doi:10.11659/jjssx.11E023070

·临床研究·

血清sFlt-1、LTB4对颅内动脉瘤介入栓塞术后脑血管痉挛的预测价值

曹 兵[1],丁 奇[2],柳永达[1],董志玮[1],侯 源[1],刘春江[1],徐新文[1] (1.河北北方学院附属第一医院神经外科,河北 张家口 075000;2.河北北方学院附属第一医院药学部,河北 张家口 075000)

[摘 要] **目的** 探讨颅内动脉瘤患者血清可溶性血管生长因子受体(sFlt-1)、白三烯B4(LTB4)对介入栓塞术后脑血管痉挛(CVS)的预测价值。**方法** 选取2019年1月至2023年9月本院收治的98例颅内动脉瘤患者为观察组,依据术后3~5 d内是否发生CVS分为CVS组(32例)和无CVS组(66例);选取102例同期本院健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清sFlt-1、LTB4水平。采用*Logistic*回归分析颅内动脉瘤介入栓塞术后CVS的影响因素。采用受试者工作特征(*ROC*)曲线分析血清sFlt-1、LTB4水平对颅内动脉瘤介入栓塞术后CVS的预测价值。**结果** 观察组患者血清sFlt-1、LTB4水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。CVS组患者血清sFlt-1、LTB4水平及术后血压波动范围≥30 mmHg、Hunt-Hess分级Ⅲ级比例均高于无CVS组,差异有统计学意义($P<0.05$)。sFlt-1(OR:2.985;95%CI:1.684~5.291)、LTB4(OR:2.868;95%CI:1.581~5.204)是颅内动脉瘤介入栓塞术后CVS的独立危险因素($P<0.05$)。sFlt-1、LTB4单独及联合预测颅内动脉瘤介入栓塞术后CVS的曲线下面积(AUC)分别为0.839、0.825、0.915,敏感度分别为84.44%、87.59%、81.36%,特异度分别为74.26%、75.87%、90.98%,两者联合的AUC高于sFlt-1、LTB4单独的AUC,差异均有统计学意义($Z=2.150$、2.546,$P<0.05$)。**结论** 颅内动脉瘤介入栓塞术后CVS患者血清sFlt-1、LTB4水平升高,二者联合检测可作为预测CVS的重要指标。

[关键词] 颅内动脉瘤;介入栓塞术;脑血管痉挛;可溶性血管生长因子受体;白三烯B4

[中图分类号] R739.41 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-11-16

Predictive value of serum sFlt-1 and LTB4 for cerebral vasospasm after interventional embolization of intracranial aneurysms

CAO Bing[1], DING Qi[2], LIU Yong-da[1], DONG Zhi-wei[1], HOU Yuan[1], LIU Chun-jiang[1], XU Xin-wen[1] (1.Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei 075000, China; 2.Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To explore the predictive value of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and leukotriene B4 (LTB4) in patients with intracranial aneurysms for cerebral vasospasm (CVS) after interventional embolization. **Methods** A total of 98 patients with intracranial aneurysms admitted to our hospital from January 2019 to September 2023 were regarded as the observation group, and were divided into the CVS group (32 cases) and the non CVS group (66 cases) according to whether CVS occurred or not within 3 to 5 days after surgery; 102 healthy examinees in our hospital were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum levels of sFlt-1 and LTB4; the influencing factors for CVS after interventional embolization of intracranial aneurysms were analyzed by *Logistic* regression analysis; the predictive value of serum sFlt-1 and LTB4 levels for the occurrence of CVS after interventional embolization of intracranial aneurysms was analyzed by *receiver operating characteristic (ROC)* curve. **Results** The serum levels of sFlt-1 and LTB4 of patients in the observation group were obviously higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of sFlt-1 and LTB4, and the proportions of patients with postoperative blood pressure fluctuation range≥30 mmHg and Hunt-Hess grade Ⅲ in the CVS group were obviously higher than those in the non CVS group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). SFlt-1 (OR:2.985;95%CI:1.684 to 5.291) and LTB4 (OR:2.868;95%CI:1.581 to 5.204) were the independent risk factors for CVS after interventional embolization of intracranial aneurysms ($P<0.05$). The *area under the curve* (AUC) of sFlt-1 and LTB4 alone and in combination for predicting the occurrence of CVS after interventional embolization of intracranial aneurysms were 0.839, 0.825, and 0.915, respectively, with sensitivity of 84.44%, 87.59%, and 81.36%, and specificity of 74.26%, 75.87%, and 90.98%, respectively. The AUC of the combination of the two was higher than those of sFlt-1 and LTB4 alone, and the differences were statistically significant ($Z=2.150$, 2.546, $P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of sFlt-1 and LTB4 in patients with CVS after interventional embolization of intracranial aneurysms are increased, and the combination of the two can serve as the important indicators for predicting CVS.

