

·论 著·

C反应蛋白联合WFNS分级系统评估动脉瘤性蛛网膜下腔出血预后的价值

郑永科 顾南媛 裘凯 潘璐 曾龙欢

[摘要] 目的 探讨动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者C反应蛋白(CRP)水平和世界神经外科联盟(WFNS)分级系统的预后价值。方法 入选aSAH患者69例作为研究组,同时入选72例健康体检者作为对照组。检测所有纳入对象CRP水平,记录aSAH患者WFNS分级。所有aSAH患者随访至死亡或发病后6个月,根据格拉斯哥预后量表分为预后不良组(<4分)与预后良好组(≥4分)。比较两组患者的CRP水平和WFNS评分,并分析两者在预测aSAH患者预后的价值。结果 研究组CRP水平明显高于对照组($t=-11.19, P<0.05$);预后不良组CRP水平、WFNS分级明显高于预后良好组,GCS评分低于预后良好组($t=-5.31, Z$ 分别=-4.51、-4.03, P 均<0.05)。CRP、WFNS分级预测aSAH患者6个月不良预后的ROC曲线下面积分别为0.82(95% CI 0.71~0.92, $P<0.05$)、0.82(95% CI 0.72~0.92, $P<0.05$),而两者联合诊断aSAH患者6个月不良预后的预测价值更高,其ROC曲线下面积为0.90(95% CI 0.82~0.98, $P<0.05$)。结论 CRP水平联合WFNS分级系统在预测aSAH患者的不良预后中具有更高的临床价值。

[关键词] 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 不良预后; C反应蛋白; WFNS分级系统

Value of plasma C-reactive protein combined with world federation of neurological societies scale in evaluating the prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage ZHENG Yongke, GU Nanyuan, QIU Kai, et al. Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the prognostic value of the serum C-reactive protein (CRP) levels and the world federation of neurological surgeons (WFNS) scale in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods** Totally 69 patients with aSAH were enrolled in the study group and 72 healthy people as the control group. The serum CRP levels of all objects were detected, and the WFNS scale of the patients with aSAH were recorded. All aSAH patients were followed up for 6 months or till death, and they were divided into poor prognosis group (<4 scores) and good prognosis group (≥4 scores) according to the glasgow outcome scale score. The serum CRP levels and the WFNS score of the two groups were compared, and the prognostic values of the CRP levels and the WFNS score in aSAH patients were analyzed. **Results** The level of CRP in the study group was significantly higher than the control group ($t=-11.19, P<0.05$). The level of CRP and WFNS score in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group, the GCS score was significantly lower than good prognosis group ($t=-5.31, Z$ 分别=-4.51, -4.03, $P<0.05$). The areas under receiver operating characteristic curve (ROC) of CRP and the WFNS scale for predicting the 6-month poor prognosis of aSAH patients were 0.82(95% CI 0.71-0.92, $P<0.05$) and 0.82(95% CI 0.72-0.92, $P<0.05$) respectively, while CRP combined with the WFNS scale had a higher predictive value with an area under ROC of 0.90(95% CI 0.82-0.98, $P<0.05$). **Conclusion** Serum CRP combined with the WFNS scale has a better clinical value in predicting the poor prognosis of aSAH patients.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.004.004

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2018KY586)

作者单位:310006 浙江杭州,浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院重症医学科(郑永科);杭州市老年病医院重症医学科(顾南媛、裘凯、潘璐、曾龙欢)

[Key words] aneurysmal subarachnoid hemorrhage; poor prognosis; C-reactive protein; world federation of neurological surgeons scale

