

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.006

神经系统疾病专题

血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 在急性脑出血患者病情评估和预后预测中的价值

胡娇, 王飞, 罗蓉, 阳靖, 李树林



基金项目: 湖南省自然科学基金(2023JJ60488)

作者单位: 410007 长沙, 湖南中医药大学第一附属医院急诊科(胡娇、王飞、罗蓉), 神经外科(阳靖、李树林)

通信作者: 王飞, E-mail: 459414837@qq.com

【摘要】 目的 探究血清钙通道 $\alpha 2\delta-1$ 、消退素 D1 (RvD1) 水平在评估急性脑出血患者的病情和预后中的临床应用价值。方法 选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月湖南中医药大学第一附属医院急诊科收治的急性脑出血患者 126 例为研究组, 根据随访 6 个月患者预后情况分为预后不良亚组 52 例和预后良好亚组 74 例; 另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法测定血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平; 多因素 Logistic 回归分析急性脑出血患者预后不良的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平对急性脑出血预后不良的预测价值。结果 研究组血清 $\alpha 2\delta-1$ 水平高于健康对照组, 血清 RvD1 水平低于健康对照组 ($t = 28.379, 16.412, P$ 均 < 0.001); 随着病情加重, 急性脑出血患者血清 $\alpha 2\delta-1$ 水平逐渐上升, 血清 RvD1 水平逐渐降低 ($F = 109.100, 54.370, P$ 均 < 0.001); 126 例急性脑出血患者 6 个月预后不良发生率为 41.27% (52/126), 预后不良亚组患者年龄、发病至入院时间、NIHSS 评分、血肿体积、血清 $\alpha 2\delta-1$ 大于/高于预后良好亚组 ($t = 3.331, 27.914, 21.449, 6.056, 2.301, P$ 均 < 0.01), 血清 RvD1 水平低于预后良好亚组 ($t = 5.824, P < 0.001$); 多因素 Logistic 回归结果示, NIHSS 评分、血肿体积、 $\alpha 2\delta-1$ 升高为急性脑出血患者预后不良的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 2.361(1.694 \sim 3.101), 2.147(1.514 \sim 2.798), 1.665(1.262 \sim 2.995)$], RvD1 升高为独立保护因素 [$OR(95\% CI) = 0.389(0.255 \sim 0.662)$]; 血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平及二者联合预测急性脑出血患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.756、0.780、0.841, 二者联合的 AUC 大于血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平单独预测 ($Z/P = 2.623/0.009, 2.127/0.033$)。结论 血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平可反映急性脑出血患者的病情程度, 可作为患者预后不良的辅助预测指标, 二者联合对急性脑出血患者的预后评估价值较高。

【关键词】 急性脑出血; 钙通道 $\alpha 2\delta-1$; 消退素 D1; 病情; 预后**【中图分类号】** R743.34 **【文献标识码】** A

The value of serum $\alpha 2\delta-1$ and RvD1 in evaluating the condition and prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage

Hu Jiao*, Wang Fei, Luo Rong, Yang Jing, Li Shulin. * Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Hunan Province, Changsha 410007, China

Funding program: Hunan Provincial Natural Science Foundation (2023JJ60488)

Corresponding author: Wang Fei, E-mail: 459414837@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical application value of serum calcium channel $\alpha 2\delta-1$ and Resolvin D1 (RvD1) levels in evaluating the condition and prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage. **Methods** A total of 126 patients with acute cerebral hemorrhage admitted to the Emergency Department of the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine from January 2022 to December 2023 were selected as the study group. According to the prognosis of patients followed up for 6 months, they were divided into 52 cases of poor prognosis subgroup and 74 cases of good prognosis subgroup. In addition, 60 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as healthy control group. The levels of serum $\alpha 2\delta-1$ and RvD1 were measured by enzyme linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum $\alpha 2\delta-1$ and RvD1 levels on the poor prognosis of acute cerebral hemorrhage. **Results** The serum $\alpha 2\delta-1$ level in the study group was higher than that in the healthy control group, and the serum RvD1 level

