

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.010

脑血管疾病专题

血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平变化与急性脑出血患者神经功能缺损程度的关系及对预后的影响

曾瑞锚 ,印健 ,吴光辉 ,沈建城



基金项目: 2024 年福建省医学创新课题项目(2024CXA060) ; 宁德师范学院 2023 年上半年校级科研项目(2023ZX703)
作者单位: 352000 福建省宁德市医院 / 上海市第一人民医院宁德医院神经外科(曾瑞锚、吴光辉、沈建城) ; 200080 上海市
第一人民医院神经外科(印健)
通信作者: 沈建城 ,E-mail: 190996473@ qq.com

【摘 要】 目的 探讨血清富亮氨酸重复激酶 2(LRRK2) 、Smad 同源物 3(SMAD3) 、前列腺素 E2(PGE2) 水平变化与急性脑出血患者神经功能缺损程度的相关性 ,分析三者预测患者短期预后的价值。方法 选取 2022 年 10 月—2025 年 10 月福建省宁德市医院 / 上海市第一人民医院宁德医院神经外科收治的急性脑出血患者 124 例作为急性脑出血组 根据入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS) 评分分为轻度亚组 31 例、中度亚组 52 例、重度亚组 41 例 ,又根据发病后 90 d 改良 Rankin 量表(mRS) 评分分为预后良好亚组 78 例与预后不良亚组 46 例;另选取同期医院健康体检者 50 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平; Pearson 相关分析血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平与 NIHSS 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析急性脑出血患者预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC) 曲线评估血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平预测急性脑出血患者预后不良的价值;相对危险度(RR) 评估不同血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平对急性脑出血患者预后的影响。结果 急性脑出血组血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平均高于健康对照组($t/P=12.741/<0.001$ 、 $7.443/<0.001$ 、 $18.966/<0.001$);血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较 轻度亚组<中度亚组<重度亚组($F/P=26.936/<0.001$ 、 $32.720/<0.001$ 、 $91.531/<0.001$)。急性脑出血患者血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平均与入院 NIHSS 评分呈正相关($r/P=0.612/<0.001$ 、 $0.573/<0.001$ 、 $0.648/<0.001$);预后不良亚组患者入院 NIHSS 评分及血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平均高于预后良好亚组($t/P=9.043/<0.001$ 、 $6.812/<0.001$ 、 $8.040/<0.001$ 、 $7.141/<0.001$)。入院 NIHSS 评分高、LRRK2 高、SMAD3 高、PGE2 高是急性脑出血患者预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI)=3.028(1.669\sim 5.494)$ 、 $2.292(1.348\sim 3.898)$ 、 $2.196(1.327\sim 3.634)$ 、 $2.414(1.257\sim 4.637)$]。血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平单独及三者联合预测急性脑出血患者预后不良的曲线下面积(AUC) 分别为 0.828、0.829、0.821、0.930 ,三者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.479/<0.001$ 、 $2.929/<0.001$ 、 $2.757/<0.001$);LRRK2、SMAD3、PGE2 高水平急性脑出血患者预后不良的风险分别是低水平者的 4.667、4.035、5.583 倍($P<0.001$)。结论 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平在急性脑出血患者中显著升高 ,且与神经功能缺损程度密切相关 ,三者均是患者短期预后不良的独立危险因素 ,联合检测三项指标能更有效地评估病情严重程度及预测不良预后。

【关键词】 急性脑出血; 富亮氨酸重复激酶 2; Smad 同源物 3; 前列腺素 E2; 神经功能缺损; 预后

【中图分类号】 R743.34 **【文献标识码】** A

The relationship between changes in serum LRRK2 , SMAD3 , and PGE2 levels and the degree of neurological deficits in patients with acute cerebral hemorrhage and their impact on prognosis Zeng Ruimao^{*} , Yin Jian , Wu Guanghui , Shen Jiancheng. ^{*} Department of Neurosurgery , Ningde Hospital / Ningde Hospital of Shanghai First People's Hospital , Fujian , Ningde 352000 , China

