

急性脑出血患者血浆 FIB, FGF21 表达水平变化及其与预后的关系

何文杰 王星南 焦俊利 李俊飞 秦润祥

【摘要】 目的 探讨急性脑出血(Acute intracerebral hemorrhage, AICH)患者血浆纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)和成纤维细胞生长因子 21(Fibroblast growth factor 21, FGF21)的表达水平变化及其与患者预后的关系。**方法** 选取 2019 年 5 月 - 2021 年 5 月在本院接受治疗的 98 例 AICH 患者纳入 AICH 组,同时期于本院进行体检的 98 名体检健康者作为对照组;所有受试者在禁食 12 h 后抽取血样,分别使用凝固法和酶联免疫吸附实验测定血浆中 FIB 和 FGF21 水平;通过改良 Rankin 量表(Modified Rankin scale, mRS)评估预后情况,并划分为预后良好组(46 例)和预后不良组(52 例);采用 Spearman 法分析 AICH 患者 FIB 和 FGF21 水平与 mRS 评分的关系;采用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)评估血浆 FIB 和 FGF21 水平预测 AICH 患者预后的价值。**结果** AICH 组的血浆 FIB 和 FGF21 水平明显高于对照组($P < 0.05$);预后不良组的血浆 FIB 和 FGF21 水平明显高于预后良好组($P < 0.05$);AICH 患者血浆 FIB 和 FGF21 水平与 mRS 评分呈正相关($r = 0.556, P < 0.05; r = 0.540, P < 0.05$);血浆 FIB 水平预测 AICH 患者预后不良的最佳截断值是 3.28 g/L,相应的曲线下方面积(Area under the curve, AUC)为 0.840(95%CI = 0.771~0.924),敏感性为 76.92%,特异性为 80.43%;血浆 FGF21 水平预测 AICH 患者预后不良的最佳截断值是 111.26 pg/mL,相应的 AUC 为 0.814(95%CI = 0.729~0.898),敏感性为 67.31%,特异性为 89.13%;两者联合时的 AUC 为 0.910(95%CI = 0.851~0.968),敏感性为 82.69%,特异性为 91.30%,两者联合预测 AICH 患者预后不良的价值较高。**结论** AICH 患者的血浆 FIB 和 FGF21 水平升高,其水平升高与 AICH 患者的临床预后密切相关,有助于预测 AICH 患者的预后,两者联合的预测能力更高。

【关键词】 急性脑出血 纤维蛋白原 成纤维细胞生长因子 21 预后

【中图分类号】 R743.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2022)06-0557-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.06.012

脑出血(Intracerebral hemorrhage, ICH)是最常见的出血性脑卒中亚型,多由高血压病、脑动脉硬化引起。据统计,估计全球每年发病率为 16/100000,并且随着人口老龄化而逐渐增高^[1]。急性脑出血(Acute intracerebral hemorrhage, AICH)发病急、病情进展迅速,致残率和致死率较高,给生命安全造成巨大威胁;随着社会的发展、生活方式的改变,AICH 的发生年龄逐渐年轻化,已成为危及公众健康的重大疾病^[2]。AICH 预后与病情严重程度有关,早期预后预测可以帮助制定新的治疗策略,进一步改善 AICH 预后。有研究报道,急性脑出血的进展过程中涉及纤溶和凝血系统功能的变化^[3]。纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)是一种由肝脏产生的凝血因子,属于急性期蛋白质,一方面,它在控制血管损伤后的出血方面具有关键作用;另一方面,临床研究

表明 FIB 水平升高是脑血管疾病的独立危险因素,预示着脑血管疾病的风险增加,可以指导脑血管疾病的预后^[4-5]。成纤维细胞生长因子 21(Fibroblast growth factor 21, FGF21)被证明是一种重要的内源性调节因子,国内外研究证实了 FGF21 在心脑血管疾病中发挥重要作用,近年来发现 FGF21 介导凝血状态,调节血栓形成,具有抗凝血作用^[6-7]。关于 FIB 和 FGF21 与 AICH 患者预后关系的研究结果有限,因此本研究检测了 AICH 血浆中 FIB 和 FGF21 的表达水平,旨在分析两者与 AICH 患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 5 月 - 2021 年 5 月在本院接受治疗的 98 例 AICH 患者纳入 AICH 组。所有患者均为首次发病,在发病 24 h 内入院,经过计算机断层成像(Computed tomography, CT)扫描确诊为