was lower than that in the healthy control group ($t = 28.379, 16.412, \text{all } P < 0.001$). With the aggravation of the disease, the level of serum $\alpha 2\delta-1$ in patients with acute cerebral hemorrhage gradually increased, and the level of serum RvD1 gradually decreased ($F = 109.100, 54.370, P < 0.001$). The incidence of 6-month poor prognosis in 126 patients with acute cerebral hemorrhage was 41.27% (52/126). The age, NIHSS score, hematoma volume, serum $\alpha 2\delta-1$, and time from symptom onset to admission in the poor prognosis subgroup were higher than those in the good prognosis subgroup ($t = 3.331, 27.914, 21.449, 6.056, 2.301, \text{all } P < 0.05$), and the serum RvD1 level was lower than that in the good prognosis subgroup ($t = 5.824, P < 0.001$). Multivariate logistic regression results showed that high NIHSS score, large hematoma volume, and high $\alpha 2\delta-1$ were independent risk factors for poor prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage [OR(95% CI) = 2.361(1.694 - 3.101), 2.147(1.514 - 2.798), 1.665(1.262 - 2.995)], and high RvD1 was an independent protective factor [OR(95% CI) = 0.389(0.255 - 0.662)]; the AUC of serum $\alpha 2\delta-1$, RvD1 levels and their combined prediction of poor prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage were 0.756, 0.780 and 0.841, respectively. The area under the curve (AUC) of the combination of the two was greater than the AUC predicted by serum $\alpha 2\delta-1$ and RvD1 levels alone ($Z = 2.623, 2.127, P = 0.009, 0.033$). **Conclusion** Serum $\alpha 2\delta-1$ and RvD1 levels can reflect the severity of patients with acute cerebral hemorrhage, and can be used as an auxiliary predictor of poor prognosis. The combination of the two has a high value in evaluating the prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage.

【Key words】 Acute intracerebral hemorrhage; Calcium channel $\alpha 2\delta-1$; Resolvin D1; State of illness; Prognosis

急性脑出血是一种以高血压动脉病变和脑淀粉样血管病变为主要病理生理表现的常见急症神经系统疾病^[1-2]。起病急、进展迅速,病情严重者可导致严重并发症及不良预后。钙通道 $\alpha 2\delta-1$ 是突触前电压门控钙通道(VGCCs)亚基之一,优先表达于大脑某些兴奋性神经元中,表达异常与脑梗死、脑出血等疾病中神经系统炎症反应和异常神经疼痛的产生有关^[3-4]。消退素(resolvin D1, RvD1)是一种内源性炎症反应促分解介质,与多种神经炎症性疾病的发生发展关系密切^[5-6]。目前关于血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平与急性脑出血病情程度及预后相关性的研究较少,本研究通过探讨血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 与急性脑出血病情及预后的关系,期望为临床病情监测、改善患者预后提供一定依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月湖南中医药大学第一附属医院急诊科诊治的急性脑出血患者 126 例为研究组,男 72 例,女 54 例;年龄 32 ~ 86 (63.90 ± 12.70) 岁;病程 0.43 ~ 12.61 (6.41 ± 3.04) h。根据神经功能缺损情况将急性脑出血患者分为轻度亚组 32 例、中度亚组 46 例、中重度亚组 33 例、重度亚组 15 例。另纳入同期医院健康体检者 60 例为健康对照组,男 34 例,女 26 例;年龄 27 ~ 81 (62.56 ± 13.09) 岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究已经获得医院伦理委员会批准(YX-2021-42),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①临床症状和体征符合《中国脑出血诊治指南(2019)》中急性脑出血

诊断标准^[7];②年龄 > 18 岁;③卒中症状出现后 24 h 内经头部 CT 确定为脑出血;④临床指标及随访资料完整者。(2) 排除标准:①具有颅内占位性病变或颅内肿瘤者;②既往有脑卒中史者;③严重心、肝、肾疾病患者;④合并严重感染性疾病、恶性肿瘤或免疫系统的患者;⑤妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集患者性别、年龄、身高、体重、质量、病程、发病至入院时间、临床症状、慢性疾病、既往病史、吸烟饮酒史、用药史、收缩压、舒张压、血糖等资料。