Funding program: 2024 Fujian Provincial Medical Innovation Project (2024CXA060) ; School-level Scientific Research Project of Ningde Normal University in the First Half of 2023(2023ZX703)

Corresponding author: Shen Jiancheng , E-mail: 190996473@ qq.com

【Abstract】 Objective To explore the correlations between serum levels of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2), Smad homolog 3 (SMAD3), and prostaglandin E2 (PGE2) and the severity of neurological deficits in patients with acute cerebral hemorrhage, and to evaluate the predictive value of these three biomarkers for short-term prognosis. **Methods** A total of 124 patients with acute cerebral hemorrhage admitted to the Department of Neurosurgery of Ningde Hospital (Ningde Hospital

of Shanghai First People's Hospital) from October 2022 to October 2025 were selected as the study group, and 50 healthy individuals undergoing physical examination were selected as the healthy control group. Patients were classified into mild, moderate, and severe neurological deficit subgroups based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, and into good and poor prognosis subgroups according to the modified Rankin Scale (mRS) score at 90 days after onset. Serum levels of LRRK2, SMAD3, and PGE2 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Correlations between each biomarker and NIHSS score were analyzed. Logistic regression was used to identify risk factors for poor prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to evaluate the predictive value of serum LRRK2, SMAD3, and PGE2 for poor prognosis. Patients were divided into high- and low-level groups based on the optimal cut-off values derived from ROC curves, and relative risk (RR) was calculated to assess the impact of different indicator levels on prognosis. **Results** Serum levels of LRRK2, SMAD3, and PGE2 in the study group were significantly higher than those in the healthy control group ($t=12.741, 7.443, 18.966$, all $P<0.001$). Serum LRRK2, SMAD3, and PGE2 levels increased progressively across the mild, moderate, and severe subgroups ($F=26.936, 32.720, 91.531$, all $P<0.001$), and all three were significantly positively correlated with NIHSS score ($r=0.612, 0.573, 0.648$, all $P<0.001$). Admission NIHSS score and serum levels of LRRK2, SMAD3, and PGE2 were significantly higher in the poor prognosis subgroup than in the good prognosis subgroup ($t=9.043, 6.812, 8.040, 7.141$, all $P<0.001$). Elevated admission NIHSS score ($OR=3.028, 95\%CI:1.669-5.494$), LRRK2 ($OR=2.292, 95\%CI:1.348-3.898$), SMAD3 ($OR=2.196, 95\%CI:1.327-3.634$), and PGE2 ($OR=2.414, 95\%CI:1.257-4.637$) were independent risk factors for poor prognosis. The AUCs of serum LRRK2, SMAD3, PGE2, and their combination for predicting poor prognosis were 0.828, 0.829, 0.821, and 0.930, respectively, with the combined model demonstrating superior predictive performance ($Z=2.479, 2.929, 2.757$, all $P<0.001$). Based on the optimal cut-off values (LRRK2 ≥ 84.35 pg/mL, SMAD3 ≥ 407.86 pg/mL, PGE2 ≥ 175.73 pg/mL), the risks of poor prognosis for patients with high levels of LRRK2, SMAD3, and PGE2 were 4.667-fold ($95\%CI:2.551-8.837$), 4.035-fold ($95\%CI:2.468-6.597$), and 5.583-fold ($95\%CI:2.841-10.973$) higher, respectively, compared with those with low levels. **Conclusion** Serum LRRK2, SMAD3, and PGE2 levels are significantly elevated in patients with acute cerebral hemorrhage and are closely associated with the severity of neurological deficits. All three are independent risk factors for poor short-term prognosis. Combined detection of these biomarkers may more effectively assess disease severity and predict adverse outcomes, potentially serving as novel auxiliary biomarkers for clinical diagnosis and treatment of acute cerebral hemorrhage.

