

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.008

论著 · 临床

血清 Homer1、MFG-E8 水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的相关性

李志健,李渊,钱正通,张志豪,关东锋



基金项目: 山西省卫生健康委科研课题(2023072)

作者单位: 046000 山西长治,长治医学院第一临床学院(李志健、钱正通、张志豪); 041000 山西临汾,长治医学院附属临汾市人民医院神经外科(李渊、关东锋)

通信作者: 关东锋, E-mail: gdfclq2002@sina.com

【摘要】目的 探讨血清 Homer1、乳脂球表皮生长因子 8(MFG-E8)水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)后迟发性脑缺血(DCI)的关系。方法 选取 2021 年 6 月—2024 年 6 月临汾市人民医院神经外科收治的 aSAH 患者 109 例为 aSAH 组,根据是否发生 DCI 将 aSAH 患者分为 DCI 亚组和非 DCI 亚组,另选取同期医院健康体检者 109 例为健康对照组。应用酶联免疫吸附试验检测血清 Homer1、MFG-E8 水平;Spearman 秩相关系数分析发生 DCI 的 aSAH 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平与改良 Fisher 分级、世界神经外科医师联盟委员会的蛛网膜下腔出血(WFNS)分级的相关性;多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者发生 DCI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Homer1、MFG-E8 水平对 aSAH 患者发生 DCI 的预测效能。结果 aSAH 组血清 Homer1、MFG-E8 水平高于健康对照组($t/P=22.146/<0.001$, $26.088/<0.001$)。与非 DCI 亚组比较,DCI 亚组年龄大,高血压、动脉瘤直径 >15 mm、改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级、WFNS 分级Ⅲ~Ⅳ级比例高,血清 Homer1、MFG-E8 水平高($t/\chi^2/P=2.214/0.029$, $4.974/0.026$, $8.928/0.012$, $12.118/<0.001$, $6.016/0.014$, $16.231/<0.001$, $142.580/<0.001$);发生 DCI 的 aSAH 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平分别与改良 Fisher 分级、WFNS 分级呈正相关(Homer1: $r_s/P=0.306/0.002$, $0.441/<0.001$; MFG-E8: $r_s/P=0.480/<0.001$, $0.386/<0.001$);多因素 Logistic 回归分析显示,改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级、Homer1 高、MFG-E8 高是 aSAH 患者发生 DCI 的独立危险因素[$OR(95\%CI)=2.060(1.165\sim3.645)$, $1.540(1.146\sim2.071)$, $1.663(1.162\sim2.381)$];血清 Homer1、MFG-E8 水平及二者联合预测 aSAH 患者发生 DCI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.796、0.759、0.906,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.265/0.024$, $3.119/0.002$)。结论 aSAH 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平增高与 WFNS 分级、改良 Fisher 分级增加及 DCI 发生均有关,Homer1、MFG-E8 联合检测能有效预测 DCI 风险。

【关键词】 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;迟发性脑缺血;Homer1;乳脂球表皮生长因子 8;相关性

【中图分类号】 R743.35

【文献标识码】 A

Association of serum homer1 and MFG-E8 levels with delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage Li Zhijian*, Li Yuan, Qian Zhengtong, Zhang Zhihao, Guan Dongfeng. * The First Clinical College of Changzhi Medical College, Shanxi, Changzhi 046000, China

Funding program: Scientific Research Project of Shanxi Provincial Health Commission (2023072)

Corresponding author: Guan Dongfeng, E-mail: gdfclq2002@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum levels of Homer1 and milk fat globule-epidermal growth factor 8 (MFG-E8) and delayed cerebral ischemia (DCI) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). Methods A total of 109 patients with aSAH admitted to the Department of Neurosurgery, Linfen People's Hospital from June 2021 to June 2024 were enrolled as the aSAH group. These patients were further divided into DCI subgroup and non-DCI subgroup based on DCI occurrence. Additionally, 109 healthy individuals undergoing physical examination during the same period were selected as the healthy control group. Serum Homer1 and MFG-E8 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Spearman's correlation analysis was used to analyze the correlations between serum Homer1/MFG-E8 levels and modified Fisher grade and World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) grade in aSAH patients with DCI. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify factors influencing DCI occurrence in aSAH patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the predictive efficacy of serum

