

- [12] 董忠生. 小儿急性细菌性脑膜炎患者趋化因子 CXCL-5 和 IL-8 的表达[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2006, 9(5): 47-48.
- [13] 黄莹, 叶毅桦, 华莉, 等. 中枢神经系统感染患儿脑脊液及血清 S100B 蛋白变化的意义[J]. 实用儿科临床杂志, • 短篇论著 •

- 2009, 24(5): 377.
- [14] 张莉. 细菌性脑膜炎病原学及 S100B 蛋白在其早期诊断中价值的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.

(收稿日期: 2019-05-24 修回日期: 2019-09-30)

## 急性脑出血严重程度与脑脊液生化指标的相关性研究

李海燕, 黄杰<sup>△</sup>, 陆玥, 张普

(南方医科大学附属佛山医院检验科, 广东佛山 528000)

**摘要:** 目的 探讨脑脊液生化指标水平与急性脑出血严重程度的相关性。方法 收集南方医科大学附属佛山医院 2017 年 7 月至 2018 年 3 月收治的脑出血患者共 139 例作为脑出血组, 同期住院的非脑出血的 52 例急性脑血管病患者为对照组。分别检测脑出血组和对照组脑脊液中钾离子 ( $K^+$ )、氯离子 ( $Cl^-$ )、乳酸 (LAC)、乳酸脱氢酶 (LDH)、铁蛋白 (Fer)、 $\beta$ 2 微球蛋白 ( $\beta$ 2-MG)、微量清蛋白 (mALB) 水平。再根据脑出血患者神经功能受损严重程度 ICH 评分量表, 将脑出血组分为轻型组 ( $n=48$ ) 及重型组 ( $n=39$ ), 并分析不同严重程度组各生化指标的水平差异。结果 单因素方差分析结果显示, 脑出血组脑脊液中  $K^+$  水平为  $(2.21 \pm 0.52)$  mmol/L, LAC、LDH、Fer 水平的中位数 (四分位数) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 分别为  $3.76(2.98, 4.22)$  mmol/L、 $133.2(41.5, 251.6)$  U/L、 $42.1(22.7, 128.1)$  mg/L; 对照组脑脊液中  $K^+$  水平为  $(2.52 \pm 0.24)$  mmol/L, LAC、LDH、Fer 水平的 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 分别为  $3.08(2.85, 3.59)$  mmol/L、 $78.5(20.5, 105.4)$  U/L、 $52.5(24.8, 135.6)$  mg/L; 两组比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。再将对照组、轻型组、重型组的脑脊液生化指标  $K^+$ 、LAC、LDH、Fer 进行方差分析及两两比较, 结果显示, 脑脊液中 LAC、Fer 水平各组间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 但重型组  $K^+$  水平均明显低于轻型组、对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 重型组 LDH 水平均明显高于轻型组、对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 脑脊液中  $K^+$ 、LDH 水平对急性脑出血严重程度的评估具有重要价值, 随着  $K^+$  水平降低、LDH 水平升高, 脑出血病情越严重。

