

动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血浆和肽素水平与病情严重程度及预后的关系

侯丹, 余丹, 杨国帅

中南大学湘雅医学院附属海口医院神经内科, 海南 海口 570208

摘要: **目的** 探讨动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者血浆和肽素(copeptin)水平与病情严重程度以及对患者预后的预测价值。**方法** 选择2015年1月至2017年12月接受手术治疗的aSAH患者120例作为研究对象。根据aSAH患者发病6个月后改良Rankin量表(mRS)评分为预后良好组($n=84$)和预后不良组($n=36$)。收集患者入院第2天清晨血液标本,采用酶联免疫吸附法检测血浆copeptin水平。分析血浆copeptin水平与aSAH临床病理特征的关系。采用多因素Logistic回归分析影响aSAH患者预后的危险因素。通过绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估血浆copeptin水平的预测效力。**结果** 血浆copeptin水平与性别、年龄、手术方式、动脉瘤位置、脑积水、脑血管痉挛、脑缺血、脑出血无关($P>0.05$),与脑室内出血、WFNS分级、Fisher分级相关($P<0.01$)。预后良好组在脑积水、脑血管痉挛、脑缺血、脑出血、脑室内出血、WFNS分级、Fisher分级、血浆copeptin水平方面优于预后不良组($P<0.05, P<0.01$)。多因素Logistic回归分析显示,脑血管痉挛、脑室内出血、WFNS分级 \geq IV级、Fisher分级 \geq III级、血浆copeptin是影响aSAH患者预后的独立危险因素($P<0.05, P<0.01$)。血浆copeptin水平为24.25 pmol/L时,ROC曲线下面积最大,为0.821(95% CI:0.715~0.857)。**结论** 血浆copeptin水平与aSAH患者病情严重程度密切相关,可作为预测患者预后的重要指标,血浆copeptin水平高者预后差。

关键词: 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 血浆; 和肽素; 预后

中图分类号: R 543.4 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2019)11-1488-04

Association of plasma copeptin level with severity and prognosis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

HOU Dan, YU Dan, YANG Guo-shuai

Department of Neurology, Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College of Central South University, Haikou, Hainan 570208, China

Corresponding author: YU Dan, E-mail: yudanyuyue@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between plasma copeptin level and severity of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) and its predictive value for prognosis in patients with aSAH. **Methods** A total of 120 patients with aSAH treated surgically from January 2015 to December 2017 were selected as study subjects. The patients were divided into good prognosis group ($n=84$) and poor prognosis group ($n=36$) according to the modified Rankin Scale (mRS) 6 months after onset of aSAH. Blood samples were collected on the morning of the second day of admission to detect the plasma copeptin level by ELISA. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of aSAH patients. The predictive effect of plasma copeptin level was evaluated by plotting the ROC. **Results** The level of plasma copeptin was not correlated with sex, age, surgical method, location of aneurysm, hydrocephalus, cerebral vasospasm, cerebral ischemia and cerebral hemorrhage ($P>0.05$), but was correlated with intraventricular hemorrhage, World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) grade and Fisher grade ($P<0.01$). The proportions of hydrocephalus, cerebral vasospasm, cerebral ischemia, cerebral hemorrhage, intraventricular hemorrhage, WFNS grade, Fisher and plasma copeptin level in good prognosis group were statistically lower than those in poor prognosis group ($P<0.05, P<0.01$). Multivariate Logistic regression analysis showed that cerebral vasospasm, intraventricular hemorrhage, WFNS grade (\geq IV), Fisher grade (\geq III), and plasma copeptin level were the risk factors affecting the prognosis of

patients with aSAH ($P < 0.05, P < 0.01$). When plasma copeptin reaching a level of 24.25 pmol/L, the area under the ROC curve is 0.821 (95% CI: 0.715 - 0.857). **Conclusion** The level of plasma copeptin is closely related to the severity of aSAH and can be used as an important prognostic indicator. The prognosis is poor in patients with high level of plasma copeptin.

