

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.005

神经系统疾病专题

急性脑出血患者血清 Sestrin2、Omentin-1 水平变化及其与神经功能缺损程度和预后的相关性

周一凡, 闫一九, 王常州, 王临凤, 李中林



基金项目: 江苏省卫生健康委医学科科研项目 (S2020041)

作者单位: 221004 江苏徐州, 徐州医科大学附属医院神经外科

通信作者: 李中林, E-mail: lizhonglinxuzhou163@yeah.net

【摘要】目的 探讨急性脑出血 (ACH) 患者血清应激诱导蛋白 2 (Sestrin2)、网膜素-1 (Omentin-1) 水平变化及其与神经功能缺损程度和预后的相关性。**方法** 选取 2021 年 3 月—2023 年 10 月徐州医科大学附属医院神经外科收治的 ACH 患者 153 例为 ACH 组, 同期健康体检者 78 例为健康对照组。ACH 患者根据神经功能缺损程度分为轻度缺损亚组 52 例、中度缺损亚组 61 例、重度缺损亚组 40 例。随访 3 个月根据预后将 ACH 患者分为不良预后亚组 41 例和良好预后亚组 112 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 Sestrin2、Omentin-1 水平; Spearman 法分析 ACH 患者 NIHSS 评分与血清 Sestrin2、Omentin-1 水平的相关性; Logistic 回归模型分析 ACH 患者不良预后的影响因素; 并绘制 ROC 曲线评价血清 Sestrin2、Omentin-1 水平预测 ACH 患者不良预后的价值。**结果** 与健康对照组比较, ACH 组血清 Sestrin2 水平升高、Omentin-1 水平降低 ($t/P = 9.721 / < 0.001, 11.375 / < 0.001$)。血清 Sestrin2 水平在轻、中、重度缺损亚组中依次升高, Omentin-1 水平在其中依次降低 ($F/P = 136.537 / < 0.001, 297.024 / < 0.001$)。与不良预后亚组比较, 良好预后亚组患者血肿体积小、NIHSS 评分低、血清 Sestrin2 水平降低、Omentin-1 水平升高, 差异有统计学意义 ($t/P = 5.636 / < 0.001, 6.440 / < 0.001, 6.657 / < 0.001, 6.104 / < 0.001$)。ACH 患者 NIHSS 评分与血清 Sestrin2、Omentin-1 水平分别呈负相关与正相关 ($r/P = -0.811 / < 0.001, 0.829 / < 0.001$); 随访 3 个月, 153 例 ACH 患者不良预后发生率为 26.80%。血肿体积增加、NIHSS 评分升高、Sestrin2 升高为 ACH 患者不良预后的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.219 (1.093 \sim 1.360), 1.164 (1.079 \sim 1.255), 1.647 (1.218 \sim 2.227)$], Omentin-1 升高为独立保护因素 [$OR(95\% CI) = 0.976 (0.963 \sim 0.989)$]; 血清 Sestrin2、Omentin-1 水平及二者联合预测 ACH 患者不良预后的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.795、0.771、0.870, 二者联合预测 ACH 患者不良预后的 AUC 最大 ($Z/P = 2.493 / 0.013, 3.181 / 0.002$)。**结论** ACH 患者血清 Sestrin2 水平升高、Omentin-1 水平降低, 与神经功能缺损程度加重和不良预后密切相关, 血清 Sestrin2 联合 Omentin-1 水平预测其不良预后具有较高的价值。

【关键词】 急性脑出血; 应激诱导蛋白 2; 网膜素-1; 神经功能缺损程度; 预后**【中图分类号】** R743.34 **【文献标识码】** A

Changes in serum Sestrin2 and Omentin-1 levels in patients with acute cerebral hemorrhage and their correlation with the degree of neurological deficit and prognosis Zhou Yifan, Yan Yijiu, Wang Changzhou, Wang Linfeng, Li Zhonglin.