**关键词:** 脑出血; 脑脊液; 钾离子; 乳酸脱氢酶

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.02.031

**文章编号:** 1673-4130(2020)02-0248-03

**中图法分类号:** R743.3

**文献标识码:** B

脑出血是常见急性脑血管疾病之一, 具有发病率高、致病率高及病死率高等特点。ADEOYE 等<sup>[1]</sup>的研究结果表明, 在成人范围内, 脑出血患者占脑卒中患者的 10%~15%, 在亚洲这个比例更高, 对人们的身体健康存在着巨大的威胁。急性脑出血的病程发生发展迅速。目前国内外这方面的研究主要集中在影像学检查及血清学检验, 但是常规的影像学检查往往无法量化评估病程的发展及变化情况, 血清学检查也存在局限性, 受到机体较多干扰因素的制约, 无法反映真实病程情况<sup>[2]</sup>。由于急性脑出血时, 血脑屏障发生损害, 毛细血管内皮细胞间的紧密连接作用开放, 血脑屏障的阻碍作用降低, 使外周血中一些本不应进入中枢的物质通过受损的血脑屏障进入中枢, 中枢神经递质也通过受损的血脑屏障进入外周血, 致使脑脊液中的成分发生变化<sup>[3]</sup>。所以通过检测脑脊液生化指标探讨急性脑出血严重程度更加真实、有效。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究收集南方医科大学附属佛山医院 2017 年 7 月至 2018 年 3 月脑出血患者 87 例作为脑出血组, 患者平均年龄  $(60.23 \pm 8.56)$  岁。对照组为同期在本院住院检查的 52 例非脑出血的急性脑血管病患者, 并排除中枢神经系统感染者, 患者平均年龄  $(58.49 \pm 9.61)$  岁。脑出血组患者入院后经影像学检查(如 CT 或 MR 检查)及其他实验室检查确诊为脑出血。对 2 组性别、年龄进行统计分析, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 纳入、排除标准及分组** 纳入标准: 所有脑出血患者均符合考我国第 4 届脑血管病学术会议制订的关于脑出血的相关诊断标准。排除标准: (1)排除凝血功能异常对研究会造成干扰者; (2)排除不接受研究的脑出血患者; (3)排除心、肝、肾功能异常患者。对所有愿意配合调查研究的对照组人员进行咨询访

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 1023933478@qq.com。

本文引用格式: 李海燕, 黄杰, 陆玥, 等. 急性脑出血严重程度与脑脊液生化指标的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 248-250.

问,保留近期均无用药史,无心、肝、肾功能异常,无脑血管病史、高血压及凝血功能异常等其他干扰与本次研究相关疾病的人员作为对照组。分组:此次研究选用 ICH 评分量表对脑出血组中的脑出血严重程度进行评估,根据评分结果将脑出血患者分为轻型组(0~2 分)48 例及重型组(3~5 分)39 例。

**1.3 方法、仪器与试剂** 脑脊液标本均采用无菌试管收集,并迅速送往检验科进行检验,将第 2 管标本进行离心后在贝克曼 AU5400 生化仪及强生 4600 干化学电解质分析仪上检测,记录原始数据。检验过程严格按照标准操作流程文件进行。采用试剂包括:强生钾离子( $K^+$ )、氯离子( $Cl^-$ )干片试剂,宁波美康生物科技有限公司的乳酸(LAC)、乳酸脱氢酶(LDH)、铁蛋白(Fer)、 $\beta$ 2 微球蛋白( $\beta$ 2-MG)、微量清蛋白(mALB)配套湿生化试剂。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用两独立标本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。

呈非正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,组间比较采用 Kolmogorov-Smirnov *Z* 检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 脑出血组与对照组脑脊液指标比较** 指标  $K^+$ 、 $Cl^-$ 、 $\beta$ 2-MG 水平符合正态分布,采用两独立标本 *t* 检验,结果见表 1。 $K^+$  在脑出血组与对照组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。指标 LAC、LDH、Fer、mALB 水平呈非正态分布,采用两独立标本 Kolmogorov-Smirnov *Z* 检验,结果见表 2。指标 LAC、LDH、Fer 水平在脑出血组与对照组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 脑出血组与对照组  $K^+$ 、 $Cl^-$ 、 $\beta$ 2-MG 指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	$K^+$ (mmol/L)	$Cl^-$ (mmol/L)	$\beta$ 2-MG(mg/L)
脑出血组	87	$2.21 \pm 0.52$	$121.28 \pm 7.76$	$2.03 \pm 0.65$
对照组	52	$2.52 \pm 0.24$	$121.03 \pm 7.80$	$1.76 \pm 1.02$
<i>t</i>		2.308	0.253	1.231
<i>P</i>		$<0.05$	$>0.05$	$>0.05$

表 2 脑出血组与对照组 LAC、LDH、Fer、mALB 指标比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	<i>n</i>	LAC(mmol/L)	LDH(U/L)	Fer(ng/mL)	mALB(mg/L)
脑出血组	87	3.76(2.98,4.22)	133.2(41.5,251.6)	32.3(14.5,92.5)	42.1(22.7,128.1)
对照组	52	3.08(2.85,3.59)	78.5(20.5,105.4)	17.5(6.8,59.4)	52.5(24.8,135.6)
<i>Z</i>		0.699	2.371	1.590	0.352
<i>P</i>		$<0.05$	$<0.05$	$<0.05$	$>0.05$