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)是临床常见的神经系统急症之一,致残致死率高,其发病率约占脑卒中患者的5%^[1,2]。早期预测患者的临床预后对指导临床治疗具有十分重要的意义。世界神经外科联盟(world federation of neurosurgical societies, WFNS)分级量表是临床上评估 aSAH 患者临床预后的重要指标,但作用有限,易受镇静药物、机械通气等因素干扰^[3]。随着现代医学的发展,一些具有预测价值的生物标志物受到广泛关注。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是急性期炎症相关蛋白,检测方便,重复性好,可以反映机体炎症反应情况。既往研究发现,血清 CRP 水平能够反映自发性脑出血和颅脑损伤的严重程度^[4]。故本次研究通过分析 69 例 aSAH 患者临床资料,探讨血清 CRP 联合 WFNS 分级量表在预测 aSAH 患者临床预后中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2020 年 1 月期间浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院收治的 aSAH 患者 69 例作为研究组,其中男性 44 例、女性 25 例;年龄 36 ~ 79 岁,平均(55.96±11.79)岁。纳入标准为:①头颅 CT 确诊为蛛网膜下腔出血;②年龄 18 岁~75 岁;③入院离发病时间不超过 24 h;④脑血管造影示明确的动脉瘤;⑤患者或亲属签署知情同意书。排除标准为:①既往脑梗死、脑出血病史;②既往其他系统性疾病,包括尿毒症、肝硬化、恶性肿瘤、慢性心脏病、慢性肺病等。同时选择同期在该院健康体检者 72 例作为对照组,其中男性 41 例、女性 31 例;年龄 38 ~ 82 岁,平均(56.21±12.44)岁。两组基线资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 采用免疫比浊法检测研究组和对照组入院时血清 CRP 水平。研究组患者随访至死亡或发病后 6 个月,采用格拉斯哥预后量表进行预后评估,≥4 分为预后良好组,<4 分为预后不良组。收集预后良好组和预后不良组患者的相关指标,包括人口统计学指标、生化临床指标以及病史资料等。

1.3 评价标准 WFNS 分级根据世界神经外科医师联合会蛛网膜下腔出血量表^[5]: I 级,格拉斯哥昏迷指数(glasgow coma scale, GCS)评分为 15 分,无运动障碍; II 级, GCS 评分为 13 ~ 14 分,无运动障碍; III 级, GCS 评分为 13 ~ 14 分,有运动障碍; IV 级, GCS 评分为 6 ~ 12 分,无脑疝体征,脑干反射正常; V 级,有脑疝体征,且脑干反射消失。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 进行数据的处理和统计分析。连续变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数)表示,分类变量以频数和率表示。两组连续变量间的比较采用独立样本 t 检验或 Z 检验,分类变量的比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析 CRP 和 WFNS 分级量表在预测 aSAH 患者预后的价值。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组 CRP 水平比较 研究组和对照组 CRP 水平分别为(18.19±8.54) mg/L 和(6.46±2.39) mg/L,研究组 CRP 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($t = -11.19, P < 0.05$)。

2.2 预后良好组和预后不良组一般资料比较见表 1

表 1 预后良好组和预后不良组患者的一般资料比较

一般资料	预后不良组($n=26$)	预后良好组($n=43$)
性别(男/女)	17/9	27/16
年龄/岁	56.57 ± 11.62	55.71 ± 11.45
收缩压/mmHg	140.04 ± 17.12	130.88 ± 13.59
舒张压/mmHg	67.46 ± 6.66	67.28 ± 9.18
GCS 评分/分	10.00(5.00, 13.00)	13.00(13.00, 14.00)
WFNS 分级/例(%)		
I 级	0	7(16.28)
II 级	1(3.84)	14(32.56)
III 级	6(23.08)	13(30.23)
IV 级	11(42.31)	6(13.95)
V 级	8(30.77)	3(6.98)
2 型糖尿病/例(%)	9(34.62)	15(34.88)
高血压/例(%)	20(76.92)	20(46.51)
动脉瘤位置/例(%)		
前循环	12(46.15)	28(65.12)
后循环	14(53.85)	15(34.88)
动脉瘤形态(囊性)例(%)	22(84.62)	37(86.05)
动脉瘤直径/例(%)		
≤5 mm	9(34.62)	13(30.23)
6 ~ 10 mm	13(50.00)	23(53.49)
≥11 mm	4(15.38)	7(16.28)
外科手术方法/例(%)		
弹簧圈栓塞	11(42.31)	19(44.19)
开颅手术夹闭	15(57.69)	24(55.81)
脑室内出血	6(23.08)	2(4.65)
脑室外引流术	10(38.46)	6(13.95)
从发病到入院时间/h	10.00(6.00, 10.50)	8.00(3.75, 13.00)
CRP /mg/L	24.12 ± 9.18	14.60 ± 5.74

由表1可见,预后不良组收缩压、CRP、WFNS分级、高血压、脑室内出血及脑室外引流术比例明显高于预后良好组,GCS评分明显低于预后良好组,差异均有统计学意义(t 分别=-2.46、-5.31, $Z=-4.51$, χ^2 分别=6.15、5.37、5.46, $Z=-4.03$, P 均<0.05)。