【Key words】 Acute cerebral hemorrhage; Leucine-rich repeat kinase 2; Smad homolog 3; Prostaglandin E2; Neurological deficits; Prognosis

急性脑出血作为脑血管疾病中的急危重症,以高致残率和高病死率严重威胁人类健康^[1]。脑出血后原发性损伤源于血肿占位效应,继发性损伤涉及炎症反应、氧化应激及血脑屏障破坏等级联反应,加剧神经功能缺损,直接影响预后^[2-3]。寻找能够早期反映病情严重程度并预测转归的可靠生物标志物具有重要意义^[4]。富亮氨酸重复激酶 2 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2) 参与调控固有免疫应答和小胶质细胞活化,可能通过介导神经炎症反应影响脑出血后继发性损伤^[5]。Smad 同源物 3 (Smad homolog 3, SMAD3) 作为转化生长因子- β 通路核心分子,参与脑组织损伤修复与纤维化,其异常表达与神经功能损伤密切相关^[6]。前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 作为花生四烯酸代谢的主要炎性介质,可介导血管通透性增加及神经毒性作用,是反映中枢神经系统炎症反应程度的关键指标^[7]。目前临床尚缺乏将三者联合检测并系统探讨其血清水平变化与急性脑出血患者神经功能缺损程度及预后关联的综合研究。本研究拟检测急

性脑出血患者血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平,分析其与神经功能缺损程度及短期预后的相关性,探讨三项指标作为评估病情及判断预后的潜在生物标志物的可行性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 10 月—2025 年 10 月福建省宁德市医院/上海市第一人民医院宁德医院神经外科收治的急性脑出血患者 124 例作为急性脑出血组,男 71 例,女 53 例,年龄 43~78 (60.34 ± 10.21) 岁。于患者入院后 2 h 内,根据美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)^[8] 评估神经功能缺损程度,将患者分为轻度亚组 31 例 (NIHSS 评分 ≤ 7 分)、中度亚组 52 例 (NIHSS 评分 8~14 分)、重度亚组 41 例 (NIHSS 评分 ≥ 15 分)。另选取同期医院健康体检者 50 例作为健康对照组,男 28 例,女 22 例,年龄 40~75 (61.28 ± 9.67) 岁。急性脑出血组与健康对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准 (NSYKYLL-2022-44),

受试者和/或家属均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符合《中国脑出血诊治指南(2019)》^[9] 中急性脑出血的诊断标准,并经头颅 CT 或 MR 证实; ②发病至入院时间≤24 h; ③年龄≥18 岁。(2) 排除标准: ①继发性脑出血(如颅内动脉瘤破裂、脑血管畸形、颅内肿瘤、外伤等); ②合并严重心、肝、肾功能不全; ③合并全身性感染或自身免疫性疾病; ④近 3 个月内有手术、创伤或输血史; ⑤长期使用抗炎或免疫抑制剂药物。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平检测: 于患者入院后 24 h 内/健康对照组体检当日清晨采集空腹肘静脉血各 5 ml,置于不含抗凝剂的真空采血管中,室温静置 30 min,以 3 000 r/min 离心 15 min(离心半径 15 cm),吸取上层血清,分装于 EP 管中,置于-80℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平,检测仪器为 Multiskan FC 酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),LRRK2(货号 ab315075)、SMAD3(货号 ab264624)试剂盒购自上海艾博抗贸易有限公司,PGE2(货号 E-EL-0034)试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,严格按照各试剂盒说明书操作,在酶标仪 450 nm 波长处测定各孔光密度值,根据标准曲线计算样本浓度。

1.3.2 预后评估及分组: 于患者发病当日开始随访,随访截止时间为发病后 90 d,随访方式为门诊复查或电话访谈。随访内容包括:改良 Rankin 量表(mRS)评分^[10]、有无再发性脑出血、死亡及其他主要心脑血管不良事件。根据发病后 90 d 内的 mRS 评分将患者分为预后良好亚组 78 例(mRS 评分 0~2 分)和预后不良亚组 46 例(mRS 评分 3~6 分)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用χ²检验;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,多组间比较采用 *F* 检验; Pearson 相关分析血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平与 NIHSS 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析急性脑出血患者预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平预测急性脑出血患者预后不良的价值;相对危险度(RR)评估不同血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平对急性脑出血患者预后的影响。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较 急性脑出血组血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平均高于健康对

