

动脉瘤性蛛网膜下腔出血病人血清 sLOX-1、netrin-1 水平变化及其与病人预后的关系

张 兰 库洪彬 王 敏 周 燕

【摘要】目的 探讨动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)病人血清可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(sLOX-1)、神经轴突导向因子-1(netrin-1)水平变化及其与病人预后的关系。方法 前瞻性收集2015年1月至2018年7月收治的aSAH病人130例(aSAH组),另选取健康体检者130例为对照组。采用酶联免疫吸附试验法检测血清sLOX-1、netrin-1水平。采用多因素logistic回归分析检验预后影响因素。出院6个月后,采用GOS评分评估预后,4~5分为预后良好,1~3分为预后不良。结果 aSAH组血清sLOX-1水平[(1.762±0.610)ng/ml]明显高于对照组[(0.520±0.040)ng/ml; $P<0.05$],而aSAH组血清netrin-1水平[(254.600±87.331)pg/ml]明显低于对照组[(788.534±246.510)pg/ml; $P<0.05$]。出院后6个月,预后良好78例,预后不良52例。预后良好组血清sLOX-1水平[(1.301±0.560)ng/ml]明显低于预后不良组[(2.236±1.121)ng/ml; $P<0.05$],而预后良好组血清netrin-1水平[(318.924±120.660)pg/ml]明显高于预后不良组[(152.358±61.725)pg/ml; $P<0.05$]。多因素logistic回归分析显示,术前Hung-Hess分级Ⅲ~Ⅳ级、术前改良Fisher分级Ⅲ~Ⅳ级、术前WFNS分级Ⅳ~Ⅴ级、血清sLOX-1增高和血清netrin-1降低是aSAH病人预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,血清sLOX-1、netrin-1联合检测预测aSAH预后不良的曲线下面积为0.923(95%置信区间为0.778~0.923; $P<0.001$),敏感度和特异度分别为0.842和0.814。结论 血清sLOX-1、netrin-1是aSAH病人不良预后的独立危险因素,可作为评估aSAH预后的生物学标记物。

【关键词】 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1;神经轴突导向因子-1;预后;影响因素
【文章编号】 1009-153X(2020)06-0377-04 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 743.9; Q 786

Relationship between serum levels of sLOX-1 and netrin-1 and prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

ZHANG Lan, KU Hong-bin, WANG Min, ZHOU Yan. Department of Neurosurgery, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum levels of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) and axon guidance factor-1 (netrin-1) and the prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). Methods The serum levels of sLOX-1 and netrin-1 were measured in 130 patients with aSAH (aSAH group) who were admitted to our hospital from January 2015 to July 2018 and 130 healthy peoples (control group). GOS score was used to evaluate the prognosis 6 months after the discharge. Multivariate logistic regression analysis was used to test the prognostic factors. Results Of 130 patients with aSAH, 78 patients had good prognosis (GOS score of 4~5) and 52 had poor prognosis (GOS score of 1~3). The serum level of sLOX-1 in the aSAH group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$), and the serum level of netrin-1 was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The serum level of sLOX-1 of the patients with good prognosis was significantly lower than that of the patients with poor prognosis ($P<0.05$), and the serum level of netrin-1 of the patients with good prognosis was significantly higher than the patients with poor prognosis ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the increase in serum level of sLOX-1 and decreased in serum level of netrin-1 were independent risk factors for the poor prognosis of aSAH patients. ROC curve showed that that the area under curve of combined detection of serum sLOX-1 and netrin-1 to predict aSAH's poor prognosis was 0.923 (95% CI 0.778~0.923; $P<0.001$), with a sensitivity of 0.842 and a specificity 0.814. Conclusion Serum sLOX-1 and netrin-1 are independent risk factors for the poor prognosis of aSAH patients, which can be used as biological markers to evaluate the prognosis of aSAH patients.

