

• 论 著 •

血清 sTWEAK、Netrin-1 联合 APACHE II 评分对重型颅脑损伤患者术后预后不良的预测价值*

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 探讨血清可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子(sTWEAK)、神经轴突导向因子-1(Netrin-1)联合急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分对重型颅脑损伤患者术后预后不良的预测价值。方法 选取 2020 年 6 月至 2022 年 6 月该院收治的 120 例重型颅脑损伤患者, 根据术后 30 d 预后情况分为预后良好组和预后不良组。对比两组血清 sTWEAK、Netrin-1 水平及 APACHE II 评分。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析重型颅脑损伤患者术后预后不良的影响因素, 并据以构建血清 sTWEAK、Netrin-1 及 APACHE II 评分联合应用的预测模型, 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sTWEAK、Netrin-1 水平及 APACHE II 评分对重型颅脑损伤患者术后预后不良的预测价值。结果 预后不良组的重症监护室居住时间长于预后良好组, 白蛋白水平、入院时格拉斯哥昏迷评分法和血清 Netrin-1 水平低于预后良好组, 多发脑挫裂伤占比、机械通气占比、入院时 APACHE II 评分和血清 sTWEAK、血清肌酐、血尿素氮水平均高于预后良好组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 多发脑挫裂伤、Netrin-1 水平降低、入院时 APACHE II 评分升高、sTWEAK 水平升高为重型颅脑损伤患者术后预后不良的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 sTWEAK、Netrin-1 及 APACHE II 评分 3 个指标单独及联合应用时曲线下面积及其 95%CI 分别为 0.742(0.552~0.925)、0.731(0.488~0.963)、0.714(0.502~0.911)、0.882(0.795~0.947)。结论 血清 sTWEAK、Netrin-1 联合 APACHE II 评分对重型颅脑损伤患者术后预后不良具有较好的预测价值, 可为临床治疗方案的制订提供参考。

关键词: 重型颅脑损伤; 可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子; 神经轴突导向因子-1; 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.04.004

中图法分类号:R651.15

文章编号:1673-4130(2024)04-0404-07

文献标志码:A

The predictive value of serum sTWEAK, Netrin-1 combined with APACHE II score for poor prognosis in patients with severe craniocerebral injury after surgery*

SHEN Chen, SHI Wei[△], ZHANG Yuanjie, YANG Zhirong, CHENG Huayi

Department of Neurosurgery, the Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai

Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) and Netrin-1 combined with acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score for poor prognosis in patients with severe craniocerebral injury after surgery. **Methods** Totally 120 patients with severe craniocerebral injury admitted to a hospital from June 2020 to June 2022 were divided into good prognosis group and poor prognosis group according to the prognosis 30 days after surgery. The serum levels of sTWEAK, Netrin-1 and APACHE II score were compared between the two groups. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with severe craniocerebral injury, and the prediction model of serum sTWEAK, Netrin-1 and APACHE II score combined was constructed. The predictive value of serum sTWEAK, Netrin-1 level and APACHE II score in patients with severe craniocerebral injury after surgery was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The duration of intensive care unit stay in the poor prognosis group was longer than that in the good prognosis group, and the albumin level, Glasgow Coma scale and serum Ne-

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题计划项目(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。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231215.1027.002.html>(2023-12-16)

Netrin-1 level at admission were lower than those in the good prognosis group. The proportion of multiple brain contusion and laceration, the proportion of mechanical ventilation, APACHE II score at admission and the levels of serum sTWEAK, blood creatinine and blood urea nitrogen were higher than those in the group with good prognosis, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that multiple brain contusion and laceration, decreased Netrin-1 level, increased APACHE II score and increased sTWEAK level at admission were risk factors for poor prognosis in patients with severe craniocerebral injury ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve and 95%CI of serum sTWEAK, Netrin-1 and APACHE II scores were 0.742 (0.552–0.925), 0.731 (0.488–0.963), 0.714 (0.502–0.911) and 0.882 (0.795–0.947) respectively when the three indexes were used alone and in combination. **Conclusion** Serum sTWEAK and Netrin-1 combined with APACHE II score have good predictive value for the poor prognosis of patients with severe craniocerebral injury after surgery, and can provide reference for the formulation of clinical treatment.