照组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 1。

表 1 健康对照组与急性脑出血组血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

Tab.1 Comparison of serum levels of LRRK2 , SMAD3 and PGE2 between the acute cerebral hemorrhage group and the healthy control group

组 别	例数	LRRK2	SMAD3	PGE2
健康对照组	50	41.05±9.48	291.05±29.48	96.11±14.17
急性脑出血组	124	78.61±19.93	378.61±80.93	176.52±28.56
<i>t</i> 值		12.741	7.443	18.966
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度急性脑出血患者血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较,轻度亚组<中度亚组<重度亚组(*P*均<0.01),见表 2。Pearson 相关性分析显示,急性脑出血患者血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平均与入院 NIHSS 评分呈正相关(*r/P*=0.612/<0.001、0.573/<0.001、0.648/<0.001)。

表 2 不同病情程度急性脑出血患者血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

Tab.2 Comparison of serum levels of LRRK2 , SMAD3 and PGE2 in patients with acute cerebral hemorrhage of different severity degrees

组 别	例数	LRRK2	SMAD3	PGE2
轻度亚组	31	62.38±16.56	308.62±55.17	140.67±21.26
中度亚组	52	74.39±19.04	354.36±69.01	159.05±27.19
重度亚组	41	96.23±23.61	462.28±115.52	225.78±35.82
<i>F</i> 值		26.936	32.720	91.531
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后急性脑出血患者临床资料及血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较 预后不良亚组患者入院 NIHSS 评分及血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平均高于预后良好亚组(*P*<0.01);2 亚组其他临床资料比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析急性脑出血患者预后不良的影响因素 以急性脑出血患者预后不良为因变量,以上述结果中 *P*<0.05 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:入院 NIHSS 评分高、LRRK2 高、SMAD3 高、PGE2 高是急性脑出血患者预后不良的独立危险因素(*P*<0.01),见表 4。

2.5 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平预测急性脑出血患者预后不良的价值 绘制血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平预测急性脑出血患者预后不良的 ROC 曲线,

表 3 预后良好亚组、预后不良亚组急性脑出血患者临床资料及血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较

Tab.3 Comparison of serum levels of LRRK2 ,SMAD3 and PGE2 in patients with acute cerebral hemorrhage in the favorable prognosis subgroup and the unfavorable prognosis subgroup