AICH,临床资料完善,包括男 54 例,女 44 例,年龄 35~70 岁,平均年龄(53.21±10.45)岁。头部外伤、脑肿瘤或脑梗死出血性转化继发性脑出血、肝脏功能异常、自身免疫疾病和凝血系统异常的患者以及在 AICH 发作前接受过抗凝治疗的患者排除在研究之外。选取同时期于本院进行体检的 98 名体检健康者作为对照组,包括男 50 例,女 48 例,年龄 30~70 岁,平均年龄(54.55±12.13)岁。本研究获得了本院伦理委员会的批准和所有受试者的同意。

1.2 临床资料收集

收集患者入院时的临床资料包括年龄、性别、体重指数(Body mass index,BMI)、基础疾病(高血压病、糖尿病、冠心病)、血肿体积、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National institutes of health stroke scale,NIHSS)评分,治疗后通过门诊进行 6 个月的随访,通过改良 Rankin 量表(mRS)评估预后情况,并进行预后分组,mRS<3 分为预后良好,即预后良好组;mRS≥3 分为预后不良,即预后不良组^[8]。

1.3 血浆 FIB 和 FGF21 水平检测

所有受试者在治疗前(对照组在体检当天)采集禁食 12 h 后的静脉血 5 mL,以 3500 r/min 转速离心 10 min,分离血浆并分装到新的微型离心管(Eppendorf,EP)管中,置于-80℃中储存待测。FIB 水平通过全自动生化分析仪(型号为日立 3500,上海日立诊断产品有限公司)及其配套凝固法试剂测定;FGF21 水平通过酶联免疫吸附测定试剂盒(货号为 SEKH-0176-48,北京索莱宝科技有限公司)测定,具体操作参照说明书步骤进行。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 版本;对于符合正态分布的连续变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非连续变量以例(n)表示,组间比较采用 t 检验或卡方(χ^2)检验;采用 Spearman 法分析血浆 FIB 和 FGF21 水平与 mRS 评分的关系;采用受试者工作特征曲线(ROC)评估血浆 FIB 和 FGF21 水平预测 AICH 患者预后的价值,计算最佳截断值、曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异性和准确度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同预后组临床资料比较

根据随访 6 个月后的 mRS 评分划分为预后良

好组(46 例)和预后不良组(52 例)。预后不良组 AICH 患者血肿体积和入院时 NIHSS 评分显著高于预后良好组($P<0.05$);2 组年龄、性别、BMI 和基础疾病没有显著差异($P>0.05$)(表 1)。

表 1 不同预后组临床资料比较

项目	预后良好组 ($n=46$)	预后不良组 ($n=52$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	52.17±10.22	55.75±10.27	1.726	0.088
性别(男/女, n)	22/24	32/20	1.855	0.173
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	23.25±1.68	23.06±1.56	0.580	0.563
高血压病(有/无, n)	14/32	18/34	0.194	0.660
糖尿病(有/无, n)	11/35	12/40	0.010	0.922
冠心病(有/无, n)	6/40	5/47	0.288	0.592
血肿体积($\bar{x} \pm s$,mL)	29.63±3.31	44.31±5.57	15.599	0.000
入院时 NIHSS 评分($\bar{x} \pm s$,分)	10.75±2.27	14.75±3.02	7.334	0.000
随访 6 个月后的 mRS 评分($\bar{x} \pm s$,分)	1.09±0.35	3.15±0.41	26.569	0.000

2.2 对照组和 AICH 组血浆 FIB 和 FGF21 水平

AICH 组的患者血浆 FIB 和 FGF21 水平明显高于对照组($P<0.05$)(表 2)。

表 2 2 组 FIB 和 FGF21 水平比较

组别	例数	FIB(g/L)	FGF21(pg/mL)
对照组	98	2.01±0.56	80.06±13.21
AICH 组	98	3.45±0.72*	103.51±22.64*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.3 不同预后组血浆 FIB 和 FGF21 水平

