

· 论 著 ·

血清 ET-1 水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的关系

李荔荣 王景春 张福龙 郝旭东 任少华

【摘要】目的 探讨血清内皮素-1(ET-1)水平对动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)后迟发性脑缺血(DCI)的预测效能。**方法** 回顾性分析 2019 年 9 月至 2023 年 1 月收治的 104 例 aSAH 的临床资料。DCI 定义为在排除手术相关脑缺血后,第 3~14 天出现 CT 低密度或相应的 MRI 表现。采用 ELISA 法检测入院时血清 ET-1 水平。**结果** 104 例中,39 例(37.50%)发生 DCI。多因素 logistics 回归分析显示血清 ET-1 水平增高为 DCI 的独立危险因素($OR=9.784; 95\% CI 3.458\sim27.688; P<0.001$)。ROC 曲线分析显示,血清 ET-1 水平预测 DCI 的曲线下面积为 0.840($95\% CI 0.764\sim0.917$),最佳截断值为 33.25 pg/ml,灵敏度及特异度分别为 79.5%、76.9%。**结论** aSAH 后血清 ET-1 水平升高,监测血清 ET-1 水平变化,可预测 DCI 的发生风险。

【关键词】 蛛网膜下腔出血;迟发性脑缺血;血清;内皮素-1;危险因素

【文章编号】 1009-153X(2023)10-0643-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.9

Relationship between serum ET-1 level and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Li Li-rong, WANG Jing-chun, ZHANG Fu-long, HAO Xu-dong, REN Shao-hua. Department of Neurosurgery, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of serum endothelin-1 (ET-1) level in delayed cerebral ischemia (DCI) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods** The clinical data of 104 patients with aSAH who were admitted to our hospital from September 2019 to January 2023 were retrospectively analyzed. DCI was defined as the presence of low CT density or corresponding MRI findings on days 3 to 14 after the exclusion of surgery-related cerebral ischemia. The serum ET-1 level was detected by ELISA. **Results** Of 104 patients, 39 patient (37.50%) had DCI. Multivariate logistic regression analysis showed that increased serum ET-1 level was an independent risk factor for DCI ($OR=9.784; 95\% CI 3.458\sim27.688; P<0.001$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum ET-1 level to predict DCI was 0.840 ($95\% CI 0.764\sim0.917$), the cutoff value was 33.25 pg/ml, and the sensitivity and specificity were 79.5% and 76.9%, respectively. **Conclusions** Serum ET-1 level increases after aSAH, monitoring the change of serum ET-1 level can predict the risk of DCI.

【Key words】 Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Serum; Endothelin-1; Delayed cerebral ischemia; Risk factors

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)是一种致死性的出血性脑卒中^[1]。早期脑损伤(early brain injury, EBI)和迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI)是导致 aSAH 病人死亡或严重残疾的主要原因。EBI 是指出血后 72h 内发生的病理级联反应,包括血脑屏障破坏、缺氧、水肿、兴奋性毒性、微血栓等。SAH 后,血液进入蛛网膜下腔,颅内压升高,脑灌注压降低,脑组织缺血缺氧间接损伤血管壁,从而形成微血

栓,导致神经元损伤^[1-3]。除了血液对脑组织的损伤外,一些细胞因子也可影响血管壁和血脑屏障,从影响脑微循环。内皮素-1(endothelin-1, ET-1)是一种 21 个氨基酸构成的内皮细胞中表达水平最高的多肽,也是人体血管的有效血管收缩剂,可以维持心血管系统稳态以及基础血管张力^[4,5]。据报道,SAH 后脑脊液 ET-1 水平升高,并在发病 5 d 内达到峰值,而且,ET-1 及其受体参与 SAH 后脑血管痉挛^[6,7]。本文探讨血清 ET-1 水平与 SAH 后 DCI 的相关性。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②CT 发现 SAH,DSA 或 CTA 证实颅内动脉瘤;③首次 DSA 阴性病人,7~10 d 复查 DSA,以排除非动脉瘤性 SAH。排除标准:①不明病因或其他原因的 SAH,如

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.10.010

基金项目:山西省重点研发计划(社会发展领域)(项目编号:201803D31164)

作者单位:030012 太原,山西省人民医院神经外科(李荔荣、王景春、张福龙、郝旭东、任少华)

创伤性、感染性和动静脉畸形相关动脉瘤;②合并严重的心、肺、肾功能障碍。

1.2 研究对象 2019年9月至2022年1月收治符合标准的SAH共104例,其中男74例,女30例。

1.3 治疗方法 按照指南进行标准治疗,包括血管内介入术或开颅夹闭术治疗动脉瘤、脑室外引流术(external ventricular drainage, EVD)治疗脑积水,口服尼莫地平预防脑血管痉挛。床边经颅多普勒超声(TCD)检查评估脑血管痉挛:前循环平均血流流速超过140 cm/s,基底动脉平均血流流速超过90 cm/s,或24 h内流速增加超过30 cm/s。

