

• 论 著 •

血清 MBL、HRG、IL-23/IL-17 炎症轴与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者介入栓塞术后脑血管痉挛和预后的关系*

沈 晨,施 巍[△],张元杰,杨治荣,程华怡
上海交通大学医学院附属第九人民医院神经外科,上海 200011

摘 要:**目的** 探讨血清甘露聚糖结合凝集素(MBL)、富组氨酸糖蛋白(HRG)、白细胞介素(IL)-23/IL-17 炎症轴与动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者介入栓塞术后脑血管痉挛(CVS)和预后的关系。**方法** 选取 2019 年 3 月至 2022 年 2 月该院收治的 195 例行介入栓塞术治疗的 aSAH 患者,根据术后第 4 天数字减影血管造影检查是否发生 CVS 及严重程度分为无 CVS 组(126 例)、轻度 CVS 组(18 例)、中度 CVS 组(39 例)和重度 CVS 组(12 例)。比较 4 组术前及术后 3 d 血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 水平。随访 6 个月,根据患者预后的不同分为预后良好组(137 例)和预后不良组(58 例)。采用多因素 Logistic 回归模型分析 aSAH 患者预后不良的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 水平及其联合应用模型对 aSAH 患者预后不良的预测价值。**结果** 195 例 aSAH 患者介入栓塞术后 CVS 发生率为 35.38%。术后 3 d,轻、中、重度 CVS 组血清 MBL、IL-23、IL-17 水平高于无 CVS 组,其中重度 CVS 组高于中度 CVS 组,中度 CVS 组高于轻度 CVS 组($P<0.05$);轻、中、重度 CVS 组血清 HRG 水平低于无 CVS 组,其中重度 CVS 组低于中度 CVS 组,中度 CVS 组低于轻度 CVS 组($P<0.05$)。术后 3 d,4 组血清 MBL、IL-23、IL-17 水平高于术前,血清 HRG 水平低于术前($P<0.05$)。预后良好组动脉瘤直径 ≥ 6 mm、动脉瘤个数 >1 个、手术时间 >24 h、Hunt-Hess 分级Ⅲ/Ⅳ级、术后 CVS 患者例数占比及术后 3 d 血清 MBL、IL-23、IL-17 水平均低于预后不良组,术后 3 d 血清 HRG 水平高于预后不良组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,动脉瘤直径 ≥ 6 mm、Hunt-Hess 分级Ⅲ/Ⅳ级、术后 CVS、术后 3 d MBL、IL-23、IL-17 水平升高及 HRG 水平降低均是导致 aSAH 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,术后 3 d 血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 这 4 项指标对 aSAH 患者预后不良均有一定的预测效能。4 项指标联合应用的预测模型效能较高(曲线下面积为 0.853)。**结论** aSAH 患者介入栓塞术后血清 MBL、IL-23、IL-17 水平升高及 HRG 水平下降可导致 CVS 发生风险增加,且与 aSAH 患者介入栓塞术后的预后不良有关。上述指标对 aSAH 患者预后不良有一定的预测效能。

关键词:动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 介入栓塞术; 脑血管痉挛; 甘露聚糖结合凝集素; 富组氨酸糖蛋白; 白细胞介素-23; 白细胞介素-17

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.02.002 中图法分类号:R446.1
文章编号:1673-4130(2024)02-0134-07 文献标志码:A

Relationship between serum MBL,HRG,IL-23/IL-17 inflammatory axis and cerebral vasospasm and prognosis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage after interventional embolization*

SHEN Chen,SHI Wei[△],ZHANG Yuanjie,YANG Zhirong,CHENG Huayi
Department of Neurosurgery,the Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine,Shanghai 200011,China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum mannan binding lectin (MBL),histidine rich glycoprotein (HRG),interleukin (IL)-23/IL-17 inflammatory axis and cerebral vasospasm (CVS) and prognosis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) after interventional embolization. **Methods** A total of 195 patients with aSAH who underwent interventional embolization treatment in the hospital from March 2019 to February 2022 were selected and were divided into no CVS group (126 cases), mild CVS group (18 cases), moderate CVS group (39 cases), and severe CVS group (12 cases) according to the occurrence and severity of CVS detected by digital subtraction angiography at the 4th postoperative day. The levels of serum MBL,HRG,IL-23 and IL-17 among the four groups before and 3 d after surgery were

