

• 论 著 •

# 急诊动脉瘤破裂脑出血患者入院时 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平与预后不良的关系\*

汤 伟<sup>1</sup>, 洪德瑞<sup>1△</sup>, 朱 蕾<sup>2</sup>, 陆占英<sup>1</sup>

安徽理工大学第一附属医院/淮南市第一人民医院:1. 急诊医学科;2. 神经内科, 安徽淮南 232007

**摘 要:**目的 研究急诊动脉瘤破裂脑出血患者入院时糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)、动脉血乳酸(Lac)及抗程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)水平与预后不良的关系。方法 采取前瞻性研究的方法,以 2017 年 1 月到 2020 年 12 月在淮南市第一人民医院进行治疗的动脉瘤破裂脑出血患者 92 例作为观察组,另选取在淮南市第一人民医院体检的健康者 50 例作为对照组,根据改良 Rankin 量表评分将患者分为预后良好组(55 例)、预后不良组(37 例),比较观察组与对照组、预后良好组与预后不良组患者 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平的差异,分析患者预后不良的危险因素。结果 观察组患者的 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平明显高于对照组( $P<0.001$ );预后不良组患者的 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平明显高于预后良好组( $P<0.001$ );预后良好组以及预后不良组患者的年龄、Hunt-Hess 分级、治疗措施以及出血量之间的差异均有统计学意义( $P<0.001$ );通过对影响预后的多因素进行分析,结果提示患者的年龄较大、Hunt-Hess 分级较高、治疗措施为开颅、出血量较大及 HbA1c、Lac、PD-1 水平较高均是不良预后的危险因素。结论 急诊动脉瘤破裂脑出血患者入院 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平与其预后不良显著相关,较大的年龄、开颅手术、出血量较大以及 Hunt-Hess 分级的升高会造成患者的不良预后风险显著升高。

**关键词:**动脉瘤破裂脑出血; 糖化血红蛋白 A1c; 乳酸; 抗程序性细胞死亡蛋白 1; 危险因素

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.21.006 **中图法分类号:**R446.11

**文章编号:**1673-4130(2021)21-2584-04 **文献标志码:**A

## Relationship between levels of HbA1c, Lac and PD-1 at admission with their poor prognosis in patients with emergent aneurysm ruptured intracerebral hemorrhage\*

TANG Wei<sup>1</sup>, HONG Derui<sup>1△</sup>, ZHU Lei<sup>2</sup>, LU Zhanying<sup>1</sup>

1. Department of Emergency Medicine; 2. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology/Huainan Municipal First People's Hospital, Huainan, Anhui 232007, China

**Abstract:** Objective To study the correlation between hemoglobin A1c(HbA1c), lactic acid(Lac) and programmed cell death protein 1(PD-1) levels at admission with the poor prognosis in the patients with aneurysm ruptured intracerebral hemorrhage. **Methods** This study adopted the prospective study. Ninety-two patients with aneurysm ruptured cerebral hemorrhage treated in this hospital from January 2017 to December 2020 were selected as the observation group. Other 50 healthy subjects undergoing physical examination in this hospital were selected as the control group. According to the modified Rankin score, the patients were divided into the good prognosis group (55 cases) and the poor prognosis group (37 cases). The differences in the levels of HbA1c, Lac and PD-1 were compared among the observation group, control group, good prognosis group and poor prognosis group. The risk factors of poor prognosis were analyzed. **Results** The levels of HbA1c, Lac and PD-1 in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.001$ ). The levels of HbA1c, Lac and PD-1 in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group ( $P<0.001$ ). There were statistically significant differences in the age, Hunt-Hess grade, therapeutic measures and blood loss volume between the good prognosis group and poor prognosis

\* 基金项目:安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2019A0096)。

作者简介:汤伟,男,主治医师,主要从事临床医学方面的研究。△ 通信作者, E-mail:645923286@qq.com。

本文引用格式:汤伟,洪德瑞,朱蕾,等.急诊动脉瘤破裂脑出血患者入院时 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平与预后不良的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(21): 2584-2587.

group( $P<0.001$ ). By analyzing the multiple factors affecting the prognosis, the results indicated that the patient's older age, high Hunt-Hess grade, treatment measure as craniotomy, blood loss volume, high HbA1c, Lac and PD-1 levels all were the risk factors of the poor prognosis. **Conclusion** The levels of HbA1c, Lac and PD-1 at admission in the patients with emergent aneurysm ruptured intracerebral hemorrhage have significant correlation with poor prognosis. The greater age, craniotomy, higher blood loss volume, and increase of Hunt-Hess grade significantly increase the risk of poor prognosis in the patients.