Department of Neurosurgery, Xuzhou Medical University Affiliated Hospital, Jiangsu Province, Xuzhou 221004, China

Funding program: Medical Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (S2020041)

Corresponding author: Li Zhonglin, E-mail: lizhonglinxuzhou163@yeah.net

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum Sestrin2 and Omentin-1 levels in patients with acute cerebral hemorrhage (ACH) and their correlation with the degree of neurological deficit and prognosis. **Methods** One hundred and fifty-three ACH patients admitted to the Department of Neurosurgery of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from March 2021 to October 2023 were selected as the ACH group and 78 cases of those who had health check-ups during the same period were selected as the healthy control group. ACH patients were divided into mild deficit subgroup of 52 cases, moderate deficit subgroup of 61 cases, and severe deficit subgroup of 40 cases according to the degree of neurological deficit. The ACH patients were divided into poor prognosis subgroup (41 cases) and good prognosis subgroup (112 cases) according to their prognosis at 3 month follow up. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum Sestrin2 and Omentin-1 levels; Spearman method was used to analyze the correlation between NIHSS score and serum levels of Sestrin2 and Omentin-1 in ACH patients; Logistic regression model was used to analyze the influencing fac-

tors of poor prognosis in ACH patients; and ROC curves were plotted to evaluate the serum Sestrin2, Omentin-1 levels to predict the value of poor prognosis in ACH patients. **Results** Compared with the healthy control group, the serum Sestrin2 level in the ACH group increased, while the Omentin-1 level decreased ($t/P = 9.721/ < 0.001$, $11.375/ < 0.001$). Serum Sestrin2 levels increased sequentially in the mild, moderate, and severe deficit subgroups, while Omentin-1 levels decreased sequentially ($F/P = 136.537/ < 0.001$, $297.024/ < 0.001$). Compared with the poor prognosis subgroup, the good prognosis subgroup had smaller hematoma volume, lower NIHSS score, lower serum Sestrin2 level, and higher Omentin-1 level, with statistically significant differences ($t/P = 5.636/ < 0.001$, $6.440/ < 0.001$, $6.657/ < 0.001$, $6.104/ < 0.001$). The NIHSS score of ACH patients was negatively correlated and positively correlated with serum levels of Sestrin2 and Omentin-1, respectively ($r/P = -0.811/ < 0.001$, $0.829/ < 0.001$); After a 3 month follow up, the incidence of adverse prognosis in 153 ACH patients was 26.80%. The independent risk factors for poor prognosis in ACH patients were increased hematoma volume, elevated NIHSS score, and elevated Sestrin2, the independent protective factor was elevated Omentin-1 [OR(95% CI) = 1.219 (1.093 - 1.360), 1.164 (1.079 - 1.255), 1.647 (1.218 - 2.227), 0.976 (0.963 - 0.989)]; The serum levels of Sestrin2 and Omentin-1, as well as the area under the curve (AUC) of their combined prediction of adverse prognosis in ACH patients, were 0.795, 0.771, and 0.870, respectively. The AUC of their combined prediction of adverse prognosis in ACH patients was the highest ($Z = 2.493$, 3.181 , $P = 0.013$, 0.002). **Conclusion** Elevated serum Sestrin2 levels and decreased serum Omentin-1 levels in ACH patients are closely related to the severity of neurological deficits and poor prognosis. The combination of serum Sestrin2 and Omentin-1 levels has high value in predicting poor prognosis.

【Key words】 Acute cerebral hemorrhage; Sestrin2; Omentin-1; Degree of neurological deficit; Prognosis

卒中是全球第二大致死和第三大致残的原因^[1-2]。急性脑出血(acute cerebral hemorrhage, ACH)是最严重的卒中类型,幸存者3个月时残疾率为28.6%、病死率为11.2%^[3]。入院时神经功能缺损程度决定着ACH患者预后^[4],因此及时评估ACH患者神经功能缺损程度和预后尤为重要。炎症反应、细胞凋亡和氧化应激等是ACH后神经功能持续恶化和预后降低的重要机制^[5-6]。应激诱导蛋白2(Sestrin2)是一种应激反应蛋白,能通过调节一系列信号传导通路发挥抗炎、抗凋亡和抗氧化等作用^[7]。网膜素-1(Omentin-1)是一种分泌型蛋白,亦能调节多条信号通路发挥抗炎、抗凋亡和抗氧化等作用^[8]。研究报道,血清Sestrin2、Omentin-1水平与急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损程度和预后有关^[9-10]。现分析ACH患者血清Sestrin2、Omentin-1水平变化及其与神经功能缺损程度和预后的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2021年3月—2023年10月徐州医科大学附属医院神经外科收治的ACH患者153例作为ACH组,均符合《中国脑出血诊治指南(2019)》^[11]诊断标准。其中女70例、男83例,年龄35~83(57.60 ± 8.50)岁;出血部位:基底节78例,脑室内48例,脑叶内27例;基础疾病:高血压118例,糖尿病27例,高脂血症22例;美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分1~37(13.79 ± 11.31)分。根据NIHSS评分再分为轻度缺损亚组52例(NIHSS评分 ≤ 4 分)、中度缺损亚

