

触珠蛋白(Hp2-2)和肿瘤坏死因子(TNF- α)在颅内动脉瘤破裂伴蛛网膜下腔出血的临床价值研究

张秋建 王大巍 束汉生

【摘要】 目的 探讨触珠蛋白(Hp2-2)和肿瘤坏死因子(TNF- α)在颅内动脉瘤破裂伴蛛网膜下腔出血(aSAH)的患者临床意义。**方法** 选取2018年6月—2019年5月本科室收治的动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者68例作为研究对象,依照改良Rankin量表(modified Rankin scale, MRS)预后评分分为预后良好组(37例)和不良组(31例)两组;根据血流情况分为血管痉挛组(32例)和非血管痉挛组(36例)两组。分析各组患者发病后1~3天、发病后第7~9天、发病后第13~15天采集血液对Hp2-2和TNF- α 浓度变化并比较组间的差异。**结果** aSAH血管痉挛组患者血浆Hp2-2和TNF- α 浓度在发病后1~3天、发病后第7~9天、发病后第13~15天均高于非CVS组,二者差异存在统计学意义($P<0.05$)。不同程度血管痉挛患者进行比较发现血浆Hp2-2和TNF- α 浓度也呈现在发病后第1~3天开始升高,发病后第7~9天达最高,发病后第13~15天开始下降,中重度血管痉挛患者与轻度相比差异具有统计学意义($P<0.05$)。aSAH患者预后比较中发现血浆HP2-2及TNF- α 浓度与患者预后有成正相关,预后不良组血浆HP2-2及TNF- α 浓度明显高于预后良好组($P<0.05$)。**结论** 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者监测血浆Hp2-2和TNF- α 浓度的动态监测对于评估病情及预后有重要价值。

【关键词】 颅内动脉瘤破裂; 触珠蛋白; 肿瘤坏死因子

[中图分类号]R743.35 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2019.19.003

The clinical significance of Haptoglobin and TNF- α in patient suffered with ruptured intracranial aneurysm complicated with subarachnoid hemorrhage ZHANG Qiu-jian. The second affiliated hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233000, China.

【Abstract】 Objective The purpose of this study was to evaluate the clinical value of Haptoglobin(Hp2-2)and TNF- α in patient suffered with ruptured intracranial aneurysm complicated with subarachnoid hemorrhage(aSAH).**Methods** 68 patients were diagnosed with aSAH at the second affiliated hospital of Bengbu Medical College from Jun 2018 to May 2019 were enrolled as the study subjects. The subjects were divided into good prognosis group($n=37$) and poor prognosis group($n=31$) according to the scores of modified Rankin scale(MRS). According to the blood flow, they were divided into two groups: vascular spasm group($n=32$) and non-vascular spasm group($n=36$). Blood samples of the two groups were collected at the time points at 1~3, 7~9 and 13~15 days after SAH, to detected the changes of Hp2-2 and TNF- α , and the differences between groups were compared.**Results** Cerebral vasospasm group had significantly higher Hp2-2 and TNF- α levels than non-vasospasm group at 1~3, 7~9 and 13~15 days after SAH, the differences between the two groups were statistically significant($P<0.05$). It was found that plasma Hp2-2 and TNF- α concentration began to increase on the 1st to 3rd day after onset, reached the highest on the 7th to 9th day after onset, and began to decrease on the 13th to 15th day after onset. There was significant difference between moderate and severe vasospasm patients and mild vasospasm patients($P<0.05$). It was found that the concentrations of plasma Hp2-2 and TNF- α were positively correlated with the prognosis of patients with aSAH. The concentrations of plasma hp2-2 and tnf- α in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group($P<0.05$).**Conclusions** Monitoring of Hp2-2 and TNF- α has great value in assessing disease condition and outcome for patients suffered with ruptured intracranial aneurysm complicated with subarachnoid hemorrhage.