项 目	预后良好亚组 (n=78)	预后不良亚组 (n=46)	t/χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	45(57.69)	26(56.52)	0.016	0.899
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.34 $\pm$ 9.23	62.04 $\pm$ 11.87	1.412	0.160
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.12 $\pm$ 2.34	24.56 $\pm$ 2.51	0.984	0.327
吸烟史[例(%)]	32(41.03)	21(45.65)	0.253	0.615
饮酒史[例(%)]	28(35.90)	19(41.30)	0.359	0.549
合并症[例(%)]				
高血压	58(74.36)	38(82.61)	1.126	0.289
糖尿病	16(20.51)	13(28.26)	0.969	0.325
冠心病	12(15.38)	9(19.57)	0.359	0.549
心房颤动	8(10.26)	7(15.22)	0.670	0.413
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	162.34 $\pm$ 18.56	168.45 $\pm$ 20.12	1.716	0.089
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	94.23 $\pm$ 10.45	97.12 $\pm$ 11.23	1.447	0.150
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.34 $\pm$ 1.23	6.56 $\pm$ 1.34	0.931	0.354
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.56 $\pm$ 0.89	4.72 $\pm$ 0.94	0.947	0.345
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.58 $\pm$ 0.45	1.67 $\pm$ 0.51	1.023	0.308
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.23 $\pm$ 0.31	1.18 $\pm$ 0.28	0.899	0.371
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.67 $\pm$ 0.67	2.81 $\pm$ 0.72	1.093	0.276
出血部位[例(%)]			1.919	0.589
基底节区	43(55.13)	29(63.04)		
丘脑	15(19.23)	11(23.91)		
脑叶	13(16.67)	3(6.52)		
小脑	7(8.97)	3(6.52)		
出血量($\bar{x}\pm s$,ml)	18.34 $\pm$ 6.23	19.21 $\pm$ 6.78	0.727	0.469
破入脑室[例(%)]	28(35.90)	22(47.83)	1.711	0.191
入院 NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$,分)	10.23 $\pm$ 3.45	16.78 $\pm$ 4.56	9.043	<0.001
LRRK2($\bar{x}\pm s$,ng/L)	69.12 $\pm$ 17.33	94.70 $\pm$ 24.34	6.812	<0.001
SMAD3($\bar{x}\pm s$,ng/L)	332.45 $\pm$ 65.67	456.88 $\pm$ 106.81	8.040	<0.001
PGE2($\bar{x}\pm s$,ng/L)	162.34 $\pm$ 25.67	200.56 $\pm$ 33.46	7.141	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析急性脑出血患者预后不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors for poor prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
入院 NIHSS 评分高	1.108	0.304	13.282	<0.001	3.028	1.669~5.494
LRRK2 高	0.829	0.271	9.367	0.002	2.292	1.348~3.898
SMAD3 高	0.787	0.257	9.369	0.002	2.196	1.327~3.634
PGE2 高	0.881	0.333	7.004	0.008	2.414	1.257~4.637

并计算曲线下面积(AUC) ,结果显示: 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平单独及三者联合预测急性脑出血患者预后不良的 AUC 分别为 0.828、0.829、0.821、0.930 ,三者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.479/<0.001$ 、 $2.929/<0.001$ 、 $2.757/<0.001$) ,见表 5、图 1。

表 5 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平预测急性脑出血患者预后不良的价值

Tab.5 The levels of serum LRRK2 ,SMAD3 and PGE2 in predicting poor prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage

指 标	截断值 (ng/L)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
LRRK2	84.35	0.828	0.750~0.890	0.783	0.769	0.552
SMAD3	407.86	0.829	0.751~0.891	0.674	0.859	0.533
PGE2	175.73	0.821	0.742~0.884	0.826	0.756	0.582
三者联合		0.930	0.870~0.968	0.891	0.821	0.712

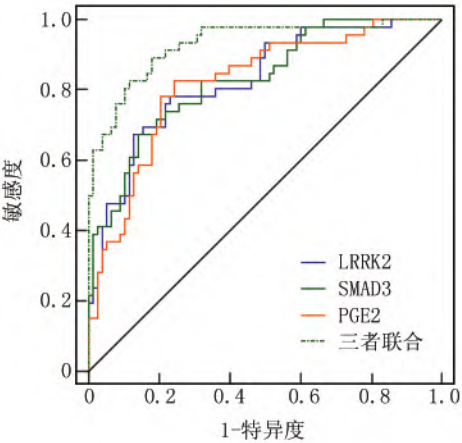


图 1 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平预测急性脑出血患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting poor prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage based on serum levels of LRRK2 , SMAD3 and PGE2

2.6 不同血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平对急性脑出血患者预后的影响 以 ROC 曲线分析得出的截断值为界 ,将患者分为高、低水平组。RR 分析显示 , LRRK2、SMAD3、PGE2 高水平急性脑出血患者预后不良的风险分别是低水平者的 4.667、4.035、5.583 倍 ,差异均有统计学意义($P<0.01$) ,见表 6。