组61例(NIHSS评分5~20分)、重度缺损亚组40例(NIHSS评分 > 20 分)。另选择同期健康体检者78例为健康对照组,女36例、男42例,年龄24~75(57.43 ± 6.83)岁。2组人员性别和年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准[2021年(科)伦审第9号],受试者或家属知情同意并自愿签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②首次卒中;③病历资料完整;④发病至入院时间 ≤ 6 h。(2)排除标准:①有神经系统疾病史(包括外伤性脑损伤、中枢神经系统感染、卒中、癫痫、帕金森病等);②严重的心、肺、肝、肾功能不全;③凝血功能异常;④近1个月内使用免疫抑制剂;⑤脑动脉瘤、动脉畸形或创伤所致出血;⑥妊娠期、哺乳期妇女;⑦恶性肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病;⑧院内死亡。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清Sestrin2、Omentin-1水平检测:于ACH组入院时和健康对照组体检时采集受试者肘静脉血3ml,离心留取上层血清,使用MultiskanTM FC全自动酶标仪(赛默飞世尔科技公司)和上海禾午生物科技有限公司提供的Human Sestrin2 ELISA Kit(货号TH1273)、上海烜雅生物科技有限公司提供的Human Omentin-1 ELISA Kit(货号XY2457A)检测Sestrin2、Omentin-1水平。

1.3.2 预后评估及分组:通过电话或门诊对ACH患者随访3个月,随访起始于2021年3月,截至2024年1月,随访结束时使用改良Rankin量表评估预后,根

据预后分为不良(改良 Rankin 量表 > 2 分)和良好预后亚组(改良 Rankin 量表 ≤ 2 分)^[12]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验或单因素方差分析;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;Spearman 法分析 ACH 患者 NIHSS 评分与血清 Sestrin2、Omentin-1 水平的相关性;Logistic 回归模型分析 ACH 患者不良预后的影响因素;使用 MedCalc19.3.1 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价血清 Sestrin2、Omentin-1 水平对 ACH 患者不良预后的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 Sestrin2、Omentin-1 水平比较 与健康对照组比较,ACH 组血清 Sestrin2 水平升高、Omentin-1 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 3 亚组血清 Sestrin2、Omentin-1 水平比较 轻度缺损亚组、中度缺损亚组、重度缺损亚组血清 Sestrin2 水平依次升高、Omentin-1 水平依次降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 不同预后 ACH 患者临床资料及血清 Sestrin2、Omentin-1 水平比较 随访 3 个月,ACH 患者 153 例中出现不良预后 41 例(26.80%)。与不良预后亚组比

较,良好预后亚组患者血肿体积小、NIHSS 评分低、血清 Sestrin2 水平降低、Omentin-1 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),其他临床资料 2 亚组患者比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 健康对照组与 ACH 组血清 Sestrin2、Omentin-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 1 Comparison of serum Sestrin2 and Omentin-1 levels between healthy control group and ACH group

组别	例数	Sestrin2	Omentin-1
健康对照组	78	10.02 ± 2.02	260.74 ± 71.63
ACH 组	153	13.29 ± 3.07	149.49 ± 69.61
<i>t</i> 值		9.721	11.375
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 2 不同神经功能缺损程度 ACH 患者血清 Sestrin2、Omentin-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 2 Comparison of serum Sestrin2 and Omentin-1 levels in ACH patients with different degrees of neurological deficits

