

DOI:10.13350/j.cjpb.240519

• 临床研究 •

脑出血患者术后颅内感染病原菌分布及血清 Apelin-13、Netrin-1 联合检测的预测价值

张可*, 蔡恒

(中国医科大学附属盛京医院第三神经外科, 辽宁沈阳 110000)

【摘要】 **目的** 探究脑出血患者术后颅内感染的病原菌分布及血清血管紧张素 II 受体样 1 受体源性配体 13 (Apelin-13)、神经导向因子 (Netrin-1) 联合检测的预测价值。 **方法** 选取 2019 年 3 月~2023 年 3 月本院行开颅血肿清除术的 64 例脑出血患者为研究对象, 根据术后是否发生颅内感染分为感染组 (14 例) 和非感染组 (50 例); 使用全自动免疫分析仪鉴定病原菌; 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 Apelin-13、Netrin-1 水平; 采用 Logistic 回归分析脑出血患者术后颅内感染的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 Apelin-13、Netrin-1 联合对脑出血患者术后颅内感染的预测价值。 **结果** 感染组 14 例患者共分离出 26 株菌株, 其中革兰阴性菌 9 株 (34.62%), 革兰阳性菌 14 株 (53.85%), 真菌 3 株 (11.54%)。患者术前 GCS 评分、引流管留置时间、切口皮下积液和预防性使用抗生素差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。感染组血清 Apelin-13、Netrin-1 水平显著低于非感染组 ($P < 0.05$)。轻度、中度和重度组血清 Apelin-13、Netrin-1 水平依次降低 ($P < 0.05$)。根据 Logistic 回归分析得知 Apelin-13、Netrin-1 降低是影响脑出血患者术后颅内感染的危险因素 ($P < 0.05$)。根据 ROC 曲线得知, 血清 Apelin-13 预测脑出血患者术后颅内感染的曲线下面积 (AUC) 为 0.849, 血清 Netrin-1 预测脑出血患者术后颅内感染的 AUC 为 0.853, 二者联合预测脑出血患者术后颅内感染的 AUC 为 0.876, 二者联合的 AUC 优于各自单独预测 ($Z_{\text{联合vs Apelin-13}} = 2.123, Z_{\text{联合vs Netrin-1}} = 2.024, P$ 均 < 0.05)。 **结论** 脑出血患者术后颅内感染的病原菌中革兰阳性菌占比高, 且血清 Apelin-13、Netrin-1 水平显著降低, 二者联合检测可以有效预测脑出血患者术后颅内感染。

【关键词】 脑出血; 颅内感染; 病原菌; Apelin-13; Netrin-1

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)05-0587-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 May;19(5):587-590.]

The distribution of pathogenic bacteria in postoperative intracranial infections in patients with cerebral hemorrhage and the predictive value of combined detection of serum Apelin-13 and Netrin-1

ZHANG Ke, CAI Heng (Department of NeuroSurgery, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110000, China)*

【Abstract】 **Objective** To investigate the distribution of pathogenic bacteria in postoperative intracranial infection in patients with intracerebral hemorrhage and the predictive value of serum angiotensin II receptor-like 13 receptor endogenous ligand 13 and neuro-directed factor (Netrin-1). **Methods** A total of 64 patients with cerebral hemorrhage who underwent craniotomy hematoma removal in our hospital from March 2019 to March 2023 were selected as the study subjects, and they were divided into infection group (14 cases) and non-infection group (50 cases) according to whether intracranial infection occurred after surgery. Identification of pathogenic bacteria using a fully automated immunoassay analyzer; Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum levels of Apelin-13 and Netrin-1. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of intracranial infection in patients with intracerebral hemorrhage. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum Apelin-13 and Netrin-1 in patients with intracranial infection after intracranial hemorrhage. **Results** A total of 26 strains were isolated from 14 patients in the infection group, including 9 strains of gram-negative bacteria (34.62%), 14 strains of gram-positive bacteria (53.85%), and 3 strains of fungi (11.54%). The differences in the patients' preoperative GCS scores, drain retention time, incisional subcutaneous fluid accumulation and prophylactic antibiotic use were statistically significant ($P < 0.05$). Serum Apelin-13 and Netrin-1 levels were significantly lower in the infected group than in the non-infected group ($P < 0.05$). Serum Apelin-13 and Netrin-1 levels were sequentially lower in the mild, moderate and severe groups ($P < 0.05$). According to logistic regression analysis, it was known that decreased Apelin-13 and Netrin-1 were risk factors affecting postoperative intracranial infection in patients with cerebral haemorrhage ($P <$

