

- 保护作用及TRAF6/JNK信号通路的影响[J].浙江中西医结合杂志,2021,31(9):792-797,809.
- [16] 章常华,魏悦,操映倩,等.黄芩黄连药对改善2型糖尿病KKAy小鼠肝组织炎症作用与TRAF6,IL1 α ,NF- κ B2,RSK1,RSK2蛋白表达下调相关[J].时珍国医国药,2021,1:61-63.
- [17] 倪维,蒲玫静,陈涛,等.HMGB1-TLR9-MyD88-TRAF6-NF- κ B信号通路在急性胰腺炎肠粘膜屏障损伤中的作用[J].现代预防医学,2022,49(8):1514-1520.
- [18] LATINA V, CAIOLI S, ZONA C, et al. Impaired NGF/TrkA signaling causes early AD-linked presynaptic dysfunction in cholinergic primary neurons[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11:68.
- [19] HOU Y, GUO SA, ZHANG CF, et al. Protective effects of Jiayan Kangtai granules on autoimmune thyroiditis in a rat model by modulating Th17/Treg cell balance[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(3):380-390.
- [20] GILLOTAY P, SHANKAR M, HAERLINGEN B, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals thyrocyte diversity in the zebrafish thyroid gland[J/OL]. EMBO Rep, 2020, 21(12):e50612. DOI: 10.15252/embr.202050612.

(收稿日期:2022-11-16,修回日期:2024-05-20)

引用本文:高华祝,侯仕强,邵尉,等.神经元特异性烯醇化酶和脑钠肽在中老年基底节区出血85例预后中的应用研究[J].安徽医药,2024,28(7):1417-1420.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.07.032.

◇临床医学◇



神经元特异性烯醇化酶和脑钠肽在中老年基底节区出血85例预后中的应用研究

高华祝,侯仕强,邵尉,周冬瑞,姚国权,石碑田

作者单位:安徽医科大学附属滁州医院、滁州市第一人民医院神经外科,安徽 滁州 239000

通信作者:石碑田,男,副主任医师,研究方向为脑血管病及颅内肿瘤的临床与基础,Email:shibeitian1351@163.com

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(2022AH050769)

摘要 目的 探讨神经元特异性烯醇化酶(NSE)和脑钠肽在中老年基底节区出血病人预后评估中的应用价值。方法 选择2020年1月至2022年12月在安徽医科大学附属滁州医院治疗的85例中老年基底节区出血病人进行回顾性分析,根据病人发病后3个月的改良Rankin量表(mRS)评分,将病人分为预后良好组和预后不良组,利用受试者操作特征曲线(ROC曲线)和logistic回归分析评估NSE和脑钠肽的预后价值。结果 预后良好组中NSE(13.67 ± 4.51) μ g/L明显低于预后不良组(18.36 ± 6.52) μ g/L($P<0.001$),预后良好组中脑钠肽143.00(98.00,233.80)ng/L明显低于预后不良组230.00(120.00,400.00)ng/L($P=0.002$)。ROC曲线显示NSE和脑钠肽的最佳截取值分别为15.5 μ g/L和156.5ng/L。NSE联合脑钠肽时AUC为0.76,与二者单独应用时的0.73、0.70差异无统计学意义。logistic回归分析显示出血量($P=0.017$)、NSE($P=0.003$)和脑钠肽($P=0.033$)是影响病人预后的独立危险因素。结论 NSE和脑钠肽在中老年基底节区出血病人的短期预后评估中具有重要价值,值得进一步研究。

关键词 脑血管基底神经节出血; 神经元特异性烯醇化酶; 脑钠肽; 中老年; 预后

Application of neuron-specific enolase and brain natriuretic peptide in prognosis of 85 middle-aged and elderly patients with basal ganglia area hemorrhage

GAO Huazhu, HOU Shiqiang, SHAO Wei, ZHOU Dongrui, YAO Guoquan, SHI Beitian

Author Affiliation: Department of Neurosurgery, The Affiliated Chuzhou Hospital of Anhui Medical University, The First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou, Anhui 239000, China