预后不良组的患者血浆 FIB 和 FGF21 水平明显高于预后良好组($P<0.05$)(表 3)。

表 3 不同预后组 FIB 和 FGF21 水平比较

组别	例数	FIB(g/L)	FGF21(pg/mL)
预后良好组	46	3.00±0.41*	90.27±16.22*
预后不良组	52	3.84±0.71	115.22±21.09

注:与预后不良组比较,* $P<0.05$

2.4 AICH 患者血浆 FIB,FGF21 水平与 mRS 评分的相关性分析

Spearman 相关性分析显示,AICH 患者血浆 FIB,FGF21 水平与 mRS 评分呈正相关($r=0.556$, $P<0.05$; $r=0.540$, $P<0.05$)(图 1)。

2.5 ROC 评估血浆 FIB,FGF21 水平预测 AICH 患者预后的价值

ROC 显示,血浆 FIB 水平预测 AICH 患者预后不良的最佳截断值是 3.28 g/L,相应的 AUC 为 0.840(95%CI=0.771~0.924),敏感性为 76.92%,特异性为 80.43%,正确度为 78.57%;血浆 FGF21 水平预测 AICH 患者预后不良的最佳截断

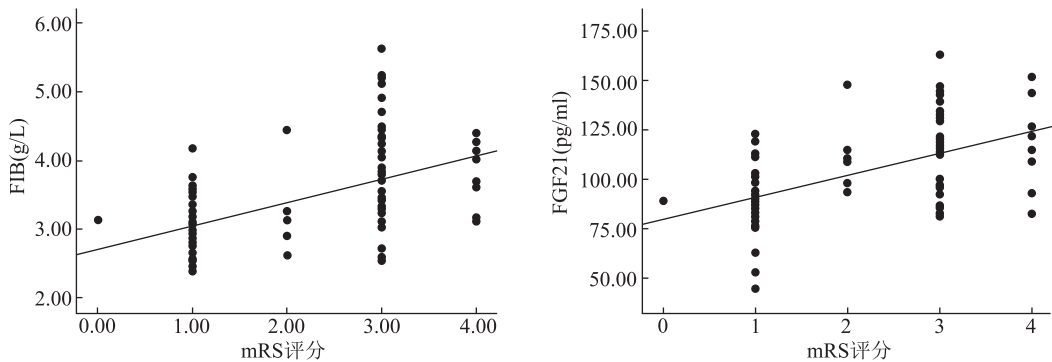


图 1 AICH 患者 FIB,FGF21 水平与 mRS 评分的相关性分析

值是111.26 pg/mL,相应的 AUC 为0.814(95%CI = 0.729 ~ 0.898),敏感性为67.31%,特异性为89.13%,正确度为77.55%;两者联合时的 AUC 为0.910 (95% CI = 0.851 ~ 0.968),敏感性为82.69%,特异性为91.30%,正确度为86.73%。两者联合预测 AICH 患者预后不良的价值较高(图 2 和表 4)。

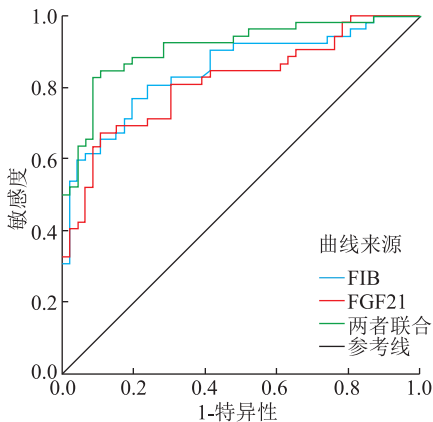


图 2 血浆 FIB 和 FGF21 水平预测 AICH 患者预后的 ROC

表 4 血浆 FIB 和 FGF21 水平预测 AICH 患者预后的价值

指标	AUC	95%CI	敏感性 (%)	特异性 (%)	正确度 (%)	截断值
FIB(g/L)	0.848	0.771~0.924	76.92	80.43	78.57	3.28
FGF21(pg/mL)	0.814	0.729~0.898	67.31	89.13	77.55	111.26
两者联合	0.910	0.851~0.968	82.69	91.30	86.73	-