* **【通讯作者 (简介)】** 张可 (1985-), 女, 本科, 辽宁沈阳人, 研究方向: 神经外科方向, E-mail: zk397965839@163.com

0.05). According to the receiver operating characteristic, the area under the curve (AUC) of serum Apelin-13 for predicting postoperative intracranial infection in patients with intracerebral hemorrhage was 0.849, and the AUC of serum Netrin-1 for predicting postoperative intracranial infection in patients with intracerebral hemorrhage was 0.853, the AUC of both methods for predicting postoperative intracranial infection in patients with intracerebral hemorrhage was 0.876, the AUC of both methods was better than that of their respective methods ($Z_{\text{combination vs Apelin-13}} = 2.123, Z_{\text{combination vs Netrin-1}} = 2.024, P < 0.05$). **Conclusion** The pathogenic bacteria of postoperative intracranial infections in patients with cerebral haemorrhage have a high percentage of gram-positive bacteria and significantly lower serum Apelin-1 and Netrin-1 levels, and the combined detection of the two can effectively predict postoperative intracranial infections in patients with cerebral haemorrhage.

【Key words】 cerebral hemorrhage; intracranial infection; pathogenic bacteria; Apelin-13; Netrin-1

脑出血是一种非外伤性的脑实质出血,也被称之为自发性脑出血,是机体血管破裂导致,致死率较高,急性期患者可用外科手术来将血肿清除,然而在手术过程中易发生感染,不利于患者预后^[1-2]。颅脑生理屏障可阻挡细菌入侵,但手术过程可能会将其破坏,导致颅内进入病菌,细菌会在短时间出现扩散,导致术后出现颅内感染^[3]。在临床中可以通过检测病原菌、血清学指标来诊断颅内感染。血管紧张素 II 受体样 1 受体体内源性配体 13(Apelin-13)作为一种血管活性肽,可以激活血管紧张素域 1 型受体相关蛋白来抑制神经炎症,从而缓解神经元凋亡,修复破坏的血脑屏障^[4]。神经导向因子(Netrin-1)可调节血管生成,还参与缺血性脑卒中等脑血管疾病^[5]。基于此,推测二者可能参与脑出血的生物学发展,目前关于二者在脑出血中的研究鲜有报道,因此,本研究旨在探讨脑出血患者术后颅内感染的病原菌分布及血清 Apelin-13, Netrin-1 联合检测的预测价值。

材料与方法

1 一般资料

选取本院 2019 年 3 月~2023 年 3 月收治的 64 例脑出血患者,均行开颅血肿清除术,根据术后(30 d 内)颅内是否发生感染分为感染组(14 例)和非感染组(50 例),纳入标准:1)颅脑 CT 等确诊。2)接受手术治疗;3)术前无其他感染;4)资料完整;5)患者签署承诺书;排除标准:1)合并心肝肾重要脏器功能障碍者;2)合并恶性肿瘤者;3)既往有颅脑外伤史者;4)凝血功能异常者;5)全身感染性疾病者。感染组男 9 例,女 5 例,年龄 51~70(59.71±4.65)岁,手术时间(180.86±11.65)min,血肿量为(49.71±3.67)mL,非感染组男 32 例,女 18 例,年龄 50~69(59.12±4.93)岁,手术时间(179.34±10.86)min,血肿量为(50.34±3.72)mL,两组一般资料比较无差异($P > 0.05$)。本研究获本院伦理委员会批准。

