

· 论 著 ·

# 缺血修饰白蛋白对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的评估价值

陈华轩 张 渊 王 林 宋旭东 刘 毅 范润金

**【摘要】目的** 探讨缺血修饰白蛋白(IMA)对动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)后脑血管痉挛的评估价值及其与病人预后的关系。**方法** 回顾性分析 2015 年 6 月至 2017 年 6 月收治的 198 例 aSAH 的临床资料。入院后 14 d 内每天应用血清白蛋白钴结合(ACB)试剂盒检测血清 IMA 水平,ACB 值越低表示 IMA 水平越高;同时,使用经颅多普勒监测大脑中动脉平均血流速度(V<sub>m</sub>)评估脑血管痉挛(CVS),其中 120~140 cm/s 为轻度,141~200 cm/s 为中度,>200 cm/s 为重度。**结果** 发病 14 d 内,V<sub>m</sub> 先增高( $P<0.05$ ),后降低( $P<0.05$ ),7~10 d 达峰值;ACB 值先降低( $P<0.05$ ),后增高( $P<0.05$ ),7~10 d 最低。随改良 Fisher 分级增高,CVS 发生率明显增高( $P<0.05$ ),ACB 值明显降低( $P<0.05$ )。发病 6 个月,预后不良(GOS 评分 1~3 分)69 例,预后良好(GOS 评分 4~5 分)129 例;预后不良组 ACB 值[(42.76±5.63)U/ml]明显低于预后良好组[(61.18±5.91)U/ml; $P<0.01$ ]。**结论** 血清 IMA 水平能反映 aSAH 后脑缺血情况,与 CVS 严重程度呈正相关,对 CVS 的评估有重要价值;并且血清 IMA 可辅助判断预后。

**【关键词】** 颅内动脉瘤;蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛;缺血修饰白蛋白;预后  
**【文章编号】** 1009-153X(2019)01-0026-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.9

**Value of ischemia-modified albumin to assesment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage**  
CHEN Hua-xuan, ZHANG Yuan, WANG Lin, SONG Xu-dong, LIU Yi, FAN Run-jin. Department of Neurosurgery, Nanchong Municipal Central Hospital, Nanchong 637000, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the value of ischemia-modified albumin (IMA) to the asesment of the cerebral vasospasm (CVS) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) and the relationship between the serum level of IMA and the prognosis in the patients with aSAH. **Methods** The clinical data of 198 patients with aSAH were analyzed retrospectively. The serum levels albumin cobalt binding (ACB) which indirectly reflected the serum levels of IMA were detected in all the patients, in whom the mean blood flow velocity (V<sub>m</sub>) of middle cerebral artery (MCA) was determined by transcranial doppler 2~14 days after aSAH. **Results** V<sub>m</sub> of MCA reached the peak 7~10 days after aSAH and then gradually decreased. The change in the serum levels of ACB was opposite to that in V<sub>m</sub> of MCA. V<sub>m</sub> of MCA was significantly higher 7~10 days after aSAH than that 2~6 days after aSAH ( $P<0.05$ ), which was significantly higher than that 11~14 days after aSAH ( $P<0.05$ ). The serum levels of ACB were significantly higher 11~14 days after aSAH than those 2~6 days after aSAH ( $P<0.05$ ), which were significantly higher than that 7~10 days after aSAH ( $P<0.05$ ). The higher the modified Fisher grade was, the higher the incidence of CVS was and the lower the serum level of ACB was ( $P<0.05$ ). The serum level of ACB [(61.18±5.91)U/ml] was significantly higher in the patients with good prognosis than that [(42.76±5.63)U/ml] in the patients with bad prognosis ( $P<0.05$ ). **Conclusions** The serum level of ACB which is negatively correlated with the severity of CVS can be used to assess the degree of the CVS and prognosis in the patients with aSAH.

**【Key words】** Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Cerebral vasospasm; Ischemia-modified albumin; Prognosis

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)易并发脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS),引起不可逆性缺血性神经功能损害,是导致病人残疾和死亡的主要原因。缺血修饰白蛋白(ischemia-modified albumin, IMA)是诊断早期缺血的标志物。文献报道 SAH 病人血

清 IMA 明显升高,并且与预后相关<sup>[1]</sup>。本文探讨 aSAH 病人血清 IMA 变化及其评估 CVS 的临床价值。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 病例入选标准:①发病后 12 h 内入院;②头颅 CT 证实为 SAH,经 CTA、MRA 或 DSA 证实为颅内动脉瘤。排除标准:①合并血液、免疫系统疾病,或合并急性感染、恶性肿瘤、外周血管疾病,或合并严重心、肝、肺、肾等脏器功能障碍;②非 aSAH。此项研究通过我院伦理委员会批准,病人和

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.01.007  
作者单位:637000 四川,南充市中心医院神经外科(陈华轩、张 渊、王 林、宋旭东、刘 毅、范润金)