Abstract Objective To explore the application value of neuron-specific enolase (NSE) and brain natriuretic peptide in prognostic evaluation of middle-aged and elderly patients with basal ganglia area hemorrhage. **Methods** The clinical data of 85 middle-aged and older patients with basal ganglia area hemorrhage treated in The Affiliated Chuzhou Hospital of Anhui Medical University from January 2020 to December 2022 were retrospectively analyzed. According to the modified Rankin Scale (mRS) scoring three months after onset, the patients were assigned into good prognosis group and poor prognosis group. Receiver operating characteristic (ROC) curve and logistic regression analysis were used to evaluate the prognostic value of NSE and brain natriuretic peptide. **Results** The NSE concentration in the good prognosis group was significantly lower than that in the poor prognosis group [(13.67 \pm 4.51) μ g/L vs. (18.36 \pm 6.52) μ g/L, $P<0.001$]. The level of brain natriuretic peptide in the good prognosis group was significantly lower than that in the poor

prognosis group [143.00 (98.00, 233.80) ng/L vs. 230.00(120.00,400.00)ng/L, $P = 0.002$]. ROC curve showed that the optimal cutoff values of NSE and brain natriuretic peptide were 15.5 $\mu\text{g/L}$ and 156.5 ng/L respectively. The AUC of NSE combined with brain natriuretic peptide was 0.76, which was higher than that for individual use (0.73, 0.70, respectively), but the difference was not statistically significant. Logistic regression analysis results showed that blood loss ($P = 0.017$), NSE ($P = 0.003$) and brain natriuretic peptide ($P = 0.033$) were independent risk factors affecting the prognosis of patients. **Conclusion** NSE and brain natriuretic peptide have important value in the short-term prognostic evaluation of middle-aged and elderly patients with basal ganglia area hemorrhage, which deserves further study.

Keywords Basal ganglia hemorrhage; Neuron-specific enolase(NSE); Brain natriuretic peptide(BNP); Middle-aged and older; Prognosis

自发性脑出血是神经外科常见的急危重症,致死率和致残率均较高^[1]。保守治疗的病人也常因伴有不同程度的神经功能缺损,导致病人的生命质量显著下降,给病人和家庭带来了沉重的精神和经济负担^[2]。基底节区作为最常见的出血位置,出血量大时常需行急诊手术,虽然可以挽救部分病人的生命,但病人的整体预后差^[3]。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)在脑组织中的分布和活性均较高,有研究发现其可作为脑出血和脑肿瘤等疾病的预后评估指标^[4-5]。脑钠肽广泛分布于脑、脊髓和心肺组织,在脑出血转归中也具有重要作用,但其联合NSE在脑出血中的作用如何,尚无相关报道^[6]。此外,不同研究中NSE和脑钠肽的预后评估作用差异较大。因此,本研究旨在探讨NSE和脑钠肽在中老年基底节区出血病人预后评估中的价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2020年1月至2022年12月在安徽医科大学附属滁州医院住院治疗的中老年基底节区出血病人85例为研究对象。其中男性58例,女性27例,年龄(60.47 \pm 10.84)岁。纳入标准:(1)诊断符合中国脑出血诊治指南(2019)^[7];(2)自发性脑出血;(3)出血位置为基底节区;(4)年龄范围为40~80岁;(5)保守治疗。排除标准:(1)外伤性脑出血;(2)伴有主要脏器的严重病损;(3)入院时呼吸、循环衰竭;(4)既往有脑卒中、脑肿瘤和颅内感染等中枢神经系统疾病;(5)失访;(6)住院期间发生死亡。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 所有病人均在急诊入院后2 h以内收集血液,采用化学发光法检测脑钠肽水平,应用罗氏电化学发光法检测NSE水平。通过门诊复诊和电话随访等方式对病人进行随访,并基于病人发病后3个月的mRS评分^[8]对病人进行分组,0~3级为预后良好,并归纳为预后良好组(46例),4~6级为预后不良,并归纳为预后不良组(39例)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0和GraphPad Prism 8软件进行统计处理。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,偏态分布的计量资料用中位数(第25、75百分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验,计数资料采用 χ^2 检验;NSE和脑钠肽的截断值采用受试者操作特征曲线(ROC曲线)获取;影响预后的独立危险因素采用logistic回归分析评估,自变量筛选方法为Enter。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人中的NSE和脑钠肽比较 预后良好组中NSE和脑钠肽均明显低于预后不良组,均差异有统计学意义,见表1。