**Key words:** aneurysm ruptured intracerebral hemorrhage; hemoglobin A1c; lactic acid; programmed cell death protein 1; risk factors

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)是临床急诊较为常见的脑出血类型之一。临床调查发现,随着疾病的进展,患者主要为脑损伤以及继发性神经损伤,严重影响患者的预后,同时也给临床的诊治工作带来较大的挑战<sup>[1]</sup>。糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)对患者最近 6~8 周的血糖水平具有显著的指示性作用,相比常规的空腹血糖以及餐后 2 h 血糖,其稳定性较强<sup>[2]</sup>。有研究指出,较高的 HbA1c 水平对于患者的脑组织损伤具有显著的促进作用<sup>[3]</sup>。动脉血乳酸(Lac)通过对机体的糖代谢、血液循环以及周边组织供血情况的影响,对于动脉瘤破裂脑出血患者的预后具有重要意义。抗程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)主要表达于患者的抗原呈递细胞,对于患者免疫系统的调控具有负性作用,通过对患者免疫功能的影响,进而影响患者局部病灶部位的疾病进展<sup>[4]</sup>。本研究主要通过对急诊动脉瘤破裂脑出血患者入院时 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平与其预后不良的相关性进行研究,并分析预后不良的危险因素,为临床诊断治疗以及预后判断提供科学依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采取前瞻性研究的方法,以 2017 年 1 月至 2020 年 12 月在本院进行治疗的动脉瘤破裂脑出血患者 92 例作为观察组,其中男 45 例,女 47 例;平均年龄为  $(50.93 \pm 7.31)$  岁;平均体质指数(BMI)为  $(23.18 \pm 1.39)$  kg/m<sup>2</sup>;根据多田氏公式,中量脑出血(出血量在 10~30 mL)患者 39 例,少量脑出血(出血量不足 10 mL)患者 53 例;入院神经系统功能(Hunt-Hess)评级<sup>[5]</sup>, I~II 级患者 49 例, III~IV 级患者 43 例;责任动脉瘤为前循环患者 70 例,责任动脉瘤为后循环患者 22 例;开颅手术(夹闭手术) 33 例,血管内治疗 40 例,联合治疗患者 19 例;根据患者的改良 Rankin 量表(MRS)评分<sup>[6]</sup>分析,预后良好组(MRS 评分在 3 分以下)患者 55 例,预后不良组(3 分及 3 分以上)患者 37 例。另选取在本院体检的健康者 50 例作为对照组,其中男 28 例,女 22 例;平均年龄  $(51.12 \pm 7.44)$  岁;平均 BMI  $(23.25 \pm 1.56)$  kg/m<sup>2</sup>。两组研究对象性别、年龄、BMI 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。两组研究对象均签署

知情同意书,本研究经医院伦理委员会论证通过。

患者纳入标准:(1)符合动脉瘤破裂脑出血诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)年龄 18 岁以上;(3)发病时间小于 6 h;(4)格拉斯哥昏迷指数在 6 分以上;(5)所有患者均为中量或少量脑出血。患者排除标准:(1)有急性心功能不全、先天性心脏病、原发性心肌病等非冠状动脉狭窄所致的心脏病,或已发生心力衰竭者;(2)有脑血管病、肝肾功能障碍、自身免疫性疾病、2 型糖尿病、活动性肺结核或恶性肿瘤、急性感染、慢性感染急性发作、严重精神疾病者;(3)年龄不足 18 岁。