【Key words】 Ruptured intracranial aneurysm; Haptoglobin; TNF- α

颅内动脉瘤破裂伴蛛网膜下腔出血(aSAH)的患者接受血管内介入治疗,其中最严重的并发症是脑血管痉挛,也是导致患者死亡的主要因素。蛛网膜下腔出血后产生大量炎症因子,这些炎症因子是

诱发血管痉挛的来源。研究表明,触珠蛋白(Hp2-2)和肿瘤坏死因子(TNF- α)等在其中起重要作用。本文通过监测颅内动脉瘤破裂伴蛛网膜下腔出血患者的血液中Hp2-2和TNF- α 变化,并探讨其临床意义。

一、资料与方法

1.一般资料:选择2018年6月—2019年5月本

科室收治的 aSAH 患者 68 例作为研究对象。纳入标准:(1)影像学检查确诊为颅内动脉瘤破裂者;(2)动脉瘤分级(Hunt-Hess 分级)为 I~Ⅳ级者。排除标准:(1)既往精神疾病史者;(2)合并其他内科病变量者(影响血液中 Hp 数值的病变)。患者中男 36 例,女 32 例;年龄 32~62 岁,平均(51.38±7.21)岁;前交通动脉瘤 22 例,后交通动脉瘤 27 例,大脑中动脉瘤 12 例,基底动脉瘤 4 例,小脑后上动脉瘤 3 例;Hunt-Hess 分级 I 级 14 例,Ⅱ级 27 例,Ⅲ级 23 例,Ⅳ级 4 例。

2.判断标准与分组:根据脑血管痉挛诊断标准将患者分为脑血管痉挛(Cerebralvasospasm, CVS)组和非脑血管痉挛(CVS)组两组。根据患者预后情况分为预后良好组和预后不良组两组。(1)血管痉挛诊断标准^[1]:血流速度明显加快:大脑中动脉血流速<120 cm/s, Lindegaard 指数(大脑中动脉血流速/小脑后下动脉血流速度)≤3 为充血;大脑中动脉血流速≥120 cm/s, Lindegaard 指数>3 为轻度痉挛;大脑中动脉血流速为 140~200 cm/s, Lindegaard 指数 4~5 为中度痉挛;大脑中动脉血流速>200 cm s, Lindegaard 指数≥6 为重度痉挛。(2)预后诊断标准:将患者末次随访时改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, MRS)评分作为预后评价标准:0~2 分为预后良好,纳入预后良好组;3~5 分为预后不良,纳入预后不良组。

3.方法:符合标准患者分别在发病后 1~3 天、发病后第 7~9 天、发病后第 13~15 天采集血液对 Hp2-2 和 TNF-α 测定。采用免疫浊度分析仪定量测

定血清结合珠蛋白血浆浓度,通过非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳分型鉴定 Hp 基因多态性,并分析 Hp 基因多态性及 Hp 血浆浓度。另外在相同时段空腹采集静脉血 5 ml, ELISA 法进行检测 TNF-α 水平。

4.统计学处理:使用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,进行 *t* 检验, *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

二、结果

1.CVS 组和非 CVS 组血浆 Hp2-2 和 TNF-α 浓度水平动态变化:CVS 组血浆 Hp2-2 和 TNF-α 浓度在发病后 1~3 天、发病后第 7~9 天、发病后第 13~15 天均高于非 CVS 组,二者差异较明显存在统计学意义(*P*<0.05)。CVS 组和非 CVS 组血浆 Hp2-2 和 TNF-α 浓度在发病后第 1~3 天开始升高,在发病后第 7~9 天表现最明显,发病后第 13~15 天开始下降。见表 1。

2.预后良好组和预后不良组血浆 HP2-2 及 TNF-α 水平动态变化:血浆 HP2-2 及 TNF-α 浓度越低,预后越好;预后不良组血浆 HP2-2 及 TNF-α 浓度明显高于预后良好组(*P*<0.05),监测血浆 HP2-2 及 TNF-α 浓度能够反映患者预后情况。见表 2。

3.不同程度血管痉挛患者血浆 Hp2-2 和 TNF-α 浓度水平动态变化:血管痉挛组患者血浆 Hp2-2 和 TNF-α 浓度在发病后 1~3 天、发病后第 7~9 天、发病后第 13~15 天均高,然而中重度患者血浆 Hp2-2 和 TNF-α 浓度升高明显,说明血管痉挛越严重。中重度血管痉挛患者与轻度相比较二者有显著统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 1 CVS 组和无 CVS 组血浆 HP2-2 及 TNF-α 水平动态变化($\bar{x}\pm s$)