* 基金项目:上海市卫生健康委员会科研课题计划(2019LP022)。
作者简介:沈晨,男,主治医师,主要从事重型颅脑损伤及神经外科方向的研究。 [△] 通信作者,E-mail:webshi@sina.com。

compared. The patients were followed up for 6 months and divided into good prognosis group (137 cases) and poor prognosis group (58 cases) according to their prognosis. Factors influencing poor prognosis in aSAH patients were analyzed by multivariate Logistic regression model. The predictive value of serum MBL, HRG, IL-23, IL-17 levels and their combined application models for poor prognosis in patients with aSAH was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The incidence rate of CVS after interventional embolization was 35.38% in 195 patients with aSAH. 3 d after surgery, the serum levels of MBL, IL-23 and IL-17 in the mild, moderate, and severe CVS groups were higher than those in the no CVS group, those in the severe CVS group were higher than those in the moderate CVS group, those in the moderate CVS group were higher than those in the mild CVS group ($P < 0.05$). The serum HRG levels in the mild, moderate, and severe CVS groups were lower than those in the non CVS group, those in the severe CVS group were lower than those in the moderate CVS group, those in the moderate CVS group were lower than those in the mild CVS group ($P < 0.05$). 3 d after surgery, the levels of serum MBL, IL-23 and IL-17 in the four groups were higher than that before surgery, while the levels of serum HRG were lower than that before surgery ($P < 0.05$). The proportions of patients with aneurysm diameter ≥ 6 mm, number of aneurysms > 1 , surgery time > 24 h, Hunt-Hess grade III/IV and postoperative CVS, and serum levels of MBL, IL-23, and IL-17 on the 3rd day after surgery in the good prognosis group were lower than those in the poor prognosis group, and serum HRG levels at 3 d after surgery in the good prognosis group were higher than that in the poor prognosis group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that aneurysm diameter ≥ 6 mm, Hunt-Hess grade III/IV and postoperative CVS, elevated serum levels of MBL, IL-23, and IL-17 and decreased HRG level at 3 d after surgery were independent risk factors for poor prognosis in aSAH patients ($P < 0.05$). ROC results showed that serum levels of MBL, HRG, IL-23, and IL-17 at 3 d after surgery had certain predictive power for poor prognosis in patients with aSAH. The predictive model with the combined application of four indicators had relatively high efficiency (the area under the curve was 0.853). **Conclusion** Elevated levels of MBL, IL-23, IL-17, and decreased HRG levels in aSAH patients after interventional embolization could increase the risk of CVS and are associated with poor prognosis in aSAH patients after interventional embolization. The above indicators have a certain predictive power for poor prognosis in aSAH patients.

Key words: aneurysmal subarachnoid hemorrhage; interventional embolization; cerebral vasospasm; mannan binding lectin; histidine rich glycoprotein; interleukin-23; interleukin-17

蛛网膜下腔出血(SAH)是颅内血管破裂后血液流入蛛网膜下腔所致的出血性脑卒中,发病率为 6.1/100 000,其中颅内动脉瘤破裂约占 SAH 所有病因的 55%,称为动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)^[1]。aSAH 病死率高,且易出现严重并发症,患者经治疗后仍存在较高的致残风险,对生活质量造成严重影响^[2]。随着医疗技术不断发展,介入栓塞术已成为 aSAH 的主要治疗方法,但其术后脑血管痉挛(CVS)发生率仍较高,导致患者神经功能迟发性损伤、致残及致死风险增加^[3]。因此,探寻可预测 aSAH 介入栓塞术后 CVS 发生及与病情转归相关的指标,对临床防治术后 CVS 及预后的改善具有重要意义。

研究显示,aSAH 发生后由于蛛网膜下腔红细胞降解而激活炎症信号通路,而炎症信号通路的激活与早期脑损伤、脑水肿、CVS 及多种并发症的发生有关,能够加速脑组织损伤,导致预后不佳^[4]。CHAUDHRY 等^[5]发现,白细胞介素(IL)-23/IL-17 炎症轴在 aSAH 患者中上调,且 IL-23、IL-17 水平异常变化与出血后多种并发症有关。甘露聚糖结合凝集素(MBL)是一种同源三聚体宿主防御蛋白,在补体

反应及炎症反应中发挥关键作用,且可用于评估炎症疾病患者的预后^[6]。MBL 还可促进创伤性脑损伤小鼠模型继发性中性粒细胞的累积及血脑屏障破坏,从而加剧脑损伤^[7]。富组氨酸糖蛋白(HRG)是一种血浆糖蛋白,在调节血管生成、炎症反应等过程中发挥重要作用,其对呼吸机相关性肺炎等炎症疾病的预后具有预测作用^[8]。因此,本研究探讨血清 MBL、HRG、IL-23/IL-17 炎症轴与 aSAH 患者介入栓塞术后 CVS 及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2022 年 2 月本院收治的 195 例行介入栓塞术治疗的 aSAH 患者,其中男 107 例,女 88 例;年龄 41~79 岁,平均(53.90±6.79)岁;Hunt-Hess 分级 I/II 级 115 例,III/IV 级 80 例。纳入标准:(1)aSAH 符合《中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015》^[9]中相关诊断标准,经头颅电子计算机断层扫描(CT)、CT 血管造影(CTA)或数字减影血管造影(DSA)检查诊断为 aSAH;(2)首次发病,经 DSA 检查可明确颅内责任动脉瘤;(3)符合手术指征,由同一组医生实施手术,均于入院当天行介入栓塞术