Key words: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Plasma; Copeptin; Prognosis

Fund program: International Science and Technology Cooperation Program of Hainan Province (GJXM201107)

世界神经外科医师联合会(WFNS)分级系统是评估动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)病情严重程度的“金标准”^[1]。然而,aSAH病情受癫痫、脑积水等多种因素影响,仅依靠WFNS分级系统预测患者病情在临床上仍然存在困难。此外,临床上缺乏有效的血液生物学标志物预测aSAH患者预后。和肽素(copeptin)是精氨酸加压素前体的羧基肽部分,与加压素以等摩尔比释放,具有稳定性好、检测方便等优点^[2]。大量研究证实,copeptin已成为预测自发性脑出血、缺血性卒中和脓毒症患者病情严重程度和预后的生物学标志物^[3-5]。本研究收集120例aSAH患者的临床资料,探讨血浆copeptin水平与病情严重程度以及对患者预后的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择2015年1月至2017年12月于本院接受手术治疗的aSAH患者120例作为研究对象。其中,男40例,女80例;年龄45~79(63.45 ± 15.37)岁;动脉瘤位置中前循环75例,后循环45例;行夹闭术78例,行栓塞术42例;临床诊断脑积水80例,脑血管痉挛32例,脑缺血22例,脑室内出血34例,脑出血84例;WFNS分级中I~III级71例,IV~V级49例;Fisher分级中I~II级64例,III~IV级56例。根据aSAH患者发病6个月后改良Rankin量表(mRS)分为预后良好组($n = 84$)和预后不良组($n = 36$)。本研究获得本院医学伦理委员会批准。纳入标准:符合2015年中华医学会神经病学分会制定的《中国蛛网膜下腔出血诊治指南》标准^[6];经头颅CT明确诊断为aSAH,然后行头颅CT血管造影确诊为颅内动脉瘤,经数字减影血管造影术确认动脉瘤位置;患者入院第2天清晨收集空腹静脉血液标本,入院2d内检测血浆指标;无其他脏器严重疾病;发病至入院时间 < 12 h;由直系亲属知情同意并签署手术知情同意书。排除标准:非动脉瘤性破裂导致aSAH;伴有心、肝、脾、肺及肾等重要脏器损伤;既往存在中枢神经系统疾病史,如中风、脑肿瘤等;入院前6个月有阿司匹林、非甾体类药物、抗炎镇痛药使用史;合并颅内感染;合并恶性肿瘤;血液系统

疾病及自身免疫系统疾病;随访资料不全。

1.2 方法 入组患者发病6个月后mRS评分0~2分定义为预后良好,mRS评分3~6分定义为预后不良。mRS评分越高,患者愈后越差^[7]。抽取患者入院第2天清晨空腹肘部静脉血10ml,抗凝,3000rpm离心20min后分离血浆,-80℃保存待测。应用日本奥林巴斯公司AU2700型全自动生化分析仪、上海江莱生物科技有限公司生产试剂盒采用酶联免疫吸附法检测血浆copeptin水平。WFNS分级及改良Fisher分级参照前人方法,并以WFNS分级评估患者病情严重程度^[8-9]。

1.3 统计学方法 应用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验。应用多因素Logistic回归方法分析影响aSAH患者预后不良的危险因素变量,入选标准 $\alpha = 0.05$,剔除标准 $\alpha = 0.10$ 。通过绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算曲线下面积评估血浆copeptin水平的预测效力,以(灵敏度+特异度-1)最大处的检测值为血浆copeptin水平的最佳诊断临界值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆copeptin水平与aSAH临床病理特征的关系 血浆copeptin水平与性别、年龄、手术方式、动脉瘤位置、脑积水、脑血管痉挛、脑缺血、脑出血无关($P > 0.05$),与脑室内出血、WFNS分级、Fisher分级相关($P < 0.01$)。见表1。

