

论 著

【文章编号】1006-6233(2020)09-1409-04

血浆 Cor NSE 胰岛素抵抗与高血压性脑出血患者预后的关系

王 毓, 张 茜, 张 磊

(中国人民解放军空军军医大学第一附属医院神经外科, 陕西 西安 710032)

【摘要】目的:探讨血浆皮质醇(Cor)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胰岛素抵抗与高血压性脑出血患者预后的关系。**方法:**选取106例高血压性脑出血患者,根据预后分为存活组88例和死亡组18例;根据神经功能缺损程度分为轻度组70例、中度组26例和重度组10例。选取50例中老年健康体检者为健康对照组。确诊后24h内检验血浆Cor、NSE、空腹血糖、空腹胰岛素水平,计算胰岛素抵抗指数。**结果:**脑出血组患者的Cor、NSE水平和胰岛素抵抗指数均高于健康对照组($P<0.05$)。中度组与重度组的Cor水平高于轻度组($P<0.05$);重度组的NSE水平高于轻度组与中度组($P<0.05$);中度组与重度组的胰岛素抵抗指数高于轻度组($P<0.05$)。Cor、NSE水平和胰岛素抵抗指数与NIHSS评分均呈正相关($r=0.325, r=0.530, r=0.336, P<0.05$)。死亡组的Cor、NSE水平和胰岛素抵抗指数均高于存活组($P<0.05$)。Cor水平升高($\beta=0.853, OR=2.347, 95\%CI=1.286\sim4.283$)、NSE水平升高($\beta=0.469, OR=1.598, 95\%CI=1.258\sim2.030$)、胰岛素抵抗指数升高($\beta=0.543, OR=1.721, 95\%CI=1.112\sim2.665$)与预后不良有正的关联。**结论:**高血压性脑出血患者的血浆Cor、NSE水平和胰岛素抵抗情况与病情严重程度和预后密切相关。

【关键词】 高血压性脑出血; 皮质醇; 神经元特异性烯醇化酶; 胰岛素抵抗

【文献标识码】 A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2020.09.01

Correlation Between Plasma Cor NSE Insulin Resistance and Prognosis of Patients with Hypertensive Cerebral Hemorrhage

WANG Yu, ZHANG Qian, ZHANG Lei

(The First Affiliated Hospital of PLA Air Force Military Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China)

【Abstract】Objective: To explore the correlation between plasma Cortisol (Cor), neuron-specific enolase (NSE), insulin resistance (IR) and prognosis of patients with hypertensive cerebral hemorrhage (HCH). **Methods:** A total of 106 HCH patients were enrolled and divided into survival group (88 cases) and death group (18 cases) according to their prognosis. According to neurological deficit degree, they were divided into mild group (70 cases), moderate group (26 cases) and severe group (10 cases). Fifty middle-aged and elderly health controls in the same period were enrolled as control group. The levels of plasma Cor, NSE, fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin were detected within 24h after confirming. IR index was calculated. **Results:** The levels of Cor and NSE, and IR index in cerebral hemorrhage group were higher than those in control group ($P<0.05$). Cor level in moderate group and severe group was higher than that in mild group ($P<0.05$). NSE level in severe group was higher than that in mild group and moderate group ($P<0.05$). IR index in moderate group and severe group was higher than that in mild group ($P<0.05$). The levels of Cor and NSE, and IR index were positively correlated with NIHSS score ($r=0.325, r=0.530, r=0.336, P<0.05$). The levels of Cor and NSE, and IR index in death group were higher than those in survival group ($P<0.05$). The high-level Cor ($\beta=0.853, OR=2.347, 95\%CI=1.286\sim4.283$), high-level NSE ($\beta=0.469,$

OR = 1.598, 95%CI = 1.258 - 2.030) and increased IR index ($\beta = 0.543$, OR = 1.721, 95%CI = 1.112 - 2.665) were positively correlated with unfavorable prognosis. **Conclusion:** The levels of plasma Cor and NSE, and IR are closely related to disease severity and prognosis of HCH patients.

