

血清肿瘤坏死因子相关蛋白 3 与 D-二聚体水平对老年高血压性脑出血患者预后的影响

袁晖, 朱明亮, 周亚静, 方立坤

中国人民解放军联勤保障部队第九二二医院神经外科, 衡阳 421002

[摘要] **目的** 通过观察高血压性脑出血 (HICH) 患者血清补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3 (CTRP-3)、D-二聚体 (D-dimer) 表达及格拉斯哥昏迷指数 (GCS) 情况, 并分析血清 CTRP-3、D-dimer 表达与 GCS 评分之间的关系。**方法** 选取联勤保障部队第九二二医院神经外科 180 例 HICH 患者, 对比患者血清 CTRP-3、D-dimer 表达, 并对所有患者进行为期 1 个月的有效随访, 依据 GCS 评分分为预后良好组与预后不良组, 分析血清 CTRP-3、D-dimer 表达与 HICH 患者 GCS 评分之间的关系。**结果** 入组 180 例 HICH 患者均完成有效随访, 其中预后良好 110 例, GCS (14.05 ± 0.85) 分, 预后不良 70 例, GCS (6.12 ± 1.05) 分。相较于预后良好组, 预后不良组患者血清 CTRP-3、GCS 评分呈低表达, D-dimer 呈高表达 ($P < 0.05$), 组间其他基线资料对比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 经双变量 Spearson 相关性检验结果显示, 血清 CTRP-3 表达与 HICH 患者 GCS 评分呈正相关 ($r = 0.694, P < 0.05$), 血清 D-dimer 表达与 HICH 患者 GCS 评分呈负相关 ($r = -0.597, P < 0.05$); 建立多元回归模型行多元回归分析, 结果显示, 血清 CTRP-3 低表达、血清 D-dimer 高表达是导致 HICH 患者预后不良的危险因素 ($OR > 1, P < 0.05$); 经绘制 ROC 曲线结果显示, HICH 患者血清 CTRP-3、D-dimer 表达预测 HICH 患者预后的 AUC 分别为 0.957、0.854, 均 > 0.80 , 预测价值均较理想。**结论** 血清 HICH 患者血清 CTRP-3、D-dimer 表达与预后有关, 临床可对血清 CTRP-3 低表达、血清 D-dimer 高表达的 HICH 患者采取针对性干预措施, 旨在促进患者良性预后。

[关键词] 脑出血; 高血压; 补体 C1q; D-二聚体; 老年人

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2023.05.016

The effect of serum levels of CTRP-3 and D-dimer levels in elderly patients with hypertensive cerebral hemorrhage

Yuan Hui, Zhu Mingliang, Zhou Yajing, Fang Lishen

Department of Neurosurgery, the 922nd Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Hengyang 421002, China

Corresponding author: Zhou Yajing, Email: dyke745@163.com

[Abstract] **Objective** To observe serum complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 3 (CTRP-3), D-dimer expression and Glasgow Coma Scale (GCS) score in patients with hypertensive cerebral hemorrhage (HICH), and to analyze the relationship between serum CTRP-3, D-dimer expression and GCS score. **Methods** Selecting 180 HICH patients from department of neurosurgery of the 922nd Hospital of Joint Logistics Support Forces, serum CTRP-3 and D-dimer expressions were compared, and all patients were effectively followed up for 1 month, and divided into good prognosis and poor prognosis groups according to GCS scores. **Results** Among them, 110 patients had a good prognosis with a mean GCS score of (14.05 ± 0.85) and 70 patients had a poor prognosis with a mean GCS score of (6.12 ± 1.05). Compared with the good prognosis group, the patients in the poor prognosis group showed low expression of serum CTRP-3 and GCS score and high expression of D-dimer ($P < 0.05$), and the differences were not statistically significant when comparing other baseline data between groups ($P > 0.05$); the results of bivariate Spearson correlation test showed that serum CTRP-3 expression was positively correlated with GCS score of HICH patients ($r = 0.694, P < 0.05$) and serum D-dimer expression was negatively correlated with GCS scores of HICH patients ($r = -0.597, P < 0.05$); multiple regression analysis showed that low serum CTRP-3 expression and high serum D-dimer expression were risk factors for poor prognosis of HICH patients ($OR > 1, P < 0.05$); the ROC curve showed that the AUCs of serum CTRP-3 and D-dimer expres-