2.2 影响aSAH患者预后的单因素分析 预后良好组与预后不良组性别、年龄、手术方式、动脉瘤位置差异无统计学意义($P > 0.05$)。预后良好组脑积水、脑血管痉挛、脑缺血、脑出血、脑室内出血、WFNS分级、Fisher分级、血浆copeptin水平优于预后不良组,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。见表2。

2.3 影响aSAH患者预后的多因素Logistic回归分析 以脑积水、脑血管痉挛、脑缺血、脑室内出血、脑出血、WFNS分级 \geq IV级、Fisher分级 \geq III级、血浆copeptin为自变量,以aSAH患者预后不良为因变量,进行多因素Logistic回归分析结果显示,脑血管痉挛、

脑室内出血、WFNS 分级 \geq IV 级、Fisher 分级 \geq III 级、血浆 copeptin 是影响 aSAH 患者预后的危险因素 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

2.4 血浆 copeptin 预测 aSAH 患者预后的 ROC 曲线
 血浆 copeptin 水平为 24.25 pmol/L 时,灵敏度为 70.34%,特异度为 82.59%,约登指数为 0.62(最大值),ROC 曲线下面积为 0.821 (95% CI: 0.715 ~ 0.857) ($P < 0.05$)。见图 1。

3 讨论

aSAH 具有高发病率、高致残率、高病死率和高复发率等特点^[10]。近年来,尽管 aSAH 患者的临床治疗取得很大进展,但患者预后仍较差。因此,aSAH 疾病严重程度及预后的早期风险评估对疾病的治疗非常重要。精氨酸加压素具有缩血管、抗利尿以及参与心血管活动调节、多种疾病发生发展等功能,但因其半衰期短,体外测定较为困难^[11]。copeptin 作为精氨酸加压素原的片段,与精氨酸加压素发挥的生物学

表 1 血浆 copeptin 水平与 aSAH 临床病理特征的关系

(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)				
因素	例数	血浆 copeptin	t 值	P 值
性别				
男	40	22.15 \pm 5.02	0.80	0.43
女	80	22.91 \pm 4.68		
年龄(岁)				
>60	75	21.99 \pm 4.15	1.92	0.06
\leq 60	45	23.72 \pm 5.12		
手术方式				
夹闭术	78	22.09 \pm 5.14	1.45	0.15
栓塞术	42	23.38 \pm 4.38		
动脉瘤位置				
前循环	75	22.13 \pm 4.26	1.49	0.14
后循环	45	23.52 \pm 5.29		
脑积水				
是	80	22.46 \pm 5.09	0.54	0.59
否	40	22.92 \pm 4.01		
脑血管痉挛				
是	32	22.94 \pm 5.12	0.54	0.59
否	88	22.38 \pm 4.65		
脑缺血				
是	22	23.17 \pm 5.06	0.68	0.50
否	98	22.38 \pm 4.22		
脑室内出血				
是	34	29.45 \pm 6.26	9.12	0.00
否	86	18.84 \pm 4.12		
脑出血				
是	84	23.05 \pm 5.37	0.96	0.34
否	36	22.14 \pm 4.59		
WFNS 分级				
I ~ III	71	20.15 \pm 4.02	6.81	0.00
IV ~ V	49	26.27 \pm 5.33		
Fisher 分级				
I ~ II	64	21.05 \pm 5.01	3.79	0.00
III ~ IV	56	24.48 \pm 4.88		

表 2 影响 aSAH 患者预后的单因素分析 (例)

因素	例数	预后良好组 (n=84)	预后不良组 (n=36)	χ^2/t 值	P 值
性别					
男	40	30	10	0.71	0.40
女	80	54	26		
年龄(岁)					
>60	75	55	20	1.06	0.30
\leq 60	45	29	16		
手术方式					
夹闭术	78	58	20	2.02	0.16
栓塞术	42	26	16		
动脉瘤位置					
前循环	75	52	23	0.04	0.84
后循环	45	32	13		
脑积水					
是	80	50	30	6.43	0.01
否	40	34	6		
脑血管痉挛					
是	32	12	20	21.95	0.00
否	88	72	16		
脑缺血					
是	22	10	12	7.73	0.00
否	98	74	24		
脑室内出血					
是	34	13	21	22.79	0.00
否	86	71	15		
脑出血					
是	84	54	30	4.35	0.04
否	36	30	6		
WFNS 分级					
I ~ III	71	60	11	17.43	0.00
IV ~ V	49	24	25		
Fisher 分级					
I ~ II	64	52	12	8.27	0.00
III ~ IV	56	32	24		
血浆 copeptin (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	120	19.31 \pm 3.97	30.44 \pm 5.18	11.51	0.00