1.3.2 神经功能缺损评分和血肿部位体积检测:根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[8],评估患者神经功能缺损程度;行头部计算机断层扫描(通用电气 GE-256 排 CT),观察并记录血肿部位,根据血肿的长 × 宽 × 层数/2 计算脑出血的体积。

1.3.3 血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平检测:于患者入院时及健康对照组体检当日采集肘静脉血 5 ml,离心留取血清后 -80℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法测定血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平,测定所用试剂盒分别购自 My-biosource 公司和 SunRed 生物技术公司。

1.3.4 随访与预后分组:研究组入院后接受止血、吸收血肿、降低颅内压等相关治疗,待患者病情稳定出院后每月由专业医师或护理人员以患者入院复查或电话沟通咨询的方式进行定期随访,共随访 6 个月,随访截止日期 2024 年 4 月(死亡患者以死亡作为随访终点)。采用改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)^[9]评估患者预后,总分值 0 ~ 6 分,≤2 分为预后

良好, >2 分为预后不良。根据 mRS 评分将急性脑出血患者分为预后良好亚组 74 例和预后不良亚组 52 例。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件整理和分析数据。计数资料以频数或率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 多因素 Logistic 回归分析急性脑出血患者预后不良的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平对急性脑出血患者预后不良的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平比较 研究组血清 $\alpha 2\delta-1$ 水平高于健康对照组, 血清 RvD1 水平低于健康对照组($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 健康对照组与研究组血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum $\alpha 2\delta-1$ and RvD1 levels between healthy control group and study group

组别	例数	$\alpha 2\delta-1$ (ng/L)	RvD1 ($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	60	202.74 \pm 39.52	2.32 \pm 0.58
研究组	126	888.50 \pm 184.56	1.09 \pm 0.33
<i>t</i> 值		28.379	16.412
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情急性脑出血患者血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平比较 伴随病情加重, 急性脑出血患者血清 $\alpha 2\delta-1$ 水平逐渐升高, 血清 RvD1 水平逐渐降低($P < 0.01$),

见表 2。

表 2 不同病情程度急性脑出血患者血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum levels of $\alpha 2\delta-1$ and RvD1 in patients with acute cerebral hemorrhage of different disease severity

组别	例数	$\alpha 2\delta-1$ (ng/L)	RvD1 ($\mu\text{g/L}$)
轻度亚组	32	625.00 \pm 75.53	1.31 \pm 0.21
中度亚组	46	959.60 \pm 110.01	1.12 \pm 0.35
中重度亚组	33	993.10 \pm 94.85	1.03 \pm 0.25
重度亚组	15	1 002.30 \pm 130.77	0.66 \pm 0.15
<i>F</i> 值		109.100	54.370
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 不同预后急性脑出血患者临床/病理特征比较 随访 6 个月, 126 例急性脑出血患者预后不良发生率为 41.27% (52/126)。预后不良亚组年龄、发病至入院时间、NIHSS 评分、血肿体积、血清 $\alpha 2\delta-1$ 高于预后良好亚组, 血清 RvD1 水平低于预后良好亚组($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 多因素 Logistic 分析急性脑出血患者预后不良的影响因素 以急性脑出血患者是否发生预后不良为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”), 将表 3 中有差异项目作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示: NIHSS 评分升高、血肿体积较大、 $\alpha 2\delta-1$ 升高为急性脑出血患者预后不良的独立危险因素, RvD1 升高为独立保护因素($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 不同预后急性脑出血患者临床/病理特征比较

Tab. 3 Comparison of clinical/pathological characteristics of acute cerebral hemorrhage patients with different prognoses