表 3 对照组、轻型组及重型组  $K^+$ 、LAC、LDH、Fer 指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	<i>n</i>	$K^+$ (mmol/L)	LAC(mmol/L)	LDH(U/L)	Fer(ng/mL)
对照组	52	$2.52 \pm 0.24$	$3.38 \pm 1.23$	$82.38 \pm 58.15$	$69.99 \pm 38.73$
轻型组	48	$2.32 \pm 0.41$	$3.56 \pm 1.67$	$87.78 \pm 12.5$	$75.29 \pm 23.92$
重型组	39	$1.96 \pm 0.56^{ab}$	$4.68 \pm 2.55$	$201.53 \pm 25.97^{ab}$	$89.94 \pm 74.81$

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与轻型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 对照组、轻型组及重型组  $K^+$ 、LAC、LDH、Fer 指标比较** 根据 ICH 评分量表结果,将脑出血组划分为轻型组及重型组。各组间  $K^+$ 、LAC、LDH、Fer 水平呈正态分布,采用单因素方差分析及组间两两比较,结果见表 3。重型组  $K^+$  水平明显低于轻型组及对照组;重型组 LDH 水平均明显高于轻型组及对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨 论

脑出血是指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血。正常情况下中枢递质几乎都不能通过血脑屏障,血中溶质必须通过脑毛细血管的内皮细胞才能到脑组织,这有利于维持脑内中枢递质水平的稳定<sup>[4]</sup>。当机体出现炎症、缺血缺氧、出血、外伤、肿瘤等,血脑屏障内皮细胞紧密连接结构和功能出现异常时,外周

血中各种白细胞和神经毒性物质等就可以通过受损的血脑屏障进入脑内,导致脑脊液中的各种成分、流动及压力随之发生变化<sup>[5-6]</sup>。研究脑脊液生化指标水平相较于外周血的生化指标水平能够更加真实地反应脑出血患者病程。本文通过研究脑脊液生化指标水平的变化来探讨各指标与急性脑出血患者的病程严重程度的相关性,结果表明,当急性脑出血患者病情严重时,  $K^+$  水平出现明显异常,水平越低,病程越严重。这一点要注意与陈旧性脑出血进行区分,因为陈旧性脑出血由于红细胞破裂,会导致细胞内的  $K^+$  转移到细胞外。但是急性脑出血,红细胞形态绝大部分是完整的。急性脑出血时常伴有电解质的紊乱,其中以低血钠、低血钾最为常见,其对病程严重程度及预后影响的报道也不尽一致<sup>[7]</sup>。脑血管病时血钾的

失常机制尚未明确,胡圣阳等<sup>[8]</sup>研究认为,早期低血钾的原因主要为卒中患者病变直接损害丘脑下部,使其功能紊乱,细胞外钾转入细胞内而出现低钾血症。同样,脑脊液当中K<sup>+</sup>水平也处于较低水平。重型组脑脊液LDH水平明显高于轻型组及对照组,这与关丽萍<sup>[9]</sup>的研究结果是相似的,该研究表明,LDH与脑出血的预后有很大的相关性,在脑出血死亡组患者的LDH明显高于存活组。这是因为当神经细胞受损时,广泛地存在于神经细胞的细胞质及线粒体基质中的LDH会随着神经细胞膜的通透性降低,进而释放到细胞间隙再扩散进入脑脊液,引起脑脊液中LDH升高。因此,脑脊液LDH可作为评估脑出血预后的参考指标。