1.4 DCI的诊断 术后常规CT扫描。DCI定义^[8]为在排除手术相关梗死后,在第3~14天出现CT低密度或相应的MRI表现。

1.5 血清ET-1水平的检测 入院时采集肘前静脉血2 ml,室温下凝血30 min,然后以1 000转/min离心15 min。分离血清,保存于≤-70℃。采用ELISA法检测血清ET-1。

1.6 统计学方法 采用SPSS 19.0软件处理;正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,采用 t 检验;偏态分布计量资料以中位数描述,进行Mann-Whitney U检验;计数资料进行 χ^2 检验;多因素logistics回归模型分析DCI的危险因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清ET-1预测DCI的效能;以 $P<0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DCI的发生率 104例中,39例(37.50%)发生DCI。

2.2 DCI的危险因素 单因素分析显示,入院GCS评分、入院Hunt-Hess分级、治疗方法、脑血管痉挛、使用去甲肾上腺素、血清ET-1水平与DCI有关($P<0.05$,表1)。多因素logistics回归分析显示血清ET-1水平增高为DCI的独立危险因素($P<0.001$,表2)。

2.3 ROC曲线分析结果 血清ET-1水平预测DCI的曲线下面积为0.840(95%CI 0.764~0.917),最佳截断值为33.25 pg/ml,灵敏度及特异度分别为79.5%、76.9%,见图1。

3 讨论

DCI为aSAH常见的并发症,同时也是导致病人死亡的重要原因。动脉瘤破裂的出血量是DCI的重要危险因素。此外,入院时临床条件差、年龄、吸烟、高血压等多种因素可能与DCI的有关。目前,临床

预测DCI的发生仍然较为困难,可用的DCI预测模型通常依赖于住院时可用的参数,预测准确性不高^[9]。我们发现ET-1与aSAH进展相关,可作为预测aSAH后DCI的生物学标志物。

DCI是初次SAH后最初2周内最常见的并发症。既往研究将DCI归因于脑血管痉挛^[10]。本文

表1 aSAH后并发DCI危险因素的单因素分析

危险因素	无DCI组	DCI组
年龄(岁)	59.3±11.2	59.64±11.2
男性(例)	42(64.6%)	32(82.1%)
心率(次/min)	71.8±11.5	74.6±9.3
入院MAP(mmHg)	95.2±7.0	91.8±6.0*
入院收缩压(mmHg)	141.1±26.6	140.4±28.6
入院舒张压(mmHg)	79.6±12.2	81.6±14.6
吸烟史(例)	18(27.7%)	6(15.4%)
饮酒史(例)	33(50.8%)	14(35.9%)
糖尿病(例)	4(6.2%)	1(2.6%)
高血压病(例)	39(60.0%)	20(51.3%)
入院GCS评分(分)	14(8~15)	10(6~14)*
入院Hunt-Hess评分(分)	3.0(1.0~3.5)	3.0(3.0~4.0)*
治疗方法(例)		
血管内治疗	12(18.5%)	17(43.6%)*
开颅手术	53(81.5%)	22(56.4%)
EVD(例)	47(72.3%)	33(84.6%)
脑血管痉挛(例)	36(55.4%)	30(76.9%)*
早期脑积水(例)	45(69.2%)	23(59.0%)
使用去甲肾上腺素(例)	34(52.3%)	29(74.4%)*
改良Fisher评分(分)	3.00(3.0~5.0)	3.00(3.0~4.0)
血清ET-1(pg/ml)	23.2(20.8~30.2)	40.8(34.0~50.6)*

注:与无DCI组相应值比,* $P<0.05$;aSAH. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;DCI. 迟发性脑梗死;MAP. 平均动脉压;EDV. 脑室外引流术;ET-1. 内皮素-1

表2 aSAH后并发DCI危险因素的多因素logisti回归分析

危险因素	比值比(95%置信区间)	P值
入院GCS评分≤12分	1.013(0.891~1.152)	0.842
入院Hunt-Hess分级≤3级	1.095(0.735~1.633)	0.655
开颅手术	2.720(0.848~8.724)	0.092
脑血管痉挛	2.115(0.693~6.459)	0.188
未使用去甲肾上腺素	0.650(0.194~2.174)	0.484
血清ET-1水平≥33.25 pg/ml	9.784(3.458~27.688)	<0.001