2 方法

2.1 颅内感染判断和感染程度 颅内感染判断,主要

依据为^[6]:(1)脑脊液细菌培养呈阳性;(2)患者临床表现出现呕吐、意识不清以及突发高烧等;(3)脑脊液检查结果蛋白水平不断升高,葡萄糖水平降低;(4)脑膜刺激征为阳性。

轻度感染(4 例)为脑脊液轻度浑浊;中度感染(7 例)为脑脊液中度浑浊;重度感染(3 例)为脑脊液重度浑浊。

2.2 颅内感染病原菌分布检测 感染组患者均进行腰椎穿刺,采集 2 mL 脑脊液,增菌培养 12~18 h 后接种,并在培养过夜(35 °C 下),涂片观察,使用全自动微生物鉴定系统(购自法国梅里埃公司,型号 VITEK2 COMPACT)对病原菌进行检测,最后分析病原菌的分布和构成比。

2.3 血清 Apelin-13、Netrin-1 的检测 术前 1 d 采集两组患者静脉血 5 mL,离心后取上清液保存待检。酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 Apelin-13、Netrin-1 水平(试剂盒购自武汉华美公司),按照说明书操作。

3 统计学处理

SPSS 25.0 处理数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;多组间比较行单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料用 n 表示,行 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析脑出血患者术后颅内感染的影响因素。绘制 ROC 曲线分析血清 Apelin-13、Netrin-1 联合对脑出血患者术后颅内感染的预测价值。 $P < 0.05$ 为有差异。

结果

1 术后感染组病原菌分布

感染组 14 例分离出 26 株菌株,其中革兰阴性菌 9 株(34.62%),主要包括肺炎克雷伯杆菌(5 株,占 19.23%)、鲍曼不动杆菌(3 株,占 11.54%)和铜绿假单胞菌(1 株,占 3.85%);革兰阳性菌 14 株(53.85%),主要包括金黄色葡萄球菌(9 株,占 34.62%)、凝固酶阴性葡萄球菌(4 株,占 15.39%)和粪肠球菌(1 株,占 3.85%);真菌 3 株(11.54%),主要包括光滑念珠菌(2 株,占 7.69%)和白假丝酵母菌(1

株,占3.85%)。

2 术后颅内感染的临床特点

患者术前格拉斯哥昏迷(GCS)评分、引流管留置时间、切口皮下积液和预防性使用抗生素临床统计比较有统计学差异($P < 0.05$)。结果见表1。

表1 术后颅内感染临床特点

Table 1 Clinical characteristics of postoperative intracranial infection

临床特征 Clinical features	例数 Number of examples	感染例数 Number of infected cases	χ^2	P
年龄(岁)	≥ 60	28 9(32.14)	3.071	0.080
	< 60	36 5(13.89)		
性别	男	41 10(24.39)	0.422	0.516
	女	23 4(17.39)		
术前GCS评分(分)	≤ 8	25 10(40.00)	7.886	0.005
	> 8	39 4(10.26)		
引流管留置时间(d)	≥ 3	26 10(38.46)	7.049	0.008
	< 3	38 4(10.53)		
切口皮下积液	有	9 5(55.56)	6.952	0.008
	无	55 9(16.36)		
预防性使用抗生素	是	40 5(12.50)	5.486	0.019
	否	24 9(37.50)		

3 感染组和非感染组血清 Apelin-13、Netrin-1 水平的比较

14例感染组血清 Apelin-1、Netrin-1 水平分别为(27.30 \pm 3.22)ng/mL和(5.24 \pm 1.25)mg/L,50例非感染组分别为(65.01 \pm 10.21)ng/mL和(10.61 \pm 2.18)mg/L,感染组血清 Apelin-1、Netrin-1 水平显著低于非感染组($t = 13.562, 8.788, P < 0.05$)。

