

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.030

脑脊液 TREM-1、MCP-1 与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者手术治疗转归的关系*

刘雪龙 刘展[△] 王良卫 陶胜忠 尹梦磊
(郑州大学第二附属医院神经外科 河南 郑州 450000)

摘要 目的:探讨脑脊液髓样细胞触发受体-1(TREM-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)与动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者手术治疗转归的关系。**方法:**选择294例aSAH患者,术前检测脑脊液TREM-1、MCP-1水平。出院后随访3个月,采用改良Rankin量表(mRS)评估患者预后,并据此将患者分为转归不良组(103例)和转归良好组(191例)。多因素Logistic回归分析影响aSAH术后转归不良的因素。**结果:**转归不良组脑脊液TREM-1、MCP-1水平均高于转归良好组($P<0.05$)。Hunt-Hess分级III~IV级、并发迟发性脑缺血、TREM-1升高、MCP-1升高是aSAH术后转归不良的危险因素($P<0.05$)。**结论:**aSAH术后转归不良患者血清TREM-1、MCP-1水平升高,是aSAH术后转归不良的危险因素。

关键词:动脉瘤性蛛网膜下腔出血;髓样细胞触发受体-1;单核细胞趋化蛋白-1;术后转归

中图分类号:R743.35 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4305-03

Relationship between TREM-1 and MCP-1 in Cerebrospinal Fluid and the Outcome of Surgical Treatment in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*

LIU Xue-long, LIU Zhan[△], WANG Gen-wei, TAO Sheng-zhong, YIN Meng-lei

(Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in cerebrospinal fluid and the outcome of surgical treatment in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods:** 294 patients with aSAH were selected, the levels of TREM-1 and MCP-1 in cerebrospinal fluid were detected before operation. 3 months after discharge, patient outcomes were assessed using the modified Rankin scale (mRS), and patients were divided into poor outcome group (103 cases) and good outcome group (191 cases) according to this. The factors affecting the poor outcome after aSAH were analyzed by multivariate logistic regression analysis. **Results:** The levels of TREM-1 and MCP-1 in cerebrospinal fluid in poor outcome group were higher than those in good outcome group ($P<0.05$). Hunt-Hess grade III-IV, delayed cerebral ischemia, increased TREM-1 and MCP-1 were risk factors for poor outcome after aSAH ($P<0.05$). **Conclusion:** The increase of serum TREM-1 and MCP-1 levels in patients with poor outcome after aSAH are risk factor for poor outcome after aSAH.

Key words: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Monocyte chemotactic protein-1; Postoperative outcome

Chinese Library Classification(CLC): R743.35 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4305-03

前言

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)是一类恶性疾病,大多数患者的长期神经预后往往较差,严重影响其生活质量^[1]。因此早期预测aSAH神经功能状况对患者的临床治疗意义重大^[2]。髓样细胞触发受体-1(TREM-1)可促进缺氧诱导因子-1 α 积累和易位到细胞核,引发和加剧炎症反应,继而加剧神经损伤^[3]。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)属于趋化因子CC家族,可刺激

单核细胞向炎症组织迁移,并通过趋化中性粒细胞迁移和聚集,诱导脑神经炎症,损伤正常脑组织^[4]。本研究拟探讨脑脊液TREM-1、MCP-1与aSAH患者手术治疗转归的关系,旨在为临床预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 基线资料

选择2021年2月至2023年11月我院收治的294例

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(RKX202202032)

作者简介:刘雪龙(1996-),男,本科,住院医师,研究方向:脑出血,E-mail:15617376580@163.com

[△] 通讯作者:刘展(1976-),男,博士,副主任医师,硕士生导师,研究方向:垂体瘤、三叉神经和面神经微血管减压、颅脑损伤、脑出血等,E-mail:tomliuz@163.com