Key words: severe craniocerebral injury; soluble tumor necrosis factor like weak apoptosis inducing factor; Netrin-1; acute physiology and chronic health evaluation II; prognosis

重型颅脑损伤指创伤性脑损伤,为头颅受严重暴力后造成软组织、颅骨骨折及脑损伤,具有病情危急、进展快、预后差及病死率高的特点,是导致成年人残疾和死亡的主要原因^[1-2]。目前手术治疗是重型颅脑损伤的主要治疗方式,可有效清除血肿、降低颅内压并进行骨折缺损修复,但部分患者经手术治疗后预后仍不佳^[3]。目前临床实践中尚缺乏准确、客观的预后预测和评价指标,因此寻找重型颅脑损伤患者术后预后的预测指标,对治疗方案的制定及预后的改善具有重要意义。

血清学标志物检测具有可重复性高、安全性良好、灵敏度和特异度高的特点,已广泛应用于疾病的诊断、病情判断及预后评估中^[4]。可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子(sTWEAK)是肿瘤坏死因子超家族成员之一,参与细胞凋亡、增殖、血管生成及炎症反应等病理生理活动,sTWEAK还与急性脑梗死、缺血性脑卒中等颅脑疾病的发生进展有关^[5-7]。神经轴突导向因子-1(Netrin-1)具有调节神经元凋亡作用,参与神经炎症反应、神经元迁移、血管生成及抗凋亡等过程^[8-9]。急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)是临床常用的危急重症病情评价工具,在危重症疾病的治疗和预后评估中具有重要的指导作用^[10]。本研究探讨血清 sTWEAK、Netrin-1 联合 APACHE II 评分对重型颅脑损伤患者术后预后不良的预测价值,旨在为临床治疗及预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2022 年 6 月本院收治的 120 例重型颅脑损伤患者作为研究对象,其中男性 83 例、女性 37 例,年龄 18~75 岁,平均(42.36±10.22)岁;体重指数(BMI)19.21~27.32 kg/m²,平均(23.36±1.60)kg/m²。纳入标准:(1)符合《现代颅脑损伤学》^[11],格拉斯哥昏迷评分法(GCS)评分≤8分;(2)年龄≥18岁;(3)伤后 24 h 内收治入院并行手术治疗;(4)临床资料完整;(5)均符合手术

指征,手术均由同一组医师完成。排除标准:(1)存在严重的心、肝、肾等重要脏器功能障碍;(2)存在传染性疾病;(3)既往有头部手术史及颅脑肿瘤;(4)合并失血性休克;(5)凝血系统异常。本研究已获得本院伦理委员会批准,研究对象对本研究知情且签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者入院后均立即予以开通静脉通道、清理创伤,并根据患者情况予以气管插管、呼吸辅助治疗,根据手术指征采取手术治疗。

1.2.2 临床资料收集 利用本院病例系统收集所有患者的临床资料,包括年龄、受伤至入院时间、BMI、糖尿病、高血压、性别、颅脑损伤类型(单发脑挫裂伤、多发脑挫裂伤)、颅内血肿部位(硬脑膜外、硬脑膜下、脑内、混合)、手术方式(微创穿刺术、皮瓣开颅血肿清除术)、术后早期肠内营养支持、入院时 GCS 评分、重症监护室(ICU)居住时间、机械通气、血红蛋白(Hb)、白蛋白(ALB)、入院时 APACHE II 评分、血尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、血清 sTWEAK、血清 Netrin-1 水平。

1.2.3 观察指标 (1)血清 sTWEAK、Netrin-1 水平检测。于术前抽取患者的外周静脉血 12 mL,平均分为 3 份,取一份血液样本经离心(离心半径 $r = 12$ cm, 3 500 r/min,离心 10 min)后分离血清,使用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 sTWEAK、Netrin-1 水平。sTWEAK 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;Netrin-1 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司。纯化的 sTWEAK、Netrin-1 抗体包被微孔板制定固相抗体,分别加入 sTWEAK、Netrin-1 及辣根过氧化物酶标记的免疫球蛋白 G 抗体,形成抗体-抗原-酶标抗体复合物,洗涤后加入四甲基联苯胺,于 450 nm 波长下测定吸光度(A)值,根据标准曲线计算 sTWEAK、Netrin-1 水平。(2)实验室指标检测、GCS 评分及 APACHE II 评分评估。取另 1 份血液样本,