项目	预后良好亚组($n = 74$)	预后不良亚组($n = 52$)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	41(55.41)	31(59.62)	0.221	0.638
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.85 \pm 11.47	68.24 \pm 13.31	3.331	0.001
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	23.82 \pm 2.88	24.55 \pm 2.78	1.236	0.219
吸烟史[例(%)]	23(31.08)	16(30.77)	0.001	0.970
饮酒史[例(%)]	25(33.78)	21(40.38)	0.574	0.449
高血压[例(%)]	41(55.41)	30(57.69)	0.065	0.799
糖尿病[例(%)]	14(18.92)	11(21.15)	0.096	0.757
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	159.72 \pm 23.18	165.37 \pm 23.66	1.336	0.184
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	87.73 \pm 15.44	92.45 \pm 16.21	1.655	0.100
既往使用他汀类药物[例(%)]	18(24.32)	12(23.08)	0.026	0.871
既往使用抗凝药物[例(%)]	7(9.46)	6(11.54)	0.143	0.706
既往使用抗血小板药物[例(%)]	11(14.86)	10(19.23)	0.419	0.517
发病至入院时间($\bar{x} \pm s$, h)	5.89 \pm 2.84	7.14 \pm 3.22	2.301	0.023
NIHSS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	5.78 \pm 0.93	13.45 \pm 2.09	27.914	<0.001
血肿体积($\bar{x} \pm s$, ml)	13.87 \pm 1.73	24.12 \pm 3.56	21.449	<0.001
血糖($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	7.94 \pm 3.99	8.76 \pm 3.63	1.126	0.260
血清 $\alpha 2\delta-1$ ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	814.80 \pm 191.42	993.20 \pm 109.45	6.056	<0.001
血清 RvD1 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	1.22 \pm 0.29	0.91 \pm 0.30	5.824	<0.001

表 4 影响急性脑出血患者预后的多因素 Logistic 回归模型分析

Tab. 4 Multivariate Logistic regression model analysis of factors affecting the prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄大	0.309	0.810	1.431	0.231	1.362	0.912 ~ 1.933
NIHSS 评分高	0.859	0.196	6.526	0.011	2.361	1.694 ~ 3.101
血肿体积大	0.764	0.174	13.390	<0.001	2.147	1.514 ~ 2.798
发病至入院时间长	0.066	0.216	2.711	0.102	1.068	0.915 ~ 1.529
$\alpha 2\delta-1$ 高	0.510	0.274	7.880	0.005	1.665	1.262 ~ 2.995
RvD1 高	-0.944	0.155	11.592	0.001	0.389	0.255 ~ 0.662

2.5 血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平对急性脑出血患者预后不良的预测价值 绘制血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平单独与联合预测急性脑出血患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平及二者联合预测急性脑出血患者预后不良的 AUC 分别为 0.756、0.780、0.841,二者联合的 AUC 大于血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平单独预测($Z = 2.623, 2.127, P = 0.009, 0.033$),见表 5、图 1。

表 5 血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平对急性脑出血患者预后不良的预测价值

Tab. 5 The predictive value of serum $\alpha 2\delta-1$ and RvD1 levels for poor prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
$\alpha 2\delta-1$	929.35 ng/L	0.756	0.672 ~ 0.840	0.654	0.743	0.397
RvD1	0.99 $\mu\text{g/L}$	0.780	0.694 ~ 0.865	0.673	0.824	0.497
二者联合		0.841	0.772 ~ 0.910	0.789	0.770	0.559

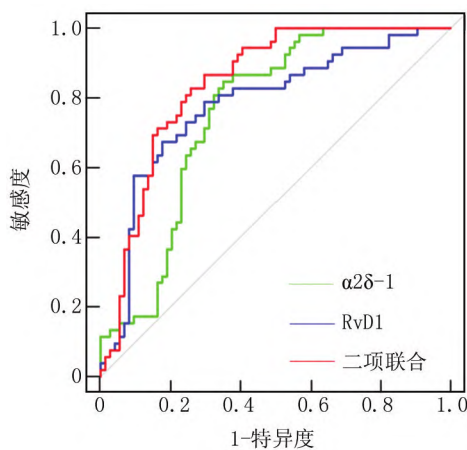


图 1 血清 $\alpha 2\delta-1$ 、RvD1 水平预测急性脑出血患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting poor prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage based on serum $\alpha 2\delta-1$ and RvD1 levels

