

血清透明质酸水平预测急性期自发性脑出血患者预后的临床研究

王勇朝,田亚楠,王建宇,崔永建,魏琰

衡水市哈励逊国际和平医院神经内科,河北省衡水市 053000

摘要:目的 探讨血清透明质酸(HA)在急性自发性脑出血(ICH)发作后的变化及与ICH患者预后的关系。方法 前瞻性收集284例自发性ICH患者为研究对象,记录一般资料、病史、临床资料以及影像学特点等指标;另外收集95例年龄和性别相匹配的健康人作为对照组进行对比分析。采用改良的Rankin量表对患者出院后90d时情况进行评分,根据评分将患者分为预后良好组和预后不良组,对两组患者进行统计分析。结果 ICH患者血清HA水平高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。284例患者中211例患者预后良好,73例患者预后不良;预后不良组患者HA水平(796.1 ± 49.6 ng/mL),明显高于预后良好组的(487.2 ± 42.9 ng/mL),两组比较差异具有统计学意义($P < 0.001$)。患者HA水平与入院时的NIHSS评分呈正相关关系($r^2 = 0.372$, $P < 0.001$);与治疗90d的mRS评分呈正相关关系($r^2 = 0.456$, $P < 0.001$)。结论 在急性自发性ICH患者中,HA表达水平明显升高,且入院时高血清HA水平是预后不良的预测因素。

关键词:透明质酸;脑出血;预后

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.02.004

Clinical value of serum hyaluronic acid level in acute stage in predicting the prognosis of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage

Wang Yong-Zhao, Tian Ya-Nan, Wang Jian-Yu, Cui Yong-Jian, Wei Yan. Department of Neurology, Halison International Peace Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China

Abstract: Objective To investigate the change in serum hyaluronic acid (HA) level after the attack of spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) and its association with the prognosis of ICH patients. **Methods** A total of 284 patients with spontaneous ICH were enrolled in a prospective study, and their general information, medical history, clinical data, and imaging features were collected; 95 healthy subjects matched for age and sex were enrolled as control group for comparison. The modified Rankin scale was used to evaluate the patients' conditions at 90 days after discharge, and according to this score, the patients were divided into good prognosis group and poor prognosis group. A statistical analysis was performed for these two groups. **Results** The ICH group had a significantly higher serum HA level than the control group ($P < 0.001$). Among the 284 patients, 211 had good prognosis and 73 had poor prognosis; the poor prognosis group had a significantly higher serum HA level than the good prognosis group (796.1 ± 49.6 ng/mL vs 487.2 ± 42.9 ng/mL, $P < 0.001$). The HA level was positively correlated with the National Institutes of Health Stroke Scale score on admission ($r^2 = 0.372$, $P < 0.001$) and the modified Rankin Scale score at 90 days after treatment ($r^2 = 0.456$, $P < 0.001$). **Conclusions** Patients with acute spontaneous ICH have a significantly increase in HA level, and a high serum HA level on admission is a predictive factor for poor prognosis.

Key words: hyaluronic acid; intracerebral hemorrhage; prognosis

自发性脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是由多种原因引起的脑实质内出血,一般发病突

然,进展迅速,具有较高的致残率和致死率^[1]。目前对于自发性ICH缺乏有价值的评估标准及有效

收稿日期:2016-10-28;修回日期:2017-02-28

作者简介:王勇朝(1987-),男,硕士,住院医师,主要从事脑血管病的研究。

通信作者:魏琰(1966-),女,硕士,主任医师,主要从事脑血管病的研究。

的治疗措施。透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 又称玻璃酸,是微管相关蛋白中含量最高的一种,其分布广泛,存在于眼玻璃体、血浆、血管壁等部位,参与细胞有丝分裂、胞内转运及激活内源性免疫等多种生理活动^[2]。最新研究表明,HA 分解产物可直接作用于多种信号通路,从而激活下游的炎症信号,参与机体炎症反应^[3-5]。当中枢神经系统发生损伤时,神经元胞体或轴突内 HA 释放进入脑脊液,进而进入血液循环,这种异常调控与神经元凋亡有关,因此,外周血中 HA 的表达升高可能是神经元损伤的标志^[4]。我们前期的研究发现在自发性 ICH 患者外周血的 HA 的表达发生改变,且其表达水平与患者的预后存在相关关系。因此,我们进行了关于外周血 HA 浓度与自发性 ICH 患者 90 d 预后的试验性研究,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用前瞻性方法连续收集 2012 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日期间衡水市哈励逊国际医院收治自发性 ICH 患者 284 例为研究对象(脑出血组)。其中有男性患者 181 例,女性患者 103 例;年龄为 36~80 岁,平均年龄(56.3 ± 14.2)岁;自发病至接受治疗时间为 2.5~24 h,平均治疗时间(10.3 ± 6.1)h;主要表现为突发一侧肢体无力、偏身感觉障碍、口角歪斜及言语不利等典型症状;美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分平均为(12.5 ± 6.1)分。另外收集 95 例年龄和性别相匹配的健康人作为对照组进行对比分析。本研究经衡水市哈励逊国际医院医学伦理委员会批准。