4 不同感染程度血清 Apelin-13、Netrin-1 水平的比较

轻度、中度和重度组血清 Apelin-13 水平分别为(32.54 \pm 3.39)ng/mL、(26.66 \pm 3.20)ng/mL和(21.81 \pm 3.02)ng/mL;Netrin-1 水平分别为(7.33 \pm 1.62)mg/L、(5.02 \pm 1.20)mg/L和(2.98 \pm 0.85)mg/L,Apelin-13 水平和 Netrin-1 水平依次降低($F = 9.786, 10.148, P < 0.05$)。

5 Logistic 回归分析术后颅内感染的影响因素

以是否发生术后颅内感染作为因变量(是=1,否=0),以 Apelin-13、Netrin-1 为自变量,各自变量赋值均为连续变量,进行 Logistic 回归分析,结果表明,Apelin-13、Netrin-1 降低是影响脑出血患者术后颅内感染的危险因素($P < 0.05$)。结果见表2。

6 血清 Apelin-13、Netrin-1 联合对术后颅内感染的预测价值

根据 ROC 曲线得知,血清 Apelin-13 预测脑出血患者术后颅内感染的 AUC 为 0.849(95%CI:0.757~0.941),截断值为 29.582ng/mL,灵敏度为 73.20%,特异度为 87.62%。血清 Netrin-1 预测脑出

血患者术后颅内感染的 AUC 为 0.853(95%CI:0.745~0.962),截断值为 6.124 mg/L,灵敏度为 78.89%,特异度为 82.56%。二者联合预测脑出血患者术后颅内感染的 AUC 为 0.876(95%CI:0.784~0.969),灵敏度为 84.35%,特异度为 78.28%。二者联合的 AUC 优于各自单独预测($Z_{\text{联合vs Apelin-13}} = 2.123, Z_{\text{联合vs Netrin-1}} = 2.024, P$ 均 < 0.05) (图1)。

表2 Logistic 回归分析术后颅内感染的影响因素

Table 2 Logistic regression analysis of the influencing factors of postoperative intracranial infection

指标 index	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Apelin-13	1.561	0.531	8.638	0.003	4.762	1.682~13.483
Netrin-1	1.682	0.649	6.719	0.010	5.378	1.507~19.189

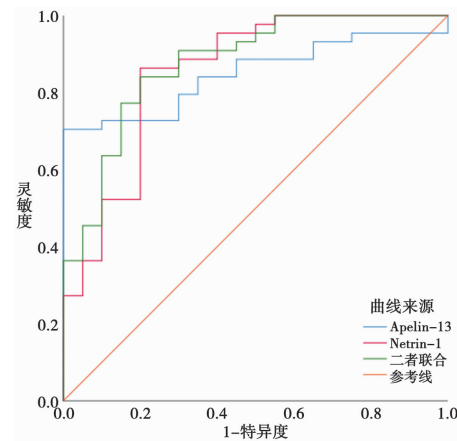


图1 血清 Apelin-13、Netrin-1 联合对术后颅内感染的预测价值
Fig. 1 The predictive value of serum Apelin-13 and Netrin-1 in the postoperative intracranial infection

讨论

脑出血是一种由脑动脉破裂导致出现的局限性出血,多发于老年人,死亡率较高^[7]。开颅术后易出现颅内感染,导致患者预后不良^[8],因此能在早期预测脑出血患者术后感染风险,可有效提高治疗效果。

脑出血患者会进行抗生素治疗,机体中病原菌变也会较为复杂,本研究检出多种病原菌,临床可通过血脑屏障来选取对病原菌有效的抗生素来进行治疗^[9]。本研究发现术前 GCS 评分、引流管留置时间、有切口皮下积液和未预防性使用抗生素的患者术后发生感染率较高,患者 GCS 评分低时病情较为严重,术后恢复时间长,颅内能够利用的能量物质减少,会加重感染几率^[10]。术后放置引流管可以控制颅内压并且将脑室积血进行引流,然而空气中的细菌会种植在引流管,出现感染^[11]。切口皮下积液处会有下积液,对颅内代谢环境造成影响,使脑脊液循环出现障碍,随之增加感染风险^[12-14]。上述说明临床治疗脑出血患者要严格按照无菌操作进行,且要加强术中无菌操作以及控制术后