Keywords: intracranial aneurysms; interventional embolization; cerebral vasospasm; soluble fms-like tyrosine kinase-1; leukotriene B4

[基金项目] 张家口市重点研发计划项目(2221062D)

[通信作者] 曹 兵,E-mail:cco1qn2@163.com

颅内动脉瘤是颅内血管的无症状异常扩张，与母动脉血管相比其直径显著增加，易发生破裂[1]。目前临床治疗颅内动脉瘤常采用介入栓塞术和开颅动脉瘤夹闭术，且前者居多。尽管颅内动脉瘤介入栓塞术目前已十分成熟和完善，但术后严重并发症仍然会导致较高的致残率和病死率[2-3]。脑血管痉挛（cerebral vasospasm，CVS）是颅内动脉瘤介入栓塞术后较严重的并发症之一，其致死率极高，且近半数生存者会出现残疾。随着介入栓塞术在颅内动脉瘤中的应用范围不断扩大，如何预防术后并发CVS已成为临床研究热点[4]。可溶性血管生长因子受体-1（soluble fms-like tyrosine kinase-1，sFlt-1）是血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的内源性抑制剂，其可通过与VEGF特异性结合，参与抑制血管物质生成，是自发性蛛网膜下腔出血并发CVS的独立危险因素[5]。白三烯B4（leukotriene B4，LTB4）是一种具有高活性的中性粒细胞趋化因子，其水平异常与蛛网膜下腔出血后并发CVS的发生发展有关[6]。既往研究发现，在引发和传播炎症反应中发挥重要作用的LTB4与VEGF密切相关，而sFlt-1是VEGF的内源性抑制剂[7]。基于此，本研究将98例颅内动脉瘤患者作为观察对象，探讨血清sFlt-1、LTB4水平联合检测对颅内动脉瘤患者介入栓塞术后CVS的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年1月至2023年9月本院收治的98例颅内动脉瘤患者为观察组，其中男59例，女39例；平均年龄（63.70±7.40）岁。依据术后3~5 d内是否发生CVS将患者分为CVS组和无CVS组。选取102例同期本院健康体检者作为对照组，其中男61例，女41例；平均年龄（63.75±7.86）岁。本研究通过本院临床医学伦理委员会批准（伦理批号：20181126），患者及家属了解本研究并签署知情同意书。

纳入标准：①符合颅内动脉瘤诊疗指南[8]；②临床资料完整；③符合手术指征。排除标准：①合并造血功能障碍；②合并其他部位肿瘤或有影响神经功能的其他疾病；③合并循环系统、泌尿系统、内分泌系统等重大疾病；④处于妊娠期或哺乳期。

1.2 资料收集

收集患者一般资料，包括年龄、性别、发病至手术时间、吸烟和饮酒史（吸烟史定义为每日吸烟3支及以上，连续吸烟超过1年；饮酒史定义为每日饮酒超过100 g，连续饮酒超过1年）、高血压、动脉瘤部位、真假性动脉瘤、术后血压波动范围、Hunt-Hess分级。

1.3 血清sFlt-1、LTB4水平检测

收集患者入院24 h内空腹外周静脉血5 mL，以3 000 r/min离心15 min后，收集上层血清，采用酶联免疫吸附法检测血清sFlt-1、LTB4水平。

1.4 统计学分析

采用IBM-SPSS 23.0软件进行数据统计分析，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验；计数资料以率（%）表示，组间比较采用χ^2检验；采用*Logistic*回归分析颅内动脉瘤介入栓塞术后CVS的影响因素；采用受试者工作特征（*receiver operating characteristic*，*ROC*）曲线分析血清sFlt-1、LTB4水平对颅内动脉瘤介入栓塞术后CVS的预测价值，曲线下面积（*area under the curve*，*AUC*）比较采用Z检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者血清sFlt-1、LTB4水平比较

观察组患者血清sFlt-1、LTB4水平均高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），见表1。