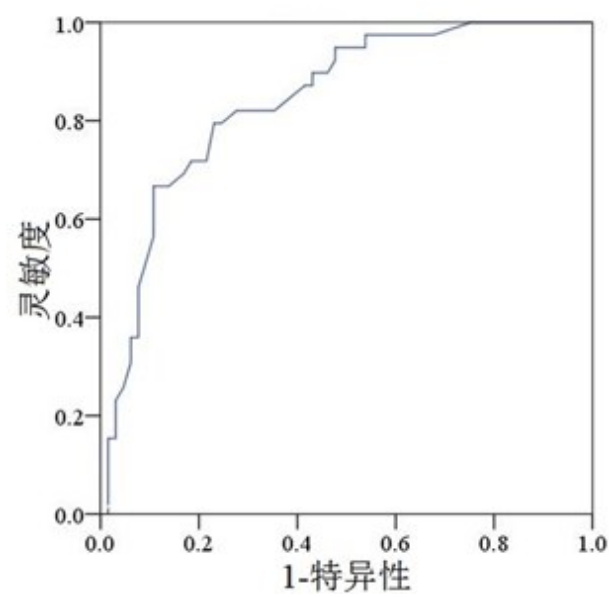


图1 血清ET-1水平预测动脉瘤性蛛网膜下腔出血发生迟发性脑梗死的ROC曲线

DCI本人中,有76.92%的病人并发脑血管痉挛。但DCI也可能独立于脑血管痉挛,目前认为其发病机制复杂。aSAH急性期的特征是颅内压升高,脑血流量减少,导致脑灌注减少、脑缺血,会发生大面积梗塞,导致致命的脑疝。如果出血停止且颅内压下降,脑灌注压可能恢复正常。然而,有证据表明,由于脑实质的微循环功能障碍,脑灌注仍然受到严重影响。脑组织灌注紊乱由多种机制引起,例如炎症改变、扩散去极化、细胞凋亡、血脑屏障破坏、微血栓形成或微血管痉挛形成,从而导致组织缺血、脑水肿形成,最终导致脑梗死^[11-14]。

ET-1是一种内皮肤,对血管舒缩张力的生理调节至关重要。在稳定状态下,通过刺激血管扩张剂一氧化氮的释放来维持血管张力的平衡;在血管功能障碍中,ET-1与一氧化氮之间的平衡被破坏,导致ET-1显著升高,血管舒张功能异常,收缩张力升高^[15-17]。研究表明其与各种冠状动脉疾病的有关。Kostov等^[18]研究表明,ET-1生成增加可导致动脉老化和动脉粥样硬化改变,这与动脉硬度增加和孤立收缩期高血压的表现有关。动物实验结果显示,缺血再灌注损伤大鼠的梗死侧大脑皮层、尾壳核和海马ET-1表达明显升高,脑室脉络丛、软脑膜血管、大脑中动脉血管ET-1受体也明显升高^[19]。本研究多因素logistic回归分析显示血清ET-1水平 ≥ 33.25 pg/ml为aSAH发生DCI的独立危险因素。这提示ET-1体可能参与aSAH后DCI的发病机制^[20]。

总之,aSAH后血清ET-1升高。监测血清ET-1

变化,可预测DCI的发生风险。但影响aSAH后DCI的因素较多,可能会影响本结果的准确性;且本研究样本量较少,未阐明ET-1在aSAH后DCI的作用机制,未来尚需扩大研究范围进一步深入研究。

【参考文献】

[1] 王 勇,陶冶鹤,田少斌. 颅内大动脉及小动脉痉挛与蛛网膜下腔出血迟发性脑梗死的相关性分析[J]. 临床外科杂志,2021,29(4):355-359.

[2] TJERKSTRA MA, VERBAAN D, COERT BA, *et al.* Large practice variations in diagnosis and treatment of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage [J]. World Neurosurg, 2022, 160: e412-e420.

[3] VELDEMAN M, WEISS M, SIMON TP, *et al.* Body mass index and leptin levels in serum and cerebrospinal fluid in relation to delayed cerebral ischemia and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neurosurg Rev, 2021, 44(6): 3547-3556.

[4] ABRAHAM GR, KUC RE, ALTHAGE M, *et al.* Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19 [J]. J Mol Cell Cardiol, 2022, 167: 92-96.

[5] 林先萍,林丽霞,陈耿仟,等. 血浆内皮素-1、D-二聚体水平与老年急性脑梗死患者rt-PA静脉溶栓预后的关系[J]. 中国老年学杂志,2022,42(5):1050-1053.

[6] CHENG YW, LI WJ, DOU XJ, *et al.* Role of endothelin-1 and its receptors in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 5229-5236.

[7] THAMPATTY BP, SHERWOOD PR, GALLEK MJ, *et al.* Role of endothelin-1 in human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: associations with vasospasm and delayed cerebral ischemia [J]. Neurocrit Care, 2011, 15(1): 19-27.

[8] CATTANEO A, WIPPLINGER C, GESKE C, *et al.* Investigating the relationship between high-dose norepinephrine administration and the incidence of delayed cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-center retrospective evaluation [J]. PLoS One, 2023, 18(3): e0283180.