治疗;(4)18 周岁以上;(5)临床资料完整,患者或其家属签署知情同意书。排除标准:(1)同时接受其他颅内手术者;(2)动静脉血管畸形者;(3)血液系统疾病者;(4)aSAH 再次破裂出血者;(5)有脑卒中、脑肿瘤、颅脑外伤等疾病史者;(6)伴自身免疫性疾病、恶病质疾病,严重心、肝、肾功能障碍者;(7)非动脉瘤破裂诱发的脑出血者。本研究获得本院伦理委员会批准,伦理批件号:伦审(2019 年)第 016 号。

1.2 方法

1.2.1 血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 水平的检测 aSAH 患者在介入栓塞术前、术后 3 d 分别采集 8 mL 空腹肘静脉血,静置分层后以 3 000 r/min 离心(半径 11.5 cm)10 min 获取血清,保存于-20 ℃冰箱待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测待测标本浓度,人 MBL ELISA 试剂盒购自美国 Abcam 公司(检测限 0.03 ng/mL,批内/批间变异系数<10%/12%,货号:ab193709),人 HRG ELISA 试剂盒购自加拿大 Biomartik 公司(检测限 0.94 ng/mL,批内/批间变异系数<10%/12%,货号:EKE60289),IL-23、IL-17 ELISA 试剂盒均购自美国 Thermo Fisher 公司(IL-23:检测限 15 pg/mL,批内/批间变异系数<10%/10%,货号 88-7237-22;IL-17:检测限 0.3 pg/mL,批内/批间变异系数<10%/10%,货号 A35611),严格按照试剂盒说明书进行检测。

1.2.2 治疗方法 所有患者接受同一组手术团队开展的全麻下介入栓塞术治疗,术后早期给予尼莫地平(国药准字 H20066423,江苏康缘药业股份有限公司,规格 60 mg)口服,60 mg,4 h 服 1 次,维持 3 周,术后给予口服硫酸氢氯吡格雷片[国药准字 J20180029, Sanofi-aventis groupe,规格 75 mg(按 $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ 计)]75 mg/d,每天 1 次,阿司匹林肠溶片(国药准字 HJ20160685,意大利 Bayer HealthCare Manufacturing S. r. l. 公司,规格 100 mg)100 mg/d,每天 1 次。

1.2.3 术后 CVS 评估及分组 术后第 4 天所有患者接受 DSA 检查评估是否发生 CVS,并对发生 CVS 的患者评估其严重程度。无 CVS(无 CVS 组):脑血管直径减少<10%;轻度 CVS(轻度 CVS 组):脑血管直径减少 10%~<25%;中度 CVS(中度 CVS 组):脑血管直径减少 25%~<50%;重度 CVS(重度 CVS 组):脑血管直径减少 $\geq 50\%$ [10]。

1.2.4 资料收集 采用本院病历系统收集所有患者的临床资料,包括性别,年龄,体质量指数(BMI),合并基础疾病(高血压、糖尿病、高脂血症等),Hunt-Hess 分级,发病至手术时间,手术时间,术后 CVS 及脑积水(CT 显示脑室扩大和侧脑室额角增大即可诊断)发生情况;根据 DSA/CTA 检查结果统计动脉瘤个数、动脉瘤直径、是否为宽颈动脉瘤、动脉瘤部位等资料。

1.2.5 随访及预后评估 患者出院后采用电话或门

诊复诊方式随访 6 个月,随访截止日期为 2022 年 8 月。采用改良 Rankin 量表(mRS) [11] 评估患者预后:完全无症状为 0 分;有轻微症状,但无功能障碍,能开展日常工作和生活为 1 分;轻度残疾,不能完成病前所有活动,但能自理为 2 分;中度残疾,需他人照顾,但能独立行走为 3 分;中重度残疾,无法独立行走,需他人照顾为 4 分;重度残疾,大小便失禁,不能自理,完全需他人照顾为 5 分;死亡为 6 分。将 0~2 分的患者纳入预后良好组,将>2~6 分的患者纳入预后不良组。