【Key words】 Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1; Netrin-1; Prognosis

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)有起病急、致残率高和病死率高等特点^[1-6]。可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, sLOX-1)是由蛋白酶裂解膜结合受体合成的一种糖蛋白,对动脉粥样硬

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.06.013
作者单位:054000 河北,邢台市第三医院神经外科(张 兰、库洪彬、王 敏、周 燕)
通讯作者:库洪彬, E-mail: greenlandsunny1@163.com

化发生有重要影响^[7]。神经轴突向导因子-1(axon guidance factor-1, Netrin-1)可促进缺血区域神经元再生,减轻缺血性中风后的缺血再灌注损伤^[8]。研究发现,动脉粥样硬化病人血清 netrin-1 水平低于无动脉粥样硬化病人,提示 netrin-1 可能参与动脉粥样硬化过程^[9]。本文探讨 aSAH 病人血清 sLOX-1、netrin-1 水平变化及其与病人预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 前瞻性收集 2015 年 1 月至 2018 年 7 月收治的 aSAH 共 130 例(aSAH 组),其中男性 82 例,女性 48 例;年龄 24~75 岁,平均(58.62±6.11)岁;体重指数(25.38±2.26)kg/m²。纳入标准:①符合 aSAH 的诊断标准^[10];②首次入院治疗,病程<12 h;③发病前无外伤史;④均签署知情同意书;⑤临床资料完整。排除标准:①存在中枢神经系统疾病史;②合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病及造血系统疾病;③再发 SAH;④合并严重心、肝、肾功能损伤;⑤合并严重感染。同时,选取我院健康体检者 130 例(对照组),其中男性 65 例,女性 65 例;年龄 28~70 岁,平均(55.76±4.82)岁;体重指数(24.36±2.71)kg/m²。两组年龄、性别等一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 检测方法 入院 24 h 内,取空腹外周静脉血 5 ml,3 000 转/min 离心 10 min,取上清液,置-80 ℃保存待测。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 sLOX-1、netrin-1 水平。sLOX-1 试剂盒购自天津灏洋生物制品科技有限公司,netrin-1 试剂盒购自上海远慕生物科技有限公司。所有操作均按照说明书严格进行。

1.3 预后评估 出院 6 个月后,采用 GOS 评分评估预后,4~5 分为预后良好,1~3 分为预后不良^[11]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析敏感度、特异度;应用多因素 logistic 回归分析预后危险因素;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 aSAH 病人血清 sLOX-1、netrin-1 变化 aSAH 组血清 sLOX-1 水平[(1.762±0.610)ng/ml]明显高于对照组[(0.520±0.040)ng/ml; $P<0.05$],而 aSAH 组血清 netrin-1 水平[(254.600±87.331)pg/ml]明显低于对照组[(788.534±246.510)pg/ml; $P<0.05$]。

2.2 不同预后病人血清 sLOX-1、netrin-1 比较 出院后 6 个月,预后良好 78 例,预后不良 52 例。预后良

好组血清 sLOX-1 水平[(1.301±0.560)ng/ml]明显低于预后不良组[(2.236±1.121)ng/ml; $P<0.05$],而预后良好组血清 netrin-1 水平[(318.924±120.660)pg/ml]明显高于预后不良组[(152.358±61.725)pg/ml; $P<0.05$]。

2.3 影响 aSAH 病人预后的危险因素 单因素分析示,糖尿病、高血压、术前 Hung-Hess 分级、术前改良 Fisher 分级、术前 WFNS 分级、动脉瘤大小、治疗方式、血清 sLOX-1 和 netrin-1 是影响 aSAH 病人预后