3 讨 论

急性脑出血后的神经功能损害不仅源于血肿的机械压迫 ,更取决于继发性炎症级联反应及修复过程的失衡^[2-3]。针对免疫-炎症反应-修复网络中的关键分子 LRRK2、SMAD3、PGE2 ,三者联合检测的预测效能显著优于任一单项指标 ,提示多维度联合评估可能比单一分子更能全面反映脑出血后复杂的病理生理状态。

本研究发现 ,急性脑出血患者血清 LRRK2 水平显著高于健康对照组 ,提示 LRRK2 可能参与了急性脑出

表 6 不同血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平对急性脑出血患者预后的影响

Tab.6 The influence of different serum levels of LRRK2 ,SMAD3 and PGE2 on the prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage

指 标	预后良好	预后不良	RR 值	95%CI	P 值
LRRK2			4.667	2.551~8.837	<0.001
低水平	60	10			
高水平	18	36			
SMAD3			4.035	2.468~6.597	<0.001
低水平	67	15			
高水平	11	31			
PGE2			5.583	2.841~10.973	<0.001
低水平	59	8			
高水平	19	38			

血后的脑损伤进程。LRRK2 作为一种多功能蛋白激酶,在固有免疫细胞(如小胶质细胞)中高表达,被认为是神经炎性反应的关键调节因子^[11]。脑出血后,血肿成分如血红蛋白、凝血酶等可激活小胶质细胞^[5],推测 LRRK2 在此过程中被激活,进而参与调控下游炎性反应。动物研究亦显示,脑外伤后 LRRK2 表达上调与神经炎性反应及细胞骨架蛋白磷酸化有关^[12]。在此基础上,本研究证实,急性脑出血患者血清 LRRK2 水平的升高程度与神经功能缺损的严重程度呈显著正相关。预后分析显示,预后不良亚组患者基线 LRRK2 水平显著高于预后良好亚组,多因素回归分析证实其为危险因素,且高水平 LRRK2 患者预后不良的风险明显增加。这一结果与赵颖等^[13]在急性缺血性脑卒中患者中的发现一致,提示高水平 LRRK2 可能与不良预后相关。其机制可能涉及过度激活的 LRRK2 不仅加剧小胶质细胞介导的炎性反应,还可能通过调控 p62-Keap1-Nrf2 通路介导神经元铁死亡,从而扩大继发性损伤范围^[14]。因此,血清 LRRK2 水平可能在一定程度上反映脑出血后小胶质细胞驱动的炎性反应强度,并可作为预后指标,有助于识别高风险患者。

SMAD3 是转化生长因子- β 信号通路下游的关键转录因子,在组织修复、纤维化和免疫调节中发挥重要作用^[15]。本研究发现其在急性脑出血患者血清中显著升高,且与神经功能缺损程度及不良预后密切相关。研究表明,TGF- β /SMAD3 信号通路可参与修复受损的血脑屏障并抑制过度炎性反应^[16]。然而,亦有研究指出,其持续激活可促进胶质瘢痕形成,从而阻碍轴突再生^[16]。本研究中,重度神经功能缺损患者血清 SMAD3 水平显著升高,提示在急性脑出血急性期,升高的 SMAD3 可能更多地反映了机体对严重损伤的应

激性修复反应,甚至可能是病理性纤维化信号启动的标志。张翠等^[17]在脑梗死模型中也观察到 SMAD3 信号通路的参与。本研究相关性分析显示 SMAD3 与 NIHSS 评分显著相关,表明其在反映脑组织损伤程度方面具有一定价值。更重要的是,Logistic 回归显示 SMAD3 是预后不良的预测因子,且高水平 SMAD3 组的预后风险增加。结合 Is 等^[18]在阿尔茨海默病中发现,SMAD3 可通过影响脑血管功能参与神经退行性过程。由此推测,在急性脑出血后,高水平的 SMAD3 可能预示着过度或不平衡的修复反应,导致胶质瘢痕过度形成,进而影响神经功能恢复。因此,动态监测 SMAD3 水平可能有助于识别走向纤维化修复和不良预后的患者。