作者简介: 袁晖, 副主任医师, Email: ydwx765@163.com

通信作者: 朱明亮, 副主任医师, Email: dyke745@163.com

sion in HICH patients to predict the prognosis of HICH patients were 0.957 and 0.854, respectively, both of which were > 0.80, and both of which had a good predictive value. **Conclusions** Serum CTRP-3 and D-dimer expression in patients with serum HICH is related to prognosis, and clinical interventions can be targeted to HICH patients with low serum CTRP-3 expression and high serum D-dimer expression, aiming to promote a favorable prognosis.

[**Keywords**] Cerebral hemorrhage; Hypertension; Complement C1q; D-dimer; Aged

高血压性脑出血(HICH)好发老年人群,属于非外伤性的脑实质出血,主要以基底节区出血占比较高,患者预后常不理想^[1]。现阶段,临床常采取各种影像学手段及功能性量表对HICH患者病情、预后进行评估,但上述评估方法人为主观性较强,如格拉斯哥昏迷指数(GCS)存在滞后性,而HICH发病急,救治时间窗较短,GCS评分无法对患者进行提前预测,开展受限,因此寻找敏感度高及稳定易监测的血清学指标评估HICH患者预后意义重大^[2-3]。研究^[4]指出,凝血相关因子及其产物在HICH疾病发生与进展中具有重要作用。补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白3(CTRP-3)属于新的脂肪因子,在机体细胞凋亡、血管新生、心室重塑等方面具有重要作用,研究显示血清CTRP-3可通过促进血管生成改善充血性脑损伤;血清D-二聚体(D-dimer)是凝血功能指标之一,当脑出血发生时,血液循环障碍发生,凝血因子被激活,机体凝血功能发生异常,血清D-dimer水平也会随之变化^[5-6]。提示血清CTRP-3、D-dimer表达可能参与HICH患者脑局部神经组织损伤及修复过程,但搜索临床相关文献,尚无有力证据论证。鉴于此,本研究通过观察HICH患者血清CTRP-3、D-dimer表达及GCS评分情况,并分析血清CTRP-3、D-dimer表达与GCS评分之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取联勤保障部队第九二二医院神经外科180例HICH患者,其中男性105例,女性75例;年龄60~75(67.5±3.1)岁;出血量18~40(28.35±2.85)mL;高血压病程3~10(7.15±1.05)年;出血部位:90例基底节区,31例丘脑+脑室,38例小脑,其他21例。纳入标准:(1)符合《高血压性脑出血中国多学科诊治指南》^[7]中HICH相关诊断,并结合头颅CT、磁共振(MRI)确诊;(2)有高血压病史或一直服用抗高血压药物;(3)年龄≥60岁;(4)发病至接受手术时间≤24h;(5)初次发病。排除标准:(1)近6个月内有头颅手术史;(2)其他疾病导致脑出血,如脑肿瘤、颅脑损伤;(3)入院1个月内有抗生素、激素、免疫抑制剂用药史;

(4)凝血功能障碍患者;(5)合并其他脑部疾病,如脑疝、脑血管畸形等;(6)合并其他重要脏器功能障碍者。本研究已经联勤保障部队第九二二医院伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 GCS评分^[8] 随访时,采用GCS评分从语言、睁眼及运动反应方面评估HICH患者预后,患者昏迷程度,分值为3~15分,分值越高代表患者意识障碍程度越轻:意识清醒:15分,轻度意识障碍:13~14分,中度意识障碍9~12分,重度意识障碍:3~8分。本研究将中、重度意识障碍均纳入预后不良。

1.2.2 血清检测 采集5mL空腹静脉血,室温下高速(1500r/min)离心(10min),确保无溶血现象后提取上层清液,利用酶联免疫吸附法检测血清中CTRP3含量(试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司),采用全自动Sysmex CA7000全自动血凝仪,光电散射光测试D-dimer(试剂盒均由日本Sysmex Corporation公司),所有操作均由实验室同一组检验医务人员完成,且操作均在严格质控下参照说明书完成。