【Key words】 Hypertensive cerebral hemorrhage; Cortisol; Neuron-specific enolase; Insulin resistance

高血压性脑出血是常见的非损伤性脑出血,占60%以上^[1]。脑出血发生后,机体下丘脑-垂体-肾上腺素轴作为神经内分泌系统的重要部分,参与应激反应,应激激素皮质醇(Cortisol, Cor)浓度稳定关系着脑出血继发性脑损伤的发生进展。近年来多项研究表明,胰岛素对脑出血急性期患者的脑组织具有保护作用,脑出血患者的糖耐量异常和胰岛素抵抗对患者预后有明显影响^[2]。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)在神经元细胞中活性较高,参与糖酵解和内分泌代谢, NSE浓度变化可以反映脑组织损伤^[3]。故本研究探讨 Cor、NSE、胰岛素抵抗与高血压性脑出血预后的关系,为临床诊疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取2018年1月至2019年12月我院收治的106例高血压性脑出血患者为研究对象。男70例,女36例,年龄46~83岁,平均年龄(65.27±7.33)岁。纳入标准:①符合高血压性脑出血的诊断标准^[4];②单侧出血;③首次发病24h内入院;④明确既往高血压病史。排除标准:①终末期疾病;②内分泌代谢疾病;③入院前1个月内曾接受糖皮质激素治疗,或影响糖皮质激素合成的药物;④凝血功能异常。根据患者治疗预后分为存活组88例和死亡组18例。存活组男60例,女28例,年龄46~80岁,平均年龄(65.10±7.25)岁;死亡组男10例,女8例,年龄53~83岁,平均年龄(66.10±7.59)岁。存活组、死亡组患者的性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。根据患者神经功能缺损程度(采用NIHSS评分)分为轻度组70例(NIHSS评分 ≤ 15 分)、中度组26例(NIHSS评分16~20分)和重度组10例(≥ 21 分)。轻度组男48例,女22例,年龄46~79岁,平均年龄(64.89±6.84)岁;中度组男18例,女8例,年龄50~83岁,平均年龄(66.39±7.50)岁;重度组男4例,女6例,年龄49~80岁,平均年龄(65.02±7.44)岁。轻度组、中度组、重度组患者的性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。选取同期50例中老年健康体检者为健康对照组,男30例,女20例,年龄42~77岁,平均年龄(63.45±6.27)岁,符合上述排除标准且既往无高血压、脑卒中病史。脑出血

组与健康对照组的性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法:高血压性脑出血患者于MRI检查确诊后24h内采血,健康对照组于体检当天采血,检验 Cor、NSE、空腹血糖、空腹胰岛素。仪器设备为迈瑞BS-380全自动生化分析仪。Cor试剂盒购自江苏科特生物公司,采用电化学发光法检测。NSE试剂盒购自江苏科特生物公司,采用固相夹心法检测。根据空腹血糖、空腹胰岛素水平,计算胰岛素抵抗指数 = 空腹血糖(mmol/L) × 空腹胰岛素(mmol/L) / 22.5。

1.3 评价指标:神经功能缺损程度采用NIHSS评分^[5],于患者MRI检查确诊后24h内评估。比较不同神经功能缺损程度患者的 Cor、NSE、胰岛素抵抗指数。预后比较:存活与死亡患者的 Cor、NSE、胰岛素抵抗指数。

1.4 统计学方法:采用SPSS20.0软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,两组比较进行两独立样本t检验,三组比较进行方差分析,两两比较采用LSD-t检验。并进行Pearson相关性分析、Logistic回归分析。以 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准。

2 结果

2.1 脑出血组与对照组的 Cor、NSE、胰岛素抵抗指数比较:脑出血组患者的 Cor、NSE水平高于健康对照组($P < 0.05$)。脑出血组患者的胰岛素抵抗指数高于健康对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同神经功能缺损程度患者的 Cor、NSE、胰岛素抵抗指数比较:中度组与重度组的 Cor水平高于轻度组($P < 0.05$)。重度组的 NSE水平高于轻度组与中度组($P < 0.05$)。中度组与重度组的胰岛素抵抗指数高于轻度组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 患者 Cor、NSE、胰岛素抵抗指数与神经功能缺损程度的相关性分析:Cor水平与NIHSS评分呈正相关($r = 0.325, P = 0.012$)。NSE水平与NIHSS评分呈正相关($r = 0.530, P < 0.001$)。胰岛素抵抗指数与NIHSS评分呈正相关($r = 0.336, P = 0.008$)。