带来的医源性感染。

Apelin 作为脂肪源性激素, Apelin-13 是最活跃的一种形式, 在神经元和少突胶质细胞中广泛表达, Apelin-13 的 N 端可以结合血管紧张素域 1 型受体相关蛋白 N 端, 来激活其下游信号, 抑制神经炎和神经细胞的凋亡, 从而促进脑血管舒张^[15]。有研究发现 Apelin 在大脑中动脉阻塞小鼠模型中, 其可以增加水通道蛋白-4 表达, 保护血脑屏障防止损伤, 减少脑水肿和脑梗塞体积, 改善缺血脑组织^[16]。Apelin-13 还可以通过蛋白激酶 B 信号传导来抑制神经元凋亡^[17]。Apelin-13 在颅脑损伤患者血清中显著降低, 与患者病情和预后不良有关^[18]。本研究发现, 感染组血清 Apelin-1 水平显著降低, 轻度、中度和重度组血清 Apelin-13 水平依次降低, 与上述研究相似, 说明 Apelin-1 参与脑出血术后颅内感染发生发展, 还与患者病情严重程度有关。

Netrin-1 作为一种可溶性蛋白, 可以促进神经元再生、缓解缺血再灌注损伤以及神经元凋亡^[19]。Netrin-1 作为抑炎因子, 可以与其受体结合来抑制炎症细胞的迁移, 并抑制炎症因子产生, 降低由缺氧导致的机体损伤, 保护器官组织^[20]。有研究发现 Netrin-1 升高可以减少梗死面积, 当其降低会增加缺血性脑卒中等疾病预后不良的风险^[21]。Netrin-1 水平升高可将 Notch-1 信号通路造成抑制, 炎症因子释放减少, 从而对动脉瘤蛛网膜下腔出血患者预后进行改善^[22]。本研究发现, 感染组血清 Netrin-1 水平显著低于非感染组, 轻度、中度和重度组血清 Netrin-1 水平依次降低, 与前人研究基本一致, 说明 Apelin-1 与患者病情严重程度有关。根据 Logistic 回归分析得知 Apelin-13、Netrin-1 降低是影响脑出血患者术后颅内感染的危险因素, 说明监测二者可以评估患者颅内感染, 再根据 ROC 曲线得知, 血清 Apelin-13 和 Netrin-1 联合预测脑出血患者术后颅内感染优于各自单独预测, 说明二者联合可以更好的预测患者术后颅内感染。

综上所述, 脑出血患者术后颅内感染的病原菌中革兰阳性菌占比较高, 而且血清 Apelin-1、Netrin-1 水平显著降低, 二者联合检测可以有效的预测脑出血患者术后颅内感染。本研究尚存在局限性, 如未探究 Apelin-1、Netrin-1 对脑出血患者术后颅内感染的具体调控机制, 样本量不足等, 后续将会增加动物实验, 扩大样本量对本研究进行验证。

【参考文献】

[1] 李伟, 朱岁军, 王俊. 开颅术后颅内感染的病原前分布特征及耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 5(4): 452-455.
[2] 余福钱, 李定安. 高血压脑出血患者行微创穿刺引流术后发生颅内感染的病原学特点及相关因素分析[J]. 临床医学研究与实践,