诊断与入选标准:全部患者均符合第四届脑血管病会议修订的《各类脑血管病诊断要点》^[6]中关于自发性 ICH 的诊断标准。①颅脑 CT 明确诊断为脑出血,出血量为 10~30 ml,未行手术治疗;②年龄 18~80 岁;③既往无神经系统疾病和脑外伤史;④首次发病,且发病时间 24 h 以内。

排除标准:①存在严重躯体疾病,如心、肺、肝、肾等重要脏器衰竭;②既往存在卒中病史、使用凝血或抗凝药物、激素治疗等;③患者出血量多,需行手术治疗;④存在精神障碍疾病。

1.2 资料收集及分组

收集对照组及脑出血组患者入院时的临床特征包括:年龄、性别、体重指数(body Mass Index,

BMI)、既往史、入院时 NIHSS 评分、血压、血糖、血脂、影像学检查,并采用改良 Rankin 评分量表(Modified Rankin Scale, mRS)评估患者治疗后 90 d 时的情况。根据治疗后 90 d 的 mRS 评分,进一步将患者分为两组:预后良好组(得分 ≤ 2 分)和预后不良组(得分 > 2 分),同时评估患者入院时的 NIHSS 评分与 HA 表达水平的关系。

1.3 血清 HA 测定

对照组及脑出血组患者入院时通过肘静脉取血 4 ml,放入无菌试管中,立即离心收集血清。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验,美国 Biosciences 公司 HA ELISA 试剂盒测血清中 HA 相对浓度。按照试剂盒的说明书采用全波长酶标仪检测吸光度。根据标准管浓度及吸光度建立标准曲线,并根据每个孔的吸光度(OD 值),计算透明质酸的浓度。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量数据描述采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料比较采用 t 检验和方差分析进行数据统计;定性资料采用卡方检验进行数据统计。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

根据患者治疗后 90 d 的 mRS 评分将 284 例患者分为预后良好组和预后不良组。预后良好组 211 例患者,其中男性 143 例,女性 68 例;平均年龄(56.3 ± 14.2)岁。73 例预后不良,其中男性 48 例,女性 25 例;平均年龄(61.7 ± 9.9)岁。两组在性别、年龄、BMI、NIHSS 评分方面比较上差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者在合并高血压、糖尿病、房颤、高血脂、凝血异常和高同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)方面资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

患者临床表现及颅脑 CT 显示 ICH 患者血肿的位置分别为:左侧大脑半球 95 例(33.5%),右侧大脑半球 159 例(56.0%),其他部位 30 例(10.6%),两组患者在出血部位方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);血肿的平均体积为($23.5.0 \pm 4.9$) cm^3 ,预后良好组血肿体积为(18.7 ± 4.1) cm^3 ,预后不良组体积为(25.5 ± 5.2) cm^3 ,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1。

表1 研究人群的基线资料 ($\bar{x} \pm s$)

	对照组(<i>n</i> = 95)	脑出血(<i>n</i> = 284)	出血预后类型	
			预后良好组(<i>n</i> = 211)	预后不良组(<i>n</i> = 73)
性别(男/女)	62/33	191/93 ^a	143/68	48/25
年龄(岁)	55.9 ± 12.7	56.3 ± 14.2 ^a	46.3 ± 8.6	62.4 ± 10.5
BIM(kg/m ²)	23.6 ± 4.9	24.2 ± 4.4 ^a	23.9 ± 3.9	27.8 ± 6.1
既往史				
高血压[<i>n</i> (%)]	64 (67.4)	211 (74.3)	155 (73.5) ^b	56 (76.7)
糖尿病[<i>n</i> (%)]	29 (30.5)	91 (32.0)	65 (30.8) ^b	26 (35.6)
房颤病史[<i>n</i> (%)]	24 (25.3)	86 (30.3)	62 (29.4) ^b	22 (30.1)
高血脂[<i>n</i> (%)]	22 (23.2)	72 (25.4)	59 (28.0) ^b	13 (17.8)
凝血异常[<i>n</i> (%)]	2 (2.1)	59 (20.8)	37 (17.5) ^b	22 (30.1)
高HCY[<i>n</i> (%)]	14 (14.7)	76 (26.8)	52 (24.6) ^b	24 (32.9)
影像学资料				
病变位置				
左侧半球	—	95 (33.5)	64 (30.3) ^b	31 (42.5)
右侧半球	—	159 (56.0)	118 (55.9) ^b	41 (56.2)
其他部位	—	30 (10.6)	29 (13.7) ^b	1 (1.4)
血肿体积(cm ³)	—	23.5 ± 4.9	18.7 ± 4.1 ^c	25.5 ± 5.2