使用 URIT-3080 全自动血细胞分析仪(桂林优利特医疗电子有限公司)检测 Hb 水平;剩余 1 份血液样本使用 AU480 全自动生化分析仪[贝克曼库尔特国际贸易(上海)有限公司]检测 ALB、BUN、Scr 水平。入院时采用 GCS 评分和 APACHE II 评分评估患者的昏迷程度和病情严重程度,GCS 评分最高分 15 分,分数越低表示意识障碍越严重;APACHE II 评分最高分为 71 分,分数越高则健康状态越差^[12-13]。

1.2.4 预后评估及分组 根据术后 30 d 内患者的生存情况进行预后分组^[14]。术后 30 d 内患者病情好转,生命体征恢复稳定转入普通病房或好转出院纳入预后良好组,术后 30 d 内死亡、病情加重纳入预后不良组。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS26.0 进行数据分析。年龄、BMI、血清学指标等符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据比较为 t 检验(或校正 t 检验)。BUN 等偏态资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,数据比较采用秩和检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。使用多因素 Logistic 回归分析重型颅脑损伤患

者术后预后的危险因素,构建血清 sTWEAK、Netrin-1 及 APACHE II 评分联合应用的预测模型。利用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sTWEAK、Netrin-1 水平及 APACHE II 评分及其联合应用模型对重型颅脑损伤患者术后预后的预测价值。检验标准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后良好组与预后不良组的临床资料比较 120 例患者中有 32 例预后不良(预后不良组),88 例预后良好(预后良好组)。两组患者的性别、年龄、BMI、糖尿病、高血压、受伤至入院时间、颅内血肿部位、手术方式、术后早期肠内营养支持及 Hb 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);预后不良组的 ICU 居住时间长于预后良好组,ALB 水平、入院时 GCS 评分和血清 Netrin-1 水平低于预后良好组,多发脑挫裂伤占比、机械通气占比、入院时 APACHE II 评分和血清 sTWEAK、Scr、BUN 水平均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 预后良好组与预后不良组的临床资料比较

资料	预后不良组($n=32$)	预后良好组($n=88$)	$\chi^2/t/Z$	P
性别[$n(\%)$]			1.642	0.200
男	25(78.12)	58(65.91)		
女	7(21.88)	30(34.09)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	43.12 \pm 9.12	42.08 \pm 10.56	0.494	0.622
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.21 \pm 1.50	23.41 \pm 1.88	0.542	0.589
高血压[$n(\%)$]	8(25.00)	18(20.45)	0.286	0.593
糖尿病[$n(\%)$]	4(12.50)	12(13.64)	0.026	0.871
受伤至入院时间($\bar{x} \pm s$, h)	4.33 \pm 1.42	4.05 \pm 1.50	0.917	0.361
颅脑损伤类型[$n(\%)$]			13.169	<0.001
单发脑挫裂伤	10(31.25)	60(68.18)		
多发脑挫裂伤	22(68.75)	28(31.82)		
颅内血肿部位[$n(\%)$]			0.098	0.992
硬脑膜外	12(37.50)	35(39.77)		
硬脑膜下	10(31.25)	28(31.82)		
脑内	6(18.75)	15(17.05)		
混合	4(12.50)	10(11.36)		
手术方式[$n(\%)$]			0.605	0.437
微创穿刺术	12(37.50)	40(45.45)		
皮瓣开颅血肿清除术	20(62.50)	48(54.55)		
术后早期肠内营养支持[$n(\%)$]	14(43.75)	42(47.73)	0.876	0.349
机械通气[$n(\%)$]	28(87.50)	60(68.18)	4.478	0.034
入院时 GCS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	4.53 \pm 1.32	6.23 \pm 1.50	5.660	<0.001
ICU 居住时间($\bar{x} \pm s$, d)	5.33 \pm 2.05	3.50 \pm 1.50	4.620	<0.001
Hb($\bar{x} \pm s$, g/L)	122.20 \pm 35.02	130.32 \pm 38.54	1.045	0.298