组别	例数	Sestrin2	Omentin-1
轻度缺损亚组	52	10.08 ± 1.56	226.96 ± 34.25
中度缺损亚组	61	14.12 ± 2.12	136.96 ± 25.55
重度缺损亚组	40	16.22 ± 1.71	67.90 ± 35.62
<i>F</i> 值		136.537	297.024
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 3 不同预后 ACH 患者临床资料及血清 Sestrin2、Omentin-1 水平差异比较

Tab. 3 Comparison of clinical data and serum Sestrin2 and Omentin-1 levels in patients with different prognosis

项目		良好预后亚组($n = 112$)	不良预后亚组($n = 41$)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	59(52.68)	24(58.54)	0.415	0.519
	女	53(47.32)	17(41.46)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		56.79 ± 8.08	59.78 ± 9.29	1.943	0.054
饮酒史[例(%)]		39(34.82)	17(41.46)	0.571	0.450
吸烟史[例(%)]		31(27.68)	12(29.27)	0.038	0.846
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)		143.02 ± 19.73	150.02 ± 18.96	1.966	0.051
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)		90.16 ± 13.66	94.17 ± 10.07	1.971	0.052
基础疾病[例(%)]	高血压	83(74.11)	35(85.37)	2.156	0.142
	糖尿病	16(14.29)	11(26.83)	3.249	0.071
	高脂血症	14(12.50)	8(19.51)	1.199	0.274
出血部位[例(%)]	基底节	57(50.89)	21(51.22)	0.426	0.808
	脑室内	34(30.36)	14(34.15)		
	脑叶内	21(18.75)	6(14.63)		
发病至入院时间($\bar{x} \pm s$, h)		3.34 ± 1.38	3.76 ± 1.10	1.914	0.059
血肿体积($\bar{x} \pm s$, ml)		10.39 ± 4.95	22.30 ± 13.20	5.636	<0.001
NIHSS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)		10.38 ± 9.19	23.12 ± 11.39	6.440	<0.001
白细胞计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)		9.68 ± 1.68	10.03 ± 1.81	1.097	0.274
血红蛋白($\bar{x} \pm s, g/L$)		140.07 ± 17.00	134.65 ± 15.75	1.780	0.077
血小板计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)		243.72 ± 31.00	235.12 ± 43.56	1.355	0.177
血肌酐($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)		76.45 ± 7.73	79.35 ± 9.34	1.938	0.054
血尿素氮($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)		5.92 ± 1.08	6.33 ± 1.29	1.971	0.051
Sestrin2($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)		12.41 ± 2.67	15.70 ± 2.80	6.657	<0.001
Omentin-1($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)		168.17 ± 62.36	98.48 ± 63.07	6.104	<0.001

2.4 血清 Sestrin2、Omentin-1 水平与 NIHSS 评分相关性分析 ACH 患者 NIHSS 评分与血清 Sestrin2、Omentin-1 水平分别呈负相关与正相关 ($r_s = -0.811$ 、 0.829 , P 均 <0.001)。

2.5 Logistic 回归模型分析 ACH 患者不良预后的影响因素 以 ACH 患者不良预后为因变量(赋值:是“1”;否“0”),以血肿体积、NIHSS 评分、血清 Sestrin2、Omentin-1 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:血肿体积增加、NIHSS 评分升高、Sestrin2 升高为 ACH 患者不良预后的独立危险因素,而 Omentin-1 升高为 ACH 患者不良预后的保护因素 ($P < 0.01$),见表 4。

表 4 Logistic 回归分析 ACH 患者不良预后的影响因素

Tab. 4 Logistic regression analysis of factors influencing adverse prognosis in ACH patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
血肿体积增加	0.198	0.056	12.664	<0.001	1.219	1.093 ~ 1.360
NIHSS 评分升高	0.152	0.038	15.557	<0.001	1.164	1.079 ~ 1.255
Sestrin2 升高	0.499	0.154	10.495	<0.001	1.647	1.218 ~ 2.227
Omentin-1 升高	-0.024	0.007	12.331	<0.001	0.976	0.963 ~ 0.989