1.3 统计学处理 使用 EXCEL2016 进行数据汇总,使用 SPSS23.0 进行研究资料分析。研究资料中的计量数据均先行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验或校正 t' 检验,有干预前后比较的资料采用单因素方差-协方差分析,以对干预前的影响效应进行校正;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。采用多因素非条件 Logistic 回归进行影响因素分析,并据以构建多指标联合应用的回归预测/评估模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析预测评估价值,其中单独应用是将血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 这 4 项指标均参考临床实践划分成若干个组段,再以软件拟合之 ROC 曲线读取约登指数最大值点,对应计算理论最佳截断值(适当取整)和各项参数。并按实测标本计算灵敏度、特异度、准确度。联合应用采用 Log P 模型进行拟合再行 ROC 曲线分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后不同程度 CVS 患者血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 水平比较 195 例 aSAH 患者介入栓塞术后并发 CVS 69 例(35.38%),未并发 CVS 126 例(64.62%),其中轻度 CVS 组、中度 CVS 组、重度 CVS 组分别为 18 例、39 例、12 例。4 组术前血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后 3 d,轻、中、重度 CVS 组血清 MBL、IL-23、IL-17 水平高于无 CVS 组,其中重度 CVS 组高于中度 CVS 组,中度 CVS 组高于轻度 CVS 组($P<0.05$);轻、中、重度 CVS 组血清 HRG 水平低于无 CVS 组,其中重度 CVS 组低于中度 CVS 组,中度 CVS 组低于轻度 CVS 组($P<0.05$)。术后 3 d,4 组血清 MBL、IL-23、IL-17 水平高于术前,血清 HRG 水平低于术前($P<0.05$)。见表 1。

2.2 单因素分析 aSAH 患者预后不良的影响因素 随访 6 个月,mRS 评分 0~2 分患者 137 例(预后良好组),mRS 评分>2~6 分患者 58 例(预后不良组)。对两组患者进行预后不良的影响因素分析(单因素分析),结果显示,预后良好组动脉瘤直径 ≥ 6 mm、动脉瘤个数>1 个、手术时间>24 h、Hunt-Hess 分级Ⅲ/Ⅳ级、术后 CVS 患者例数占比及术后 3 d 血清 MBL、IL-23、IL-17 水平均低于预后不良组($P<$

0.05),术后 3 d 血清 HRG 水平高于预后不良组($P<0.05$)。预后不良组与预后良好组在年龄、性别、BMI、合并基础疾病、是否为宽颈动脉瘤、发病至手术时间、动脉瘤部位及术后脑积水方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 手术前后不同程度 CVS 患者血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MBL(mg/L)		HRG(μg/mL)	
		术前	术后 3 d	术前	术后 3 d
无 CVS 组	126	0.85±0.20	1.64±0.37 [▲]	65.33±12.20	55.12±12.85 [▲]
轻度 CVS 组	18	0.81±0.21	1.87±0.35 ^{*▲}	66.20±11.58	42.50±9.22 ^{*▲}
中度 CVS 组	39	0.87±0.20	2.16±0.40 ^{*#▲}	65.47±12.36	31.14±9.70 ^{*#▲}
重度 CVS 组	12	0.89±0.23	2.55±0.47 ^{*#△▲}	66.29±11.35	24.10±7.41 ^{*#△▲}
<i>F</i>		0.504	241.948	0.045	54.237
<i>P</i>		0.680	<0.001	0.987	<0.001

组别	<i>n</i>	IL-23(pg/mL)		IL-17(pg/mL)	
		术前	术后 3 d	术前	术后 3 d
无 CVS 组	126	8.54±1.20	16.81±3.95 [▲]	1.29±0.30	3.59±0.81 [▲]
轻度 CVS 组	18	8.95±1.05	19.44±4.16 ^{*▲}	1.44±0.33	4.06±0.95 ^{*▲}
中度 CVS 组	39	8.73±1.13	26.01±5.22 ^{*#▲}	1.38±0.37	4.75±1.03 ^{*#▲}
重度 CVS 组	12	9.01±1.24	35.74±5.81 ^{*#△▲}	1.30±0.34	5.87±1.22 ^{*#△▲}
<i>F</i>		1.192	98.847	1.680	35.189
<i>P</i>		0.314	<0.001	0.173	<0.001

注:与无 CVS 组比较,^{*} $P<0.05$;与轻度组比较,[#] $P<0.05$;与中度组比较,[△] $P<0.05$;与术前比较,[▲] $P<0.05$ 。

表 2 单因素分析 aSAH 患者预后不良的影响因素($\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$)

项目	预后良好组 (<i>n</i> =137)	预后不良组 (<i>n</i> =58)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	53.71±6.23	54.35±7.57	0.614	0.540
性别				
男	71(51.82)	36(62.07)	1.727	0.189
女	66(48.18)	22(37.93)		
BMI(kg/m ²)	24.89±2.25	25.10±2.34	0.589	0.557
合并基础疾病				
高血压	61(44.53)	31(53.45)	1.302	0.254
糖尿病	24(17.52)	14(24.14)	1.138	0.286
高脂血症	46(33.58)	23(39.66)	0.659	0.417
动脉瘤直径(mm)				
<6	65(47.45)	10(17.24)	15.706	<0.001
≥6	72(52.55)	48(82.76)		
动脉瘤个数(个)				
1	123(89.78)	40(68.97)	12.871	<0.001
>1	14(10.22)	18(31.03)		
是否为宽颈动脉瘤				
是	25(18.25)	17(29.31)	2.951	0.086
否	112(81.75)	41(70.69)		
手术时间(h)				
≤24	101(73.72)	31(53.45)	7.659	0.006