Homer1 and MFG-E8 levels for DCI. **Results** Serum Homer1 and MFG-E8 levels in the aSAH group were significantly higher than those in the healthy control group ($tP=22.146/<0.001$, $26.088/<0.001$). Compared with the non-DCI subgroup, the DCI subgroup had older age, higher proportions of hypertension, aneurysm diameter >15 mm, modified Fisher grade III-IV, and WFNS grade III-IV, as well as higher serum Homer1 and MFG-E8 levels ($t\chi^2/P=2.214/0.029$, $4.974/0.026$, $8.928/0.012$, $12.118/<0.001$, $6.016/0.014$, $16.231/<0.001$, $142.580/<0.001$). In aSAH patients with DCI, serum Homer1 and MFG-E8 levels were positively correlated with modified Fisher grade and WFNS grade (Homer1: $r_s/P=0.306/0.002$, $0.441/<0.001$; MFG-E8: $r_s/P=0.480/<0.001$, $0.386/<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that modified Fisher grade III-IV, high Homer1 level, and high MFG-E8 level were independent risk factors for DCI in aSAH patients [$OR(95\% CI)=2.060$ ($1.165-3.645$), 1.540 ($1.146-2.071$), 1.663 ($1.162-2.381$)]. The areas under the curve (AUC) of serum Homer1, MFG-E8, and their combination for predicting DCI were 0.796, 0.759, and 0.906, respectively, with the combined prediction being superior to either biomarker alone ($Z/P=2.265/0.024$, $3.119/0.002$). **Conclusion** Elevated serum Homer1 and MFG-E8 levels in aSAH patients are associated with higher WFNS grade, higher modified Fisher grade, and DCI occurrence. The combination of Homer1 and MFG-E8 demonstrates effective predictive value for DCI risk.

【Key words】 Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Delayed cerebral ischemia; Homer1; Milk fat globule-epidermal growth factor 8; Correlation

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 指颅内动脉瘤破裂后血液涌入蛛网膜下腔引发的急性出血事件,致死率高^[1]。迟发性脑缺血 (delayed cerebral ischemia, DCI) 是 aSAH 后的严重并发症之一,可引起脑组织血液灌注不足,进而引发缺血性脑梗死,是导致 aSAH 患者预后不良的主要原因之一^[2-3]。Homer1 是一种神经支架蛋白,其过表达能逆转神经元凋亡,缓解脑缺血/再灌注损伤^[4]。乳脂球表皮生长因子 8 (milk fat globule-epidermal growth factor 8, MFG-E8) 是一种多功能糖蛋白,在神经损伤过程中, MFG-E8 通过增强小胶质细胞吞噬作用,改善心脏骤停心肺复苏后受损神经功能^[5]。鉴于 Homer1、MFG-E8 在神经损伤中的调控作用,本研究拟采用检测 aSAH 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平,分析其在 aSAH 后 DCI 的应用价值,旨在为临床早期精准预测 aSAH 后 DCI 发生风险提供新的可靠指标,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 6 月—2024 年 6 月临汾市人民医院神经外科收治的 aSAH 患者 109 例为 aSAH 组,男 57 例,女 52 例;年龄 $47 \sim 71$ (60.03 ± 10.62) 岁;体质指数 (BMI) $20.06 \sim 25.19$ (22.94 ± 2.01) kg/m^2 ;高血压 55 例,糖尿病 61 例,高脂血症 57 例。DCI 诊断标准^[6]: (1) aSAH 发病后出现临床恶化且症状持续时间 >1 h; (2) 影像学复查发现新梗死灶,根据是否发生 DCI 将 aSAH 患者分为 DCI 亚组和非 DCI 亚组。另选取同期医院健康体检者 109 例为健康对照组,男 59 例,女 50 例;年龄 $45 \sim 70$ (59.85 ± 10.19)