组别	HP2-2			TNF-α		
	1~3 天	7~9 天	13~15 天	1~3 天	7~9 天	13~15 天
CVS 组(<i>n</i> =32)	148.43±22.16	172.58±26.14	166.73±24.15	29.52±2.32	38.48±3.88	17.61±2.49
非 CVS 组(<i>n</i> =36)	90.48±13.57	108.62±14.87	99.78±9.86	19.52±3.02	28.27±1.98	10.71±2.64
<i>t</i> 值		3.653			3.124	
<i>P</i> 值		0.043			0.000	

表 2 预后良好组和预后不良组血浆 HP2-2 及 TNF-α 水平动态变化($\bar{x}\pm s$)

组别	HP2-2			TNF-α		
	1-3 天	7-9 天	13-15 天	1-3 天	7-9 天	13-15 天
预后良好组(<i>n</i> =37)	85.53±15.27	110.36±9.83	105.42±11.58	18.12±2.92	27.37±2.43	17.29±4.12
预后不良组(<i>n</i> =31)	162.49±24.91	186.90±23.23	181.47±26.74	29.11±3.25	36.68±4.28	31.53±2.68
<i>t</i> 值		6.330			2.124	
<i>P</i> 值		0.016			0.000	

讨论 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后产生大量 HB, HB 经过一系列氧化反应后产生高铁血红蛋白(metHb), metHB 再经过氧化反应产生游离血红素和

游离铁(Fe³⁺)。Hp 是属急性期反应蛋白之一,与游离血红蛋白结合产生 Hp-HB 复合物,被巨噬细胞(中枢神经系统小胶质细胞)吞噬降解^[2-4]。在缺少

Hp 情况下,HB 被氧化成高铁血红蛋白,HB 结构变化隐藏抗原决定簇,不能被巨噬细胞表面清道夫受体(CD163)识别并清除^[5]。metHB 或血红素与 Toll 样受体家族中 TLR4 结合诱发大量炎症反应,TLR4 广泛存在细胞表面,包括星形胶质细胞,小胶质细胞,神经元细胞,内皮细胞等。TLR4 和 metHB 或血红素结合后会激活小胶质细胞内的核因子 κ B 途径诱发 DNA 转录功能,产生并释放炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β ^[6-7]。结合珠蛋白的遗传为常染色体不完全显性遗传,分别由 Hp1 和 Hp2 两个基因控制。因此个体之间可有多种遗传表现型。不同个体间,由遗传获得的特征基因型决定了血浆中 HP 的性质,这就是所谓基因多形性的表现。HP2 基因表达 Hp-HB 复合物较多时患者预后较差,而 Hp1 正好相反。Hp 与游离血红蛋白结合产生 Hp-HB 复合物从而减少炎症因子产生,相反在缺少 Hp 情况下,HB 被氧化后的产物 metHB 或血红素,这些产物能诱发大量炎症因子,其中最主要因子是 TNF- α 。本研究发现血浆 Hp2-2 和 TNF- α 浓度与血管痉挛程度成正相关,二者数值越高,血管痉挛越严重。血浆 Hp2-2 和 TNF- α 浓度也是判断患者预后重要标志,同时也提前进行干预治疗依据之一。国内外一些文献研究表明 aSAH 患者血浆中测 Hp2-2 含量较少者预后不佳^[8]。Ben Gastra^[9]也曾指出 Hp1-1 和 Hp2-1 基因表达型患者与 Hp2-2 基因表达型患者相比较,前

者预后明显好于后者。本研究发现 Hp2-2 基因表达型为主导的患者血浆 TNF- α 浓度高。这可能与 Hp2-2 蛋白分子量较大不能通过血脑屏障^[10],aSAH 患者脑脊液中 HB 被氧化成 metHB 或血红素,从而产生大量炎症因子。Hp-HB 复合物能阻止氧化血红蛋白转变成 metHB 及血红素释放,从而也间接阻止 TLR4 诱发炎症因子产生,其它形式 HB 不能与 TLR4 结合。在 aSAH 患者不同阶段血液中 Hp2-2 的浓度均相应的升高,但在 SAH 早期(1~3 天)开始升高,之后 7~9 天数值升至最高,随后逐渐下降,而 aSAH 患者在 7~9 天也是血管痉挛发生高峰期。在研究中 CVS 组的血浆中 TNF- α 含量高于无 CVS 组,血浆中 TNF- α 升高可能与 aSAH 后血管的炎症反应,这也与血液中 Hp2-2 的浓度升高相一致。中、重度痉挛患者血浆 Hp2-2 和 TNF- α 浓度明显升高,说明 Hp2-2 和 TNF- α 浓度与脑血管痉挛程度相一致,Hp2-2 浓度高提示病情较重,预示有 CVS 的发生;TNF- α 浓度高提示病情较重,有 CVS 的发生。