表1 2组患者血清sFlt-1、LTB4水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	sFlt-1（ng/L）	LTB4（pg/mL）
对照组	102	56.31±12.81	70.46±17.68
观察组	98	115.86±26.73	154.68±30.56
t		20.215	23.971
P		0.000	0.000

2.2 CVS组和无CVS组患者一般资料比较

98例行介入栓塞术的颅内动脉瘤患者中，术后3~5 d内32例发生CVS（CVS组）、66例未发生CVS（无CVS组）。CVS组和无CVS组患者年龄、性别、发病至手术时间、吸烟和饮酒史、高血压、动脉瘤部位、真假性动脉瘤比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。CVS组术后血压波动范围≥30 mmHg、Hunt-Hess分级Ⅲ级患者比例高于无CVS组，差异均有统计学意义（P<0.05），见表2。

2.3 CVS组和无CVS组患者血清sFlt-1、LTB4水平比较

CVS组患者血清sFlt-1、LTB4水平均高于无CVS组，差异有统计学意义（P<0.05），见表3。

2.4 颅内动脉瘤介入栓塞术后CVS的多因素*Logistic*回归分析

以颅内动脉瘤介入栓塞术后是否发生CVS（是=1，否=0）为因变量，以单因素分析中差异有统计学意义的变量sFlt-1（连续变量）、LTB4（连续变量）、术后血压波动范围（≥30 mmHg=1，<30 mmHg=0）、Hunt-Hess分

表2 CVS组和无CVS组患者一般资料比较

指标		无CVS组(n=66)	CVS组(n=32)	t/χ^2	P
年龄(岁)		63.52±7.10	64.06±7.35	0.349	0.728
性别[例(%)]	男	40(60.61)	19(59.38)	0.014	0.907
	女	26(39.39)	13(40.63)		
发病至手术时间(h)		24.65±6.78	24.83±7.12	0.121	0.904
吸烟和饮酒史[例(%)]	无	30(45.45)	15(46.87)	0.018	0.895
	有	36(54.55)	17(53.13)		
高血压[例(%)]	无	42(63.64)	20(62.50)	0.012	0.913
	有	24(36.36)	12(37.50)		
动脉瘤部位[例(%)]	前交通动脉	19(28.78)	10(31.25)	0.256	0.968
	后交通动脉	17(25.76)	8(25.00)		
	大脑中动脉	15(22.73)	8(25.00)		
	其他部位	15(22.73)	6(18.75)		
真假性动脉瘤[例(%)]	真性	47(71.21)	23(71.88)	0.005	0.946
	假性	19(28.79)	9(28.12)		
术后血压波动范围[例(%)]	<30 mmHg	53(80.30)	19(59.38)	4.843	0.028
	≥30 mmHg	13(19.70)	13(40.62)		
Hunt-Hess分级[例(%)]	Ⅰ~Ⅱ级	59(89.39)	23(71.88)	4.842	0.028
	Ⅲ级	7(10.61)	9(28.12)		

级(Ⅲ级=1,Ⅰ~Ⅱ级=0)为自变量进行*Logistic*回归分析,结果显示,sFlt-1、LTB4是颅内动脉瘤介入栓塞术后CVS的独立危险因素(P<0.05),见表4。

表3 CVS组和无CVS组患者血清sFlt-1、LTB4水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	sFlt-1(ng/L)	LTB4(pg/mL)
无CVS组	66	102.58±19.45	138.42±26.75
CVS组	32	143.25±28.36	188.22±32.49
t		8.313	8.047
P		0.000	0.000

表4 颅内动脉瘤介入栓塞术后发生CVS的多因素*Logistic*回归分析

影响因素	β	SE	$Wald\chi^2$	OR	95%CI	P
sFlt-1	1.094	0.292	14.027	2.985	1.684~5.291	0.000
LTB4	1.054	0.304	12.012	2.868	1.581~5.204	0.001
术后血压波动范围	0.012	0.139	0.007	1.012	0.771~1.329	0.932
Hunt-Hess分级	0.129	0.124	1.087	1.138	0.892~1.451	0.297