2.3 CRP、WFNS分级及CRP联合WFNS分级对aSAH患者6个月不良预后的预测价值分析见图1

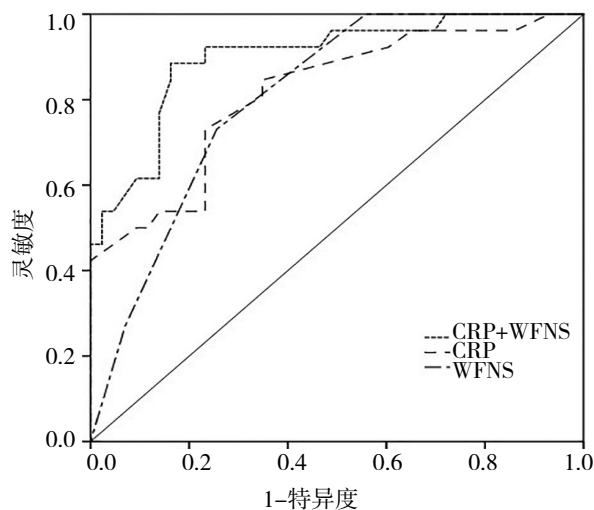


图1 ROC曲线分析结果

由图1可见,CRP预测aSAH患者不良预后的曲线下面积为0.82(95% CI 0.71~0.92, $P<0.05$);WFNS分级预测aSAH患者不良预后的曲线下面积为0.82(95% CI 0.72~0.92, $P<0.05$);而CRP联合WFNS分级预测aSAH患者不良预后的曲线下面积为0.90(95% CI 0.82~0.98, $P<0.05$),CRP联合WFNS分级在预测aSAH患者不良预后中具有较高的价值。

3 讨论

目前临床上用于评估aSAH预后的主要方法是WFNS分级量表。WFNS分级量表是基于GCS评分的评分系统,较其他分级系统而言相对客观,准确性高,能够更好地反映患者的意识水平^[6]。但WFNS分级系统易受到癫痫、镇静药物、机械通气等因素的干扰,难以准确判断患者的预后^[3]。因此,临床上尚需要一种可有效预测aSAH不良预后的指标,以提高其预后水平。

CRP是一种急性期炎症反应蛋白,通常由肝脏产生,当机体发生创伤、应激、感染和炎症反应时,白细胞介素等细胞因子会促使肝细胞分泌大量CRP。因此,临床上常检测急性脑损伤患者的血清CRP水平,有利于辅助评估其预后情况。然而,CRP

是一种非特异性的严重标志物,在组织损伤的情况下均可出现升高,因此,与其他临床指标联合使用,以提高其临床应用价值。目前为止,鲜有研究探索CRP联合WFNS分级系统在预测aSAH患者预后中的价值。

本次研究结果显示,aSAH患者CRP水平高于正常人群,且aSAH预后不良组CRP水平明显升高,并且WFNS分级高于预后良好组。Lasek-Bal等^[7]通过临床研究发现,当发生急性脑缺血时,血管损伤导致血液进入脑室,引起大量炎症因子释放,诱发炎症性级联反应,使得血清CRP水平升高,该研究阐述了CRP在急性脑损伤中升高的可能机制,对患者的预后具有重要的预测意义。既往研究报道,aSAH合并急性肾损伤的患者血清CRP水平高于对照组,有助于预测急性肾损伤的发生^[8,9]。王翠兰等^[8]研究发现,aSAH合并高血糖的患者,CRP水平和WFNS分级 \geq Ⅲ级所占的比例明显高于非高血糖患者,并且与预后相关。

Zhang等^[4]研究通过纳入123例aSAH患者,分析其CRP、白蛋白及预后之间的关系,发现CRP/白蛋白比值与WFNS分级密切相关,对3个月不良预后具有较高的预测价值,说明aSAH患者CRP/白蛋白比值与疾病严重程度及不良预后有关。在本次研究中,血清CRP水平对于aSAH患者6个月不良预后具有较高的预测价值,其曲线下面积与既往研究结果接近,进一步证明了血清CRP水平对aSAH的预测价值。此外,本次研究还发现,将CRP联合WFNS分级系统后,其预后价值进一步提高。这提示血清CRP水平联合WFNS分级系统对预测aSAH患者6个月不良预后有良好的临床价值。

综上所述,aSAH后6个月预后不良的患者CRP及WFNS分级明显高于预后良好者。血清CRP联合WFNS分级系统可以作为预测aSAH患者6个月不良预后的良好指标,值得进一步推广。然而,本次研究样为回顾性研究,样本量相对较小,可能存在偏倚,存在一定的局限性,尚需要大规模、多中心、前瞻性研究加以证实。