注:a 为与对照组比较,*P* > 0.05;b 为预后不良组比较,*P* > 0.05;c 为与预后不良组比较,*P* < 0.001。

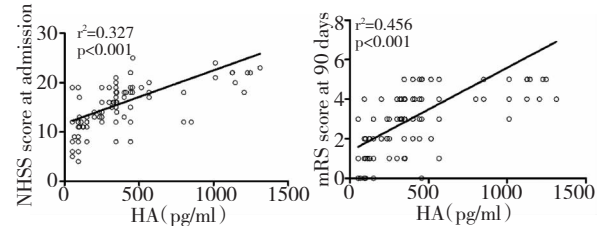


图1 脑出血患者入院时NIHSS评分、治疗90 d后评分与HA水平的相关关系

2.2 脑出血发生后HA的变化情况

对照组95例患者,其中男性62例,女性33例,平均年龄(55.9 ± 12.7)岁;脑出血组患者284例患者,其中男性191例,女性93例,平均年龄(56.3 ± 7.2)岁,两组基线资料差异无统计学差异(*P* > 0.05)。对照组的HA水平为(238.9 ± 27.5) ng/ml,脑出血组患者的HA水平为(603.8 ± 57.9) ng/ml,脑出血组患者的HA水平明显高于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.3 脑出血患者神经功能评分与HA表达水平的相关关系

284例患者入院后给予止血、营养神经、预防血管痉挛及保护胃黏膜等药物治疗。入院后行NIHSS评分显示,预后良好组NIHSS评分为(10.6 ± 3.5)分,预后不良组NIHSS评分为(14.3 ± 4.5)分,两组比较差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。入院时的NIHSS评分与HA的表达水平呈正相关关系(*r*² = 0.372, *P* < 0.001);治疗90 d,预后良好组mRS评分为(1.6 ± 0.9)分,预后不良

组NIHSS评分为(3.9 ± 1.5)分,两组比较差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。治疗90 d的mRS评分与HA的表达水平呈正相关关系(*r*² = 0.456, *P* < 0.001)。见图1。

2.4 脑出血患者透明质酸的变化情况

两组患者入院时收缩压/舒张压比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。两组患者治疗前血清中HA水平进行比较发现,预后不良组HA水平(796.1 ± 49.6) ng/mL,明显高于预后良好组(487.2 ± 42.9) ng/mL,差异具有统计学意义(*P* < 0.001)。见表2、图2。

表2 预后良好组与预后不良组患者临床参数与透明质酸水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床参数 (入院时)	预后良好组 (<i>n</i> = 211)	预后不良组 (<i>n</i> = 73)	<i>P</i> 值
NIHSS 评分	10.6 ± 3.5	14.3 ± 4.5	0.041
收缩压(mmHg)	160.3 ± 39.1	174.4 ± 21.9	0.117
舒张压(mmHg)	106.1 ± 17.5	126.1 ± 23.2	0.291
透明质酸(ng/ml)	487.2 ± 42.9	796.1 ± 59.6	<0.001

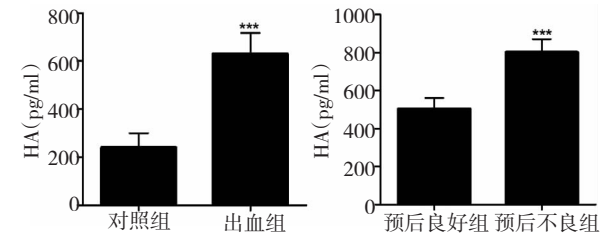


图2 健康人群、脑出血及脑出血不同预后组别中血清HA水平

3 讨论

ICH 是一种严重危害人们健康的疾病,在我国 ICH 的发病率约为 120~180/10 万。与脑缺血相比,脑出血患者的死亡率和生活成本都较高,脑出血后的继发损伤是一个复杂的病理生理过程,其与脑水肿、炎症反应、兴奋性氨基酸毒性、血管活性物质释放和自由基损伤等密切相关。脑出血后多种因素造成血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏、通透性增加,引起细胞外基质(extracellular matrix, ECM)释放,进一步加重脑损伤。ECM 是存在于器官组织中,由细胞内合成并分泌至细胞外,在组织生成、发育、生长、维持正常功能以及损伤后修复过程中具有重要作用。HA 是 ECM 的重要组成部分,具有维持细胞形状和提供细胞迁移支架的功能。HA 发挥何种功能主要取决于它的分子大小,大分子 HA 在组织结构支撑、抗炎、抑制免疫反应和血管新生等方面发挥重要作用,而小分子 HA 则具有促进炎症发生、刺激机体免疫和促血管新生的作用。有研究显示在组织损伤等情况下,HA 分解,分子量减少,并且其具有很强的保水能力,其表达升高能够进一步加重脑水肿^[7,8]。