续表 2 单因素分析 aSAH 患者预后不良的影响因素($\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$)

项目	预后良好组 (<i>n</i> =137)	预后不良组 (<i>n</i> =58)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
>24	36(26.28)	27(46.55)		
发病至手术时间(h)	27.90±6.14	28.36±6.52	0.469	0.639
动脉瘤部位				
中动脉	25(18.25)	13(22.41)	0.451	0.502
前动脉	17(12.41)	10(17.24)	0.798	0.372
后动脉	9(6.56)	8(13.79)	2.672	0.102
前交通动脉	43(31.39)	13(22.41)	1.603	0.206
后交通动脉	35(25.55)	9(15.53)	2.346	0.126
其他	8(5.84)	5(8.62)	0.507	0.477
Hunt-Hess 分级				
I/Ⅱ级	103(75.18)	12(20.69)	50.012	<0.001
Ⅲ/Ⅳ级	34(24.82)	46(79.31)		
术后 CVS	33(24.09)	36(62.07)	25.710	<0.001
术后脑积水	9(6.57)	8(13.79)	2.672	0.102
术后 3 d 血清 MBL(mg/L)	1.54±0.28	2.49±0.35	18.336	<0.001
术后 3 d 血清 HRG(μg/mL)	51.59±11.84	37.00±9.41	8.332	<0.001
术后 3 d 血清 IL-23(pg/mL)	17.92±4.10	25.11±5.26	9.284	<0.001
术后 3 d 血清 IL-17(pg/mL)	3.71±0.85	4.70±1.10	6.124	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归模型分析 aSAH 患者预后

不良的危险因素 将表 2 中差异有统计学意义的动脉瘤直径($<6\text{ mm}=0, \geq 6\text{ mm}=1$)、动脉瘤个数(1 个 $=0, >1$ 个 $=1$)、手术时间($\leq 24\text{ h}=0, >24\text{ h}=1$)、Hunt-Hess 分级(I/II 级 $=0, \text{III/IV 级}=1$)、术后 CVS(无 $=0, \text{有}=1$)、术后 3 d 血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 水平(连续变量赋值为实测值)作为自变量,预后(预后良好 $=0, \text{预后不良}=1$)作为因变量纳入多因素 Logistic 回归模型(逐步后退法, $\alpha_{\text{进}}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$)进行分析。结果显示,动脉瘤直径 $\geq 6\text{ mm}$ 、Hunt-Hess 分级 III/IV 级、术后 CVS、术后 3 d MBL、IL-23、IL-17 水平升高及 HRG 水平降低均是导致 aSAH 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 对 aSAH 患者预后不良的预测价值 进一步探讨术后 3 d 血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 对 aSAH 患者预后不良的预测价值,以预后不良组(58 例)为阳性标本,以预后良好组(137 例)为阴性标本,建立 ROC 曲线预测分析模型。分析结果显示,术后 3 d 血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 这 4 项指标单独及联合应用时,曲线下面积

(AUC)分别为 0.803(95%CI:0.598~0.984)、0.742(95%CI:0.523~0.944)、0.718(95%CI:0.504~0.930)、0.686(95%CI:0.408~0.964)、0.853(95%CI:0.767~0.941)。其中联合应用预测效能很高,AUC 及灵敏度、特异度、准确度均较各指标单独应用有明显提升。见图 1、表 4。

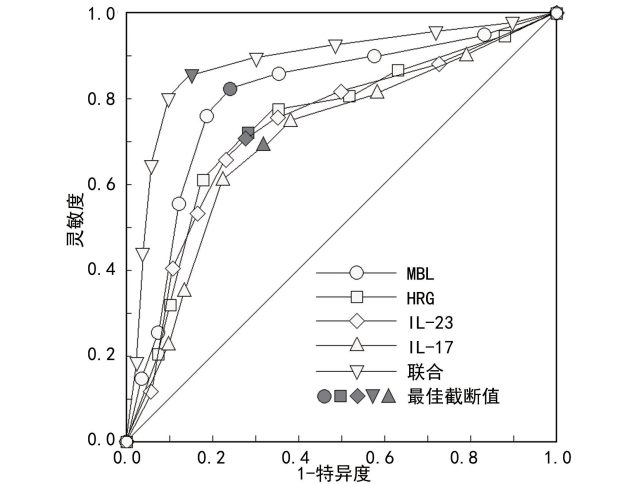


图 1 术后 3 d 血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 预测 aSAH 患者预后不良的 ROC 曲线