岁; BMI $19.96 \sim 25.13$ (22.79 ± 2.10) kg/m^2 。aSAH 组与健康对照组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (20210402),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ① 计算机断层扫描或磁共振诊断为 aSAH,符合相关诊断标准^[7]; ② 出血后 24 h 内入院; ③ 年龄 $18 \sim 75$ 岁。(2) 排除标准: ① 头部外伤、脑血管畸形、烟雾病、凝血功能障碍等非动脉瘤破裂原因导致的蛛网膜下腔出血; ② 严重心肺功能障碍、肝肾功能衰竭、恶性肿瘤等; ③ 既往脑梗死、脑出血、颅内肿瘤手术史、严重颅脑外伤史等; ④ 精神分裂症、阿尔茨海默病等精神疾病或认知障碍。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患者性别、年龄、BMI、基础疾病 (高血压、糖尿病、高脂血症)、吸酒史、饮酒史、发病至入院时间、动脉瘤位置和直径、改良 Fisher 分级 [0 级: 无蛛网膜下腔出血 (SAH) 或脑室内出血 (ICH); I 级: 少量或薄层 SAH, 无双侧 ICH; II 级: 少量或薄层 SAH, 有双侧 ICH; III 级: 蛛网膜下腔大量出血 (蛛网膜下腔某池或侧裂中血凝块厚度 >5 mm), 无双侧 ICH; IV 级: 蛛网膜下腔大量出血, 有双侧 ICH]^[8]、世界神经外科医师联盟委员会的蛛网膜下腔出血 (WFNS) 分级 [I 级: 格拉斯哥昏迷评分 (GCS) 15 分, 无运动障碍; II 级: GCS $13 \sim 14$ 分, 无运动障碍; III 级: GCS $13 \sim 14$ 分, 有运动障碍; IV 级: GCS $7 \sim 12$ 分; V 级: GCS $3 \sim 6$ 分]^[9]、实验室指标 [白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞计数 (NEU)、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白

(HbA_{1c})、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)]。

1.3.2 血清 Homer1、MFG-E8 水平检测:健康对照组体检时,aSAH 组患者入院时采集 5 ml 空腹静脉血,室温静置 30 min 后离心分离血清,-80℃ 保存备用。应用酶联免疫吸附试验检测血清 Homer1、MFG-E8 水平,Homer1 试剂盒购自英国 Abbexa 公司(货号 abx387846),MFG-E8 试剂盒购自上海联祖生物科技有限公司(货号 LZ-E029299),仪器为 SpectraMax M5 酶标仪(美国 Molecular Devices 公司)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 软件和 GraphPad Prism10 分析数据和绘图。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Spearman 秩相关系数分析发生 DCI 的 aSAH 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平与改良 Fisher 分级、WFNS 分级的相关性;多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者发生 DCI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Homer1、MFG-E8 水平对 aSAH 患者发生 DCI 的预测效能。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 Homer1、MFG-E8 水平比较 aSAH 组血清 Homer1、MFG-E8 水平显著高于健康对照组(*P*<0.05),见表 1。

表 1 健康对照组与 aSAH 组血清 Homer1、MFG-E8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$,ng/L)

Tab.1 Comparison of serum Homer1 and MFG-E8 levels between the healthy control group and the aSAH group

组 别	例数	Homer1	MFG-E8
健康对照组	109	62.02±15.03	1 352.16±201.43
aSAH 组	109	115.36±20.16	5 221.372±1 535.26
<i>t</i> 值		22.146	26.088
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组临床资料比较 aSAH 患者 109 例中发生 DCI 33 例(30.28%)。与非 DCI 亚组比较,DCI 亚组年龄大,高血压、动脉瘤直径>15 mm、改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级、WFNS 分级Ⅲ~Ⅳ级比例高,血清 Homer1、MFG-E8 水平高(*P*<0.05),见表 2。