2.5 血清sFlt-1、LTB4水平对颅内动脉瘤介入栓塞术后CVS的预测价值

以颅内动脉瘤介入栓塞术后发生CVS为状态变量,以血清sFlt-1、LTB4水平单独检测值及联合预测概率值为检验变量,绘制*ROC*曲线,结果显示,sFlt-1、LTB4单独及两者联合预测颅内动脉瘤介入栓塞术后CVS的*AUC*分别为0.839(95%*CI*:0.761~0.916)、0.825(95%*CI*:0.730~0.920)、0.915(95%*CI*:0.846~0.965),敏感度分别为84.44%、87.59%、81.36%,特异度分别为74.26%、75.87%、90.98%,两者联合的*AUC*高于sFlt-1、LTB4单独的*AUC*,差异均有统计学意义(Z=2.150、2.546,P<0.05),其中sFlt-1、LTB4的截断值分别为126.78 ng/L、154.36 pg/mL,见图1。

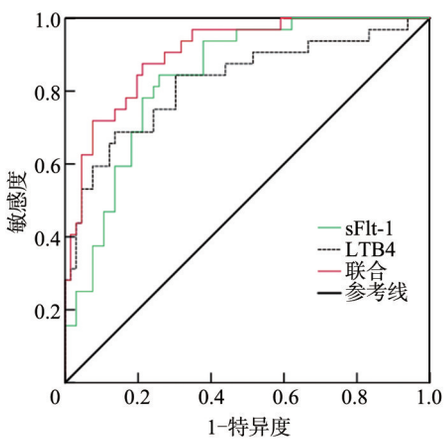


图1 血清sFlt-1、LTB4预测颅内动脉瘤介入栓塞术后CVS的*ROC*曲线

3 讨论

颅内动脉瘤是临床常见的脑血管疾病,其症状包括恶心呕吐、头痛、突发性意识障碍[9-10]。血管内介入栓塞术是一种治疗颅内动脉瘤的微创手术,相对于传统开颅手术,其手术创伤和风险较小、术后恢复快、治疗效果更佳,但因血流动力学改变,部分患者术后可能并发CVS[11]。CVS表现为颅内血管平滑肌收缩、血管直径缩小、供血部位出现局部短暂缺血,可能会进一步引发神经损伤,严重影响患者预后[12]。

CVS的发生机制十分复杂,目前公认的CVS发生机制主要包括:血管收缩和舒张因子的调节失衡;血管壁结构及功能障碍;血管紧张素、儿茶酚胺等血管活性物质的释放;免疫炎症反应;自由基产生和清除的平衡被打破;血管内皮细胞凋亡[13]。研究显示,内皮损伤因子可预测CVS发生[14]。sFlt-1水平可反映血管

内皮损伤程度和血管内皮细胞功能障碍。此外,sFlt-1特异性结合VEGF可降低VEGF介导的信号转导,抑制VEGF诱导新生血管生成的生物学功能,引起血管通透性增加、血管生成障碍、外周血蛋白流失[15]。sFlt-1具有维持血管生长平衡的重要作用,已成为血管生成相关疾病的早期诊断和疾病监测的标志物[16]。有研究发现,继发CVS的颅脑损伤患者外周血sFlt-1表达水平升高[17-18]。本研究结果同样显示,介入栓塞术后发生CVS的患者血清sFlt-1水平升高,且sFlt-1是CVS的独立危险因素。收缩因子和舒张因子失衡引起的血管内皮功能和血管壁结构改变是造成CVS的重要病理基础,结合本研究结果推测,sFlt-1可能通过引起血管内皮功能和血管壁结构改变,参与颅内动脉瘤介入栓塞术后CVS的发生过程。

白三烯是一种有效的促炎脂质介质,在中性粒细胞、巨噬细胞和肥大细胞中广泛表达,其不仅在先天免疫反应中发挥作用,还与脑血管疾病有关[19]。LTB4可趋化中性粒细胞、白细胞和T细胞,而粒细胞激活后可释放炎性介质和其他细胞因子[20]。Chan等[21]研究结果显示,血清LTB4水平的持续升高与缺血性脑卒中患者不良临床转归有关。Hao等[22]研究发现,脂氧素A4/LTB4可有效预测急性缺血性脑卒中患者血管内血栓切除术后的90 d预后。本研究结果显示,颅内动脉瘤介入栓塞术后发生CVS的患者血清LTB4水平较高,且是术后发生CVS的独立危险因素。基于既往研究推测,本研究中LTB4参与CVS的可能机制为:LTB4募集和趋化粒细胞于血管壁中,造成血管内大量粒细胞浸润血管壁,粒细胞进一步释放炎症细胞因子,激活多种炎症信号通路,进而造成CVS的发生。