表 3 多因素 Logistic 回归模型分析 aSAH 患者预后不良的危险因素

项目	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数	—	-0.069	0.031	5.067	0.024	—	—
动脉瘤直径	$\geq 6\text{ mm}=1, <6\text{ mm}=0$	0.700	0.276	6.436	0.011	2.014	1.172~3.459
Hunt-Hess 分级	III/IV 级 $=1, \text{I/II 级}=0$	1.213	0.411	8.692	0.003	3.363	1.503~7.527
术后 CVS	术后 CVS $=1, \text{术后无 CVS}=0$	0.885	0.232	14.600	<0.001	2.422	1.538~3.818
术后 3 d MBL	连续数值原型输入	0.454	0.127	12.839	<0.001	1.574	1.228~2.020
术后 3 d HRG	连续数值原型输入	-0.059	0.016	13.415	<0.001	0.943	0.914~0.973
术后 3 d IL-23	连续数值原型输入	0.069	0.018	15.354	<0.001	1.071	1.034~1.110
术后 3 d IL-17	连续数值原型输入	0.141	0.054	6.782	0.009	1.152	1.036~1.280

注:—表示无数据。

表 4 术后 3 d 血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 对 aSAH 患者预后不良的预测价值

项目	AUC(95%CI)	最佳截断值	灵敏度(n/n)	特异度(n/n)	约登指数	准确度(n/n)
术后 3 d MBL	0.803(0.598~0.984)	2.00 mg/L	0.828(48/58)	0.745(102/137)	0.573	0.769(150/195)
术后 3 d HRG	0.742(0.523~0.944)	45.00 $\mu\text{g/mL}$	0.724(42/58)	0.723(99/137)	0.447	0.723(141/195)
术后 3 d IL-23	0.718(0.504~0.930)	21.00 pg/mL	0.707(41/58)	0.730(100/137)	0.437	0.723(141/195)
术后 3 d IL-17	0.686(0.408~0.964)	4.20 pg/mL	0.690(40/58)	0.679(93/137)	0.369	0.682(133/195)
联合应用(Log P)	0.853(0.767~0.941)	76.50	0.862(50/58)	0.847(116/137)	0.709	0.851(166/195)

注:最佳截断值均按临床习惯适当取整;联合应用虚拟指标的最佳截断值系依据 Log(P/1-P)模型(无常数项)计算所得。

3 讨 论

介入栓塞术是临床治疗 aSAH 的主要方法之一^[12]。目前关于 aSAH 介入栓塞术预后的影响因素尚未统一,因此难以给出早期合理有效的治疗策略。临床中对于 aSAH 预后判断的主要依据为 Hunt-Hess 分级或改良 Fisher 分级,两种分级越高则提示预后越差^[13],这与本研究分析结果一致。相关研究证

实,aSAH 发病后 72 h 内发生的早期脑损伤是病情发展及预后不良结局的基础^[14]。而炎症反应又是影响 aSAH 早期脑损伤的关键因素,CVS 可能是早期脑损伤的迟发性表现,CVS 是由血管平滑肌功能改变及过度收缩所致,可引起迟发性脑缺血及继发性脑损伤,是影响疾病转归的主要原因^[15]。炎症反应对 CVS 及早期脑损伤均有重要调控作用,因此寻找与术后 CVS

的早期诊断及预后预测有关的指标具有重要意义。

本研究结果显示,术后 3 d CVS 患者血清 MBL、IL-23、IL-17 水平高于无 CVS 患者,且其水平随患者严重程度加重而升高,提示 aSAH 介入栓塞术后 MBL 水平升高、IL-23/IL-17 炎症轴上调与 CVS 发生及严重程度有关。相关研究证实,炎症反应在 CVS 发生机制中起关键作用,aSAH 发生后血管中凝固血液开始降解,血管壁中浸润大量巨噬细胞,免疫球蛋白及补体水平也随之增高,导致动脉壁增厚,从而导致 CVS^[16]。IL-17 是辅助性 T 细胞(Th17)分泌的促炎因子,能够与 IL-23 受体(IL-23R)结合参与信号转导,且已被证实自身在免疫性脑脊髓炎中参与诱导非感染性神经炎症^[17]。IL-23 是一种 p19、p40 组成的异二聚体细胞因子,能够促进 CD4⁺ T 细胞向 Th17 分化^[18]。有研究指出,抑制 Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体激活可通过正向调节促炎途径减轻 SAH 早期脑损伤及阻止 CVS 的发生^[19]。由以上研究可知,IL-23/IL-17 炎症轴在 aSAH 中激活,通过诱导促炎因子、趋化因子促进炎症级联反应,招募中性粒细胞及巨噬细胞浸润血管壁,诱导血管痉挛。补体系统活化介导的免疫炎症反应在中枢神经系统损伤中起重要作用,而 MBL 是补体激活凝集素途径的诱发剂,广泛表达于脑皮质、纹状体、丘脑及海马组织中,其水平在创伤性脑损伤后上调^[20]。NEGLIA 等^[21]发现,MBL 敲除小鼠在大脑中动脉闭塞处理后受到神经功能缺损的影响较野生小鼠小,且大脑中补体 C3 沉积水平更少。由此可知,MBL 在 aSAH 发生后大量生成,一方面可能通过加剧补体反应,增加补体 C3 累积,促进中心粒细胞浸润血管壁,另一方面可能通过激活 Toll 样受体 4/核因子 κ B 信号通路参与炎症反应,最终诱发血管痉挛^[22]。