PGE2 是花生四烯酸经环氧合酶代谢的主要产物,脑损伤后可能由激活的小胶质细胞、内皮细胞等大量产生^[7]。Cao 等^[19]研究证实,在创伤性脑损伤中,通过大麻二酚调控 PGE2 信号通路可以减轻炎性反应。本研究显示,PGE2 水平在急性脑出血患者中急剧升高,且在 3 项指标中与 NIHSS 评分的相关性最强,同时在不同严重程度组间表现出显著的梯度差异,与前人研究结果契合,提示高水平 PGE2 可能与中枢神经系统炎性反应的严重程度密切相关。预后分析方面,PGE2 不仅是不良预后的危险因素,其 RR 在三者中最高,提示强烈的炎性反应可能是驱动不良结局的关键因素之一。这与 Jin 等^[20]在缺血性脑卒中后的发现一致,即抑制前列腺素信号可减轻脑损伤并促进恢复。且 PGE2 的神经毒性作用可通过激活下游 cAMP-PKA 信号通路,或其他炎性因子形成正反馈环路,从而放大损伤效应^[21]。因此,血清 PGE2 水平可作为量化急性脑出血后炎性反应负荷的潜在指标,其持续高水平可能预示着更差的预后。

本研究 ROC 曲线分析显示,三者联合预测预后的 AUC 达 0.930,提示它们之间可能存在互补效应。联合检测可能更全面地捕捉脑出血后“免疫-炎性反应-修复”这一复杂网络的状态,从而更精准地进行风险分层。单一指标可能仅反映某一病理环节的强度,而联合检测则构建了一个多维度的评估体系,这为临床提供了一种潜在的更强大的工具,以早期识别入院时一般情况尚可,但内在的炎性反应和修复反应可能已处于高危状态的患者。

4 结 论

综上所述,本研究提示血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平与急性脑出血患者病情严重度及 90 d 不良预后独立相关,三者联合检测可提升预测效能,为理解

脑出血后继发性损伤机制提供了新的临床线索。但本研究存在以下局限性:第一,单中心设计且样本量有限,可能存在选择偏倚,结论有待多中心、大样本前瞻性研究验证;第二,仅检测入院 24 h 内单次血清指标,缺乏动态观察,后续研究应关注多时间点变化趋势及其与神经功能转归的关系;第三,作为临床关联性研究,未深入探讨三者间的相互作用机制,未来需结合基础实验进一步阐明其在脑出血病理进程中可能的信号网络调控通路。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