续表 1 预后良好组与预后不良组的临床资料比较

资料	预后不良组(n=32)	预后良好组(n=88)	$\chi^2/t/Z$	P
ALB($\bar{x} \pm s, g/L$)	40.33 ± 10.01	46.41 ± 10.33	2.874	0.005
入院时 APACHE II 评分($\bar{x} \pm s, 分$)	25.03 ± 6.32	18.32 ± 5.33	5.797	<0.001
BUN [$M(P_{25}, P_{75}), mmol/L$]	5.52(2.04, 7.21)	4.85(1.71, 6.74)	1.635	0.102
Scr($\bar{x} \pm s, \mu mol/L$)	95.23 ± 20.12	85.33 ± 18.32	2.550	0.012
sTWEAK($\bar{x} \pm s, pg/mL$)	208.32 ± 33.33	160.33 ± 35.25	6.689	<0.001
Netrin-1($\bar{x} \pm s, ng/mL$)	90.32 ± 27.36	135.63 ± 35.33	6.568	<0.001

2.2 多因素 Logistic 回归分析重型颅脑损伤患者术后预后的影响因素 建立非条件多因素 Logistic 全模回归模型,将重型颅脑损伤患者的预后情况作为因变量(预后不良=1,预后良好=0),表 1 中差异有统计学意义的因素作为自变量。其中,ICU 居住时间较长和预后具有相关性无需纳入。此外,考虑到本研究

样本量有限,对连续数值变量做降维处理,转化成二分类变量。多因素 Logistic 回归分析结果显示,多发脑挫裂伤、Netrin-1 水平降低、入院时 APACHE II 评分升高、sTWEAK 水平升高均为重型颅脑损伤患者术后预后不良的危险因素,Netrin-1 水平升高是保护因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析重型颅脑损伤患者术后预后的影响因素

变量	回归哑变量赋值设计	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数	—	0.186	0.089	4.340	0.037	—	—
多发脑挫裂伤	是=1,否=0	0.744	0.210	12.565	<0.001	2.105	1.395~3.175
机械通气	是=1,否=0	0.177	0.116	2.311	0.128	1.194	0.950~1.500
入院时 GCS 评分	≥ 4 分=1,<4分=0	-0.312	0.164	3.616	0.057	0.732	0.531~1.010
入院时 APACHE II 评分	≥ 21 分=1,<21分=0	0.821	0.223	13.548	<0.001	2.273	1.468~3.519
ALB	$\geq 43 g/L=1, <43 g/L=0$	-0.127	0.086	2.164	0.141	0.881	0.744~1.043
Scr	$\geq 90 \mu mol/L=1, <90 \mu mol/L=0$	0.173	0.108	2.550	0.110	1.189	0.961~1.470
sTWEAK	$\geq 180 pg/mL=1, <180 pg/mL=0$	0.497	0.130	14.572	<0.001	1.643	1.274~2.122
Netrin-1	$\geq 110 ng/mL=1, <110 ng/mL=0$	-0.383	0.134	8.217	0.004	0.682	0.525~0.886

注:连续数值变量的截断值为适当取整后的总研究样本中位数;—表示无数据。

2.3 血清 sTWEAK、Netrin-1 及 APACHE II 评分预测重型颅脑损伤患者术后预后不良的价值 进一步探讨血清 sTWEAK、Netrin-1 及 APACHE II 评分预测重型颅脑损伤患者术后预后不良的价值:以预后不良组($n=32$)为阳性样本,以预后良好组($n=88$)为阴性样本,建立 ROC 曲线预测模型。单独应用:血清 sTWEAK、Netrin-1 及 APACHE II 评分 3 个指标均参考临床实际划分成若干个组段,再以软件拟合之 ROC 曲线读取约登指数最大值点,对应计算理论截断值(适当取整)和各项参数,并按实测样本计算灵敏度、特异度、准确度。联合应用(Logit P 模型):再行多因素 Logistic 回归分析,构建血清 sTWEAK、Netrin-1 及 APACHE II 评分联合应用的预测模型(表 3),以其 $\ln(P/1-P) = -0.057 + 0.080 \times \text{入院时 APACHE II 评分} + 0.019 \times \text{sTWEAK (pg/mL)} - 0.039 \times \text{Netrin-1 (ng/mL)}$ 为联合应用的虚拟概率量指标,再行 ROC 曲线分析。ROC 曲线分析结果显示,血清 sTWEAK、Netrin-1 及 APACHE II 评分 3 个指标单独及联合应用时曲线下面积(AUC)及其 95%CI