表 2 非 DCI 亚组与 DCI 亚组 aSAH 患者临床资料比较
Tab.2 Comparison of clinical data between patients with aSAH in the non-DCI subgroup and the DCI subgroup

项 目	非 DCI 亚组(<i>n</i> =76)	DCI 亚组(<i>n</i> =33)	<i>t</i> /χ ² 值	<i>P</i> 值	
男[例(%)]	40(52.63)	17(51.52)	0.012	0.915	
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	58.73±9.73	63.02±8.19	2.214	0.029	
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	22.91±1.12	23.02±1.04	0.481	0.631	
发病至入院时间($\bar{x}\pm s$, h)	3.19±0.35	3.15±0.26	0.589	0.557	
吸烟史[例(%)]	28(36.84)	15(45.45)	0.715	0.398	
饮酒史[例(%)]	25(32.89)	14(42.42)	0.909	0.340	
基础疾病[例(%)]	高血压	33(43.42)	22(66.67)	4.974	0.026
	糖尿病	41(53.95)	20(60.61)	0.414	0.520
	高脂血症	39(51.32)	18(54.55)	0.096	0.756
动脉瘤位置[例(%)]	颈内动脉	34(44.74)	15(45.45)	0.127	0.938
	前交通动脉	26(34.21)	12(36.36)		
	大脑中动脉	16(21.05)	6(18.19)		
动脉瘤直径[例(%)]	<6 mm	33(43.42)	8(24.24)	8.928	0.012
	6~15 mm	32(42.11)	12(36.36)		
	>15 mm	11(14.47)	13(39.40)		
改良 Fisher 分级[例(%)]	I ~ II 级	46(60.53)	8(24.24)	12.118	<0.001
	III ~ IV 级	30(39.47)	25(75.76)		
WFNS 分级[例(%)]	I ~ II 级	47(61.84)	12(36.36)	6.016	0.014
	III ~ IV 级	29(38.16)	21(63.64)		
WBC($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	9.21±1.35	9.35±1.24	0.509	0.612	
NEU($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	5.91±1.69	6.02±1.76	0.308	0.758	
FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	6.89±2.08	7.01±2.16	0.274	0.785	
HbA _{1c} ($\bar{x}\pm s$, %)	5.98±1.45	6.02±1.50	0.131	0.896	
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.79±0.30	1.80±0.26	0.166	0.868	
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.60±0.61	5.71±0.85	0.764	0.447	
Homer1($\bar{x}\pm s$, ng/L)	86.27±21.05	182.35±40.71	16.231	<0.001	
MFG-E8($\bar{x}\pm s$, ng/L)	3 005.21±172.34	10 325.26±364.92	142.580	<0.001	

2.3 血清 Homer1、MFG-E8 水平与改良 Fisher 分级、WFNS 分级的相关性 Spearman 秩相关系数分析显示,发生 DCI 的 aSAH 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平分别与改良 Fisher 分级、WFNS 分级呈正相关 (Homer1: $r_s/P=0.306/0.002$ 、 $0.441/<0.001$; MFG-E8: $r_s/P=0.480/<0.001$ 、 $0.386/<0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者发生 DCI 的影响因素 以 aSAH 患者是否发生 DCI 为因变量(赋值:0=否,1=是),以年龄、高血压(赋值:0=否,1=是)、动脉瘤直径(赋值:0=<6 mm,1=6~15 mm,2=>15 mm)、改良 Fisher 分级(赋值:0=Ⅰ~Ⅱ级,1=Ⅲ~Ⅳ级)、WFNS 分级(赋值:0=Ⅰ~Ⅱ级,1=Ⅲ~Ⅳ级)、Homer1、MFG-E8 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级、Homer1 高、MFG-E8 高是 aSAH 患者发生 DCI 的独立危险因素 ($P<0.01$),见表 3。

