究[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(4): 128-132.
- [4] 徐磊, 古红香, 李兴义, 等. IL-18、NLR 和 NLRP3 水平与高血压性脑出血严重程度及预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(10): 1765-1769.
- [5] Li, L., Zhang, H. and Feng, G.L. (2022) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts in-Hospital Mortality in Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, **31**, Article ID: 106611. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106611>
- [6] Atillasoy, J., Leasure, A.C., Schwartz, A., et al. (2022) Abstract TP134: Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio with Functional Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **53**, ATP134. https://doi.org/10.1161/str.53.suppl_1.TP134
- [7] 崔大勇, 王新, 张博. 血清及脑脊液 NLRP3、PCT、CRP 水平对脑出血微创穿刺术后颅内感染的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(3): 421-423.
- [8] 周洪霞, 娄宁, 魏子峰, 等. 大鼠脑出血后血肿周围脑水肿及其与 NF- κ B 和 IL-6 表达的关系[J]. 山东大学学报

- (医学版), 2012, 50(11): 30-33.
- [9] Zhu, H., Wang, Z., Yu, J., *et al.* (2019) Role and Mechanisms of Cytokines in the Secondary Brain Injury after Intracerebral Hemorrhage. *Progress in Neurobiology*, **178**, Article ID: 101610. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.03.003>
- [10] 廖鹏, 耿保伟, 张小翠, 等. 脑出血患者血清中 IL-6 和 TNF- α 水平与患者神经功能及脑水肿体积的关系[J]. 中华保健医学杂志, 2018, 20(5): 406-408.
- [11] Silva, Y., Leira, R., Tejada, J., Lainez, J.M., Castillo, J., Dávalos A., and Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society (2005) Molecular Signatures of Vascular Injury Are Associated with Early Growth of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **36**, 86-91. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000149615.51204.0b>
- [12] Audrey, L.C., Lindsey, K.R., Kevin, V.N., *et al.* (2021) Association of Serum IL-6 (Interleukin 6) with Functional Outcome after Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **52**, 1733-1740. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032888>
- [13] 陈琳, 周成芳, 梁江红. 高血压脑出血患者 CRPIL-6 水平及其临床意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(13): 39-41.
- [14] 申松波, 胡胜, 吴星, 等. 脑出血患者血清 hs-CRP、IL-6 水平与脑出血量及神经功能损伤的相关性[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(11): 652-653, 680.
- [15] 张维, 李少泉, 彭文龙, 等. 血清 IL-6、TNF- α 、MMP-9、CRP 水平与高血压脑出血患者预后的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(3): 105-108.
- [16] Starzer, A.M., Steindl, A., Mair, M.J., *et al.* (2021) Systemic Inflammation Scores Correlate with Survival Prognosis in Patients with Newly Diagnosed Brain Metastases. *British Journal of Cancer*, **124**, 1294-1300. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01254-0>
- [17] 陈燕, 张秋, 尤年兴, 等. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓后神经功能恢复及脑出血转化发生的影响因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(11): 1340-1345.
- [18] Lattanzi, S., Brigo, F., Trinka, E., *et al.* (2019) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Acute Cerebral Hemorrhage: A System Review. *Translational Stroke Research*, **10**, 137-145. <https://doi.org/10.1007/s12975-018-0649-4>
- [19] 黄德庆, 高玉广, 邓海霞, 等. CRP、PCT 及 CCR5 与急性脑出血预后的关系[J]. 西部医学, 2022, 34(6): 843-846.
- [20] 李慕华, 陈康, 罗琨祥, 等. 炎症反应在脑出血后继发脑损伤的研究进展[J]. 右江医学, 2022, 50(10): 794-797.
- [21] 刘思洋, 苏彬, 吴建龙, 等. 高血压脑出血患者血清 TNF- α 、IL-6 及 VEGF 的表达及意义[J]. 河北医学, 2021, 27(9): 1460-1464.
- [22] 贾丽娟, 李文强, 鱼丽萍. 脑出血患者外周血 TLR4、TNF- α 、IFN- γ 水平与预后的关系[J]. 海南医学, 2019, 30(20): 2601-2603.
- [23] 王玉亮, 赖少娟, 崔志新. 脑出血患者早期凝血功能的特点及其临床意义[J]. 甘肃医药, 2021, 40(3): 223-225.
- [24] 李健英, 林建华. 联合检测 Hcy、FIB、D-D 对急性脑梗死患者的临床诊断意义研究[J]. 现代医用影像学, 2019, 28(5): 1059-1060.
- [25] 何文杰, 王星南, 焦俊利, 等. 急性脑出血患者血浆 FIB、FGF21 表达水平变化及其与预后的关系[J]. 卒中与神经疾病, 2022, 29(6): 557-560.
- [26] Vilar, R., Fish, R.J., Casini, A. and Neerman-Arbez, M. (2020) Fibrin (Ogen) in Human Disease: Both Friend and Foe. *Haematologica*, **105**, 284-296. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236901>
- [27] Li, D., Xing, C., Li, Y. and Zhu, X.Y. (2020) Elevated Plasma Fibrinogen Indicates Short-Term Poor Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke after Intravenous Thrombolysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article ID: 104991. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104991>
- [28] Paulin, B.K., Cedric, K.K., Tamomh, A.G., *et al.* (2019) Assessment of Cardiac Biomarkers (Troponin, B-Type Natriuretic Peptide, and D-Dimer) in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation and Stroke. *International Journal of Health Sciences*, **13**, 3-12.
- [29] 张丽侠, 马涛, 李荣利. 血液中 NSE、D-D、Hcy 在脑出血病情评估中的价值研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(10): 1318-1321.
- [30] 赵呈进, 郭毅, 秦宣峰, 等. GCS 评分联合 D-二聚体对老年高血压脑出血病人生存率的预测价值[J]. 实用老年医学, 2021, 35(8): 855-856, 865.
- [31] Zhou, Z., Liang, Y., Zhang, X., *et al.* (2018) Plasma D-Dimer Concentrations and Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article 1114.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01114>

- [32] 吴波涛, 温安延, 徐学斌, 等. 血清 IL-12、IL-27、CTRP-3、D-D 水平与脑出血患者脑损伤的相关性分析[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2019, 5(4): 196-200.