2.6 血清 Sestrin2、Omentin-1 水平预测 ACH 患者不良预后的价值 绘制血清 Sestrin2、Omentin-1 水平预测 ACH 患者不良预后价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 Sestrin2、Omentin-1 水平及二者联合预测 ACH 患者不良预后的 AUC 分别为 0.795、0.771、0.870,二者联合的 AUC 最大,与二者单独预测的 AUC 比较,差异有统计学意义 ($Z = 2.493$ 、 3.181 , $P = 0.013$ 、 0.002),见表 5、图 1。

表 5 血清 Sestrin2、Omentin-1 水平预测 ACH 患者不良预后的价值

Tab. 5 The value of serum Sestrin2 and Omentin-1 levels in predicting poor prognosis in ACH patients

指标	Cut-off	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
Sestrin2	14.76 $\mu\text{g/L}$	0.795	0.723 ~ 0.856	0.488	0.938	0.425
Omentin-1	141.05 $\mu\text{g/L}$	0.771	0.697 ~ 0.835	0.478	0.946	0.424
二者联合		0.870	0.806 ~ 0.919	0.732	0.830	0.562

3 讨论

ACH 是指在脑实质内突发非创伤性血管破裂引起的出血,主要病理表现为脑组织内血肿形成,以颅内压增高症状(头痛、呕吐、恶心)、意识障碍、神经功能障碍(面瘫、眼球偏斜、肢体瘫痪)等为主要临床表现^[11]。

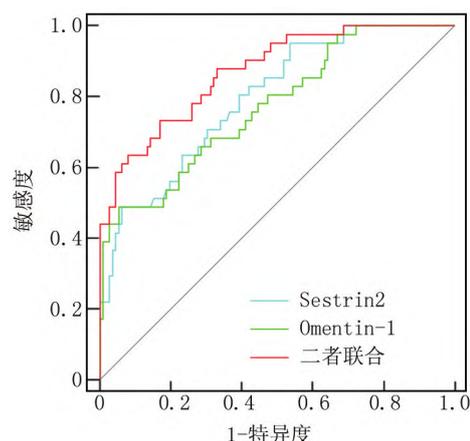


图 1 血清 Sestrin2、Omentin-1 水平预测 ACH 患者不良预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting poor prognosis in ACH patients based on serum Sestrin2 and Omentin-1 levels

ACH 多在活动中起病,可在短时间内引起严重的神经功能障碍,具有起病急、进展快和预后差的特点,尽管近年来高级影像学技术的应用和神经外科手术技术均取得较大进展,但 ACH 患者病死率仍然较高,且绝大多数存活患者遗留残疾^[13]。本研究中 26.80% 的患者出现不良预后,与鲍俊杰等^[14]报道的 24.40% 相近,提示 ACH 患者预后较差。因此有必要寻找可靠的指标,早期评估 ACH 患者神经功能缺损程度和预测其预后,以指导临床制定个体化治疗/康复方案,降低残疾/死亡风险。

炎症反应、细胞凋亡和氧化应激在 ACH 的发展过程中发挥至关重要的作用,急性脑出血后释放到脑组织中的血肿成分、细胞因子、血浆蛋白等能激活炎症反应,炎症反应及血红蛋白进入脑组织后能诱导氧自由基大量产生,导致氧化应激,与炎症反应形成恶性循环共同加速神经细胞凋亡,导致神经功能缺损,增加致残和致死风险^[5-6]。Sestrin2 是一种由细胞内 Sen2 基因编码并在炎症反应、缺氧、氧化应激、DNA 损伤、辐射等应激条件下产生的新型应激诱导蛋白,活化的 Sestrin2 能激活细胞外调节蛋白激酶 1/2、丝裂原活化蛋白激酶/c-Jun 氨基末端激酶、核转录因子红系 2 相关因子 2/Kelch 样 ECH 相关蛋白 1、AMP 依赖蛋白激酶/哺乳动物雷帕靶蛋白等信号通路,发挥抗炎、抗凋亡和抗氧化等作用^[15]。创伤性脑损伤或急性脑缺血后,动物大脑皮质中 Sestrin2 的表达明显上调,但抑制 Sestrin2 会导致神经元凋亡和氧化应激^[16-17]。Sestrin2 在小鼠血管穿孔蛛网膜下腔出血模型的神经元和小胶质细胞中高表达,外源性重组 Sestrin2 能激活核转录