分别为 0.742 (0.552 ~ 0.925)、0.731 (0.488 ~ 0.963)、0.714 (0.502 ~ 0.911)、0.882 (0.795 ~ 0.947)。联合应用预测评估效能较高,AUC 及灵敏度、特异度、准确度均较各单独应用指标有明显提升。见图 1、表 4。

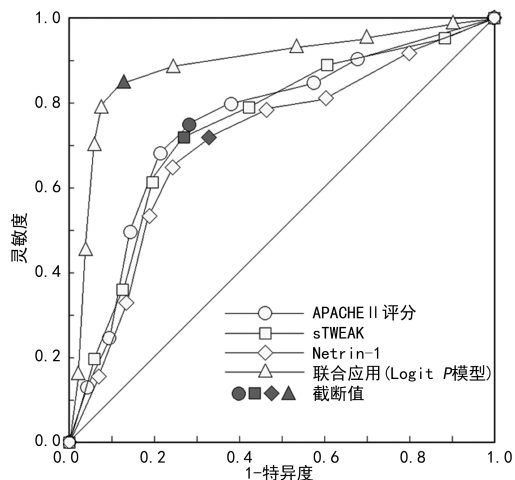


图 1 血清 sTWEAK、Netrin-1 及入院时 APACHE II 评分预测重型颅脑损伤患者术后预后的 ROC 曲线

表 3 血清 sTWEAK、Netrin-1 及 APACHE II 评分联合应用模型的构建

变量	回归哑变量赋值设计	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数	—	-0.057	0.025	5.149	0.023	—	—
入院时 APACHE II 评分	连续数值原型输入	0.080	0.030	7.237	0.007	1.083	1.022~1.148
sTWEAK	连续数值原型输入	0.019	0.005	14.796	<0.001	1.019	1.009~1.029
Netrin-1	连续数值原型输入	-0.039	0.011	12.563	<0.001	0.962	0.941~0.983

注：—表示无数据。

表 4 血清 sTWEAK、Netrin-1 及 APACHE II 评分对重型颅脑损伤患者术后预后预测价值

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
入院时 APACHE II 评分	0.742(0.552~0.925)	21 分	0.750	0.716	0.466	0.725
sTWEAK	0.731(0.488~0.963)	180 pg/mL	0.719	0.727	0.446	0.725
Netrin-1	0.714(0.502~0.911)	115 ng/mL	0.719	0.670	0.389	0.683
联合应用(Logit P 模型)	0.882(0.795~0.947)	0.75	0.844	0.875	0.719	0.867

注：截断值均按临床习惯适当取整，联合应用虚拟指标的截断值系依据 Logit(P/1-P)模型（含常数项）计算所得。

3 讨论

创伤性颅脑损伤多为车祸、工伤等严重外力导致头部收到颠簸、打击或穿透性损伤，导致大脑正常功能受到破坏，已成为全球流行性的神经系统疾病^[15]。而重型颅脑损伤是一种在我国临床常见的颅脑损伤疾病，其伤后颅内脑组织存在复杂的病理生理反应，其疾病的演变难以用临床神经功能检查及影像学检查来预测，且随着镇静治疗在神经重症监护病房的普及，神经功能检查有其局限性，其灵敏度差，而且时间滞后^[16]。因此，寻找可明确反映病情预后的血清学标志物，对治疗方案的制定、预后的判定及改善具有重要作用。