本研究结果显示,术后 3 d CVS 患者血清 HRG 水平低于无 CVS 患者,且其水平随患者严重程度加重而降低,提示 aSAH 介入栓塞术后 HRG 水平降低与 CVS 发生及严重程度有关。HRG 蛋白分子是由组氨酸、脯氨酸等多个结构域组成的复杂蛋白立体结构,多结构域的特点使 HRG 能够与多种配体结合发挥调节凝血、细胞黏附、免疫炎症等多种生物学功能^[23]。研究发现,HRG 的中心富组氨酸结构域(HRR)能够与锌离子结合从而抑制红细胞聚集及红细胞黏附内皮细胞,降低红细胞死亡及溶血的发生风险^[24]。另有研究显示,HRG 能通过调节中性粒细胞及内皮细胞功能改善败血症患者预后,其机制可能与 HRG 能够抑制高迁移率族蛋白 B1 介导的炎症通路有关^[25]。本研究中,CVS 患者血清 HRG 水平与 CVS 严重程度有关,分析可能原因为低水平的 HRG 对红细胞聚集及其黏附于内皮细胞的作用增强,血管壁增厚,导致血管痉挛发生;此外,低水平的 HRG 对高迁移率族蛋白 B1 介导的炎症信号通路抑制效果较

差,导致血管壁中心粒细胞浸润增多,内皮细胞功能障碍,从而引发血管痉挛^[25]。

本研究多因素 Logistic 回归分析发现,术后 3 d 血清 MBL、IL-23、IL-17 水平升高及血清 HRG 水平降低是导致 aSAH 患者预后不良的独立危险因素。分析原因可知,炎症级联反应是 aSAH 主要病理生理基础,相关研究也已证实 aSAH 患者的血浆和脑脊液中炎症因子水平升高^[26]。另有研究发现,IL-23/IL-17 炎症轴在小鼠脑缺血再灌注损伤期间异常活化,抑制该炎症通路的活化能够减轻神经缺血再灌注损伤^[27]。因此,IL-23/IL-17 炎症轴上调能够加重 aSAH 神经缺血再灌注损伤,引发多种并发症及维持持续性的炎症反应,最终导致患者预后不良。MBL 在 aSAH 后由脑皮质等合成并释放至脑脊液,通过破坏血脑屏障进入外周循环血,因此,循环血中 MBL 水平升高提示脑损伤加重,预后不良风险增加^[28]。HRG 水平较低时 CVS 发生风险增加,且其对炎症反应的抑制作用较低,可能导致预后不良风险增加^[29]。本研究结果还显示,动脉瘤直径 ≥ 6 mm、术后 CVS 是导致 aSAH 患者预后不良的独立危险因素。分析可能原因为,巨大动脉瘤破裂出血风险高,尤其是术中破裂出血可能造成术后蛛网膜下腔残留血液,导致术后 CVS 等并发症发生风险高;术后 CVS 发生后颅内血流循环发生动力学障碍,不及时纠正可造成局部或弥漫性的血流灌注不足,导致脑组织缺血缺氧,进而影响预后^[30]。

本研究 ROC 曲线分析显示,术后 3 d 血清 MBL、IL-23、IL-17、HRG 预测 aSAH 患者预后不良的 AUC 分别为 0.803、0.718、0.686、0.742,证实术后 3 d 这 4 项指标可作为预测预后的辅助参考指标。本研究还构建了术后 3 d 血清 MBL、HRG、IL-23、IL-17 这 4 项指标联合应用的回归预测模型。该模型预测 aSAH 患者预后不良的 AUC 为 0.853(95% CI: 0.767~0.941),提示预测效能很高,有望成为 aSAH 患者预后不良预测评估的辅助参考指标。

综上所述,aSAH 介入栓塞术后 3 d 血清 MBL 水平升高、IL-23/IL-17 炎症轴上调及 HRG 水平下降导致 CVS 发生风险增加,上述指标能作为辅助预测 aSAH 患者介入栓塞术后的预后情况的参考指标。

参考文献

- [1] ETMINAN N, MACDONALD R L. Neurovascular disease, diagnosis, and therapy: subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm[J]. Handb Clin Neurol, 2021, 54 (176):135-169.
- [2] KULKARNI A V, DEVI B I, KONAR S K, et al. Predictors of quality of life at 3 months after treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurol India, 2021, 69(2):336-341.