因子红系 2 相关因子 2 信号传导,抑制神经炎症反应和氧化应激^[18]。本研究结果显示,ACH 患者血清 Sestrin2 水平升高,并随着神经功能缺损程度加重而升高,并且会增加不良预后风险。鉴于 Sestrin2 在神经炎症反应、细胞凋亡和氧化应激中的保护作用,推测血清 Sestrin2 水平升高可能是机体对 ACH 的代偿反应。Sestrin2 在受到 ACH 后炎症反应、凋亡、氧化应激等因素刺激后被大量诱导表达,并通过调节一系列信号传导通路对抗神经炎症反应、细胞凋亡和氧化应激,保护神经功能^[19]。因此,较高的血清 Sestrin2 水平可能反映 ACH 患者面临更严重的神经功能缺损和更差的预后。

Omentin-1 是一种由脂肪组织产生并在肝、肠、心、脑等部位表达的脂肪细胞因子,能通过减少炎症反应介质、凋亡因子释放和清除氧自由基等发挥抗炎、抗凋亡、抗氧化的作用^[20]。Omentin-1 在脑缺血再灌注损伤细胞中低表达,重组人 Omentin-1 能减少凋亡分子和氧化应激分子表达,抑制神经元凋亡和氧化应激反应,以减轻神经损伤^[21]。敲除正常小鼠 Omentin-1 基因可导致神经胶质细胞活化和海马促炎细胞因子表达增加,补充 Omentin-1 能抑制脂多糖诱导的神经炎症反应^[22]。这些实验说明 Omentin-1 具有重要的神经保护作用。近年来国内外学者均指出,血清 Omentin-1 水平影响缺血性脑卒中患者病情和预后^[10,23]。本研究结果显示,ACH 患者血清 Omentin-1 水平降低,并随着神经功能缺损程度加重而降低,Omentin-1 升高能降低不良预后风险。分析原因,Omentin-1 能激活生长停滞特异性蛋白 6/Anexlekt0 信号通路,抑制氧化应激和凋亡分子表达,减轻神经细胞损伤而改善神经功能缺损程度和预后^[21]。同时,Omentin-1 能抑制核 p65 积累和核因子-κB 启动子活性来抑制核因子-κB 信号通路,从而减轻神经功能缺损程度和降低不良预后风险^[24]。

本研究 ROC 曲线显示,血清 Sestrin2 联合 Omentin-1 水平预测 ACH 患者预后的 AUC 大于血清 Sestrin2、Omentin-1 水平单独预测。这说明血清 Sestrin2、Omentin-1 水平有助于预测 ACH 患者预后,二者同时检测能更加准确地进行预测。

综上所述,血清 Sestrin2 水平升高和 Omentin-1 水平降低与 ACH 患者神经功能缺损程度加重及不良预后有关,血清 Sestrin2 联合 Omentin-1 水平对其不良预后的预测价值较高。但本研究也存在选择偏倚,还需进一步多中心研究验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

周一凡:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;闫一九:提出研究思路,分析试验数据;王常州:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;王临风:进行统计学分析;李中林:资料搜集整理,论文修改、论文审核

参考文献

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20 (10): 795-820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- [2] 《中国卒中防治报告 2021》编写组,王陇德.《中国卒中防治报告 2021》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2023, 20 (11): 783-792. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2023.11.009.
- [3] Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report. China stroke surveillance report 2021 [J]. *Mil Med Res*, 2023, 10 (1): 33. DOI: 10.1186/s40779-023-00463-x.
- [4] 付伟伟,焦常新,张冠.血浆 Lp-PLA2 联合预后营养指数对急性脑出血患者预后的评估价值[J]. *山东医药*, 2023, 63 (28): 62-65. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2023.28.015.
- [5] 张瑛,周德生.脑出血后神经炎症的研究进展[J]. *中国急救医学*, 2022, 42 (4): 347-352. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.04.014.
- [6] 杨庆晓,关文明,宋彬,等.急性脑出血患者血清 ICAM-1、cFN 水平与炎症因子相关性及其预后的危险因素分析[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (6): 549-553, 558. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.06.003.
- [7] 杨永.应激诱导蛋白 Sestrin2 在多种病理过程中的作用研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41 (2): 410-414. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.024.
- [8] Hussein AA, Ahmed NA, Sakr HI, et al. Omentin roles in physiology and pathophysiology: An up-to-date comprehensive review [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023, 11 (23): 1-14. DOI: 10.1080/13813455.2023.2283685.
- [9] 王庆,王永.急性缺血性脑卒中病人血清正五聚蛋白 3、Sestrin2 的表达及临床意义[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21 (15): 2862-2865. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.15.031.
- [10] 庄月,黄红伟.急性缺血性脑卒中患者入院时血清 omentin-1 水平与病情严重程度及预后的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43 (11): 1354-1358, 1363. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.11.016.
- [11] 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.中国脑出血诊治指南(2019)[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52 (12): 994-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003.
- [12] 张磊,刘建民.改良 Rankin 量表[J]. *中华神经外科杂志*, 2012, 28 (5): 512.
- [13] 杨庆晓,关文明,宋彬,等.急性脑出血患者血清 ICAM-1、cFN 水平与炎症因子相关性及其预后的危险因素分析[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (6): 549-553, 558. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.06.003.