2018, 3(28): 50-51
[3] 张扬, 潘儒君, 陈明武, 等. 高血压脑出血微创穿刺术后颅内感染的临床特点及血清 NLRP3、S-100B 联合检测的预测价值[J]. 中外医学研究, 2022, 20(32): 68-71.
[4] 籍凌蔚, 杜牡丹, 张耀玲, 等. Apelin-13 在缺血性脑血管病中的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(5): 577-580.
[5] 曹兵, 丁奇, 刘熙鹏, 等. 血清 IL-33 和 netrin-1 对动脉瘤性蛛网膜下腔出血手术治疗患者短期预后的临床价值[J]. 西部医学, 2022, 34(6): 866-870.
[6] 安得仲. 神经系统感染性疾病诊断与治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 319-411.
[7] 胡艳琼, 朱元快, 陈飞. 脑出血患者术后感染病原菌分布特点及血清 PCT、CRP 水平变化[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(1): 115-119.
[8] de Havenon A, Majersik JJ, Stoddard G, et al. Increased blood pressure variability contributes to worse outcome after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2018, 49(8): 1981-1984.
[9] 吴佩涛, 杨学, 许州, 等. 颅内压检测及血清 HSP70、S100B 水平对高血压性脑出血患者预后的预测价值[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(3): 313-317.
[10] 刘鹏程, 罗有才, 纪文军, 等. 立体定向-改良软通道微创介入颅内血肿清除术对高血压脑出血患者血清 NSE、S100B 炎症因子水平及预后的影响[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(3): 321-324, 328.
[11] 宋永福, 何升学, 赵金兵, 等. 高血压性基底节区脑出血患者血清 S100 钙结合蛋白 B、神经特异性烯醇化酶水平对病情的评估及预后的预测价值[J]. 临床神经病学杂志, 2020, 33(1): 17-21.
[12] 邱锋, 蔡佩浩, 龚立, 等. 高血压脑出血微创穿刺术后颅内感染的临床特点及血清 NLRP3、S-100b 联合检测的预测价值[J]. 海南医学, 2022, 33(5): 550-553.
[13] 王瑞, 王宝红, 周高阳. 脑肿瘤术后颅内感染病原学特点及高危因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(10): 1218-1222.
[14] 徐巧莲, 陈永铭, 施乾坤, 等. 颅脑损伤合并呼吸机相关性肺炎患者机械通气时间与病原菌分布及耐药性的关系[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(3): 325-328.
[15] Mostert COB, Singh RD, Gerritsen M, et al. Long term outcome after severe traumatic brain injury: a systematic literature review [J]. Acta Neurochir (Wien), 2022, 164(3): 599-613
[16] Chu H, Yang X, Huang C, et al. Apelin-13 protects against ischemic blood-brain barrier damage through the effects of aquaporin-4[J]. Cerebrovasc, 2017, 44(1-2): 10-25.
[17] Liu Y, Zhang T, Wang Y, et al. Apelin-13 attenuates early brain injury following subarachnoid hemorrhage via suppressing neuronal apoptosis through the CLP-1R/PI3K/Akt signaling [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 513(1): 105-111.
[18] 李志良, 李来兴, 刘启瑞. 血清 Apelin-13 联合 Rotterdam-CT 评分对颅脑损伤患者病情及预后的评估价值[J]. 河北医学, 2023, 29(1): 120-126.
[19] Guo DX, Qiao Y, Li ZH, et al. Decreased serum netrin-1 is associated with ischemic stroke: A case-control study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2020, 30(12): 2328-2334.
[20] Bruikman CS, Vreeken D, Hooceveer M, et al. Netrin-1 and the grade of atherosclerosis are inversely correlated in humans [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(2): 462-472.
[21] Chen Z, Cao TL, Zhong XJ, et al. Decreased serum netrin-1 as a predictor for post-stroke depression in Chinese patients with acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(10): 105149-105154.
[22] Liu WC, Li R, Yin J, et al. Mesenchymal stem cells alleviate the early brain injury of subarachnoid hemorrhage partly by suppression of Notch1-dependent neuroinflammation: involvement of Botch [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 1-8.

【收稿日期】 2023-11-17 【修回日期】 2024-02-10