- [3] SCHLAEPF J A, AFFENTRANGER L, BERVINI D, et al. Electrical stimulation for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a systematic review[J]. *Neuro-modulation*, 2022, 25(8): 1227-1239.
- [4] MUHAMMAD S, HANGGI D. Inflammation and anti-inflammatory targets after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7355.
- [5] CHAUDHRY S R, GURESIR E, VATTER H, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage lead to systemic up-regulation of IL-23/IL-17 inflammatory axis[J]. *Cytokine*, 2017, 29(97): 96-103.
- [6] 臧雪莲, 鞠延玲, 赵旭. 类风湿性关节炎患者血清 MBL MASP-2 和 DKK-1 水平变化与患者预后相关性[J]. *河北医学*, 2021, 27(7): 1070-1075.
- [7] PEDRAGOSA J, MERCURIO D, OGGIONI M, et al. Mannose-binding lectin promotes blood-brain barrier breakdown and exacerbates axonal damage after traumatic brain injury in mice[J]. *Exp Neurol*, 2021, 63(346): 113865.
- [8] 王雅琴, 张奇, 姚璜, 等. 血清 HRG、Nampt 水平与呼吸机相关性肺炎患者预后的关系及对预后的预测价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(12): 1450-1454.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(3): 182-191.
- [10] 中华医学会神经外科学分会. 脑血管痉挛防治神经外科专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(31): 2161-2165.
- [11] 张磊, 刘建民. 改良 Rankin 量表[J]. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(5): 512.
- [12] 李栋, 赵志远, 翟延青, 等. 血管介入栓塞术治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血的疗效及对患者血管内皮功能的影响[J]. *山东医药*, 2023, 63(4): 53-55.
- [13] DENGLER N F, MADAI V I, UNTEROBERDORSTER M, et al. Outcome prediction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison of machine learning methods and established clinico-radiological scores[J]. *Neurosurg Rev*, 2021, 44(5): 2837-2846.
- [14] 张杰, 彭俊. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者早期脑损伤生物标志物的研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2021, 18(12): 876-880.
- [15] 庞刚, 梁有明, 秦国文, 等. 血清肌钙蛋白 I、同型半胱氨酸、乳酸联合检测对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者术后转归的预测价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(13): 2564-2568.
- [16] MARUHASHI T, HIGASHI Y. An overview of pharmacotherapy for cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(12): 1601-1614.
- [17] DITTEL L J, DITTEL B N, BROD S A. Ingested (Oral) adrenocorticotrophic hormone inhibits IL-17 in the central nervous system in the mouse model of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Immunohorizons*, 2022, 6(7): 497-506.
- [18] 王敏, 吴春立, 魏芳晶, 等. 视黄酸相关孤儿受体-白介素-23 信号通路诱导病理性 Th17 细胞分化介导血压升高机制研究[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(4): 398-402.
- [19] DODD W S, NODA I, MARTINEZ M, et al. NLRP3 inhibition attenuates early brain injury and delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 163.
- [20] CIECHANOWSKA A, CIAPALA K, PAWLIK K, et al. Initiators of classical and lectin complement pathways are differently engaged after traumatic brain injury-time-dependent changes in the cortex, striatum, thalamus and hippocampus in a mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 45.
- [21] NEGLIA L, OGGIONI M, MERCURIO D, et al. Specific contribution of mannose-binding lectin murine isoforms to brain ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(3): 218-226.
- [22] CAI J Y, SUN J, YU Z Q. Serum mannose-binding lectin levels after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 134(5): 360-367.
- [23] TRUONG T K, MALIK R A, YAO X, et al. Identification of the histidine-rich glycoprotein domains responsible for contact pathway inhibition[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(4): 821-832.
- [24] ZHONG H, WAKE H, LIU K, et al. Effects of histidine-rich glycoprotein on erythrocyte aggregation and hemolysis: Implications for a role under septic conditions[J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 136(3): 97-106.
- [25] GAO S, WAKE H, SAKAGUCHI M, et al. Histidine-rich glycoprotein inhibits high-mobility group Box-1-mediated pathways in vascular endothelial cells through CLEC-1A [J]. *iScience*, 2020, 23(6): 101180.
- [26] 张鑫, 刘昊楠, 邹昌盛. 神经炎症相关指标与动脉瘤性蛛网膜下腔出血预后的研究进展[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2021, 26(5): 237-240.
- [27] WANG H, ZHONG D, CHEN H, et al. NLRP3 inflammasome activates interleukin-23/interleukin-17 axis during ischaemia-reperfusion injury in cerebral ischaemia in mice[J]. *Life Sci*, 2019, 47(227): 101-113.
- [28] AURITI C, PRENCIPE G, INGLESE R, et al. Mannose binding lectin, S100B protein, and brain injuries in neonates with perinatal asphyxia[J]. *Front Pediatr*, 2020, 9(8): 527.
- [29] STEELMAN S M, HEIN T W, GORMAN A, et al. Effects of histidine-rich glycoprotein on cerebral blood vessels [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(9): 1373-1375.
- [30] SUZUKI H, KANAMARU H, KAWAKITA F, et al. Cerebrovascular pathophysiology of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Histol Histopathol*, 2021, 36(2): 143-158.