1.3 统计学方法 采用SPSS 24.0统计学软件分析数据,计数资料以例数及百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验,采用logistic回归分析血清CTRP-3、D-dimer表达与HICH患者预后的关系,采用双变量Spearson相关性检验血清CTRP-3、D-dimer表达与HICH患者GCS评分的关系;绘制受试者ROC曲线分析血清CTRP-3、D-dimer表达预测HICH患者预后的价值,以曲线下面积(AUC)评价,AUC≤0.50:无预测价值,0.50<AUC≤0.70:预测价值较低,0.70<AUC≤0.90:预测价值中等,AUC>0.90:预测价值较高。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HICH患者GCS评分情况 入组180例HICH

表 1 2 组患者基线资料、实验室指标比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	高血压病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	出血量 ($\bar{x} \pm s$, mL)	出血部位(例)				GCS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	CTRP-3 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/L}$]	D-dimer [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]
		男	女				基底节区	丘脑+脑室	小脑	其他			
预后不良组	70	42	28	67.0 \pm 3.3	6.89 \pm 1.08	28.02 \pm 2.63	40	12	10	8	6.12 \pm 1.05	225.12(135.87, 279.55)	2.25(1.34, 2.98)
预后良好组	110	63	47	68.1 \pm 4.0	7.23 \pm 1.20	28.52 \pm 2.80	50	19	28	13	14.05 \pm 0.85	405.12(245.09, 476.10)	1.52(1.02, 1.86)
χ^2, t 或 Z 值		0.131		1.927	1.925	1.196	3.703				55.612	198.028	35.908
P 值		0.718		0.056	0.056	0.234	0.295				<0.001	<0.001	<0.001

注:GCS 为格拉斯哥昏迷指数;CTRP-3 为肿瘤坏死因子相关蛋白 3;D-dimer 为 D-二聚体。

患者均完成有效随访,其中预后良好 110 例,GCS 评分(14.05 \pm 0.85)分,预后不良 70 例,GCS 评分(6.12 \pm 1.05)分。

2.2 2 组患者基线资料、实验室指标比较 相较于预后良好组,预后不良组患者血清 CTRP-3、GCS 评分呈低表达,D-dimer 呈高表达,差异有统计学意义($P < 0.05$),组间其他基线资料对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 血清 CTRP-3、D-dimer 表达与 HICH 患者 GCS 评分的相关性分析 经双变量 Spearson 相关性检验结果显示,血清 CTRP-3 表达与 HICH 患者 GCS 评分呈正相关($r > 0, P < 0.05$),血清 D-dimer 表达与 HICH 患者 GCS 评分呈负相关($r < 0, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 血清 CTRP-3、D-dimer 表达与 HICH 患者 GCS 评分的相关性分析

项目	GCS 评分		血清 CTRP-3		血清 D-dimer	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
GCS 评分			0.694	<0.001	-0.577	<0.001
血清 CTRP-3	0.694	<0.001			-0.597	<0.001
血清 D-dimer	-0.577	<0.001	-0.597	<0.001		

注:CTRP-3 为肿瘤坏死因子相关蛋白 3;D-dimer 为 D-二聚体;HICH 为高血压性脑出血;GCS 为格拉斯哥昏迷指数。

2.4 血清 CTRP-3、D-dimer 表达与 HICH 患者预后

的 logistic 回归分析 将血清 CTRP-3、D-dimer 表达作为自变量纳入(均为连续变量),HICH 患者预后作为因变量(1 = 预后不良,0 = 预后良好),逐个将自变量纳入行二元 logistic 回归分析,后将全部自变量纳入建立多元回归模型行多元回归分析,结果显示,血清 CTRP-3 低表达、血清 D-dimer 高表达是导致 HICH 患者预后不良的危险因素($OR > 1, P < 0.05$)。见表 3。

2.5 血清 CTRP-3、D-dimer 表达预测 HICH 患者预后的价值分析 HICH 患者预后作为状态变量(1 = 预后不良,0 = 预后良好),绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 CTRP-3、D-dimer 表达预测 HICH 患者预后的 AUC 分别为 0.957、0.854,均 > 0.80 ,预测价值均较理想。见表 4。