[9] CSÓK I, GRAUVOGEL J, SCHEIWE C, *et al.* Basic surveillance parameters improve the prediction of delayed cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Front Neurol, 2022, 13: 774720.

睡、GCS 评分 8~14 分、非脑疝患儿,对伴硬膜外血肿、脑挫裂伤并血肿(单部位、多部位)及基底节区出血,在家属同意情况下进行微创手术,操作简单,住院时间短、费用低且治疗效果好,术后癫痫、颅内感染等并发症少。

【参考文献】

[1] KOCHAR A, BORLAND ML, PHILLIPS N, *et al.* Association of clinically important traumatic brain injury and Glasgow Coma Scale scores in children with head injury [J]. *Emerg Med J*, 2020, 37(3): 127-134.

[2] 李政委,王杭州,朱炳鑫,等. 学龄前儿童中重型颅脑损伤预后不良相关因素分析[J]. *临床外科杂志*, 2020, 28(6): 545-547.

[3] 章 成,曹灵红. 儿童颅脑继发性损伤预后的影响因素分析[J]. *西部医学*, 2015, 27(12): 1816-1818.

[4] 陈 静,石 磊,刘 宇,等. 儿童颅脑损伤的临床特点及手术策略(附 257 例分析)[J]. *中国现代手术学杂志*, 2013, 17(1): 47-50.

[5] UMERANI MS, ABBAS A, AZIZ F, *et al.* Pediatric extradural hematoma: clinical assessment using king's outcome scale for childhood head injury [J]. *Asian J Neurosurg*, 2018, 13(3): 681-684.

[6] 方江顺,王贤书,杨志国,等. 颅骨钻孔引流联合尿激酶溶栓治疗小儿创伤性硬膜外血肿的效果观察[J]. *实用心肺血管病杂志*, 2018, 26(12): 87-90.

[7] 谭 翔,唐松林,吕克刚,等. 儿童颅脑损伤及手术治疗的特点[J]. *医学临床研究*, 2009, 26(3): 544-545.

[8] JACKSON TL, BRAUN JM, MELLO M, *et al.* The relationship between early childhood head injury and later life criminal behaviour: a longitudinal cohort study [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2017, 71(8): 800-805.

[9] 刘 娜,姜 辉. 儿童颅脑损伤影像学检查的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(21): 4324-4327, 4332.

[10] 蒋宇钢,谭志刚. 儿童颅脑损伤诊治应注意的几个问题[J]. *创伤外科杂志*, 2017, 19(6): 401-404.

(2023-08-21 收稿, 2023-09-28 修回)

~~~~~

(上接第 645 页)

[10] NARAOKA M, MATSUDA N, SHIMAMURA N, *et al.* Role of microcirculatory impairment in delayed cerebral ischemia and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(1): 186-196.

[11] SUZUKI H, KAWAKITA F, ASADA R. Neuroelectric mechanisms of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3102.

[12] OSGOOD ML. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the pathophysiology and management strategies [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21(9): 50.

[13] MOHME M, SAUVIGNY T, MADER MM, *et al.* Immune characterization in aneurysmal subarachnoid hemorrhage reveals distinct monocytic activation and chemokine patterns [J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(6): 1348-1361.

[14] BALBI M, VEGA MJ, LOURBOPOULOS A, *et al.* Long-term impairment of neurovascular coupling following experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(6): 1193-1202.

[15] 高 琦,耿嘉逸,丁洋洋,等. 内皮素-1 和结缔组织生长因子在心房颤动患者中高表达并与射频消融术后的复

发相关[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(11): 1689-1696.

[16] ABRAHAM GR, NYIMANU D, KUC RE, *et al.* Trans-myocardial extraction of endothelin-1 correlates with increased microcirculatory resistance following percutaneous coronary intervention [J]. *J Interv Cardiol*, 2022, 2022: 9154048.

[17] HARTOPO AB, FACHIROH J, PUSPITAWATI I, *et al.* Serum endothelin-1 level positively correlates with waist and hip circumferences in stable coronary artery disease patients [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2021, 22(3): 919-924.

[18] KOSTOV K. The causal relationship between endothelin-1 and hypertension: focusing on endothelial dysfunction, arterial stiffness, vascular remodeling, and blood pressure regulation [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(9): 986-1001.

[19] 史 颖,张健煜,唐 逸,等. 内皮素-1 及其受体在缺血再灌注大鼠脑内的分布特征[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(7): 700-704.

[20] GRIESSENAUER CJ, STARKE RM, FOREMAN PM, *et al.* Associations between endothelin polymorphisms and aneurysmal subarachnoid hemorrhage, clinical vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome [J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(5): 1311-1317.

(2023-04-26 收稿, 2023-08-24 修回)