急性脑出血不仅会引起机体全身性炎性反应,而且由于存在占位效应,会引发脑水肿,脑水肿会压迫血管引起脑组织缺血缺氧,故脑脊液中LAC水平增加。付志新等<sup>[10]</sup>的研究也得出一致的结论,即脑出血患者体内LAC水平明显高于健康人。师镜峰<sup>[11]</sup>的研究表明,线粒体进行无氧代谢也是引起脑脊液中LAC水平升高的原因。但本研究结果只能说明脑脊液中LAC水平在脑出血与非脑出血之间存在差异。真实的脑脊液中LAC水平与脑出血病的严重程度的关系仍有待继续观察研究。此外,有研究发现,Fer水平在脑出血预后及不同病情的严重程度中具有极为重要的作用<sup>[12-13]</sup>。脑出血时,机体会出现一系列的病理生理反应,其中由于血红素加氧酶的存在,它会分解脑组织中血红蛋白的铁,使其参与脑组织的能量代谢,并且也可以参与各类神经细胞物质及神经髓鞘的合成。吴云<sup>[14]</sup>的研究显示,血清Fer水平与脑出血的预后存在着极大的相关性,血清Fer水平越高的患者,其预后越差;相反,血清Fer水平较正常的患者,其预后越好。此外,脑出血患者中,血清Fer水平先升高再降低的患者预后效果比血清Fer水平持续升高的患者好<sup>[15]</sup>。我国科学院生物物理研究所阎锡蕴课题组与中国科学院自动化研究所田捷课题组合作完成的Fer穿越血脑屏障并靶向治疗恶性脑瘤的最新研究成果显示,通过小鼠模型实验及其他动物安全性实验、病理学分析证明Fer是可以穿过血脑屏障的<sup>[16]</sup>。急性脑出血时血清Fer水平出现异常,是否可以用来评估病程的严重程度的结论还有待后续收集更多的病例再次分析研究。

综上所述,脑脊液中K<sup>+</sup>、LDH水平可以作为评估急性脑出血严重程度的重要参考指标。且随着K<sup>+</sup>水平降低、LDH水平升高,脑出血病情越严重。区别于传统的影像学及血清学评估指标,通过选取有价值的脑脊液生化指标来探讨急性脑出血严重程度更具

有真实性、有效性及创新性。

## 参考文献

- [1] ADEOYE O, BRODERICK J P. Advances in the management of intracerebral hemorrhage[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(11): 593-601.
- [2] BROUWERS H B, GREENBERG S M. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35(3): 195-201.
- [3] KATE M P, CHOI V, MOURIDSEN K, et al. Blood pressure reduction does not result in perihematoma misery perfusion: a CT perfusion study[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 35(3): 591-603.
- [4] ZLOKOVIC B V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders[J]. Neuron, 2008, 57(2): 178-201.
- [5] SAUNDERS N R, DREIFUSS J J, DZIEGIELEWSKA K M, et al. The rights and wrongs of blood-brain barrier permeability studies: a walk through 100 years of history[J]. Front Neurosci, 2014, 8(2): 404.
- [6] PENN D L, WITTE S R, KOMOTAR R J. Pathological mechanisms underlying aneurysmal subarachnoid hemorrhage and vasospasm[J]. Clin Neurosci, 2015, 22(1): 1-5.
- [7] 郑希院,李筱婷,李会琪,等.脑出血患者血钠血钾变化的临床意义[J].陕西医学杂志,2008,37(10):1353-1355.
- [8] 胡圣阳,赵军,王翔宇,等.急性脑血管病患者血钠、血钾的变化及其临床意义[J].海南医学,2009(S2):184-185.
- [9] 关丽萍.高血压脑出血90例急诊抢救观察及随机血糖、乳酸脱氢酶检测的意义[J].吉林医学,2012,55(4):736-738.
- [10] 付志新,张津华,赵燕,等.高压氧对脑出血患者脑水肿和脑脊液乳酸浓度的影响[J].广东医学,2013,34(2):272-274.
- [11] 师镜峰.早期血乳酸清除率与重度急性颅脑外伤患者预后的相关性分析[J].陕西医学杂志,2015,44(9):1169-1170.
- [12] 李瑞,戴如飞,李晓明,等.血清铁蛋白与高血压脑出血后血肿周围脑水肿的关系研究[J].中国当代医药,2013,20(13):35-36.
- [13] 顾杰.脑出血患者血清铁蛋白水平与脑水肿发生的相关性[J].心脑血管病防治,2016,16(3):200-202.
- [14] 吴云.血清尿酸和铁蛋白水平与脑出血预后的相关性[J].河北医药,2017,39(19):2919-2921.
- [15] 祝琳,白海威,刘青蕊.血清铁蛋白水平与急性自发性脑出血患者转归的关系[J].国际脑血管病杂志,2015,23(7):501-505.
- [16] FAN K L, JIA X H, ZHOU M, et al. Ferritin nanocarrier traverses the blood-brain barrier and kill glioma[J]. ACS Nano, 2018, 12(5): 1021.