本研究结果显示，预后不良组的 ICU 居住时间长于预后良好组，ALB 水平、入院时 GCS 评分和血清 Netrin-1 水平低于预后良好组，多发脑挫裂伤占比、机械通气占比、入院时 APACHE II 评分和血清 sTWEAK、Scr、BUN 水平均高于预后良好组，差异有统计学意义(P<0.05)。多因素 Logistic 回归分析结果显示，多发脑挫裂伤、Netrin-1 水平降低、入院时 APACHE II 评分升高、sTWEAK 水平升高均为重型颅脑损伤患者术后预后不良的危险因素，说明上述因素均可增加重型颅脑损伤患者术后预后不良风险。相关研究认为，重型颅脑损伤患者因机体免疫力下降，易发生肺部感染，早期实施机械通气可有效改善患者供氧，利于预后的恢复^[17]。本研究中机械通气对患者预后无明显影响，推测可能与样本量的选择有关。APACHE II 评分是目前临床应用较为广泛的危重症病情评估工具，涵盖急性生理评价、慢性健康状况评价和年龄 3 个部分，分数越高提示患者的病情越重，预后越差，因此入院时 APACHE II 评分较高的患者生理状态越差，其预后不良发生风险更高^[18]。有研究发

现，颅脑损伤后可形成全身炎症反应综合征，导致免疫系统不适当的弥漫性激活，众多受体和细胞活性物质生成，造成组织损害及多器官功能障碍^[19]。sTWEAK 与其同源受体成纤维细胞生长因子诱导因子 14 (Fn14) 均为肿瘤坏死因子超家族成员，sTWEAK 水平升高与自身免疫性功能异常有关^[20]，sTWEAK 能与 Fn14 结合作为炎性细胞因子参与中枢神经系统的炎症性损伤，且对内皮细胞、星形胶质细胞和神经元具有靶向作用，能够刺激多种炎症细胞的分泌并激活核因子信号转导通路，进一步促进多种炎症因子的表达，加重机体损伤^[21-22]。因此，sTWEAK 水平升高提示机体炎症反应程度加重，机体损伤较重，因此预后较差。Netrin-1 是层黏连蛋白家族成员，在胚胎的发育过程中能诱导轴突的靶向迁移，在器官的生长发育、炎症反应、肿瘤的发生及细胞凋亡过程中发挥重要作用^[23]。一项动物实验研究表明，Netrin-1 能够促进脑缺血后神经功能的恢复及轴突再生，提示 Netrin-1 具有神经保护作用^[24]。而在炎症反应中，Netrin-1 能调节白细胞的迁移，在急性炎症中减轻中性粒细胞及单核细胞的流入，抑制炎症反应^[25]。在重型颅脑损伤患者中 Netrin-1 水平的降低，提示炎症反应严重导致 Netrin-1 大量消耗，预后更差。因此，血清 sTWEAK 与 Netrin-1 具有作为预测重型颅脑损伤患者术后预后的潜在血清学标志物。

本研究结果显示，血清 sTWEAK、Netrin-1 与 APACHE II 单独与联合预测预后不良的 AUC (95%CI) 分别为 0.742 (0.552~0.925)、0.731 (0.488~0.963)、0.714 (0.502~0.911)、0.882 (0.795~0.947)。说明三者联合诊断对重型颅脑损伤患者术后预后不良的预测价值更高。APACHE II 评分虽能较全面的反映病理生理状态，但其评价系统

计算烦琐、涉及指标较多,受其他因素干扰较大,其中慢性健康状况评价部分要求入院前需满足慢性器官功能不全或免疫功能抑制状态,单独应用于预测重型颅脑损伤患者中的预后价值有限^[26]。血清 sTWEAK 水平可反映脑损伤患者的严重程度,有研究认为其水平升高可导致急性脑损伤后的脑部炎症,与动脉瘤蛛网膜下腔出血后的炎症与出血严重程度相关,可作为临床结局预测的潜在生物标志物^[27]。Netrin-1 水平变化不仅可反映患者炎症反应程度,还可反映神经损伤情况。相关研究显示,血清 Netrin-1 对急性缺血性脑损伤及动脉瘤性蛛网膜下腔出血均有良好的预测作用^[28-29]。因此,血清 sTWEAK、Netrin-1 与入院时 APACHE II 评分联合诊断可结合三者的优势,更为全面地预测重型脑损伤患者术后预后。

综上所述,血清 sTWEAK、Netrin-1 联合 APACHE II 评分对重型颅脑损伤患者术后预后不良具有较好的预测价值,提示血清 sTWEAK、Netrin-1 和 APACHE II 可作为辅助预测重型颅脑损伤预后的临床指标。

参考文献

[1] ROBINSON C P. Moderate and severe traumatic brain injury[J]. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 2021, 27(5):1278-1300.