表1 中老年基底节区出血85例的神经元特异性烯醇化酶(NSE)和脑钠肽比较

组别	例数	NSE/($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	脑钠肽/[ng/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
预后良好组	46	13.67 \pm 4.51	143.00(98.00, 233.80)
预后不良组	39	18.36 \pm 6.52	230.00(120.00, 400.00)
$t(U)$ 值		3.90	(544.50)
P 值		<0.001	0.002

2.2 NSE联合脑钠肽的预后评估价值 ROC曲线结果显示,NSE和脑钠肽的最佳截断值分别为15.5 $\mu\text{g/L}$ 和156.5 ng/L。NSE联合脑钠肽的AUC值为0.76,高于二者单独应用的0.73、0.70,但差异无统计学意义($Z=0.91$ 、 1.23 , $P=0.361$ 、 0.219),见表2。

2.3 单因素分析 影响预后的单因素分析结果显示,性别、年龄、住院时间、出血位置、脑室出血、格

表2 神经元特异性烯醇化酶(NSE)联合脑钠肽对中老年基底节区出血的预后评估价值

变量	截断值	AUC	P 值	95%CI	灵敏度/%	特异度/%
NSE	15.5 $\mu\text{g/L}$	0.73	<0.001	(0.62, 0.84)	61.5	73.9
脑钠肽	156.5 ng/L	0.70	0.002	(0.58, 0.81)	79.5	54.3
NSE+脑钠肽		0.76	<0.001	(0.65, 0.86)	66.7	84.8

注:AUC为曲线下面积。

拉斯哥昏迷指数(GCS)评分在两组中差异无统计学意义($P>0.05$),而出血量($P=0.013$)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分($P=0.004$)、NSE($P=0.001$)和脑钠肽($P=0.001$)在两组中差异有统计学意义,见表3。

2.4 多因素分析 以预后为因变量,完成自变量赋

表3 中老年基底节区出血85例预后的单因素分析/例

因素	预后良好组 (n=46)	预后不良组 (n=39)	χ^2 值	P值
性别			0.03	0.856
男	31	27		
女	15	12		
年龄			0.02	0.878
<60岁	22	18		
≥60岁	24	21		
发病时间			0.20	0.653
<4 h	27	21		
≥4 h	19	18		
住院时间			0.15	0.701
<16 d	17	16		
≥16 d	29	23		
出血位置			1.41	0.235
左	20	22		
右	26	17		
出血量			6.22	0.013
<15 mL	29	14		
≥15 mL	17	25		
脑室出血			0.53	0.465
是	12	13		
否	34	26		
并发症			0.85	0.356
是	7	9		
否	39	30		
高压氧及康复			0.20	0.653
是	35	28		
否	11	11		
NHSS评分			8.09	0.004
<16分	34	17		
≥16分	12	22		
GCS评分			1.41	0.235
<10分	20	22		
≥10分	26	17		
NSE			10.86	0.001
<15.5 μg/L	34	15		
≥15.5 μg/L	12	24		
脑钠肽			10.17	0.001
<156.5 ng/L	25	8		
≥156.5 ng/L	21	31		

注:1.并发症包括癫痫、脑积水、脑梗死和再出血。

2.NHSS为美国国立卫生研究院卒中量表,GCS为格拉斯哥昏迷指数,NSE为神经元特异性烯醇化酶。

值:出血量(≥ 15 mL=1,<15 mL=0)、NHSS评分(≥ 16 分=1,<16分=0)、NSE(≥ 15.5 μg/L=1,<15.5 μg/L=0)和脑钠肽(≥ 156.5 ng/L=1,<156.5 ng/L=0)。logistic回归分析结果显示,出血量($P=0.017$)、NSE($P=0.003$)和脑钠肽($P=0.033$)为影响病人预后的独立危险因素,见表4。