表 3 影响 aSAH 患者发生 DCI 的多因素 Logistic 回归分析
Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis on the occurrence of DCI in patients with aSAH

项 目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大	0.065	0.059	1.213	0.359	1.067	0.951~1.198
高血压	0.102	0.098	1.083	0.416	1.107	0.914~1.342
动脉瘤直径>15 mm	0.241	0.235	1.051	0.532	1.272	0.803~2.017
改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级	0.723	0.291	6.172	<0.001	2.060	1.165~3.645
WFNS 分级Ⅲ~Ⅳ级	0.295	0.285	1.071	0.428	1.343	0.768~2.348
Homer1 高	0.432	0.151	8.184	<0.001	1.540	1.146~2.071
MFG-E8 高	0.509	0.183	7.736	<0.001	1.663	1.162~2.381

2.5 血清 Homer1、MFG-E8 水平对 aSAH 患者发生 DCI 的预测效能 绘制血清 Homer1、MFG-E8 水平及二者联合预测 aSAH 患者发生 DCI 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 Homer1、MFG-E8 水平及二者联合预测 aSAH 患者发生 DCI 的 AUC 分别为 0.796、0.759、0.906,二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=2.265/0.024$ 、 $3.119/0.002$),见表 4、图 1。

表 4 血清 Homer1、MFG-E8 水平对 aSAH 患者发生 DCI 的预测效能

Tab.4 Predictive efficacy of serum Homer1 and MFG-E8 levels for the occurrence of DCI in patients with aSAH

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Homer1	140.63 ng/L	0.796	0.708~0.867	0.758	0.837	0.595
MFG-E8	6 732.62 ng/L	0.759	0.667~0.836	0.727	0.842	0.569
二者联合		0.906	0.834~0.953	0.939	0.829	0.768

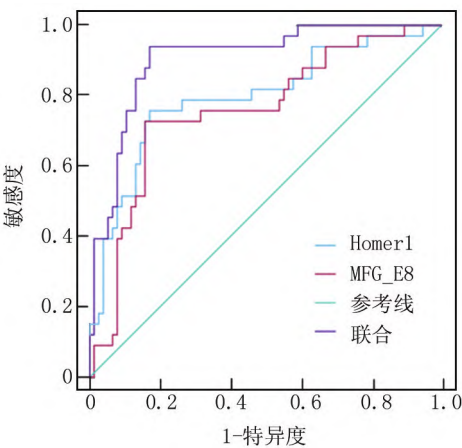


图 1 血清 Homer1、MFG-E8 水平及二者联合预测 aSAH 患者发生 DCI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum Homer1 and MFG-E8 levels and their combined prediction of DCI in patients with aSAH

3 讨 论

aSAH 后蛛网膜下腔的血液分解产物可刺激脑血管平滑肌收缩,导致血管痉挛。另外,出血过程中,血管内皮细胞受到损伤,内皮源性舒张因子一氧化氮合成减少,血管收缩因子内皮素-1 分泌增加,血管收缩和舒张功能失衡进一步加剧血管痉挛的发生与发展。aSAH 后,血液进入蛛网膜下腔,中性粒细胞、单核细胞等被激活、聚集并释放炎性介质,引起血管壁炎症反应,影响血管舒缩功能,促进 DCI 的发生^[10]。DCI 导致 aSAH 患者永久性神经损伤、残疾和高死亡率,如果可以早期预测 DCI 的风险,可帮助临床医生制订有针对性的治疗方案,优化医疗资源的配置,改善患者预后^[11]。目前临床多通过 WFNS 和改良 Fisher 分级评估 DCI 风险,但是以上分级是基于影像学与临床症状的主观评估体系,可能因观察者间差异导致预测效能受限。因此,开发简便且客观的生物标志物用于 DCI 预测,对优化 aSAH 患者病情监测与预后评估具有重要意义。