综上所述,aSAH 患者急性期内血浆 Hp2-2 和 TNF- α 的动态监测具有重要价值,血浆 Hp2-2 和 TNF- α 浓度越高,病情越重,预后越差。血浆 Hp2-2 和 TNF- α 指标可以作为评估 aSAH 患者疾病严重程度的重要指标。血浆 Hp2-2 浓度高的 aSAH 患者可以提前进行干预治疗,改善这类患者的预后。

表 3 不同血管痉挛患者血浆 HP2-2 及 TNF- α 水平动态变化($\bar{x}\pm s$)

组别	HP2-2			TNF- α		
	1~3 天	7~9 天	13~15 天	1~3 天	7~9 天	13~15 天
轻 CVS(<i>n</i> =12)	123.48 $\pm$ 21.13	125.49 $\pm$ 25.18	122.43 $\pm$ 21.15	22.54 $\pm$ 2.15	28.69 $\pm$ 1.97	19.90 $\pm$ 2.71
中 CVS(<i>n</i> =11)	151.41 $\pm$ 15.63	168.39 $\pm$ 28.61	161.38 $\pm$ 22.84	28.22 $\pm$ 3.42	35.50 $\pm$ 4.21	24.39 $\pm$ 2.62
重 CVS(<i>n</i> =9)	207.54 $\pm$ 29.65	234.54 $\pm$ 32.17	229.34 $\pm$ 41.48	33.39 $\pm$ 2.58	43.57 $\pm$ 3.38	31.25 $\pm$ 3.09

注:中重组与轻度组相比较,*P*<0.05

参 考 文 献

[1] 赵千山,王向宇,黄浩伟,等.出血性脑动脉瘤介入栓塞术后脑血管痉挛的临床研究[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2013,34(4):413-416.

[2] Cooper CE, Schaer DJ, Buehler PW, et al. Haptoglobin binding stabilizes hemoglobin ferryl iron and the globin radical on tyrosine β 145[J].Antioxid Redox Signal,2013,18(17):2264-2273.

[3] Pimenova T, Pereira CP, Gehrig P, et al. Quantitative mass spectrometry defines an oxidative hotspot in hemoglobin that is specifically protected by haptoglobin[J].J Proteome Res,2010,9(8):4061-4070.

[4] Andersen CB, Torvund-Jensen M, Nielsen MJ, et al. Structure of the haptoglobin - haemoglobin complex [J]. Nature, 2012, 489(7416):456-459.

[5] Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor [J]. Nature, 2001, 409(6817):198-201.

[6] Figueiredo RT, Fernandez PL, Mourao - Sa DS, et al. Characterization of heme as activator of Toll-like receptor 4[J].J Biol Chem,2007,282(28):20221-20229.

[7] Kwon MS, Woo SK, Kurland DB, et al. Methemoglobin is an endogenous toll-like receptor 4 ligand-relevance to subarachnoid hemorrhage[J].Int J Mol Sci,2015,16(3):5028-5046.

[8] Dalan R, Liu X, Goh L, et al. Endothelial cell apoptosis correlates with low haptoglobin concentrations in diabetes[J].Diab Vasc Dis Res,2017,14(6):534-539.

[9] Gastra B, Glazier J, Bulters D, et al. Corrigendum to “Haptoglobin Genotype and Outcome after Subarachnoid Haemorrhage: New Insights from a Meta-Analysis” [J].Oxid Med Cell Longev,2018,2018:9105120.

[10] Chamoun V, Zeman A, Blennow K, et al. Haptoglobins as markers of blood-CSF barrier dysfunction: the findings in normal CSF[J].J Neurol Sci,2001,182(2):117-121.

(收稿日期:2019-06-10)

(本文编辑:卜明)