(下转 1059 页)

- 3969/j. issn. 1672-5921. 2020. 05. 008.
- [12] Li W, Shan H, Ma Y, et al. Prognostic significance of serum resolvin D1 levels in patients with acute supratentorial intracerebral hemorrhage: A prospective longitudinal cohort study[J]. Clin Chim Acta, 2023, 547:117446. DOI:10. 1016/j. cca. 2023. 117446.
- [13] Zhang H, Wu ZS, Liu JQ, et al. Serum calcium channel subunit $\alpha 2\delta$ -1 concentrations and outcomes in patients with acute spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Clin Chim Acta, 2022, 527:17-22. DOI: 10. 1016/j. cca. 2022. 01. 002.
- [14] Li J, Song G, Jin Q, et al. The $\alpha 2\delta$ -1/NMDA receptor complex is involved in brain injury after intracerebral hemorrhage in mice[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2021, 8 (7) : 1366-1375. DOI: 10. 1002/ acn3. 51372.
- [15] Wang W, Huang X, Zhang Y, et al. Transient compression injury triggers neuroinflammation in a new rat model of acute peripheral neuropathic pain[J]. Pain Physician, 2024, 27 (1) : E131-E145.
- [16] Risher WC, Kim N, Koh S, et al. Thrombospondin receptor $\alpha 2\delta$ -1 promotes synaptogenesis and spinogenesis via postsynaptic Rac1[J]. J Cell Biol, 2018, 217 (10) : 3747-3765. DOI: 10. 1083/ jcb. 201802057.
- [17] Chen J, Li L, Chen SR, et al. The $\alpha 2\delta$ -1-NMDA receptor complex is critically involved in neuropathic pain development and gabapentin therapeutic actions [J]. Cell Rep, 2022, 38: 110308. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2022. 110308.
- [18] Zhou MH, Chen SR, Wang L, et al. Protein kinase C-mediated phosphorylation and $\alpha 2\delta$ -1 interdependently regulate NMDA receptor trafficking and activity[J]. J Neurosci, 2021, 41: 6415-6429. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 0757-21. 2021.
- [19] Li L, Chen SR, Zhou MH, et al. $\alpha 2\delta$ -1 switches the phenotype of synaptic AMPA receptors by physically disrupting heteromeric subunit assembly[J]. Cell Rep, 2021, 36 (3) : 109396. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2021. 109396.
- [20] Li J, Song G, Jin Q, et al. The $\alpha 2\delta$ -1/NMDA receptor complex is involved in brain injury after intracerebral hemorrhage in mice [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2021, 8 (7) : 1366-1375. DOI: 10. 1002/ acn3. 51372.
- [21] Perucci LO, de Castro Pinto KM, da Silva SPG, et al. Longitudinal assessment of leukotriene B4, lipoxin A4, and resolvin D1 plasma levels in pregnant women with risk factors for preeclampsia [J]. Clin Biochem, 2021, 98: 24-28. DOI: 10. 1016/j. clinbiochem. 2021. 09. 002.
- [22] Zaninelli TH, Fattori V, Saraiva-Santos T, et al. RvD1 disrupts nociceptor neuron and macrophage activation and neuroimmune communication, reducing pain and inflammation in gouty arthritis in mice [J]. Br J Pharmacol, 2022, 179 (18) : 4500-4515. DOI: 10. 1111/ bph. 15897.
- [23] 夏杰, 薛继阳, 杜杰, 等. 消退素 D1 在大鼠肺缺血再灌注损伤中的作用及其机制 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99 (14) : 1111-1115. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2019. 14. 015.
- [24] Zhang J, Chen J, Jiang Q, et al. Resolvin D1 attenuates inflammation and pelvic pain associated with EAP by inhibiting oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation via the Nrf2/HO-1 pathway [J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 3365-3379. DOI: 10. 2147/ JIR. S408111.
- [25] Li L, Cheng SQ, Sun YQ, et al. Resolvin D1 reprograms energy metabolism to promote microglia to phagocytize neutrophils after ischemic stroke [J]. Cell Rep, 2023, 42 (6) : 112617. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2023. 112617.
- [26] Wei C, Guo S, Liu W, et al. Resolvin D1 ameliorates inflammation-mediated blood-brain barrier disruption after subarachnoid hemorrhage in rats by modulating A20 and NLRP3 inflammasome [J]. Front Pharmacol, 2021, 11: 610734. DOI: 10. 3389/fphar. 2020. 610734.