表4 中老年基底节区出血预后的多因素分析

变量	β 值	Wald χ^2 值	P值	OR 95%CI
出血量	1.29	5.74	0.017	3.63(1.26,10.45)
NSE	0.17	8.85	0.003	1.18(1.06,1.32)
脑钠肽	0.00	4.56	0.033	1.00(1.00,1.01)
常数项	-4.53	16.68	<0.001	

注:NSE为神经元特异性烯醇化酶。

3 讨论

脑出血是神经外科最常见的急诊病种,发病急且病情进展快,主要包括外伤性脑出血和自发性脑出血。近年来,得益于安全交通等工作的深度开展和有效落实,外伤性脑出血的比例逐步下降,但随着居民生活水平的快速提高和生活习惯的巨大转变,自发性脑出血的发病率逐年增加。高血压是自发性脑出血的主要发病原因,中老年病人和基底节区分别是自发性脑出血的高发群体和高发出血区域^[2]。由于脑组织破坏引发的系列神经功能障碍,可严重制约病人的预后水平^[1]。因此,如何改善和评估病人的预后,一直是临床研究的热点和难点^[1]。

当下研究显示,充分利用血液指标,及时、准确评估病人的预后,对于治疗方案的确定和医患沟通的顺利进行具有重要意义^[9]。NSE作为神经元的标志性生物酶,在糖酵解中发挥重要作用,可因神经元损伤坏死和血脑屏障通透性增加释放至血液和脑脊液中^[10]。杨奇等^[11]发现,脑脊液中的NSE含量可用于辅助诊断脑出血。黄亮星、贺东红^[8]还发现,脑出血病人血清NSE的表达与出血量呈正相关。在预后评估方面,有学者发现在脑出血、急性化脓性脑膜炎、非小细胞肺癌和多发性骨髓瘤等多种疾病中,NSE均与预后密切相关^[12-15]。本研究为进一步观察NSE在脑出血中的表达及其预后价值,选择了中老年基底节区出血病人为研究对象。研究结果显示,NSE在预后不良的病人中含量明显增加,且是不良预后的独立危险因素,与宋永福等^[15]和张丽侠等^[16]学者的报道基本一致。分析原因在于,脑组织损伤越重,胶质细胞释放的NSE越多,血液循环中NSE的含量也越高^[10]。

脑钠肽是由心肌张力刺激释放的心功能标志

物,可用于评估急性心肌梗死病人的预后^[17]。此外,还有学者发现脑钠肽与子痫、脑梗死和脑出血等疾病的预后密切相关,参与了多种疾病的进展^[6,18-19]。但近年来,关于脑钠肽和脑出血预后的高质量报道较少,且结果差异较大。本研究分析发现,脑钠肽在中老年基底节区出血病人中与不良预后有关,且是影响病人预后的独立危险因素,与上述报道相符。分析原因可能是由于颅内高压导致病人血压升高,加重左心室负荷,刺激心肌细胞分泌脑钠肽。为了实现精确评估病人的预后,越来越多的学者选择将不同的指标联合应用。有学者发现,脑钠肽联合NSE在手足口病并发脑炎和溶栓后脑梗死中,具有辅助判断病人的病情和预后的作用^[20-21]。本研究结果显示,相比于NSE和脑钠肽单独应用,二者联合后的AUC值升高且诊断的特异性增加,虽然差异无统计学意义,但为提高病人预后的评估准确性提供了新的思路。

综上所述,本研究发现血液指标NSE和脑钠肽在中老年脑出血病人中是影响预后的独立危险因素,NSE和脑钠肽可作为脑组织损伤和预后评估的生物标志物,二者联合诊断的预后评估价值更高,值得深入研究。对于NSE和脑钠肽高表达的病人,临床上应给予更多的重视。但本研究仍有部分不足,如发病后指标检测的时间有待统一,样本量有待进一步扩大。