3 讨论

全球疾病负担研究显示,我国居民卒中终身发病风险达 39.9%,为全球第一位,成为严重危害我国居民生命与健康的公共卫生问题之一^[10]。脑出血是我国卒中发生的主要原因之一^[11]。本研究急性脑出血患者随访 6 个月后预后不良发生率为 41.27%,与 Li 等^[12]研究结果(42.96%)接近,而低于 Zhang 等^[13]报道的 3 个月内不良预后率(48.54%)。结果的差异可能由研究对象的病情轻重等差异所致。及早治疗、控制病情进展可大大改善患者预后。

$\alpha 2\delta-1$ 是 *Cacna2d1* 的基因编码产物,属糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定蛋白家族,是 VGCCs 的最重要组分,参与细胞内外的钙离子转运,在肌肉发育和突触生成中发挥重要作用。Zhang 等^[13]研究发现,急性脑出血患者血清 $\alpha 2\delta-1$ 浓度高于健康对照者,是与急性脑出血密切相关的潜在血清标志物。这与本研究的结果相符,提示 $\alpha 2\delta-1$ 与急性脑出血的发生有关。急性脑出血中的脑组织损伤(包括神经细胞损伤)可刺激神经元膜兴奋性增加,刺激神经细胞释放 $\alpha 2\delta-1$ 蛋白质^[14];急性脑出血伴发炎症反应,炎症反应细胞和炎症反应介质的过表达及巨噬细胞、小胶质细胞的浸润可能会促发远程免疫反应,致使 $\alpha 2\delta-1$ 蛋白质的释放^[15];此外,急性脑出血后神经细胞会试图重建和修复受损的突触连接,诱发 $\alpha 2\delta-1$ 释放以参与突触的形成和修复^[16]。本研究还显示,伴随脑出血病情加重, $\alpha 2\delta-1$ 水平逐渐升高,提示 $\alpha 2\delta-1$ 参与急性脑出血的发展过程。分析原因: $\alpha 2\delta-1$ 可通过 C 末端结构域与磷酸化的 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDARs)形成复合物,调控 NMDARs 在细胞表面和突触膜上的转运,从而减少 NMDAR 通道的 Mg^{2+} 阻断,触发 Ca^{2+} 内流,促发神经元损伤^[17-18];新近研究还发现, $\alpha 2\delta-1$ 可与 GluA1 和 GluA2 相互作用,破坏 GluA1/GluA2 亚基的异质组装,改变突触后 AMPAR 亚基组成,形成 CP-AMPA 与突触长时间结合,导致神经元功能障碍和损伤^[19],从而诱发病情进展。动物实验亦证实^[20],*Cacna2d1* 敲除后,随着 $\alpha 2\delta-1$ 表达的降低,突触 NMDAR 活性正常化,可抑制神经元凋亡和炎症反应,改善神经功能。由此可见, $\alpha 2\delta-1$ 水平可用于监测脑出血患者的病情进展。

RvD1 为二十二碳六烯酸衍生而来的一种炎症反应促分解因子,是由脂质酸在环氧和氧化酶作用下产生的一类脂质中间产物,为一种特异性消炎介质(specialized pro-resolving mediators, SPM),在慢性炎症反应性疾病的消退阶段发挥抗炎活性^[21]。本研究结果发