表 1 aSAH 病人预后影响因素的单因素分析结果

| 影响因素 | 预后良好组 78 | 预后不良组 52 |
|--------------------------|------------------|----------------|
| 年龄(岁) | 57.21±6.64 | 59.73±8.66 |
| 性别(例,男/女) | 45/33 | 37/15 |
| 体重指数(kg/m ²) | 24.95±1.93 | 25.81±2.81 |
| 吸烟史(例) | 48 | 28 |
| 饮酒史(例) | 41 | 31 |
| 糖尿病病史(例) | 25(32.05%)* | 30(57.69%) |
| 高血压病史(例) | 23(29.49%)* | 27(51.92%) |
| 高脂血症病史(例) | 32 | 26 |
| Hung-Hess 分级(例) | | |
| Ⅰ~Ⅱ级 | 27 | 6 |
| Ⅲ~Ⅳ级 | 51(65.38%)* | 46(88.46%) |
| 改良 Fisher 分级(例) | | |
| Ⅰ~Ⅱ级 | 32 | 5 |
| Ⅲ~Ⅳ级 | 46(58.97%)* | 47(90.38%) |
| WFNS 分级(例) | | |
| Ⅰ~Ⅲ级 | 24 | 6 |
| Ⅳ~Ⅴ级 | 53(67.95%)* | 46(88.46%) |
| 动脉瘤数量(例) | | |
| 单发 | 48 | 25 |
| 多发 | 30 | 27 |
| 动脉瘤直径(例) | | |
| >10 mm | 45(57.69%)* | 41(78.85%) |
| ≤10 mm | 33 | 11 |
| 动脉瘤位置 | | |
| 前循环 | 45 | 35 |
| 后循环 | 33 | 17 |
| 治疗方式 | | |
| 介入治疗 | 36(46.15%)* | 41(78.85%) |
| 夹闭术 | 15 | 38 |
| 血清 sLOX-1(ng/ml) | 1.301±0.560* | 2.236±1.121 |
| 血清 netrin-1(pg/ml) | 318.924±120.660* | 152.358±61.725 |

注:与预后不良组相应值比,* $P<0.05$;aSAH. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;sLOX-1. 可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1;netrin-1. 神经轴突导向因子-1

表2 aSAH病人预后不良影响因素的多因素 logistic 回归分析结果

| 影响因素 | P值 | 比值比(95%置信区间) |
|-----------------------------|-------|--------------------|
| 糖尿病(有 vs. 无) | 0.470 | 1.250(0.847~2.161) |
| 高血压(有 vs. 无) | 0.110 | 1.066(0.920~4.107) |
| Hung-Hess 分级(Ⅲ~Ⅳ级 vs. Ⅰ~Ⅱ级) | 0.002 | 1.615(1.102~4.638) |
| 改良 Fisher 分级(Ⅲ~Ⅳ级 vs. Ⅰ~Ⅱ级) | 0.020 | 1.223(0.914~4.512) |
| WFNS 分级(Ⅳ~Ⅴ级 vs. Ⅰ~Ⅲ级) | 0.001 | 2.011(1.651~5.289) |
| 动脉瘤直径(> 10 mm vs. ≤10 mm) | 0.138 | 1.238(0.810~1.927) |
| 治疗方式(介入治疗 vs. 夹闭术) | 0.119 | 1.136(0.892~4.051) |
| 血清 sLOX-1(增高 vs. 正常) | 0.001 | 2.157(1.612~6.115) |
| 血清 netrin-1(降低 vs. 正常) | 0.001 | 1.429(1.030~5.162) |

注:aSAH. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;sLOX-1. 可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1;netrin-1. 神经轴突导向因子-1;OR. 比值比

的危险因素($P<0.05$,表1)。多因素 logistic 回归分析显示,术前 Hung-Hess 分级Ⅲ~Ⅳ级、术前改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级、术前 WFNS 分级Ⅳ~Ⅴ级、血清 sLOX-1 增高和血清 netrin-1 降低是 aSAH 病人预后不良的独立危险因素($P<0.05$,表2)。