家属签署知情同意书。

2015 年 6 月至 2017 年 6 月收治 aSAH 198 例,其中男 101 例,女 97 例;年龄 32~71 岁,平均(47.47±5.87)岁。动脉瘤位于大脑中动脉 72 例,前交通动脉 44 例,后交通动脉 62 例,椎-基底动脉 7 例;多发动脉瘤 13 例。143 例行开颅夹闭术治疗,55 例行血管内栓塞治疗。

1.2 评估方法

1.2.1 血清 IMA 检测 入院后 14 d 内每天抽取静脉血 4 ml,离心分离血清,保存于-20 ℃冰箱备用。应用血清白蛋白钴结合(albumin cobalt binding, ACB)试剂盒检测血清 IMA 水平,ACB 值越低表示 IMA 水平越高。严格按照试剂盒说明书操作(湖南长沙颐康科技有限公司),使用 OLYMPUS AU2700 全自动生化分析仪进行检测。

1.2.2 CVS 的诊断标准 入院后 14 d 内每天采用经颅多普勒(transcranial doppler, TCD; EMS-9EBX2P, 德力凯公司;探头频率 2.5~5.5 MHz)经颞窗检测大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)、颈内动脉颅内段血流速度,经颈部检测颈内动脉颅外段血流速度。MCA 平均流速(mean velocity of MCA, Vm)>120 cm/s,并且同侧 Lindegaard 指数≥3 诊断为 CVS,其中 120~140 cm/s 为轻度,141~200 cm/s 为中度,>200 cm/s 为重度。

1.2.3 预后评价 发病 6 个月,依据 GOS 评分评价预后,1~3 分为预后不良,4~5 分为预后良好。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 19.0 软件分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验、方差分析;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;*P*<0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 aSAH 后 Vm 和血清 IMA 水平变化 发病 14 d 内,Vm 先增高(*P*<0.05),后降低(*P*<0.05),7~10 d 达峰值;ACB 值先降低(*P*<0.05),后增高(*P*<0.05),7~10 d 最低。见表 1。提示 CVS 越严重,血清 IMA 水平越高。

2.2 改良 Fisher 分级与 CVS 和血清 IMA 的关系 随改良 Fisher 分级增高,CVS 发生率明显增高(*P*<0.05),ACB 值明显降低(*P*<0.05)。见表 2。提示 Fisher 分级越高,血清 IMA 水平越高。

2.3 血清 IMA 水平与预后的关系 发病 6 个月,预后不良 69 例,预后良好 129 例。预后不良组 ACB 值[(42.76±5.63) U/ml]明显低于预后良好组[(61.18±5.91) U/ml;*P*<0.01]。提示血清 IMA 水平越低,预后

越好。

3 讨论

CVS 是 aSAH 最常见的并发症,易导致局部脑组织缺血,甚至发生不可逆性缺血性神经功能损害,增加致残率和病死率。aSAH 后发生 CVS 的机制:①颅内动脉瘤破裂后血液进入蛛网膜下腔,积聚于脑沟、脑池的血凝块对血管壁产生压迫和机械性牵拉,直接刺激导致 CVS<sup>[2]</sup>。②红细胞裂解产物氧合血红蛋白、aSAH 后产生的大量缩血管物质(5-羟色胺、血栓烷 A<sub>2</sub>、白细胞介素-6、血小板源性生长因子、血管紧张素 II、内皮素等)会使脑血管强烈痉挛,严重的 CVS 会导致血管内皮受损,从而释放更多的缩血管物质,进一步加重 CVS,形成恶性循环,最终导致严重的神经功能障碍,甚至死亡<sup>[3]</sup>。③舒血管物质(一氧化氮、前列环素等)减少、血管平滑肌钾通道活性降低使脑血管舒缩功能障碍,导致 CVS<sup>[4,5]</sup>。④研究表明,局部炎症反应与 CVS 密切相关,抑制炎症反应可以显著缓解 CVS<sup>[6,7]</sup>。

IMA 是人血清白蛋白流经缺血组织的产物,是唯一被美国食品药品监督管理局批准的早期诊断组织缺血的生化标志物<sup>[8]</sup>。IMA 的形成机制:组织缺血后羟自由基形成、细胞膜 Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>泵功能紊乱、氧张力下降、酸性代谢物增多等导致白蛋白 N 末端结合位点发生改变,与过渡金属离子(Ni<sup>2+</sup>、Co<sup>2+</sup>、Cu<sup>2+</sup>等)的结合能力下降,发生这种改变的白蛋白称为 IMA<sup>[9]</sup>。

表 1 aSAH 后 Vm 和 ACB 值变化

监测时间	Vm(cm/s)	ACB 值(U/ml)
1~6 d	141.12±20.43	63.71±5.26
7~10 d	201.46±18.02 <sup>#</sup>	45.71±4.65 <sup>#</sup>
11~14 d	111.28±15.13 <sup>*</sup>	74.35±6.53 <sup>*</sup>

注:与 1~6 d 组相应值比较,\* *P*<0.05;与 11~14 d 相应值比较,# *P*<0.05;aSAH. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;Vm. 大脑中动脉平均流速;ACB. 血清白蛋白钴结合