现,急性脑出血患者血清 RvD1 水平低于健康对照者,提示 RvD1 可能参与急性脑出血的发生。这与 Li 等^[12]的研究结果相符。原因可能在于:急性脑出血可呈现脑血流灌注降低、脑细胞缺血缺氧、神经炎症反应等血脑屏障破坏的病理损害,小胶质细胞、星形胶质细胞被迅速激活,导致神经炎症因子的大量释放,从而耗竭中枢和外周系统中的 RvD1,致使循环 RvD1 水平降低。本研究还显示,伴随脑出血病情加重,RvD1 水平逐渐降低,提示 RvD1 参与急性脑出血的进展。分析原因:RvD1 可调控核因子- κ B 等信号通路,减少炎症反应细胞的活化、浸润及炎症反应介质释放,参与抑制脑出血患者的氧化应激和炎症反应损伤^[22-24];RvD1 还可通过增强巨噬细胞 FPR2-1L-10 通路改善巨噬细胞的吞噬功能,或调控巨噬细胞—神经元的互作,激活神经元 Nrf2/HO-1 通路,从而减轻神经元凋亡。另外,RvD1 还可为小胶质细胞吞噬中性粒细胞提供能量,并通过调控 ERK 信号通路抑制神经突触重塑,产生镇痛效果^[25]。RvD1 水平越低,代表在平衡炎症反应等病理状态中耗竭更严重,提示病情进展。有动物实验亦显示,外源性补充 RvD1 可明显减轻脑出血大鼠的神经炎症反应,改善神经功能缺损症状^[26]。由此可见,血清 RvD1 水平可作为评价急性脑出血患者病情进展的辅助指标。

本研究发现,NIHSS 评分、血肿体积和血清 α 2 δ -1 升高是急性脑出血预后不良的独立危险因素,而 RvD1 是升高预后不良的独立保护因素。提示 NIHSS 评分、血肿体积、血清 α 2 δ -1 和 RvD1 水平可能是评估急性脑出血患者发生预后不良的标志物。分析原因,NIHSS 评分高提示神经缺损症状更严重;血肿体积大者对脑实质的机械刺激更严重,更易导致脑部积水、血液灌注不足而引起更为严重的神经病变;以往研究发现,血清 α 2 δ -1 和 RvD1 水平与脑出血患者 NIHSS 评分和血肿体积具有相关性,提示二者可反映患者神经缺损等症状的严重程度,患者病情越严重,预后不良发生风险增高^[12-13]。本研究绘制的 ROC 曲线结果显示,血清 α 2 δ -1 和 RvD1 联合检测可提高急性脑出血患者不良预后的临床预测价值,辅助制定针对性干预策略。

综上所述,血清 α 2 δ -1、RvD1 水平与急性脑出血患者的病情程度及预后不良关系密切,参与了急性脑出血的发病与进展过程,两指标联合检测可提高对急性脑出血预后不良的预测价值。本研究仍存在一定局限:(1)研究为单中心小样本研究,研究对象相对较少,可能产生数据偏倚,可进一步开展多中心大样本研究。(2)随访时间相对较短,对急性脑出血的 9 个月

或更长时间的预后情况未作分析。(3)由于缺乏充足的机制研究证据,有必要开展更多基础研究揭示 α 2 δ -1 和 RvD1 在急性脑出血进展中的作用,同时探索以二者作为治疗靶点的潜在策略。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

胡娇:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王飞:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;罗蓉:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;阳靖:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;李树林:进行文献调研与整理

参考文献

- [1] Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, et al. Cerebral hemorrhage: Pathophysiology, treatment, and future directions [J]. *Circ Res*, 2022, 130 (8): 1204-1229. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319949.
- [2] 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.
- [3] Luo Y, Ma H, Zhou JJ, et al. Focal cerebral ischemia and reperfusion induce brain injury through α 2 δ -1-Bound NMDA receptors [J]. *Stroke*, 2018, 49 (10): 2464-2472. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022330.
- [4] Li J, Song G, Jin Q, et al. The α 2 δ -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.
- [5] 张本峥,张蒙,任怡稚,等.消退素 D1 通过影响小胶质细胞代谢抑制神经炎症改善阿尔茨海默病认知功能[J].*南京医科大学学报:自然科学版*, 2019, 39 (5): 629-635. DOI: 10.7655/NYDX-BNS20190501.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Anderson A, Klein J, White B, et al. Training and certifying users of the national institutes of health stroke scale [J]. *Stroke*, 2020, 51 (3): 990-993. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027234.
- [9] Isaksson E, Wester P, Laska AC, et al. Validation of the simplified modified rankin scale questionnaire [J]. *Eur Neurol*, 2020, 83 (5): 493-499. DOI: 10.1159/000510721.
- [10] 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.
- [11] 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告 2019》概要 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17 (5): 272-281. DOI: 10.

- 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)