**1.2 仪器** 全自动糖化血红蛋白分析仪为奥迪康 AC6601 型,床旁血气分析仪为丹麦 RADIOMETER ABL700 型,流式细胞仪为 Moflo XDP 型。

## 1.3 方法

**1.3.1 血液 HbA1c 水平检测** 所有研究对象入组后,即刻采集肘静脉血 2 mL,EDTA 抗凝处理后,采用全自动糖化血红蛋白分析仪检测患者的 HbA1c 水平。

**1.3.2 动脉血 Lac 水平检测** 所有研究对象入组后,采集桡动脉血,采用床旁血气分析仪进行血气分析。

**1.3.3 PD-1 水平检测** 所有研究对象入组后,即刻采集肘静脉血 4 mL,在静脉血标本 100  $\mu$ L 中分别加入 20  $\mu$ L 荧光标记的鼠抗人单克隆抗体 CD4 以及藻蓝蛋白标记的鼠抗人单克隆抗体 CD8 进行孵育 20 min,使用纯水稀释 10 倍后,离心 15 min,取上清液,加入 500  $\mu$ L PBS 后,采用流式细胞仪检测 PD-1 水平。

**1.4 观察指标** (1)分别对观察组及对照组的 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平进行比较。(2)分别对预后良好组以及预后不良组患者的 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平进行比较。(3)分别对预后良好组以及预后不良组患者的性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、冠心病、责任动脉瘤位置、Hunt-Hess 分级、治疗措施等的差异进行比较。(4)采用 Logistic 分析对患者造成不良预后的危险因素。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS20.0 进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;

以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1** 观察组与对照组的 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平比较 观察组患者的 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.001$ )。见表 1。

表 1 观察组与对照组 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )				
组别	<i>n</i>	HbA1c(%)	Lac(mmol/L)	PD-1(%)
观察组	92	7.74±1.37	3.21±1.03	39.33±3.33
对照组	50	6.70±1.51	1.60±0.50	34.37±3.57
<i>t</i>		4.048	6.586	8.095
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

**2.2** 不同预后组患者的 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平比较 预后不良组患者的 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平明显高于预后良好组,差异均有统计学意义( $P<0.001$ )。见表 2。

表 2 不同预后组患者 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )				
组别	<i>n</i>	HbA1c(%)	Lac(mmol/L)	PD-1(%)
预后良好组	55	7.15±1.45	3.00±0.77	38.25±1.77
预后不良组	37	8.61±1.33	3.52±0.55	40.94±2.98
<i>t</i>		4.978	3.777	4.936
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

**2.3** 不同预后的单因素分析 预后良好组以及预后不良组患者的年龄、Hunt-Hess 分级、治疗措施以及出血量之间差异均有统计学意义( $P<0.001$ )。见表 3。

表 3 不同预后的单因素分析				
组别	预后良好组 ( <i>n</i> =55)	预后不良组 ( <i>n</i> =37)	$\chi^2$ 或 <i>t</i>	<i>P</i>
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i> )	25/30	20/17	0.655	0.419
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	49.21±5.77	53.48±5.55	3.534	<0.001
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	23.09±3.77	23.31±3.98	0.266	0.791
高血压( <i>n</i> )	20	15	0.164	0.686
糖尿病( <i>n</i> )	15	10	0.001	0.979
冠心病( <i>n</i> )	14	9	0.015	0.902
责任动脉瘤位置(前/后, <i>n</i> / <i>n</i> )	40/15	30/7	0.848	0.357
Hunt-Hess 分级(I~II/ III~IV, <i>n</i> / <i>n</i> )	39/16	10/27	17.110	<0.001
治疗措施(开颅/血管/联合, <i>n</i> / <i>n</i> / <i>n</i> )	25/25/5	8/15/14	12.477	0.002
出血量(中/少, <i>n</i> / <i>n</i> )	15/40	24/13	12.800	<0.001

**2.4** 不良预后的多因素分析 通过对不同预后的多因素进行分析,患者的年龄大、Hunt-Hess 分级较高、治疗措施为开颅、出血量较大及 HbA1c、Lac、PD-1 水平较高均是不良预后的危险因素。详见表 4。

表 4 不良预后的多因素分析						
因素	$\beta$	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	1.018	2.361	1.322	0.001	1.019	1.009~1.926
Hunt-Hess 分级	1.062	3.269	1.333	0.002	1.632	1.331~2.320
治疗措施	0.369	4.139	1.691	<0.001	1.089	1.002~2.065
出血量	1.020	2.361	1.321	<0.001	1.020	1.006~1.930
HbA1c	1.445	2.362	1.262	<0.001	1.320	1.223~1.987
Lac	1.302	2.541	1.025	<0.001	1.002	1.001~1.568
PD-1	1.474	2.585	1.798	<0.001	1.564	1.335~1.974