2.4 血清 sLOX-1、netrin-1 水平对 aSAH 不良预后的预测价值 ROC 曲线分析显示,血清 sLOX-1、netrin-1 联合检测预测 aSAH 预后不良的曲线下面积为 0.923(95%置信区间为 0.778~0.923; $P<0.001$),敏感度和特异度分别为 0.842 和 0.814,见图 1。

3 讨论

10%~12%的 aSAH 病人在就诊前已死亡,45%~50%的病人发病 30 d 内死于并发症,而生存者大多遗留不同程度的神经功能缺损和认知功能障碍^[12],严重影响病人的生活质量。氧化低密度脂蛋白受体-1 属于 E 类清道夫受体,可在氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein,oxLDL)诱导下活化内皮细胞,引起内皮细胞及血管平滑肌细胞损伤、凋亡,介导巨噬细胞活化和活性氧簇生成,进而促进细胞泡沫化,引发血管功能障碍。sLOX-1 可通过特异性结合、摄取 ox-LDL 参与动脉粥样硬化的形成过程。动脉粥样硬化是影响颅内动脉瘤形成和破裂的重要危险因素。aSAH 病人血清 sLOX-1 明显升高,对病人预后具有预测价值^[13]。Netrin-1 有调节引导轴突生长、细胞迁移和血管生成的作用。Netrin-1 还具有抗炎特性,可抑制内皮细胞和神经元细胞的凋亡。此外,netrin-1 过表达可抑制 Notch1 信号通路改善缺血性脑损伤患者预后^[14]。研究表明,血清 netrin-1 升高与缺血性脑卒中病人预后改善有关^[15]。

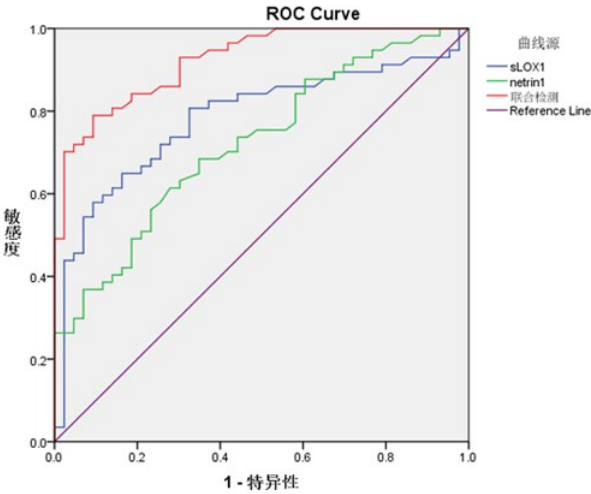


图1 血清 sLOX-1、netrin-1 预测 aSAH 预后 ROC 曲线
aSAH. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;sLOX-1. 可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1;netrin-1. 神经轴突导向因子-1

LOX-1 主要存在于血管内皮细胞和平滑肌细胞,可通过介导 ox-LDL 促进平滑肌细胞增殖和迁移,诱导细胞凋亡,加速动脉粥样硬化的进程;还可诱导内皮细胞产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),引起 sLOX-1 表达增加,促进动脉粥样硬化发展。MMP 分泌增多对颅内血管内皮细胞也有损害作用,可通过促进血管重塑,导致颅内动脉瘤的发生、发展。netrin-1 可刺激脑血管内皮细胞的增殖和迁移,引起局灶性血管生成;还可通过激活其受体 neogenin-1 增强 MMP 催化活性,促进细胞外基质的局部降解,导致动脉瘤的形成。本文结果发现,aSAH 病人血清 sLOX-1 水平明显高于对照组,而血清 netrin-1 水平明显低于对照组。这提