(收稿日期: 2024 - 05 - 28)

(上接 1053 页)

- [14] 鲍俊杰, 王光胜, 耿德勤, 等. 血清 CXCL12, CCCK-18 水平检测在急性脑出血患者预后评估中的价值 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18 (5) : 629-632. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-6966. 2023. 05. 015.
- [15] 罗杰, 廖师师, 潘锐, 等. Sestrin2 在缺血再灌注损伤中作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2023, 63 (28) : 107-111. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2023. 28. 027.
- [16] Liu X, Li M, Zhu J, et al. Sestrin2 protects against traumatic brain injury by reinforcing the activation of Nrf2 signaling [J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40 (7) : 1095-1111. DOI: 10. 1177/0960327120984224.
- [17] Yang J, Guo Q, Wang L, et al. POU domain class 2 transcription factor 2 inhibits ferroptosis in cerebral ischemia reperfusion injury by activating Sestrin2 [J]. Neurochem Res, 2023, 48 (2) : 658-670. DOI: 10. 1007/s11064-022-03791-x.
- [18] Yang Y, Ding H, Yang C, et al. Sestrin2 provides cerebral protection through activation of Nrf2 signaling in microglia following subarachnoid hemorrhage [J]. Front Immunol, 2023, 1 (14) : 1089576. DOI: 10. 3389/fimmu. 2023. 1089576.
- [19] Ala M, Eftekhar SP. Target sestrin2 to rescue the damaged organ: mechanistic insight into its function [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8790369. DOI: 10. 1155/2021/8790369.
- [20] 刘璐, 毕鹏翔, 董妍, 等. 网膜素-1 与缺血性脑卒中中相关关系的研究进展 [J]. 中国血液流变学杂志, 2020, 30 (3) : 401-405. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-881X. 2020. 03. 035.
- [21] Niu X, Cheng Y, Zhang M, et al. Neuroprotective effects of omentin-1 against cerebral hypoxia/reoxygenation injury via activating GAS6/Axl signaling pathway in neuroblastoma cells [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 1 (9) : 784035. DOI: 10. 3389/fcell. 2021. 784035.
- [22] Ji L, Zhang L, Liang Z, et al. Role of omentin-1 in susceptibility to anxiety and depression like behaviors [J]. Mol Cell Endocrinol, 2023, 574: 111990. DOI: 10. 1016/j. mce. 2023. 111990.
- [23] Yang J, Gao Y. Clinical relevance of serum omentin-1 levels as a biomarker of prognosis in patients with acute cerebral infarction [J]. Brain Behav, 2020, 10 (7) : e01678. DOI: 10. 1002/brb3. 1678.
- [24] Wang J, Gao Y, Lin F, et al. Omentin-1 attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced U937 macrophages activation by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling [J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 679: 108187. DOI: 10. 1016/j. abb. 2019. 108187.

(收稿日期: 2024 - 05 - 09)