曾瑞锚:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;印健:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;吴光辉:实施研究过程,进行统计学分析,参与论文撰写;沈建城:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] You S, Zheng D, Chen X, et al. Subacute neurological improvement predicts favorable functional recovery after intracerebral hemorrhage: INTERACT2 study [J]. *Stroke*, 2025, 56(3): 621-627. DOI: 10.1161/STROKEAHA.124.048847.
- [2] Zhang C, Wang C, Yang M, et al. Usability of serum AIM2 as a predictive biomarker of stroke-associated pneumonia and poor prognosis after acute supratentorial intracerebral hemorrhage: A prospective longitudinal cohort study [J]. *Heliyon*, 2024, 10(10): e31007. DOI: 10.1016/J.Heliyon.2024.E31007.
- [3] Geraghty JR, Butler M, Maharathi B, et al. Diffuse microglial responses and persistent EEG changes correlate with poor neurological outcome in a model of subarachnoid hemorrhage [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 13618. DOI: 10.1038/S41598-024-64631-2.
- [4] Auricchio AM, Napoli G, Ceccarelli GM, et al. Serum biomarkers as early indicators of outcomes in spontaneous subarachnoid hemorrhage [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2025, 63(10): 2043-2052. DOI: 10.1515/CCLM-2025-0309.
- [5] Zheng Z, Zhang S, Liu X, et al. LRRK2 regulates ferroptosis through the system Xc-GSH-GPX4 pathway in the neuroinflammatory mechanism of Parkinson's disease [J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(5): e31250. DOI: 10.1002/JCP.31250.
- [6] 李雁翔, 常虹, 王延民, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 HDAC3 和 SMAD3 水平变化与神经功能缺损程度的相关性分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(5): 437-441. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2023.0102.
- [7] Jiang C, Yu Y, Liu J, et al. Modulating inflammatory prostaglandin E2 signaling to mitigate neurobehavioral comorbidities associated with seizure disorders [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(5): 2351-2362. DOI: 10.1016/J.APSB.2025.03.024.
- [8] Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A cautionary tale [J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 513-519. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015434.
- [9] 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. 中国脑出血诊治指南(2019) [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12): 994-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003.
- [10] Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified Rankin scale and its use in future stroke trials [J]. *Stroke*, 2017, 48(7): 2007-2012. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017866.
- [11] Xiong Y, Yu J. LRRK2 in Parkinson's disease: Upstream regulation and therapeutic targeting [J]. *Trends Mol Med*, 2024, 30(10): 982-996. DOI: 10.1016/J.MOLMED.2024.07.003.
- [12] Donison N, Hintermayer M, Subramaniam M, et al. Upregulation of LRRK2 following traumatic brain injury does not directly phosphorylate Thr 175 tau [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17(1): 1272899. DOI: 10.3389/fncel.2023.1272899.
- [13] 赵颖, 刘甜, 巩雯, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 LRRK2、CHI3L1 水平与神经缺损程度及预后的关系 [J]. *保健医学研究与实践*, 2024, 21(12): 39-44. DOI: 10.11986/j.issn.1673-873X.2024.12.07.
- [14] Liu X, Zheng Z, Xue C, et al. LRRK2 mediates α -synuclein-induced neuroinflammation and ferroptosis through the p62-Keap1-Nrf2 pathway in Parkinson's disease [J]. *Inflammation*, 2025, 48(5): 3666-3691. DOI: 10.1007/S10753-025-02291-8.
- [15] Miyazawa K, Itoh Y, Fu H, et al. Receptor-activated transcription factors and beyond: Multiple modes of Smad2/3-dependent transmission of TGF- β signaling [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(5): 107256. DOI: 10.1016/J.JBC.2024.107256.
- [16] Wen J, Tang H, Tian M, et al. Fibrotic scar formation after cerebral ischemic stroke: Targeting the Sonic hedgehog signaling pathway for scar reduction [J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(2): 756-768. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-24-00999.
- [17] 张翠, 吴孟海, 多云妍. 胰岛素样生长因子结合蛋白 3 在脑梗死模型的表达及 Smad 信号通路的参与机制 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(3): 331-335. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2024.03.022.
- [18] Is Ö, Wang X, Reddy JS, et al. Gliovascular transcriptional perturbations in Alzheimer's disease reveal molecular mechanisms of blood brain barrier dysfunction [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4758-4770. DOI: 10.1038/S41467-024-48926-6.
- [19] Cao Y, Li H, Li J, et al. Cannabidiol alleviates the inflammatory response in rats with traumatic brain injury through the PGE 2-EP2-cAMP-PKA signaling pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2025, 57(5): 758-769. DOI: 10.3724/ABBS.2024183.
- [20] Jin Z, Jiang C, Cho EB, et al. Suppressing the inflammatory prostaglandin signaling after thrombotic stroke ameliorates ischemic brain injury and facilitates poststroke recovery [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2024, 7(12): 4056-4068. DOI: 10.1021/acspsci.4C00516.
- [21] Wang J, Ni H, Wang Y, et al. Cyclooxygenase-1 deletion in 5xFAD mice protects against microglia-induced neuroinflammation and mitigates cognitive impairment [J]. *Transl Neurodegener*, 2025, 14(1): 43-56. DOI: 10.1186/S40035-025-00501-9.

(收稿日期: 2026-03-24)