参考文献

- [1] 贺智杰,蔡青云.不同的降压治疗方案对高血压脑出血病人神经功能、炎症反应及预后的影响[J].安徽医药,2022,26(3):595-599.
- [2] 姚晓倩,许同梅,许静,等.高血压脑出血术后颅内感染的病原菌特征和危险因素分析[J].中华全科医学,2021,19(2):224-226.
- [3] 李锋,贾丕丰,张卫峰,等.血肿腔穿刺引流结合去骨瓣减压治疗基底节区脑出血7例[J].安徽医药,2022,26(7):1352-1354.
- [4] 张武通,韩健康,张海莲.SCCAg、EGFR及NSE在非小细胞肺癌病情进展、预后预测中的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1511-1514,1518.
- [5] 饶克成,郭京立,王明国,等.颅脑肿瘤术后患者血清NSE、MBP、RDW与预后的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(24):2164-2169.
- [6] 秦有智,王英,彭娟.BNP和Hcy对高血压脑出血及转归的诊断价值研究[J].西南国防医药,2018,28(4):332-334.
- [7] 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.中国脑出血诊治指南(2019)[J].中华神经科杂志,2019,52(12):994-1005.
- [8] 黄亮星,贺东红.脑出血患者神经内分泌因子表达水平与脑出血量及认知功能相关性研究[J].陕西医学杂志,2020,49(4):439-441,509.
- [9] LAN TY, CUI DY, LIU TT, et al. Correlation of serum ferritin levels with neurological function-related indices and cognitive dysfunction in patients with cerebral hemorrhage [J]. Clin Neuro-pathol. 2021, 40(6):333-340.
- [10] 方曙平,江敦清,吴秀娟,等.血清NSE水平与高血压脑出血颅内压的相关性研究[J].临床神经外科杂志,2022,19(3):333-336.
- [11] 杨奇,史清海,牛莉莉,等.脑出血疾病患者脑脊液中NSE、S100B及miR-124-3p、miR-146a-5p检测的临床意义[J].国际检验医学杂志,2019,40(11):1302-1307.
- [12] 邓伊,王雄,孙建斌,等.ASM患者血清PCT、MMP-9、NSE水平与预后的关系[J].脑与神经疾病杂志,2022,30(7):440-443.
- [13] 丁怡,陈航,张恩源,等.非小细胞肺癌患者血清NSE和CEA及CYFRA21-1表达与预后的关系[J].贵州医科大学学报,2022,47(5):588-592,597.
- [14] 罗青松,肖志季.血清铁蛋白、NSE表达对多发性骨髓瘤预后评估的价值分析[J].标记免疫分析与临床,2021,28(1):76-80.
- [15] 宋永福,何升学,赵金兵,等.高血压性基底节区脑出血患者血清S100钙结合蛋白B、神经特异性烯醇化酶水平对病情的评估及预后的预测价值[J].临床神经病学杂志,2020,33(1):17-22.
- [16] 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.
- [17] 杨金月,紫晓,李华丽,等.BNP、Mb及CK-MB水平与急性心肌梗死急诊PCI术后左室重塑及近期预后的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(11):1905-1908,1913.
- [18] 严君.BNP、D-二聚体和Hcy表达水平与急性脑梗死患者预后的相关性研究[J].广西医科大学学报,2019,36(12):1978-1981.
- [19] 蔡敏,孙建伟,王利,等.血清BNP水平与子痫前期疾病严重程度及预后相关性[J].中国计划生育学杂志,2020,28(10):1654-1657.
- [20] 谢博,李瑞,王姗姗,等.血清BNP、NSE及VCAM-1对手足口病患儿并发脑炎的诊断价值[J].中国实验诊断学,2019,23(1):22-25.
- [21] 杨晓丽,邵祥忠,黄晓勇.血清Lp-PLA2、pro-BNP、NSE及CRP水平与行急诊静脉溶栓治疗脑梗死患者预后关系[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(6):157-161.

(收稿日期:2023-07-10,修回日期:2023-09-19)