## 3 讨 论

有研究报道显示,在动脉瘤破裂脑出血患者的疾病进展中,炎性反应水平可促使免疫细胞进入患者的脑组织中,进一步造成脑组织的损伤适应性反应,造成神经元细胞的进一步损伤<sup>[8]</sup>。就目前的研究而言,从动脉瘤破坏脑出血患者免疫功能的角度,对患者的预后进行分析的研究较少<sup>[9]</sup>。本研究中主要通过分析动脉瘤破裂脑出血患者 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平以及这些指标在不同预后患者中的差异,为临床预后分析提供新的依据。

本研究中,观察组患者的 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平明显高于对照组( $P<0.001$ ),而不良预后组患者的 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平明显高于预后良好组( $P<0.001$ )。有分析认为,脑出血患者入院后的血糖水平在早期脑损伤中具有重要意义,在脑出血患者的疾病进展中,由于脑组织的损伤可能会对某些代谢过程产生影响,进一步增加血肿对于周边神经元细胞的损伤,对于患者的预后具有负面影响<sup>[10]</sup>。陈琰姝等<sup>[11]</sup>对脑出血不同预后患者的 HbA1c 水平分析发现,随着患者不良预后风险的升高,患者的 HbA1c 水平呈现显著升高趋势,与本研究一致。在脑出血的病情进展中,由于脑组织的氧气供应以及能量供应的显著降低,患者 Lac 水平显著升高,这在以往的研究中已被证实<sup>[12]</sup>。血清 Lac 对于脓毒症以及心肌损伤具有重要意义,在疾病的进展中,Lac 水平的升高与血管的痉挛以及弥漫性出血显著相关。而本研究在对患者血液 Lac 水平的分析中,采用的是动脉血,动脉血中 Lac 水平更有助于评估脑组织的损伤<sup>[13]</sup>。在本研究中,随着患者预后的不良进展,患者的 Lac 水平明显升高,提示局部病灶部位的脑组织的无氧呼吸作用显著升高。曲鑫等<sup>[14]</sup>在对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者 Lac 水平的分析中发现,患者的生存情况与 Lac 水平呈现负相关,与本研究相互印证。在生物学中,PD-1

阳性的 T 细胞通常被认为是较为疲惫的效应细胞,通过对患者的功能效应以及扩增指数的降低,进而在一定程度上增强患者脑组织细胞的扩增<sup>[15]</sup>。而在本研究中,随着患者 PD-1 水平的显著升高,提示患者脑组织的免疫功能显著呈现疲劳状态,而对于局部病灶部位的炎性反应及其代谢产物的清除能力不足,也在一定程度上加大了患者的不良预后风险。

在不良预后的多因素分析中,随着年龄的增长,患者免疫细胞对于局部组织的清除血肿能力下降,患者不良预后的风险明显升高。而随着病情的加重,同时在开颅手术氧化应激反应的影响下,患者的不良预后风险在一定程度上也增加。有研究报道显示,随着年龄的增长,患者的抗打击能力显著降低,同时患者的血管脆性显著增强,在手术过程中患者的氧化应激反应水平显著升高,而随着疾病的进展,其不良预后造成的局部病灶部位的缺氧状态显著加剧,对于患者具有负面意义<sup>[15]</sup>。随着出血量的显著升高,局部病灶部位的炎性反应加剧,对于患者的预后具有负面调节作用。

综上所述,急诊动脉瘤破裂脑出血患者入院时 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平与其预后不良明显相关,年龄较大、开颅手术、出血量较大以及 Hunt-Hess 分级的升高会造成患者的不良预后风险明显增加。

参考文献

[1] 祁小龙,蓝佛琳,林志钦,等.交通性脑积水脑室腹腔分流术后迟发性颅内出血的临床特点及相关危险因素分析[J].中华神经医学杂志,2020,19(1):48-53.