2.4 存活组与死亡组患者的 Cor、NSE、胰岛素抵抗指数比较:死亡组患者的 Cor、NSE水平和胰岛素抵抗指数均高于存活组患者($P < 0.05$)。见表3。

表 1 脑出血组与对照组的 Cor NSE 胰岛素抵抗指数比较

组别	例数	Cor(nmol/L)	NSE(μg/L)	胰岛素抵抗指数
脑出血组	106	358.43±89.23	6.55±0.85	2.45±0.32
健康对照组	50	286.24±67.22	4.36±0.82	1.95±0.27
t		5.078	15.186	9.556
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同神经功能缺损程度患者的 Cor NSE 胰岛素抵抗指数比较

组别	例数	Cor(nmol/L)	NSE(μg/L)	胰岛素抵抗指数
轻度组	70	331.59±85.54	6.39±0.86	2.36±0.33
中度组	26	403.49±92.63*	6.63±0.81	2.58±0.29*
重度组	10	429.15±90.27* [#]	7.46±0.88* [#]	2.74±0.34*
F		9.955	7.087	8.928
P		<0.001	0.001	<0.001

注:与轻度组比较,*P<0.05;与中度组比较,#P<0.05

表 3 存活组与死亡组患者的 Cor NSE 胰岛素抵抗指数比较

组别	例数	Cor(nmol/L)	NSE(μg/L)	胰岛素抵抗指数
存活组	88	347.26±85.21	6.47±0.82	2.41±0.33
死亡组	18	413.04±93.48	6.94±0.89	2.64±0.30
t		2.936	2.184	2.733
P		0.004	0.031	0.007

2.5 预后的多因素分析:以患者预后为因变量(死亡=1,存活=0),以 Cor、NSE 胰岛素抵抗指数为自变量,以性别、年龄为混杂因素,校正混杂因素后的 logistic 回归分析显示,Cor 水平升高($\beta = 0.853$, OR = 2.347,

95%CI = 1.286 ~ 4.283)、NSE 水平升高($\beta = 0.469$, OR = 1.598, 95%CI = 1.258 ~ 2.030)、胰岛素抵抗指数升高($\beta = 0.543$, OR = 1.721, 95%CI = 1.112 ~ 2.665)与预后不良有正的关联。见表 4。

表 4 患者预后的多因素分析

指标	β	SE	wald χ^2	OR	95%CI	P
性别	0.125	0.083	2.268	1.133	0.963~1.333	0.133
年龄	0.136	0.125	1.184	0.146	0.897~1.464	0.277
Cor	0.853	0.307	7.720	2.347	1.286~4.283	0.006
NSE	0.469	0.122	14.778	1.598	1.258~2.030	0.000
胰岛素抵抗指数	0.543	0.223	5.929	1.721	1.112~2.665	0.015

3 讨论

Cor是一种压力应激激素,调节机体代谢、炎症反应、免疫调节等,对维持压力下生理机能具有重要作用。当发生高血压性脑出血时,机体受应激会分泌大量Cor,使得脑组织获取更多的营养和能量。但近年来发现Cor持续高浓度对机体也会造成不利影响,损伤脑组织神经元和海马细胞,影响脑出血疾病进展。有动物实验研究表明^[6],Cor对下丘脑-垂体-肾上腺素轴具有负反馈作用,与海马神经元的活性密切相关。冯大磊等^[7]研究发现,在脑出血患者中,血清皮质醇水平可有效预测高血压性脑出血患者出院3个月的神经功能预后及死亡率。本研究发现,脑出血组患者的Cor水平均高于健康对照组,中度组与重度组的Cor水平高于轻度组,Cor水平与神经功能缺损程度呈正相关,患者病情越严重,Cor水平越高。这可以解释为在高血压脑出血中,Cor水平升高是机体对脑出血损伤刺激的抵抗作用,患者病情越严重,机体应激反应越强烈。本研究发现,Cor水平是影响患者预后的重要因素,Cor水平越高,患者预后越差,这与田小军等^[8]研究结果相符。