(收稿日期:2024-06-05 接受日期:2024-07-07)

aSAH 患者,男 162 例,女 132 例,年龄 51-79 岁,平均(63.39±8.09)岁;吸烟史 195 例,饮酒史 175 例。纳入标准:(1)颅脑 CT 和核磁共振成像(MRI)提示出血灶,数字减影血管造影(DSA)检查证实存在动脉瘤,符合 aSAH 相关诊断标准^[9];(2)接受动脉瘤栓塞术或手术夹闭治疗;(3)临床资料完整并签署同意书。排除标准:(1)脑出血后 24 h 后入院;(2)合并心、肺、肝、肾等重要脏器功能不全者;(3)既往有神经系统疾病,如出血性脑卒中、严重颅脑外伤等。本研究已经获得我院伦理委员会批准。

1.2 脑脊液 TREM-1、MCP-1 检测

所有患者术前使用腰椎穿刺术采集脑脊液,患者取左侧卧位,以腰 3、腰 4 为穿刺点,局部浸润麻醉后插入腰穿针,抽出针芯流出脑脊液 5 mL。脑脊液注入离心管离心后取上清液。酶联免疫吸附试验检测脑脊液中 TREM-1、MCP-1 水平。

1.3 手术治疗转归及分组

所有 aSAH 患者出院后随访 3 个月,末次随访时采用改良 Rankin 量表(mRS)^[6]评估患者神经预后,0~3 分为转归良好,4~6 分为转归不良。根据 mRS 评分分为转归不良组和转归良好组,分别为 103 例和 191 例。

1.4 临床资料收集

收集 aSAH 患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、基础疾病(高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病)、发病至入院时间、入院收缩压和舒张压、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、动脉瘤位置(颈内动脉、前交通动脉、大脑中动脉)、入院 Hunt-Hess 分级、入院至手术时间、术后并发症(迟发性脑缺血、脑出血)。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 29.0 版软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。计数资料以 n(%)表示,行 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析影响 aSAH 术后转归的因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 单因素分析 aSAH 术后转归不良的影响因素

转归不良组年龄大于转归良好组,入院收缩压、入院舒张压、GCS 评分、Hunt-Hess 分级 III~IV 级比例、并发迟发性脑缺血、入院至手术时间 ≥ 72 h 比例、脑脊液 TREM-1、MCP-1 水平均高于转归良好组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 单因素分析 aSAH 术后转归不良的影响因素 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Table 1 Univariate analysis of the influencing factors of poor postoperative outcomes of aSAH [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Item	Poor outcome group (n=103)	Good outcome group (n=191)	t/ χ^2	P
Age (years)	65.32± 7.29	62.35± 4.74	4.218	<0.001
Gender				
Male	59(57.28)	103(53.93)	0.304	0.581
Female	44(42.72)	88(46.07)		
Smoking history	70(67.96)	125(65.45)	0.190	0.663
Drinking history	62(60.19)	113(59.16)	0.098	0.755
Time from onset to admission(h)	3.06± 0.42	3.01± 0.38	1.037	0.301
Underlying disease				
Hypertension	66(64.08)	121(63.35)	0.015	0.902
Diabetes	61(59.22)	105(54.97)	0.492	0.483
Hyperlipidemia	58(56.31)	98(51.31)	0.672	0.412
Coronary heart disease	26(25.24)	51(26.70)	0.074	0.786
Aneurysm location				
Internal carotid	41(39.81)	78(40.84)	0.039	0.981
Anterior communicating artery	33(32.04)	61(31.94)		
Middle cerebral artery	29(28.16)	52(27.23)		
Admission systolic pressure(mmHg)	153.26± 12.09	143.46± 10.57	7.206	<0.001
Admission diastolic pressure(mmHg)	86.35± 10.57	77.95± 8.43	7.441	<0.001
GCS score(score)	9.50± 2.06	11.35± 2.13	-7.186	<0.001
Hunt-Hess classification				
I ~ II	40(38.83)	114(59.69)	11.663	<0.001
III ~ V	63(61.17)	77(40.31)		
Admitted until surgery				