参考文献

- 1 Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(13):226-236.
- 2 Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, et al. Worldwide in-

- idence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to region, time period, blood pressure, and smoking prevalence in the population: A systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(5): 588-597.
- 3 Fung C, Inglin F, Murek M, et al. Reconsidering the logic of world federation of neurosurgical societies grading in patients with severe subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2016, 124(2): 299-304.
 - 4 Zhang DD, Yan HY, Wei YX, et al. C-reactive protein/albumin ratio correlates with disease severity and predicts outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurotherapeutics, 2019, 16(2): 480-490.
 - 5 Drake CG, Hunt WE, Sano K, et al. Report of world federation of neurological surgeons committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale[J]. J Neurosurg, 1988, 68(6): 985-986.
 - 6 Aggarwal A, Dhandapani S, Praneeth K, et al. Comparative evaluation of H&H and WFNS grading scales with modified H&H (sans systemic disease): A study on 1000 patients with subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurg Rev, 2018, 41(1): 241-247.
 - 7 Lasek-Bal A, Jedrzejowska-Szypulka H, Student S. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis[J]. J Physiol Pharmacol, 2019, 70(2): 209-217.
 - 8 王翠兰, 许位, 石秋艳. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后血糖变化及其对预后的影响[J]. 贵州医药, 2020, 44(8): 1192-1194.
 - 9 Yang BH, He Q, Ding CY, et al. High-sensitivity C-reactive protein as a predictive factor of acute kidney injury following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective observational study[J]. Acta Neurochir (Wien), 2019, 161(9): 1783-1791.

(收稿日期 2020-07-17)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第296页)

- 4 Adel Ghorani-Azam, Samaneh Sepahi, Elham Khodaverdi, Seyed Ahmad Mohajeri. Herbal medicine as a promising therapeutic approach for the management of vascular dementia: A systematic literature review[J]. PTR, 2018, 32(9): 1720-1728.
- 5 何迎春, 何焯, 李谨等. 健脾填精方治疗轻度认知障碍21例疗效观察[J]. 新中医, 2005, 37(12): 42-43.
- 6 Hartman RE, Lee JM, Zipfel GJ, et al. Characterizing learning deficits and hippocampal neuron loss following transient-global cerebral ischemia in rats [J]. Brain Res, 2005, 1043(1-2): 48-56.
- 7 叶翠飞, 张丽, 艾厚喜, 等. 两种水迷宫实验对拟痴呆模型学习记忆功能测试的比较[J]. 中国行为医学科学杂志, 2004, 13(3): 252-253.
- 8 Zhao T, Fu Y, Sun H, et al. Ligustrazine suppresses neuron apoptosis via the Bax/Bcl-2 and caspase-3 pathway in PC12 cells and in rats with vascular dementia[J]. IUBMB Life, 2018, 70(1): 60-70.
- 9 罗永坚, 蔺心敬, 李吕力, 等. 血管性痴呆模型大鼠海马神经元凋亡和病理改变的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2008(18): 1788-1790.
- 10 Qi YY, Feng XF, Qiu L, et al. 3-n-butylphthalide inhibits the apoptosis of nerve cells in rats with cerebral small vessel disease via the PI3K/Akt pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(10): 4474-4480.
- 11 靳贺超, 于文涛, 刘晓, 等. 补肾活血方对血管性痴呆大鼠海马细胞凋亡及 ERK2, CREB 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 129-135.
- 12 刘明, 刘杨, 邓颖, 等. 蓝布正提取物对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马 NT-3, BDNF 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 154-158.
- 13 徐青, 孙强三, 王晓红, 等. 升黄益智方对痴呆模型小鼠脑组织 SOD 活性的影响[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(8): 734-735.
- 14 苗建亭, 游国雄, 王者晋. 血管性痴呆大鼠记忆障碍与海马胆碱能神经元关系的研究[J]. 中华老年医学杂志, 1997, 16(6): 327-330.
- 15 徐斌, 陈俊抛, 周光斗, 等. 去松果体对大鼠学习记忆及大脑皮质胆碱能纤维的影响[J]. 中华神经科杂志, 2000, 33(3): 153-155.
- 16 黄新武, 李国春, 李华, 等. 聪灵胶囊对血管性痴呆模型大鼠脑组织乙酰胆碱酯酶的影响[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(10): 2468-2469.

(收稿日期 2020-12-25)

(本文编辑 蔡华波)