3 讨论

研究^[9]指出,血清 CTRP-3 的促血管新生作用与脑出血损伤关系密切。脑组织中富含大量凝血激酶,一旦血脑屏障受损,再加上应激作用,机体凝血激酶大量释放入血,外源性凝血与纤溶功能被启动,影响预后^[10]。血清 D-dimer 特异性纤维蛋白降解产物,性质稳定、半衰期长,与凝血酶相比,血清 D-dimer 在机体凝血功能方面价值更胜一筹^[11]。当脑组织受损时,受损的脑组织释放大量的细胞因子,外

表 3 血清 CTRP-3、D-dimer 表达与 HICH 患者预后的 logistic 回归分析

影响因素	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
常量	-9.954	2.891	11.858	0.001	
血清 CTRP-3	0.036	0.006	35.034	<0.001	1.036(1.024 ~ 1.049)
血清 D-dimer	3.994	0.635	39.494	<0.001	54.250(15.613 ~ 188.501)

注:CTRP-3 为肿瘤坏死因子相关蛋白 3;D-dimer 为 D-二聚体;HICH 为高血压性脑出血。

表 4 血清 CTRP-3、D-dimer 表达预测 HICH 患者预后的价值分析

指标	AUC	AUC 的 95% CI	标准误	P 值	截断值	灵敏度	特异度	约登指数
血清 CTRP-3	0.957	0.920 ~ 0.995	0.019	<0.001	225.220 $\mu\text{g/L}$	0.982	0.500	0.482
血清 D-dimer	0.854	0.787 ~ 0.920	0.034	<0.001	1.245 mg/L	0.986	0.027	0.959

注:CTRP-3 为肿瘤坏死因子相关蛋白 3;D-dimer 为 D-二聚体;HICH 为高血压性脑出血。

源性凝血系统被激活,血清 D-dimer 经纤溶酶水解成特异性降解产物,致使纤溶亢进,溶解纤维蛋白^[12]。本研究结果显示,与预后良好组相比,预后不良组患者血清 CTRP-3 表达较低,D-dimer 表达较高,提示血清 CTRP-3、D-dimer 表达可能与 HICH 患者预后有关。GCS 评分是临床常用于脑出血及其相关疾病患者预后评估的重要功能性量表,且在诸多研究中价值均被证实^[13]。由此探寻血清 CTRP-3、D-dimer 表达与 HICH 患者 GCS 评分之间的关系,对明确上述血清指标与 HICH 患者预后关系具有重要意义。

为探寻血清 CTRP-3、D-dimer 表达与 HICH 患者 GCS 评分之间的关系,经相关性检验分析结果显示,血清 CTRP-3 表达与 HICH 患者 GCS 评分呈正相关,血清 D-dimer 表达与 HICH 患者 GCS 评分呈负相关。分析其原因可能为:CTRP-3 表达下降,无法上调促血管生成因子表达,减少脑血管生成,脑水肿加重,血脑屏障受损加重,神经功能下降明显,脑出血继发性损伤发生并加重^[14]。脑出血后,血小板被激活,凝血功能增加,局部形成血栓,纤溶酶活性增强,溶解纤维蛋白,并不断产生血清 D-dimer,另外血管内皮细胞受损也致使凝血功能激活,HICH 触发高凝及继发性纤溶亢进时,血清 D-dimer 表达持续升高^[15-16]。本研究经多元回归模型行多元回归分析,结果显示,血清 CTRP-3 低表达、血清 D-dimer 高表达是导致 HICH 患者预后不良的危险因素,且经绘制 ROC 曲线图结果显示,HICH 患者血清 CTRP-3、D-dimer 表达预测 HICH 患者预后的 AUC 均大于 0.80,预测价值较理想。既往有类似研究也发现,血清 CTRP-3 和 D-dimer 水平预测成人 HICH 的 AUC 分别为 0.877 和 0.943^[17]。由此考虑将血清 CTRP-3、D-dimer 表达作为 HICH 患者预后评估的重要血清指标。但本研究并未对 HICH 患者血清 CTRP-3、D-dimer 表达实行动态监测,仅选取入院时一个时点,且纳入样本数量单一,研究结论的可信度还需在未来开展更多大样本的单中心研究加以验证,旨在促进 HICH 患者的良性预后。