<72 h	60(58.25)	141(73.82)	7.501	<0.006
≥72 h	43(41.75)	50(26.18)		
Postoperative complication				
Delayed cerebral ischemia	22(21.36)	15(7.85)	11.095	<0.001
Cerebral hemorrhage	15(14.56)	16(8.38)	2.742	0.099
TREM-1(pg/mL)	346.26± 82.65	291.42± 43.79	7.442	<0.001
MCP-1(pg/mL)	623.58± 73.19	435.16± 55.47	24.766	<0.001

2.2 多因素 Logistic 回归分析 aSAH 术后转归不良的影响因素

以年龄、入院收缩压、入院舒张压、GCS 评分、Hunt-Hess 分级 (赋值: 0/1= I ~ II 级 / III ~ IV 级)、并发迟发性脑缺血 (0/1= 否 / 是)、入院至手术时间 (0/1= <72 h / ≥72 h)、TREM-1、MCP-1 (连续型变量, 原值录入) 为自变量, 以 aSAH 术后转归为因变量 (0/1= 转归良好 / 不良) 进行 Logistic 回归分析。结果显示, Hunt-Hess 分级 III ~ IV 级 (OR=3.765, 95%CI=1.624 ~ 8.731)、并发迟发性脑缺血 (OR=2.866, 95%CI=1.342 ~ 6.119)、TREM-1 升高 (OR=1.702, 95%CI=1.051 ~ 2.757)、MCP-1 升高 (OR=1.509, 95%CI=1.006 ~ 2.265) 是 aSAH 术后转归不良的危险因素 ($P < 0.05$)。

3 讨论

目前研究认为初始炎症反应是 aSAH 患者临床预后不良的独立因素, 入院时白细胞计数可预测 aSAH 患者术后迟发性脑缺血, 但是白细胞受感染、药物、其他疾病的影响较大, 预测 aSAH 患者预后的特异度和敏感度偏低, 仍需探讨更为敏感的标志物^[7]。

TREM-1 作为免疫反应的放大器, 在炎症性疾病中表达上调, 强烈激活宿主免疫应答, 诱导促炎细胞因子和趋化因子的产生和释放, 扩大炎症反应^[8]。原发性脑出血患者血清 TREM-1 水平显著升高, 提示 TREM-1 可能参与脑出血后神经炎症过程^[9]。本研究发现 TREM-1 与 aSAH 术后转归有关, TREM-1 升高是 aSAH 患者术后不良转归的危险因素, 表明 TREM-1 可能作为 aSAH 术后转归的检测指标。分析可能的原因为: 早期神经损伤是影响 aSAH 预后的重要原因, 血 - 脑屏障破坏、神经炎症等参与早期神经损伤过程, TREM-1 在神经血管的内皮细胞上表达, 通过下调脑出血后内皮间连接分子 β - 连环蛋白、claudin-5 和闭合小带蛋白 -1 的表达, 来增加血脑屏障的通透性, 加重神经损伤, 导致不良转归^[10]。

MCP-1 通过与其受体结合诱导趋化活性和增加钙内流, 驱使巨噬细胞、记忆 T 细胞和树突状细胞在炎症部位迁移和浸润, 加剧炎症反应, 已经被证实参与神经炎症和神经疾病过程, 在缺血性脑卒中患者中 MCP-1 水平与 NIHSS 评分呈正相关, MCP-1 水平越高, 患者神经功能损伤越严重^[11]。本研究结果显示 MCP-1 升高是 aSAH 术后转归不良的危险因素。分析可能的原因为: MCP-1 可促使小胶质细胞极化为促炎亚型, 导致血脑屏障损伤和急性脑水肿, 加剧神经功能障碍^[12]。本研究结果还显示 Hunt-Hess 分级 III ~ IV 级、迟发性脑缺血与 aSAH 术后转归不良也有关, 分析原因为 Hunt-Hess 分级 III ~ IV 级提示 aSAH 神经损伤较重, 病情较重, 治疗难度大, 进而导致神经预