表 3 影响 aSAH 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE	Wald	OR 值	95% CI	P 值
脑积水	0.357	0.125	1.884	1.155	0.899 ~ 1.302	0.12
脑血管痉挛	0.602	0.302	3.215	1.225	1.101 ~ 2.448	0.01
脑缺血	0.325	0.144	1.205	1.106	0.845 ~ 1.227	0.23
脑室内出血	0.542	0.256	3.105	1.238	1.105 ~ 2.608	0.02
脑出血	0.314	0.224	1.011	1.078	0.825 ~ 1.176	0.28
WFNS 分级 \geq IV 级	0.745	0.189	5.448	1.562	1.205 ~ 4.022	0.00
Fisher 分级 \geq III 级	0.488	0.268	2.899	1.125	1.014 ~ 1.944	0.04
血浆 copeptin	0.788	0.372	6.125	2.012	1.411 ~ 6.254	0.00

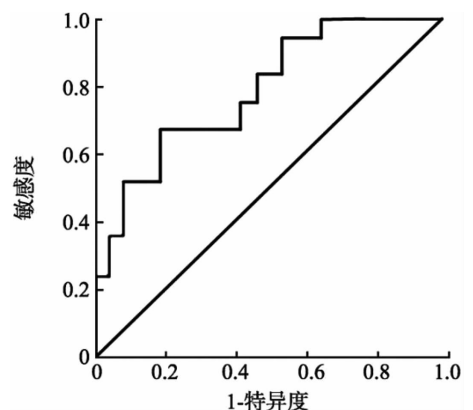


图 1 血浆 copeptin 预测 aSAH 患者预后的 ROC 曲线

作用类似,可替代精氨酸加压素用于临床研究^[12]。研究证实,血浆 copeptin 在脑外伤、心力衰竭、急性冠状动脉综合征、急性脑梗死、急性缺血性卒中及危重症患者中表达上调且与患者预后密切相关,提示 copeptin 在心脑血管疾病中扮演重要角色^[13-14]。

本研究发现血浆 copeptin 水平与 WFNS 分级相关,提示其可反映早期 aSAH 患者病情严重程度,对 aSAH 患者不良结局的判断价值同改良 Fisher 分级类似。有研究指出,伴脑出血的 aSAH 患者血浆 copeptin 水平显著升高且预后不佳^[15]。本研究仅表明血浆 copeptin 水平与脑出血相关,但由于预后不佳的 aSAH 患者常伴有脑出血,因此本研究还需进一步筛选,以减少相关偏倚因素对患者预后的影响。本研究发现,虽然脑血管痉挛、脑室内出血是影响 aSAH 患者预后的危险因素,但并未发现血浆 copeptin 水平与脑血管痉挛、脑室内出血存在相关性。

血液中 copeptin 的释放是 aSAH 的特异性表现还是一般的应激反应,目前尚不清楚。但有报道指出,copeptin 同精氨酸加压素作用机理一致,是促肾上腺皮质激素释放激素有力的增效因子,在机体应激状态下可激活下丘脑-垂体-肾上腺素反应轴,释放皮质类固醇激素,反映机体应激反应能力^[16]。黄锐等^[17]的研究指出 copeptin 水平和发病早期 aSAH 的严重性有关,与脑血管痉挛、脑梗死、动脉瘤位置、性别无关。Fung 等^[16]研究指出 copeptin 水平可反映 aSAH 患者病情严重程度,且预后良好组及存活组的血浆 copeptin 水平显著低于预后不良组、死亡组。Zheng 等^[18]研究同样指出血浆 copeptin 水平联合 WFNS 分级可显著提高对 aSAH 患者预后的预测效力。本研究与上述研究结果类似,均指出血浆 copeptin 可作为预测 aSAH 患者预后的重要指标。