[2] MOSTERT C Q B, SINGH R D, GERRITSEN M, et al. Long-term outcome after severe traumatic brain injury: a systematic literature review[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2022, 164(3):599-613.

[3] PETERS A, KLEINMAN G. Decompressive surgery for patients with traumatic brain injury[J]. *Anesthesiol Clin*, 2021, 39(1):163-178.

[4] 钟琦, 刘建仁, 谭德艺, 等. 创伤性颅脑损伤患者血清 Trx1、FGL2 水平与 GCS 评分及预后的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(23):4441-4444.

[5] MRAK D, ZIERFUSS B, HÖBAUS C, et al. Evaluation of sCD163 and sTWEAK in patients with stable peripheral arterial disease and association with disease severity as well as long-term mortality[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 52(317):41-46.

[6] 于爽, 苏敏, 樊泽新, 等. 急性脑梗死患者血清 sTWEAK 水平与颈动脉硬化相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(15):1651-1656.

[7] HERVELLA P, PÉREZ-MATO M, RODRÍGUEZ-YÁÑEZ M, et al. sTWEAK as predictor of stroke recurrence in ischemic stroke patients treated with reperfusion therapies[J]. *Front Neurol*, 2021, 12(5):652867.

[8] 郝吉轮, 付怀栋. 急性缺血性脑卒中病人血清 Netrin-1 水

平与 NIHSS 评分、预后的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(21):3782-3786.

[9] JU T, SUN L, FAN Y, et al. Decreased Netrin-1 in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14(13):762649.

[10] GODINJAK A, IGLICA A, RAMA A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit[J]. *Acta Med Acad*, 2016, 45(2):97-103.

[11] 江基尧. 现代颅脑损伤学(第 3 版)[M]. 上海:第二军医大学出版社, 2010:29-35.

[12] TEASDALE G, JENNETT B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale[J]. *Lancet*, 1974, 2(7872):81-84.

[13] KNAUS W A, DRAPER E A, WAGNER D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10):818-829.

[14] SKAANSAR O, TVERDAL C, RØNNING P A, et al. Traumatic brain injury—the effects of patient age on treatment intensity and mortality[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1):376.

[15] CAPIZZI A, WOO J, VERDUZCO-GUTIERREZ M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2):213-238.

[16] 蒋鸿雁, 杨凤, 曹艳, 等. 2004—2013 年昆明医科大学第一附属医院创伤性脑损伤流行病学特征调查[J]. *昆明医科大学学报*, 2022, 43(4):12-18.

[17] 陈千益, 胡晓曼, 曹磊, 等. 早期机械通气对重型颅脑损伤患者炎症因子表达及预后的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(6):727-730.

[18] 王同璞, 邢日强, 候军霞. PCT、BNP 联合 APACHE II 评分对老年重症感染患者预后的预测价值[J]. *海南医学*, 2022, 33(23):3020-3023.

[19] 李世军, 曾俊, 刘发建, 等. 炎症反应综合征对急性重型颅脑损伤患者结局的影响[J]. *四川医学*, 2013, 34(6):729-731.

[20] 庞杰, 张宗芳, 李艳霞, 等. 神经精神性狼疮患者血清 IL-6、sTWEAK 水平及临床意义[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(14):125-129.

[21] TANG B, ZHONG Z, QIU Z, et al. Serum soluble TWEAK levels in severe traumatic brain injury and its prognostic significance[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 64(495):227-232.

[22] 赵宾, 史肖锦, 钟平. 急性脑梗死患者早期血清肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导剂水平与脑白质病变的相关性[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(1):54-57.