Homer1 是一种神经元突触后密度蛋白,由 Homer1 基因编码,在大脑中广泛表达,尤其是在神经元的突触后致密区高度富集,通过与代谢型谷氨酸受体(mGluRs)、Ras 鸟苷酸释放蛋白、肌动蛋白细胞骨架相关蛋白等多种蛋白质相互作用,调节突触后信号转导通路,神经元生长、发育和存活,突触形态和结构稳定性^[12]。在脑缺血、脑出血、颅脑创伤等病理状态下 Homer1 表达上调,与病情严重程度及预后有关,研究显示,急性缺血性脑卒中患者血清 Homer1 水平显著增高,并且高水平 Homer1 与出血转化有关^[13]。本

研究发现,在 aSAH 并发 DCI 患者中血清 Homer1 水平明显增高,分析其原因,aSAH 后引发的炎症反应和氧化应激导致神经元损伤和细胞膜通透性增加,使细胞内 Homer1 释放到细胞外,进而进入脑脊液和血液循环中,引起血清 Homer1 水平增高。进一步分析发现 Homer1 水平增高与高 WFNS、改良 Fisher 分级相关,是 aSAH 患者发生 DCI 的危险因素,表明 aSAH 后高水平 Homer1 能提示 DCI 风险。Dai 等^[14]报道指出 aSAH 患者血清 Homer1 水平于入院当日即可明显升高,高水平 Homer1 与出血程度较高及预后不良有关。在 aSAH 后 DCI 过程中,Homer1 适度增高通过结合 mGluRs 抑制谷氨酸能过度传递,减轻谷氨酸毒性,还通过抑制小胶质细胞活化,减少肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 等促炎因子释放,减轻神经炎症反应。但是过高的 Homer1 可能抑制一氧化氮释放,加剧脑血管痉挛,还可能激活小胶质细胞,促使促炎因子的分泌,加剧神经炎症反应,导致 DCI^[15-16]。血清 Homer1 水平升高反映神经元损伤程度及 aSAH 后代偿反应,Homer1 过度 and 持续升高往往提示疾病进展,代偿机制不足以阻止 DCI 的发生,因此,血清 Homer1 水平增高能提示 aSAH 后 DCI 风险。

MFG-E8 也称为乳凝集素,是凋亡细胞和吞噬细胞之间的桥梁,通过识别凋亡细胞表面的磷脂酰丝氨酸(PS),并连接吞噬细胞的整合素受体,促进凋亡细胞的高效清除,抑制过度炎症反应,维持免疫稳态^[17]。在中枢神经系统中,MFG-E8 主要由星形胶质细胞和放射状神经胶质细胞样神经干细胞表达,在维持血管完整性、减少炎症反应、抗氧化应激等方面发挥重要作用^[18]。

本研究发现,在 aSAH 并发 DCI 患者中 MFG-E8 水平明显增高,MFG-E8 增高可能为 aSAH 后凋亡血管内皮细胞合成并表达,其他类型细胞通过识别整合素 $\alpha V \beta 5$ 与血管内皮细胞结合促使 MFG-E8 释放,导致血清 MFG-E8 水平增高。进一步分析 MFG-E8 与 WFNS、改良 Fisher 分级呈正相关,是 aSAH 后 DCI 的危险因素。MFG-E8 在 aSAH 刺激下增高,介导巨噬细胞/小胶质细胞吞噬,促进凋亡细胞清除,还通过激活整合素信号通路(整合素 $\beta 3$ /细胞因子信号转导抑制分子 3/信号转导与转录激活子-3),抑制小胶质细胞过度活化或促使小胶质细胞向 M2 型极化,减少促炎因子的释放,发挥保护神经的作用^[19-20]。但是在 aSAH 疾病进展过程中,大量凋亡细胞可能耗尽 MFG-E8 的清除能力,导致未被清除的凋亡细胞释放毒性物质,毒性物质与小胶质细胞表面 Toll 样受体结