表 2 改良 Fisher 分级与 CVS 发生率和 ACB 值的关系

Fisher 级别	CVS 发生率	ACB 值(U/ml)
I 级	11.4%(4/35)	78.95±6.83
II 级	32.7%(18/55) <sup>*</sup>	65.45±5.53 <sup>*</sup>
III 级	53.6%(37/69) <sup>**</sup>	52.22±8.36 <sup>**</sup>
IV 级	74.4%(29/39) <sup>**◆</sup>	40.21±4.05 <sup>**◆</sup>

注:与 I 级相应值比较,\* *P*<0.05;与 II 级相应值比较,# *P*<0.05;与 III 级相应值比较,◆ *P*<0.05;CVS. 脑血管痉挛;ACB. 血清白蛋白钴结合

诊断 CVS 的金标准是脑血管造影,但其有创、操作相对复杂,并且有加重 CVS 的风险,不适合动态重复检查。而 TCD 具有简便快捷、无创安全、相对价廉等优点,可全程动态监测,TCD 诊断 CVS 具备很好的敏感性和特异性,与脑血管造影有较高的吻合率,并且可以早期诊断 CVS<sup>[10]</sup>。本文发现,aSAH 后 1~6 d Vm 开始增高,7~10 d 达到峰值,11~14 d 开始缓解。这与 Neulen 等<sup>[11]</sup>报道一致。本文 ACB 值变化趋势与 Vm 的变化趋势相反,即 CVS 越严重,血清 IMA 越高,表明 IMA 在一定程度上能反应 CVS 的严重程度。同时,改良 Fisher 分级越高,CVS 发生率明显增加,ACB 值越低(血清 IMA 越高),表明 aSAH 后脑缺血越严重,IMA 间接反应 CVS 情况。本文还显示,预后不良病人 ACB 值明显低于预后良好病人,即预后不良病人血清 IMA 水平明显高于预后良好病人。这与姜健等<sup>[12]</sup>研究结果一致。

但 TCD 也存在一定局限:首先,严重 CVS 导致脑血流量减少到一定程度时,脑血流速度与 CVS 不呈正相关变化;其次,颅内动脉远端发生 CVS,不在 TCD 检测的范围<sup>[13]</sup>。因此,TCD 结合血清 IMA 可更准确了解 aSAH 后血管痉挛情况。

综上所述,血清 IMA 水平能反映 aSAH 后脑缺血情况,与 CVS 严重程度呈正相关,对 aSAH 并发血管痉挛的评估有重要价值,结合 TCD 动态监测 CVS,可更好了解 CVS 程度,从而指导临床治疗;并且,检测血清 IMA 可辅助判断预后。

#### 【参考文献】

- [1] 黄经纬,况卫丰,洪道俊,等. 脑血管病患者急性期血清缺血修饰白蛋白的变化研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2013,20(1):64-65.
- [2] Durrant JC, Hinson HE. Rescue therapy for refractory vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. Curr Neurol Neurosci, 2015, 15(2): 521.
- [3] Serrone JC, Maekawa H, Tjahjadi M, *et al.* Aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage: pathobiology, current treatment and future directions [J]. Expert Rev Neurother, 2015, 15(4): 367-380.
- [4] 水涛,郭再玉,马廉亭. 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的亚低温治疗进展[J]. 中国临床神经外科杂志,2016,21(3):185-187.
- [5] 熊平,唐晓平. 促红细胞生成素对大鼠蛛网膜下腔出血后血管痉挛的防治作用[J]. 中国临床神经外科杂志,2018,23(4):254-257.
- [6] 赵建伍,于耀宇,余天垒,等. 黄芩甲苷对大鼠蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的影响[J]. 中国临床神经外科杂志,2015,20(6):350-352.
- [7] 刘骏辉,陈谦学. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后抗血管痉挛的药物治疗[J]. 中国临床神经外科杂志,2016,21(8):504-507.
- [8] Bhakthavatsala Reddy C, Cyriac C, Desle HB. Role of "Is-chemia Modified Albumin" (IMA) in acute coronary syndrome [J]. Indian Heart J, 2014, 66: 656-662.
- [9] 杨国建,孙福成. 缺血修饰白蛋白的临床应用进展[J]. 中国心血管杂志,2015,20(6):483-485.
- [10] Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR. Vasospasm on transcranial doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis [J]. J Neurosurg, 2016, 124(5): 1257-1264.
- [11] Neulen A, Prokesch E, Stein M, *et al.* Image-guided transcranial doppler sonography for monitoring of vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. Clin Neuro Neurosurg, 2016, 25(5): 90-92.
- [12] 姜健,莫莉,华建江. 蛛网膜下腔出血患者血清缺血修饰白蛋白的变化及意义[J]. 标记免疫分析与临床,2015,22(2):129-131.
- [13] 詹绍萍,刘辉,郁鹏,等. 经颅多普勒超声诊断自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2015,14(2):175-176.

(2018-04-11 收稿,2018-09-27 修回)