后较差^[13]。迟发性脑缺血可能导致神经系统恶化, 增加 aSAH 后神经系统结局不良风险^[14]。

综上所述, aSAH 术后转归不良患者血清脑脊液 TREM-1 升高、MCP-1 升高, 是 aSAH 术后转归不良的危险因素。联合 TREM-1、MCP-1 可有效预测 aSAH 术后转归不良的风险。

参考文献 (References)

- [1] Cavalli I, Stella C, Stoll T, et al. Serum LDH levels may predict poor neurological outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. BMC Neurol, 2023, 23(1): 228.
- [2] 姚寅生, 叶士露, 雷钟奇, 等. 血清 ANXA1、dickkopf-1 与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者脑损伤程度和预后的关系 [J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(1): 111-116.
- [3] Zhong WJ, Liu T, Yang H H, et al. TREM-1 governs NLRP3 inflammasome activation of macrophages by firing up glycolysis in acute lung injury [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(1): 242-257.
- [4] Zhang K, Wang H, Xu M, et al. Role of MCP-1 and CCR2 in ethanol-induced neuroinflammation and neurodegeneration in the developing brain [J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 197.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 1006-1021.
- [6] Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis [J]. Stroke, 2007, 38(3): 1091-1096.
- [7] Al-Mufti F, Misiolek KA, Roh D, et al. White Blood Cell Count Improves Prediction of Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage [J]. Neurosurgery, 2019, 84(2): 397-403.
- [8] Matos AO, Dantas PHDS, Silva-Sales M, et al. TREM-1 isoforms in bacterial infections: to immune modulation and beyond [J]. Crit Rev Microbiol, 2021, 47(3): 290-306.
- [9] Gu Y, Deng X, Liang C, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a serum biomarker of early neurologic deterioration and prognosis in acute supratentorial intracerebral hemorrhage [J]. Clin Chim Acta, 2021, 66(12): 290-296.
- [10] Xie Y, He W, Ma L, et al. Endothelial TREM-1 receptor regulates the blood-brain barrier integrity after intracerebral hemorrhage in mice via SYK/ β -catenin signaling [J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(11): 3228-3238.
- [11] 吴国访, 张丽, 张淑沛, 等. LPA、Hcy、MCP-1 与缺血性脑卒中患者神经损伤和侧支循环的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(2): 199-202.

况可直接影响 AD 患者生活质量和躯体状况,表明随着患者不良情绪加重,对于疾病疼痛感知更为敏感,可降低患者生活质量,即心理状况与 AD 疾病、生命体征之间有正向相关关系,这与本研究结果中艾森克人格类型同 AD 患者症状之间呈正向相关关系研究基本一致。

本研究结果中死亡组、存活组不同人格类型之间相比有差异,且精神质人格、神经质人格、掩饰性人格在死亡组数量居多,内外向人格在存活组数量居多,分析原因在于:高外向性评分个体可能更倾向于活跃、冲动,导致 AD 患者出现症状时更可能采取行动,快速就医,更愿意与他人交流,向医师陈述自己症状,寻求帮助,有助于及时识别和处理心脏事件^[4]。掩饰性人格在进行人格测试时不愿意表达自己真实想法,更善于伪装自己,使得临床医师不能够及时发现患者病情,无法采取更为有效措施对患者实施治疗,精神质、神经质人格自身焦虑、抑郁不良心理状况更为严重,更易对疾病进展造成不良影响,导致不良预后发生^[5]。

本研究创新之处在于,将心血管疾病领域 AD 与心理学领域艾森克人格类型结合研究,探讨两者之间相关性,是跨学科研究,研究通过探究心理特征与 AD 关联,有助于更全面地了解 AD 发病机制,此外,研究不仅关注艾森克人格类型与 AD 临床特征相关性,还进一步探讨了人格类型与患者预后关系,这有助于为临床医生提供更多信息,以便对 AD 患者进行更个性化评估和管理,另就研究设计而言,本研究采用前瞻性方法,严格依据纳入、排除标准筛选研究对象,研究采用的艾森克人格问卷成人版,是在心理学领域被广泛认可和使用的性格测评工具,有助于保证研究结果科学性、可靠性。

综上,AD 症状、生命体征与艾森克人格类型呈正相关关系,神经质人格占比最高,且精神质人格、神经质人格有较高死亡率,临床医师应重点对 AD 患者心理状况研究,为临床医生和患者提供更全面信息,以便更有效评估、预防和干预措施实施,有助于推动心血管疾病和心理学领域发展。

参考文献(References)

[1] Li N, Yi X, He Y, et al. Targeting Ferroptosis as a Novel Approach to Alleviate Aortic Dissection [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 (10): 4118-4134.