综上所述,血清 HICH 患者血清 CTRP-3、D-dimer 表达与预后有关,临床可对血清 CTRP-3 低表达、血清 D-dimer 高表达的 HICH 患者采取针对性干预措施,旨在促进患者良性预后。

参 考 文 献

[1] XIA L, HAN Q, NI X Y, et al. Different techniques of minimally in-

vasive craniopuncture for the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage[J/OL]. World Neurosurg, 2019, 126: e888-e894. DOI:10.1016/j.wneu.2019.03.006.

- [2] 潘渝春,薛元峰,胡红娟,等.颅内压及相关参数与老年高血压性脑出血预后的关系研究[J].临床神经外科杂志,2020,17(4):405-407,412.
- [3] 王健,谢勇,陈阳生.高血压性脑出血中医辨证分型与血清 MMP-9、Hcy 及 GCS 评分关系分析[J].四川中医,2020,38(9):56-58.
- [4] 陈燕青,张奇,李婷婷,等.凝血功能指标联合血栓弹力图参数对高血压性脑出血预后的评估[J].中国卫生检验杂志,2021,31(14):1737-1740,1769.
- [5] 徐园园,魏迎凤,卢学超,等.血清补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3 水平与糖尿病合并脂肪肝患者颈动脉粥样硬化的相关性[J].中国综合临床,2021,37(6):541-546.
- [6] 赵呈进,郭毅,秦宣峰,等.GCS 评分联合 D-二聚体对老年高血压性脑出血病人生存率的预测价值[J].实用老年医学,2021,35(8):855-856,865.
- [7] 中华医学会神经外科学分会,中国医师协会急诊医师分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,等.高血压性脑出血中国多学科诊治指南[J].中华神经外科杂志,2020,36(8):757-770.
- [8] MOORE L, LAVOIE A, LESAGE N, et al. Multiple imputation of the Glasgow Coma Score[J]. J Trauma, 2005, 59(3):698-704.
- [9] 贾振锋,张晓娟,高云霞,等.小骨窗显微手术治疗基底节区高血压性脑出血的效果分析及对血清 CCK-18、CTRP-3 水平的影响[J].现代生物医学进展,2020,20(10):1956-1960.
- [10] 鲍洁,王青.高血压性脑出血患者凝血功能与预后探讨[J].血栓与止血学,2019,25(5):780-781,784.
- [11] 马德佳,李燕妮,韩余健.超敏肌钙蛋白 I、N 端脑钠肽前体、D-二聚体在急性脑出血患者中的诊断价值[J].医学临床研究,2020,37(10):1468-1470.
- [12] 付海超,班超,张慧,等.抗血小板药物与脑微出血相关性研究进展[J].中华神经科杂志,2021,54(8):866-870.
- [13] 张寒,管义祥,陆正,等.HCT、FIB 及 D-二聚体对老年性脑出血与脑梗死的早期鉴别诊断价值[J].中国实验诊断学,2020,24(3):452-454.
- [14] 肖双,王虹,孙雪,等.补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 1 在心血管病及其相关危险因素中作用的研究进展[J].山东医药,2021,61(5):97-100.
- [15] 裴潘,郝伟伟,张敏,等.脑出血血肿扩大的危险因素及 CT 平扫预测血肿扩大的价值分析[J].中国临床保健杂志,2020,23(3):415-418.
- [16] 赵爱明,李秋艳,霍剑.脑出血与脑梗死患者 D-二聚体同型半胱氨酸和凝血功能指标变化的临床研究[J].中国药物与临床,2020,20(17):2948-2950.
- [17] 杨志波,代永庆,周林裕.血清 CTRP-3 和 D-D 水平与高血压性脑出血术后转归的相关性研究[J].解放军医药杂志,2020,32(12):98-102.

(收稿日期:2023-03-20)