血液标本的收集和 copeptin 水平的检测,简便快捷、操作性强,对 aSAH 患者预后预测价值大。然而,本研究存在以下局限性:回顾性研究,容易造成选择偏倚;单中心研究,样本量较少,制约本研究结论的准确性;患者血液标本收集时间不一致,可能对 copeptin 的测定产生影响。综上所述,血浆 copeptin 水平与 aSAH 患者病情严重程度密切相关,并可作为预测患者预后的重要指标,血浆 copeptin 水平高者预后差。本结论尚需大样本、多中心研究加以验证。

参考文献

[1] Sasahara A, Suzuki K, Takahashi Y, et al. Prognostic assessment of aneurysmal subarachnoid patients with WFNS grade V by CT perfu-

sion on arrival[J]. World Neurosurg, 2016, 92: 1-6.

- [2] Enhörning S, Christensson A, Melander O. Plasma copeptin as a predictor of kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(1): 74-82.
- [3] Tang WZ, Wang XB, Li HT, et al. Serum copeptin predicts severity and recurrent stroke in ischemic stroke patients[J]. Neurotox Res, 2017, 32(3): 420-425.
- [4] Battista S, Audisio U, Galluzzo C, et al. Assessment of diagnostic and prognostic role of copeptin in the clinical setting of Sepsis[J]. Biomed Res Int, 2016; 3624730.
- [5] Aksu F, Gurger M, Yilmaz M, et al. Copeptin levels in cerebral infarction, intracranial hemorrhage and subarachnoid hemorrhage[J]. Clin Lab, 2016, 62(12): 2387-2393.
- [6] 中华医学会神经病学分会. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015 [J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(3): 182-191.
- [7] 程美雄, 张天, 谭海斌, 等. Pipeline 血流导向装置治疗颈内动脉大型和巨大型动脉瘤的疗效分析[J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34(5): 447-450.
- [8] 赵经纬, 罗旭颖, 张铮, 等. 体感诱发电位在重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者外科或介入干预术前评估中的应用: 一项前瞻性观察性队列研究[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(3): 251.
- [9] Ditz C, Neumann A, Wojak J, et al. Repeated endovascular treatments in patients with recurrent cerebral vasospasms after subarachnoid hemorrhage: a worthwhile strategy? [J]. World Neurosurg, 2018, 112: 791-798.
- [10] Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(13): 226-236.
- [11] 辛培源, 王博强, 田帅, 等. 精氨酸加压素在中枢神经系统中的作用及机制[J]. 神经解剖学杂志, 2017, 33(2): 225-228.
- [12] Yan JJ, Lu Y, Kuai ZP, et al. Predictive value of plasma copeptin level for the risk and mortality of heart failure: a meta-analysis[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(9): 1815-1825.
- [13] 王春芳, 吕高鹏, 杨璇, 等. 治疗前血浆和肽素水平在急性脑梗死患者预后评估中的应用效能[J]. 山东医药, 2017, 57(11): 69.
- [14] 郑晓东, 张介立, 易飞. 血浆和肽素与高敏 C 反应蛋白在脑梗死病情评估中的应用[J]. 广东医学, 2017, 38(23): 3631-3632.
- [15] Zweifel C, Katan M, Schuetz P, et al. Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. BMC Neurol, 2010, 10: 34.
- [16] Fung C, De Marchis GM, Katan M, et al. Copeptin as a marker for severity and prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53191.
- [17] 黄锐, 李越汉. Copeptin 在动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血浆中的水平测定[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(8): 48-49.
- [18] Zheng YK, Dong XQ, Du Q, et al. Comparison of plasma copeptin and multiple biomarkers for assessing prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Clin Chim Acta, 2017, 475: 64-69.