既往研究表明,HA 表达的水平高低与疾病的严重程度密切相关,在一些疾病如细菌感染、热损伤、类风湿性关节炎和血管炎等疾病中,血清 HA 水平明显升高,加重炎症反应程度^[9,10]。在神经系统的脑膜中,过度表达的 HA 可存在于神经细胞及神经胶质间,抑制神经元过度生长或病变时过度激活。HA 的受体 CD44 分子主要表达在脑组织的小胶质细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞表面,与炎症因子的释放密切相关^[11]。动物研究发现,将细胞内 CD44 基因敲除后,中性粒细胞从血管内向炎症部位游走的趋化运动明显减弱^[12]。脑出血后脑组织的炎症反应迅速且剧烈,CD44 主要表达在脑内致炎细胞上的分布特点,说明 HA 在脑内炎症反应中可能发挥重要作用。本研究发现,第一,急性脑出血患者血清 HA 水平明显高于对照组;第二,脑出血后血清 HA 较低的水平往往表明脑出血患者预后较好;第三,HA 表达水平的高低与患者发病时的 NIHSS 评分呈正相关关系,与患者治疗 90 d 后的 mRS 评分呈正相关关系。由此可见,HA 是一种灵敏度高、特异性强的神经细胞损伤标志物。当发生脑出血时,血清中 HA 水平明显升高。进一步分析发现 HA 水平与脑出血的严重程度和预后密

切相关。因此,我们可以认为脑出血患者 HA 水平的检测可作为判断脑损伤严重程度、反映病情变化及预测预后的重要指标之一。

参考文献

- [1] 任军伟,吴惺,胡锦,等. 自发性脑出血患者的颅内压、脑灌注压与血压调控研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(3): 251-254.
- [2] Dalmedico MM, Meier MJ, Felix JV, et al. Hyaluronic acid covers in burn treatment: a systematic review[J]. Rev Esc Enferm USP, 2016, 50(3): 522-528.
- [3] Riehl TE, Santhanam S, Foster L, et al. CD44 and TLR4 mediate hyaluronic acid regulation of Lgr5 + stem cell proliferation, crypt fission, and intestinal growth in postnatal and adult mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 309(11): G874-G887.
- [4] Agenor A, Dvoracek L, Leu A, et al. Hyaluronic acid/carboxymethyl cellulose directly applied to transected nerve decreases axonal outgrowth[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2017, 105(3): 568-574.
- [5] Li Z, Potts-Kant EN, Garantziotis S, et al. Hyaluronan signaling during ozone-induced lung injury requires TLR4, MyD88, and TIRAP[J]. PLoS One, 2011, 6: e27137.
- [6] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [7] Osti L, Berardocco M, di Giacomo V, et al. Hyaluronic acid increases tendon derived cell viability and collagen type I expression in vitro: Comparative study of four different Hyaluronic acid preparations by molecular weight[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2015, 6(16): 284.
- [8] Oliviero F, Scanu A, Ramonda R, et al. IL-1 β and IL-8 are scavenged by the hexadecylamide derivative of hyaluronic acid: a new mechanism[J]. J Biomed Mater Res A, 2015, 103(9): 2823-2829.
- [9] Sallissalmi M, Tenhunen J, Kultti A, et al. Plasma hyaluronan and hemorheology in patients with septic shock: a clinical and experimental study[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2014, 56: 133-144.
- [10] Alijotas-Reig J. Letter: vasculitis related to non-animal hyaluronic acid skin filler injection[J]. Dermatol Surg, 2010, 36(2): 272-273.
- [11] Yamada Y, Hashida M, Harashima H. Hyaluronic acid controls the uptake pathway and intracellular trafficking of an octaarginine-modified gene vector in CD44 positive- and CD44 negative-cells[J]. Biomaterials, 2015, 52: 189-198.
- [12] Khan AI, Kerfoot SM, Heit B, et al. Role of CD44 and hyaluronan in neutrophil recruitment[J]. J Immunol, 2004, 173: 7594-7601.