3 讨论

ICH 是指脑实质中的非创伤性出血,有较高的病死率和较差的预后。在过去的几十年里许多方法被研究用于 ICH 的治疗,但临床疗效在很大程度上仍然较差^[9]。早期预测预后有助于对 AICH 患者的风险进行分层,针对性制定治疗措施,改善患者预后。

有研究显示,脑出血后凝血物质的释放会造成局部和全身不同程度的凝血功能障碍,与患者的预后关系密切^[10]。正常人血浆中只含有极少量的凝血酶,ICH 患者由于凝血级联反应产生大量的凝血酶,凝血活性代偿性升高^[11]。FIB 是一种急性期反应蛋白,是凝血活化的标志物,对血浆与全血的粘度造成不利影响,其表达水平增高则会让机体发生高黏反应,增加血液粘滞性,降低血流流速的作用^[12]。刘胜华等^[13]人报道,术前高水平的 FIB 激活炎症反应、损伤患者血管,使血液处于高凝状态,也消耗了大量的凝血因子,进一步加剧了术后血液的低凝状态,导致患者无法正常止血或者止血缓慢,引发患者再次出血;术前高水平的 FIB 是高血压脑出血患者术后再出血的危险因素。陈红等^[14]人的研究表明急性脑出血患者的血清 FIB 水平较高,术后发生再出血患者的血清 FIB 水平更高,血清 FIB 水平与凝血功能指标均密切相关,是急性脑出血患者术后再出血的危险因素。本研究结果表明,AICH 患者入院时血浆 FIB 水平显著高于对照组,说明 FIB 可能在 AICH 的发病过程中发挥作用;同时结果还显示预后不良组与预后良好组 FIB 水平存在明显差异,且与反映 AICH 患者预后情况的 mRS 评分呈正相关,提示 FIB 水平与 AICH 患者的预后之间关系密切。ROC 分析显示,血浆 FIB 水平预测 AICH 患者预后的 AUC 为0.840,具有一定的价值;FIB 水平高于3.28 g/L 的患者预示其预后不良。

AICH 患者脑组织及血管内皮细胞受到损伤,机体的血液凝固性升高^[2]。FGF21 是机体在应激状态下诱导产生的一种激素,已被证明调节多种药理作用,包括血糖和能量代谢等^[15]。一系列研究报道,FGF21 水平与炎症反应和凝血状态相关。一方面,血清 FGF21 具有抗炎反应,其水平增高作为诱导血管保护的代偿反应;另一方面,FGF21 在体内

表现出抗凝作用,保护血管内皮细胞免受损伤^[6,16]。越来越多的研究人员认为,FGF21 在脑血管损伤的生理机制中发挥重要作用。此前,FGF21 被报道对缺血性脑卒中的治疗和预防具有潜在的药理作用^[17]。本研究结果显示,AICH 发生时 FGF21 水平增高,分析其原因可能是急性期脑组织损伤后的代偿性反应,AICH 患者的凝血功能异常。FGF21 表达增加与高血压病患者颈动脉粥样硬化严重程度有关,可能参与颈动脉内皮细胞受损^[18]。另外,此前有大量研究发现 FGF21 水平升高是多种疾病的预后生物标志物。最近的一项前瞻性研究报道了血浆 FGF21 水平升高与急性缺血性脑卒中患者预后不良相关,可能预测急性缺血性脑卒中患者的预后^[19]。本研究结果显示,不同预后组血浆 FGF21 水平存在明显差异,且 AICH 患者 FGF21 水平与 mRS 评分呈正相关,提示 FGF21 水平增高与 AICH 患者的不良预后有关。ROC 分析显示,血浆 FGF21 水平预测 AICH 患者预后的 AUC 为 0.814,具有一定的预测价值;当患者血浆 FGF21 水平高于 111.26 pg/mL 时说明其预后不良。