*ROC*曲线分析显示,血清sFlt-1、LTB4对颅内动脉瘤介入栓塞术后发生CVS具有一定预测价值,且联合后预测效能更高,提示监测血清sFlt-1、LTB4水平可评估治疗效果。临床医师可重点关注行颅内动脉瘤介入栓塞术患者的血清sFlt-1、LTB4水平,若sFlt-1水平高于截断值126.78 ng/L、LTB4水平高于截断值154.36 pg/mL,患者发生CVS的风险极高,对于此类高危患者,可考虑进行腰大池置管,将感染性或血性脑脊液引流干净;或持续输注尼莫地平,预防缺血性神经损害。术后1周,必要时同时静脉输注法舒地尔抗痉挛,但输注过程中应密切观察血管是否有刺激反应,以及是否有心率加快、血压下降等不良反应。

综上所述,颅内动脉瘤介入栓塞术后发生CVS的患者血清sFlt-1、LTB4水平升高,二者是影响CVS发生的独立危险因素,且二者联合检测可有效预测CVS的发生。然而本研究未能对介入栓塞术后患者进行动态取血监测治疗效果,此为今后研究方向;本研究纳入患者例数不足,且为单中心研究,今后将通过前瞻性的多中心研究验证实验结论;此外,本研究仅初步探讨了血清sFlt-1、LTB4在介入栓塞术后并发CVS中的预测价值,并未对二者参与CVS的具体生物机制进行研究,有待进一步探索。

[参考文献]

[1] Stratilová MH, Koblížek M, Štekláčová A, et al. Increased macrophage M2/M1 ratio is associated with intracranial aneurysm rupture[J]. Acta Neurochir (Wien), 2023, 165(1): 177-186. doi: 10.1007/s00701-022-05418-0.

[2] Nia AM, Lall RR, Kan P, et al. Trends and outcomes of endovascular embolization and surgical clipping for ruptured intracranial aneurysms: a propensity-matched study of 1332 patients in the united states[J]. World Neurosurg, 2022, 161(1): 674-681. doi: 10.1016/j.wneu.2022.02.077.

[3] Zhang J, Lo YL, Li MC, et al. Risk of re-rupture, vasospasm, or re-stroke after clipping or coiling of ruptured intracranial aneurysms: long-term follow-up with a propensity score-matched, population-based cohort study[J]. J Pers Med, 2021, 11(11): 1209-1212. doi: 10.3390/jpm11111209.

[4] 王 栋,吴环立,高 飞,等. 血清HIF-2α,miR-21表达与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者介入栓塞术后脑血管痉挛的关系[J]. 中华神经医学杂志,2021,20(4):340-345. doi:10.3760/cma.j.cn115354-20200306-00147.

[5] 雷源标,雷 瑜,欧福勇,等. 血清sFlt-1水平对自发性蛛网膜下腔出血并发脑血管痉挛的预测价值[J]. 山东医药,2020,60(22):31-34. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2020.22.008.

[6] 熊 平,张 涛,李 峥. 白三烯B4在蛛网膜下腔出血后血管痉挛中作用的实验研究[J]. 中国神经精神疾病杂志,2021,47(4):215-220. doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2021.04.005.

[7] Eskandarpour M, Nunn MA, Weston-Davies W, et al. Immune-mediated retinal vasculitis in posterior uveitis and experimental models: the leukotriene (LT)B4-VEGF axis[J]. Cells, 2021, 10(2): 396-405. doi: 10.3390/cells10020396.

[8] 中国医师协会神经介入专业委员会,中国颅内动脉瘤计划研究组. 中国颅内破裂动脉瘤诊疗指南2021[J]. 中国脑血管病杂志,2021,18(8):546-574. doi:10.3969/j.issn.1672-5921.2021.08.007.

[9] Khan D, Cornelius JF, Muhammad S. The role of NF-κB in intracranial aneurysm pathogenesis: a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 1-13. doi: 10.3390/ijms241814218.

[10] Han HJ, Kim JJ, Park KY, et al. Subduralhygroma and hemorrhagic conversion after microsurgical clipping for unruptured intracranial aneurysm[J]. Acta Neurochir (Wien), 2023, 165(5): 1251-1260. doi: 10.1007/s00701-023-05555-0.

[11] Grüter BE, Wanderer S, Andereggen L, et al. Incidence and outcome of peri-interventional vasospasm during endovascular or microsurgical treatment of unruptured intracranial aneurysms[J]. Neurosurgery, 2023, 92(3): 599-606. doi: 10.1227/neu.0000000000002253.