[2] 刘华坤,王鹏,张磊,等.替罗非班对颅内未破裂动脉瘤支架辅助弹簧圈栓塞围手术期血栓事件发生的影响研究[J].中华神经医学杂志,2020,19(8):794-798.

[3] 段永红,梁日初,廖勇仕,等.表现为单纯颅内血肿的颅内破裂动脉瘤临床分析并文献复习[J].中国脑血管病杂志,2020,17(5):32-38.

[4] 赵黎明,梁浩,贾佳,等.脑血运重建联合开颅手术一期治疗烟雾病合并破裂动脉瘤的疗效[J].中华神经外科杂

志,2019,35(7):669-672.

[5] 李不言,袁盾,姜维喜,等.颅内动脉瘤破裂的影响因素分析[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(3):246-250.

[6] 邢晓锋,施铭岗,佟小光.血流重建方法治疗复杂小脑后下动脉近端动脉瘤[J].中华神经外科杂志,2019,35(3):293-297.

[7] 朱顺利,张玉龙,刘振法,等.复合手术治疗颅内动脉瘤破裂致蛛网膜下腔出血疗效观察[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(6):56-59.

[8] 王玉莉,胡红旗,郭东才,等.腰大池引流速度对颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者炎症相关标记物的影响[J].广东医学,2020,41(1):77-81.

[9] 覃王,何朝晖.破裂动脉瘤手术夹闭后脑水肿发生及其预后的影响因素分析[J].重庆医学,2019,48(11):28-32.

[10] AVDAGIC S S,BRKIC H,AVDAGIC H,et al. Impact of comorbidity on early outcome of patients with subarachnoid hemorrhage caused by cerebral aneurysm rupture[J]. Medical Archives,2015,69(5):280-283.

[11] 陈焱妹,连立飞,许奕华,等.入院时糖化血红蛋白 A1 与脑出血患者预后的关系[J].中华流行病学杂志,2019,40(11):1445-1449.

[12] CARABAN B M,ROMILA A,HANGAN L T,et al. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage through aneurysm rupture-clinical considerations and case report[J]. ARS Medica Tomitana,2016,22(4):232-238.

[13] FURUICHI M,SHIMODA K,KANO T,et al. A case of brainstem hemorrhage following embolization of a large basilar aneurysm with hydrogel-coated coils [J]. No Shinkei Geka,2015,43(9):835-842.

[14] 曲鑫,李任伟,欧斯奇,等.动脉血乳酸水平在动脉瘤性蛛网膜下腔出血中的临床意义[J].中华神经外科杂志,2020,36(8):785-790.

[15] 高毅,艾宇航.动脉瘤蛛网膜下腔出血患者外周血淋巴细胞程序性死亡受体 1 表达特性及意义的研究[J].临床神经病学杂志,2019,32(5):368-371.

(收稿日期:2021-01-20 修回日期:2021-08-24)

(上接第 2583 页)

SASSI M G,et al. Differential expression of miRNAs related to angiogenesis and adipogenesis in subcutaneous fat of obese and nonobese women[J]. Mol Biol Rep,2019,46(1):965-973.

[15] 陈震龙,支巧明,匡玉庭.结肠癌组织中 E2F7 蛋白表达变化及意义[J].山东医药,2019,59(1):55-58.

[16] 黄彦淇,王红兵. E2F7 mRNA 及蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义[J].徐州医科大学学报,2017,37(8):526-529.

[17] XU C,QI X. MiR-10b inhibits migration and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma via regulating E2F7

[J]. J Clin Lab Anal,2020,26(5):234-242.

[18] DEY S,LIU S,FACTORA T D,et al. Global targetome analysis reveals critical role of miR-29a in pancreatic stellate cell mediated regulation of PDAC tumor microenvironment[J]. BMC Cancer,2020,20(1):651-656.

[19] MITXELENA J,APRAIZ A,VALLEJO-RODRÍGUEZ J,et al. An E2F7-dependent transcriptional program modulates DNA damage repair and genomic stability[J]. Nucleic Acids Res,2018,46(9):4546-4559.

(收稿日期:2020-10-17 修回日期:2021-08-12)