上述结果表明 FIB 和 FGF21 水平的检测能够预测 AICH 患者的预后,为临床及时干预、制定有效策略提供一定的参考,然而单一指标预测的灵敏度较低。本研究结果显示,两者联合时预测预后的 AUC 大于单一指标,且灵敏度和特异性提高,因此同时检测 FIB 和 FGF21 水平可进一步提升预测 AICH 患者预后的价值。

综上所述,AICH 患者的血浆 FIB 和 FGF21 水平升高,其水平升高与 AICH 患者的临床预后密切相关,有助于预测 AICH 患者的预后,两者联合的价值更高,为改善患者预后提供了参考价值。

参 考 文 献

- [1] Wilkinson DA, Pandey AS, Thompson BG, et al. Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage[J]. Neuropharmacology, 2018, 134(Pt B): 240-248.
- [2] 程晶晶,白雨翥. 急性脑出血患者疾病严重程度及早期预后的影响因素[J]. 血栓与止血学,2022,28(1):129-130, 133.
- [3] 胡雪甫. 脑出血患者急性期凝血与纤溶功能的评估[J]. 血栓与止血学,2020,26(2):185-186, 189.
- [4] Vilar R, Fish RJ, Casini A, et al. Fibrin(ogen) in human disease: both friend and foe[J]. Haematologica, 2020, 105(2): 284-296.
- [5] Li D, Xing C, Li Y, et al. Elevated plasma fibrinogen indicates short-term poor outcome in patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(8): 104991.
- [6] Li S, Jia H, Liu Z, et al. Fibroblast growth factor-21 as a novel metabolic factor for regulating thrombotic homeostasis[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 400.
- [7] 李德山,郭瑞,李帅,等. FGF-21 对大鼠血小板聚集和活化的抑制作用[J]. 东北农业大学学报,2019,50(3):52-58.
- [8] 辛宇,张翔,李夏婷,等. 急性脑出血患者血清亲环蛋白 A 水平与预后的关系[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2020,23(3):269-273.
- [9] Zhao W, Wu C, Stone C, et al. Treatment of intracerebral hemorrhage: Current approaches and future directions[J]. J Neurol Sci, 2020, 416: 117020.
- [10] 王玉亮,赖少娟,崔志新. 脑出血患者早期凝血功能的特点及其临床意义[J]. 甘肃医药,2021,40(3):223-225.
- [11] 车旭东,罗超,彭彤. 血栓弹力图与凝血功能检测对脑出血后血肿扩大的预测价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(11):1818-1820.
- [12] 李健英,林建华. 联合检测 Hcy、FIB、D-D 对急性脑梗死患者的临床诊断意义研究[J]. 现代医用影像学,2019,28(5):1059-1060.
- [13] 刘胜华,周政,唐协林,等. 术前纤维蛋白原水平对高血压脑出血微创穿刺引流术后再出血的预测价值[J]. 局解手术学杂志,2020,29(7):578-581.
- [14] 陈红. 血浆 TAFI 和血清 Hcy、FIB、D-D 联合检测对急性脑出血患者术后再出血的诊断价值分析[J]. 中外医疗,2021,40(19):9-12, 32.
- [15] 王蓉,尹鸿萍. 成纤维细胞生长因子 21 的修饰方法及临床应用价值[J]. 药物生物技术,2021,28(4):436-440.
- [16] 苏贵灵,潘嘉严,黄永平,等. 急性期川崎病患儿的血清 FGF21、炎症因子及凝血指标水平变化及其相关性分析[J]. 山东医药,2020,60(17):67-69.
- [17] Dordoe C, Chen K, Huang W, et al. Roles of fibroblast growth factors and their therapeutic potential in treatment of ischemic stroke[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 671131.
- [18] 张姗,马蕾,田建会,等. FGF21 与高血压和颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 青岛大学学报(医学版),2018,54(1):66-69.
- [19] Zheng X, Zhu Z, Guo D, et al. Prognostic value of plasma fibroblast growth factor 21 among patients with acute ischemic stroke[J]. European Journal of Neurology, 2021, 28(3): 844-851.

(2022-04-29 收稿)