合,激活核转录因子- κB 信号通路,促进促炎因子释放,炎症因子刺激内皮细胞合成内皮素-1、血栓素 A_2 ,介导血管平滑肌收缩和痉挛,促使微循环障碍和局部缺血,最终引发 DCI^[21]。因此,过高的 MFG-E8 可能提示代偿—失代偿失衡,aSAH 后发生 DCI 的风险增加。

Logistic 回归分析显示,改良 Fisher 分级 III ~ IV 级与 aSAH 后发生 DCI 也有关,原因为改良 Fisher 分级基于蛛网膜下腔出血的量和分布评估,分级越高表明出血量越大,血液中生物活性物质对脑血管的刺激越大,越容易引发血管痉挛和脑灌注量减少,导致 DCI^[22-25]。ROC 分析显示,血清 Homer1、MFG-E8 单独用于预测 aSAH 后 DCI 均展现出较高的价值,二者的曲线下面积分别达 0.796、0.759,具备良好的区分度与诊断准确性。进一步将 Homer1 与 MFG-E8 联合时,预测效能显著提升,相较于单一指标预测,二者联合能更精准地识别出 aSAH 患者发生 DCI 的风险,为临床提前干预、改善患者预后提供有力的参考依据。

4 结 论

综上所述,aSAH 后 DCI 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平均增高,高水平 Homer1、MFG-E8 与 aSAH 患者 WFNS 分级、改良 Fisher 分级增加,以及发生 DCI 均有关,联合 Homer1、MFG-E8 能提高对 aSAH 后 DCI 风险的识别效能。本研究创新性地揭示了 aSAH 后 DCI 患者血清 Homer1 与 MFG-E8 的协同变化,为临床 DCI 防治提供了新的指标和靶点。但是也存在不足之处,首先,样本量偏小,可能无法全面涵盖 aSAH 患者的所有特征,致使研究结果的普适性受到影响;其次,缺乏动态监测数据,难以解析二者在 DCI 不同阶段的时间窗效应。未来需进一步开展更大规模的多中心研究,并结合基础实验,剖析二者在 aSAH 后 DCI 的作用机制,为 DCI 的诊断和治疗提供理论依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李志健:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李渊:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;钱正通:实施研究过程,资料搜集整理,分析试验数据;张志豪:进行统计学分析;关东锋:提出研究思路,论文审核

参考文献

- [1] 李威达,赵春苗,陈鑫龙,等.动脉瘤性蛛网膜下腔出血临床预后相关因素及预测工具研究进展[J].四川医学,2023,44(11):1206-1211.DOI:10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2023.11.017.
- [2] Oros J, Voglis S, Bohmann FO, et al. Use of thrombocyte count dynamics after aneurysmal subarachnoid hemorrhage to predict cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia: A retrospective monocentric cohort study[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):9826. DOI:

- 10.1038/s41598-025-93767-y.
- [3] 李长宝,宋保新,沈俊岩,等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清 Cav-1, FoxO3a mRNA 表达水平及与预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(12): 1230-1235, 1247. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.002.
- [4] Ma T, Li YM, Ren PY, et al. DNA2 knockout aggravates cerebral ischemia/reperfusion injury by reducing postsynaptic Homer1a[J]. Zool Res, 2025, 46(1): 87-102. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2024.269.
- [5] Zhang K, Zhang Y, Li Z, et al. Potentiating microglial efferocytosis by MFG-E8 improves survival and neurological outcome after successful cardiopulmonary resuscitation in mice[J]. Brain Pathol, 2025, 35(4): e13327. DOI: 10.1111/bpa.13327.
- [6] Vergouwen MD, Vermeulen M, Van Gijn JA, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies proposal of a multidisciplinary research group[J]. Stroke, 2010, 41(10): 2391-2395. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.589275.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组, 等. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 1006-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.004.
- [8] Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: The modified Fisher scale[J]. Neurosurgery, 2006, 59(1): 21-27. DOI: 10.1227/01.neu.0000243277.86222.6c.
- [9] Black P. World Neurosurgery and the World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)[J]. World Neurosurg, 2010, 73(4): 214-215. DOI: 10.1016/j.wneu.2010.02.010.
- [10] Zhang P, Tu Q, Tong M, et al. Association between dehydration trajectory, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Assessment of interaction and mediation[J]. J Neurointerv Surg, 2025. DOI: 10.1136/jnis-2024-022953.
- [11] 李珂, 金晓, 王钰. 三种血清细胞因子水平对动脉瘤蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血患者的预测价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(10): 1074-1077. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2023.10.016.
- [12] Yu S, Tuo H, Yao B, et al. Expression pattern of Arc in the hippocampus of a rat model of epilepsy and depression comorbidity[J]. Brain Res Bull, 2025, 223: 111267. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2025.111267.
- [13] Liang Z, Liang W, Zhou M, et al. Thrombelastography and serum Homer1 to assess hemorrhagic transformation after thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. Clin Lab, 2025, 71(2): 248-258. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2024.240740.
- [14] Dai J, Lin Q, Ye L, et al. Temporal trends in serum Homer1 levels and their prognostic implications in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective cohort study[J]. Int J Gen Med, 2025, 18: 567-584. DOI: 10.2147/IJGM.S508325.
- [15] Xu B, Zhou Y, Zhang Z, et al. Serum concentrations of NLRP3 in relation to functional outcome and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Clin Chim Acta, 2022, 536: 61-69. DOI: 10.1016/j.cca.2022.09.004.
- [16] Wisniewski K, Zaczekowski K, Popeda M, et al. Improved accuracy of delayed cerebral ischemia diagnosis with plasma nitric oxide synthase 3, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, and 8-isoprostaglandin F2 α [J]. J Neurosurg, 2025, 24: 1-12. DOI: 10.3171/2024.9.JNS241068.
- [17] Gao Y, Feng J, Chen Q, et al. Milk fat globule-epidermal growth factor 8 exerts anti-osteoarthritis effects by inhibiting apoptosis and inducing autophagy in mouse chondrocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 741: 151022. DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.151022.
- [18] Li D, Rongchun W, Lu W, et al. Exploring the potential of MFG-E8 in neurodegenerative diseases[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2024, 28: 1-15. DOI: 10.1080/10408398.2024.2417800.
- [19] Zhang L, Dai X, Li D, et al. MFG-E8 ameliorates nerve injury-induced neuropathic pain by regulating microglial polarization and neuroinflammation via integrin β 3/SOCS3/STAT3 pathway in mice[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2024, 19(1): 49. DOI: 10.1007/s11481-024-10150-w.
- [20] 方莹莹, 张靖慧. 乳脂球-表皮生长因子 8 对脑缺血后小胶质细胞极化的调控作用机制研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43(7): 588-594. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.07.003.
- [21] 齐丽霞, 李自如, 姚远, 等. 定量脑电图联合经颅多普勒超声对动脉瘤蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的预测价值研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(4): 99-103. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.056.
- [22] Chen S, Jiang H, He P, et al. New grading scale based on early factors for predicting delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A multicenter retrospective study[J]. Front Neurol, 2024, 15: 1393733. DOI: 10.3389/fneur.2024.1393733.
- [23] 苏飞, 陈博文, 李向男, 等. 利多卡因对大鼠蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的影响及脑保护作用机制研究[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(12): 1252-1256, 1262. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.015.
- [24] 韩雨薇, 金海, 陈立刚, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者预后性别差异: 倾向性评分匹配分析[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(4): 346-350. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.04.05.
- [25] 杨劲, 周怡兴. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血评分系统的研究进展[J]. 中国医药科学, 2021, 11(3): 58-62.

(收稿日期: 2025-04-29)