近年来研究发现NSE具有营养神经作用,在脑组织细胞的活性最高。临床上,NSE常作为神经母细胞瘤的肿瘤标志物,在神经元损伤的评估中也有较好的敏感性和特异性^[9]。国外有研究发现,脑梗死患者中NSE高水平患者通常伴有痴呆、认知障碍等神经系统缺陷后遗症,NSE的峰值水平与脑梗死病灶大小和严重程度呈正相关,预示临床恶化^[10]。本研究发现,脑出血组患者的NSE水平均高于健康对照组,重度组的NSE水平高于轻度组与中度组,NSE水平与神经功能缺损程度呈正相关,Logistic回归分析显示NSE水平升高与预后不良有正相关。这说明患者NSE水平越高,反映病情越严重,与姚芳等^[11]研究报道相符。

临床发现高血压性脑出血患者多伴有血糖水平急剧上升,这是由于应激状态下急性损伤导致的暂时性血糖升高。此外,在机体持续高血糖状态下,脑组织缺血缺氧,对葡萄糖的转运功能受限,细胞氧化代谢障碍,也会促使葡萄糖无氧酵解,加重脑组织损害和神经功能损伤。本研究发现,脑出血组患者的胰岛素抵抗指数高于健康对照组,中度组与重度组的胰岛素抵抗指数高于轻度组,胰岛素抵抗指数与神经功能缺损程度呈正相关,胰岛素抵抗指数越高预后越差,这进一步表明了患者胰岛素抵抗程度对病情严重程度和预后相关,胰岛素抵抗导致血流动力学紊乱,是脑卒中的危险因素。

综上所述,高血压性脑出血患者的血浆Cor、NSE水平和胰岛素抵抗情况与病情严重程度和预后密切相关,Cor、NSE水平和胰岛素抵抗可作为临床病情观察和预后判断的重要指标,密切监测患者的Cor、NSE水平和胰岛素抵抗指数,进行针对性诊治,控制高血糖、营养神经、调节机体应激,减少不良预后。

【参考文献】

- [1] Ziai WC, Thompson CB, Mayo S, et al. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure insults in adult hypertensive intraventricular hemorrhage: occurrence and associations with outcome[J]. Crit Care Med, 2019, 47(8): 1125~1134.
- [2] Tarantini S, Valcarcel NM, Yabluchanskiy A, et al. Insulin-like growth factor 1 deficiency exacerbates hypertension-induced cerebral microhemorrhages in mice, mimicking the aging phenotype[J]. Aging Cell, 2017, 16(3): 469~479.
- [5] Esnafoglu E, Ayyıldız SN, Çrkk S, et al. Evaluation of serum Neuron-specific enolase, S100B, myelin basic protein and glial fibrillary acidic protein as brain specific proteins in children with autism spectrum disorder[J]. Int Dev Neurosci, 2017, 10(61): 86~91.
- [6] Matz O, Arndt A, Litmathe J, et al. Risk factors for hypertensive and cerebral amyloid angiopathy associated intracerebral hemorrhage: a retrospective comparison[J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2018, 86(12): 763~769.
- [7] Eskioglu E, Huchmandzadeh M, Amiguet M, et al. National institutes of health stroke scale zero strokes[J]. Stroke, 2018, 49(12): 3057~3059.
- [8] 张平, 蒋莉, 刘稀全, 等. H2S拮抗皮质醇诱导的大鼠抑郁模型海马神经元及突触损伤[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(10): 1034~1040.
- [9] 冯大磊, 张继东, 李靖. 皮质醇对高血压性脑出血患者预后的评估价值[J]. 中国卫生工程学, 2019, 18(3): 436~438.
- [8] 田小军, 郝洁, 赵建华, 等. 血清铁蛋白、皮质醇及同型半胱氨酸与高血压脑出血患者预后的关系[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(12): 2647~2652.
- [9] Georgantzi K, Skldenber EG, Stridsberg M, et al. Chromogranin A and neuron-specific enolase in neuroblastoma: correlation to stage and prognostic factors[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2018, 35(2): 156~165.
- [10] Wang Y, Xu S, Pan S, et al. Association of serum neuron-specific enolase and bilirubin levels with cerebral dysfunction and prognosis in large-artery atherosclerotic strokes[J]. Cell Biochem, 2018, 119(12): 9685~9693.
- [11] 姚芳, 姜薇薇, 胡春玲, 等. 创伤性脑损伤患儿血清神经元特异性烯醇化酶、皮质醇的水平特点及其意义[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(6): 312~313.