[2] Zhao W, Song L, Du J, et al. The Similarity Between Chinese Five-Pattern and Eysenck's Personality Traits: Evidence From Theory and Resting-State fMRI[J]. *Front Hum Neurosci*, 2020, 14: 38.

[3] Scheibe VM, Brenner AM, de Souza GR, et al. The Eysenck Personality Questionnaire Revised - Abbreviated (EPQR-A): psychometric properties of the Brazilian Portuguese version [J]. *Trends Psychiatry Psychother*, 2023, 45: e20210342.

[4] 寇小兵. 围绝经期糖尿病患者抑郁情绪与雌激素、血糖、人格特质及知觉压力的关系[J]. *国际精神病学杂志*, 2023, 50(1): 102-104.

[5] 中国医师协会心血管外科分会大血管外科专业委员会. 主动脉夹层诊断与治疗规范中国专家共识 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2017, 33(11): 641-654.

[6] 陈云鹏, 徐坚, 董志兵, 等. 主动脉夹层初步评估的评分标准及应用 [J]. *浙江医学*, 2012, 34(6): 454-455.

[7] 顾梅, 王雪梅, 曹茜, 等. 建立介入手术改良预警评分的可行性调查 [J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29(3): 319-322.

[8] 郭志冉, 黄素芳, 王荃, 等. 急性主动脉夹层患者首发症状与院前延迟的关系研究[J]. *护理学杂志*, 2022, 37(2): 5-8.

[9] 林小洁, 周以欣, 马化兵, 等. 口腔扁平苔藓患者焦虑抑郁状况与艾森克人格特质分析[J]. *广西医科大学学报*, 2023, 40(7): 1140-1145.

[10] 姜雅文, 牛俊红. 抑郁症患者疾病严重程度与心理社会因素的相关性[J]. *国际护理学杂志*, 2023, 42(12): 2139-2142.

[11] 洪妙璇, 张容, 朱瑾, 等. 自我效能在 Stanford A 型主动脉夹层术后患者社会支持和心理韧性的中介作用[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38 (16): 2056-2060.

[12] 向峦, 刘盈. 精细化护理对 Stanford B 型主动脉夹层患者腔内隔绝术围术期相关指标、心理状态及康复效果的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(12): 1718-1721, 1725.

[13] 张玉芬, 黄宛冰, 胡凯利, 等. 主动脉夹层术后患者心理状况及躯体症状对生活质量的影响[J]. *护理学杂志*, 2022, 37(18): 87-90.

[14] O'Riordan A, Young DA, Tyra AT, et al. Extraversion is associated with lower cardiovascular reactivity to acute psychological stress[J]. *Int J Psychophysiol*, 2023, 189: 20-29.

[15] Mahmood A, Simon J, Cooper J, et al. Neuroticism personality traits are linked to adverse cardiovascular phenotypes in the UK Biobank [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2023, 24(11): 1460-1467.

(上接第 4307 页)

[12] 许云鹤, 刘永刚, 赵小妹, 等. 血清 SAA、RBP4、MCP-1 与缺血性脑卒中脑损伤及梗死程度的关系研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(3): 255-258.

[13] Doherty RJ, Henry J, Brennan D, et al. Predictive factors for pre-intervention rebleeding in aneurysmal subarachnoid haemorrhage:

a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 46 (1): 24.

[14] Abdulazim A, Heilig M, Rinkel G, et al. Diagnosis of Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Triggers for Intervention [J]. *Neurocrit Care*, 2023, 39(2): 311-319.