示血清 sLOX-1、netrin-1 与 aSAH 发生、发展的病理过程有关。

本文结果还发现,预后良好的 aSAH 病人血清 sLOX-1 水平明显低于预后不良的病人,而血清 netrin-1 水平明显高于预后不良的病人。这提示血清 sLOX-1、netrin-1 水平可反映 aSAH 病人的病情变化,可作为判断 aSAH 病人预后的标志物。发病时, aSAH 病人脑血管组织氧化应激水平和活性氧的产生增加, LOX-1 与 oxLDL 等配体相结合, 增强血管局部氧化应激反应, 从而加剧病情进展。血清 netrin-1 水平是反映 aSAH 病情严重程度、炎症和预后的潜在生物标志物^[16]。血清 sLOX-1 和 netrin-1 是影响 aSAH 病人预后的独立危险因素, 表明血清 sLOX-1、netrin-1 变化与 aSAH 临床预后结局有相关性。sLOX-1、netrin-1 联合检测的 AUC 高于其单独检测, 说明两者联合检测能明显提高 aSAH 病人预后判断的准确性。

总之, 血清 sLOX-1 升高、netrin-1 降低是 aSAH 预后不良的重要危险因素, 两者联合检测对 aSAH 预后具有较高预测价值。

【参考文献】

[1] 廖旭兴,钟伟健,董安石,等. 替罗非班在颅内破裂动脉瘤急性期支架辅助弹簧圈栓塞中的应用[J]. 中国临床神经外科杂志,2019,24(11):672-674.

[2] 蔡俊杰,孔 滨,苑玉清. 颅内动脉瘤夹闭术中动脉瘤破裂的危险因素分析[J]. 中国临床神经外科杂志,2020,25(3):149-151.

[3] 李治国,水少锋,韩新巍,等. 颈内动脉多发宽颈动脉瘤的介入治疗分析[J]. 中国临床神经外科杂志,2019,24(8):453-456.

[4] 幸 标,彭占威,李 俊. 前交通动脉动脉瘤夹闭术后并发中枢性尿崩症的危险因素[J]. 中国临床神经外科杂志,2019,24(10):586-588.

[5] 汪 峰,姚声涛,王小强,等. 颅内破裂动脉瘤开颅夹闭术后并发肺炎的危险因素[J]. 中国临床神经外科杂志,2019,24(10):589-591.

[6] 黄永旺,朱 雷,莫万彬,等. 大脑中动脉动脉瘤破裂伴颅内血肿致脑疝的急诊手术治疗[J]. 中国临床神经外科杂志,2020,25(1):45-46.

[7] 闫 杰,刘艳军,赵 红,等. 冠状动脉慢血流与血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 及瘦素的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(5):575-577.

[8] 刘淑珍,万大国,马 军,等. Netrin-1 对心肌细胞 H9c2 缺氧复氧损伤中的保护作用研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2019,11(8):945-949.

[9] Bruikman CS, Vreeken D, Hoogeveen RM, *et al.* Netrin-1 and the grade of atherosclerosis are inversely correlated in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(2):462-472.

[10] 国家卫生计生委脑卒中防治工程编写委员. 中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指导规范[J]. 中国脑血管病杂志,2016,13(7):384-392.

[11] 董晓峰,朱 迪,梁旭光,等. 尼莫地平治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血的效果及对血管内皮因子、炎症因子和 HMGB1 表达的影响[J]. 临床神经外科杂志,2019,16(3):262-266.

[12] 田风选. 女性颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血与雌激素缺乏关系研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志,2019,19(9):634-638.

[13] Lin Q, Ba HJ, Dai JX, *et al.* Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 concentrations and prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 500: 54-58.

[14] Yang X, Li S, Li B, *et al.* Netrin-1 overexpression improves neurobehavioral outcomes and reduces infarct size via inhibition of the notch1 pathway following experimental stroke [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95: 1850-1857.

[15] Guo D, Zhu Z, Zhong C, *et al.* Increased serum netrin-1 is associated with improved prognosis of ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2019, 50(4): 845-852.

[16] Chen JL, Yuan DH, Yang SJ, *et al.* Serum netrin-1 serves as a prognostic biomarker of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 294-300.

(2020-03-08 收稿, 2020-05-13 修回)