[23] XIA X, HU Z, WANG S, et al. Netrin-1: an emerging player in inflammatory diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 27(64):46-56. (下转第 415 页)

- [4] WANG X, HU T, RUAN Y, et al. The association of serum irisin with bone mineral density and turnover markers in new-onset type 2 diabetic patients[J]. *Int J Endocrinol*, 2022, 2022(1):7808393.
- [5] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 骨质疏松症中国白皮书[J]. *中华健康管理学杂志*, 2009, 3(3):148-154.
- [6] DOOXA NONGRUM A, GURU S R, K J N, et al. Analysing adipokine omentin-1 in periodontal disease and type-2 diabetes mellitus: an interventional comparative study[J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2022, 12(2):273-278.
- [7] BISCETTI F, NARDELLA E, RANDO M M, et al. Association between omentin-1 and major cardiovascular events after lower extremity endovascular revascularization in diabetic patients: a prospective cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):170.
- [8] 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南编写组, 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会, 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢分会, 等. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(1):12-50.
- [9] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 原发性骨质疏松症基层诊疗指南(2019 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(4):304-315.
- [10] AMINILARI Z, FARAROU EI M, AMANAT S, et al. The effect of 12 weeks aerobic, resistance, and combined exercises on omentin-1 levels and insulin resistance among type 2 diabetic middle-aged women[J]. *Diabetes Metab J*, 2017, 41(3):205-212.
- [11] BILOVOL O M, KNYAZKOVA I I, AL-TRAVNEH O V, et al. Altered adipocytokine profile predicts early stage of left ventricular remodeling in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 4(2):109-116.
- [12] ZHAO A, XIAO H, ZHU Y, et al. Omentin-1: a newly discovered warrior against metabolic related diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(3):275-289.
- [13] YASIR M, SENTHILKUMAR G P, JAYASHREE K, et al. Association of serum omentin-1, apelin and chemerin concentrations with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022, 128(2):313-320.
- [14] FORDE H, DAVENPORT C, ROCHFORD K D, et al. Serum OPG/TRAIL ratio predicts the presence of cardiovascular disease in people with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 189(1):109936.
- [15] HARPER E, FORDE H, DAVENPORT C, et al. Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 82(1):30-40.
- [16] WANG J J, XUE Q, WANG Y J, et al. Engineered chimeric peptides with IGF-1 and titanium-binding functions to enhance osteogenic differentiation in vitro under T2DM condition[J]. *Materials (Basel)*, 2022, 15(9):3134.
- [17] MENZEL J, DI GIUSEPPE R, BIEMANN R, et al. Association between omentin-1, adiponectin and bone health under consideration of osteoprotegerin as possible mediator[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(11):1347-1355.
- [18] XIE H, XIE P L, WU X P, et al. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92(2):296-306.
- [19] TARIQ S, TARIQ S, ABUALHAMAEL S A, et al. Effect of ibandronate therapy on serum chemerin, vaspin, omentin-1 and osteoprotegerin (OPG) in postmenopausal osteoporotic females[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(1):822671.
- [20] WANG D, JIANG T J, LIAO L, et al. Relationships between serum omentin-1 concentration and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese women[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 426(1):64-67.
- [21] 朱明明, 李宗虎, 郑宪玲, 等. 2 型糖尿病患者血清网膜素 1 水平与骨代谢及氧化应激的关系[J]. *山东医药*, 2021, 61(14):48-50.

(收稿日期:2023-07-22 修回日期:2023-12-10)

(上接第 409 页)

- [24] WANG K, RONG L, WEI X, et al. Analysis of antiapoptosis effect of Netrin-1 on ischemic stroke and its molecular mechanism under deleted in colon cancer/extracellular signal-regulated kinase signaling pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020(1):8855949.
- [25] ZIEGON L, SCHLEGEL M. Netrin-1: a modulator of macrophage driven acute and chronic inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):275.
- [26] 余倩, 江利冰, 高建波. APACHE II 评分和 TRISS 评分预测 ICU 创伤患者预后的 Meta 分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(1):59-63.
- [27] DAI J X, CAI J Y, SUN J, et al. Serum soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis is a potential biomarker for outcome prediction of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 65(510):354-359.
- [28] 吉康, 文娟, 钟亮晶, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 NfL, Galectin-3, Netrin-1 水平变化及临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(9):1579-1583.
- [29] 杨延庆, 王焕焕. 血清 Netrin-1 水平在动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者中的水平及临床意义[J]. *心脑血管病防治*, 2022, 22(2):15-18.

(收稿日期:2023-06-02 修回日期:2023-12-01)