

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.10.009

# 血清 HSP47、miR-181c 水平与自发性脑出血患者神经损伤及微创术后预后的关系\*

许占利<sup>1</sup>, 周云<sup>2</sup>, 邓群<sup>1</sup>, 温振东<sup>1△</sup>

1. 安徽省蚌埠市中医医院神经外科, 安徽蚌埠 233080; 2. 安徽省蚌埠市第二人民医院急诊科, 安徽蚌埠 233000

**摘要:**目的 探讨血清热休克蛋白 47(HSP47)、微小核糖核酸-181c(miR-181c)水平与自发性脑出血(sICH)患者神经损伤及微创术后预后的关系。**方法** 选取 2023 年 5 月至 2024 年 10 月蚌埠市中医医院收治的 237 例 sICH 患者作为研究对象, 患者入院 24 h 内采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估神经损伤程度。所有 sICH 患者均于入院后 72 h 内进行微创血肿清除术, 术后随访 3 个月, 根据患者预后情况分为预后不良组和预后良好组。比较 2 组基线资料及血清 HSP47、miR-181c 水平; 比较不同神经损伤程度患者血清 HSP47、miR-181c 水平; 分析血清 HSP47、miR-181c 水平与 sICH 患者神经损伤程度的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析 sICH 患者术后预后不良的影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HSP47、miR-181c 对 sICH 患者术后预后不良的预测效能; 采用限制性立方样条(RCS)分析血清 HSP47、miR-181c 与患者术后预后不良的剂量-反应关系。**结果** 术后 3 个月, sICH 患者微创手术后预后不良发生率为 33.05%。预后不良组 78 例, 预后良好组 158 例。2 组年龄、收缩压、空腹血糖(FBG)、血肿体积、血肿周围水肿体积、神经缺损程度比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。预后不良组血清 HSP47、miR-181c 水平均高于预后良好组( $P < 0.05$ )。重度患者血清 HSP47、miR-181c 水平高于轻度、中度、中重度患者( $P < 0.05$ ), 中重度患者血清 HSP47、miR-181c 水平高于轻度、中度患者( $P < 0.05$ ), 中度患者血清 HSP47、miR-181c 水平高于轻度患者( $P < 0.05$ )。sICH 患者血清 HSP47、miR-181c 水平与神经损伤程度呈正相关( $r_s = 0.498, 0.415$ , 均  $P < 0.05$ )。收缩压升高、FBG 水平升高、神经缺损程度加重、血肿体积增大、血肿周围水肿体积增大、HSP47 水平升高、miR-181c 水平升高均是 sICH 患者术后预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ )。血清 HSP47、miR-181c 单独及联合预测 sICH 患者术后预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.745、0.755、0.850, 2 项联合预测的 AUC 大于 HSP47、miR-181c 单独预测( $Z = 2.519, 2.158$ , 均  $P < 0.05$ )。RCS 分析显示, HSP47、miR-181c 与 sICH 患者术后预后不良存在非线性关系( $P < 0.05$ ); 当 HSP47  $\geq 396.85$  ng/L 时, 随着 HSP47 水平升高, 预后不良风险显著增加; 当 miR-181c  $< 1.47$  的 sICH 患者术后预后不良的风险随 miR-181c 水平升高而下降, 而当 miR-181c  $\geq 1.47$  时, 随 miR-181c 水平升高, sICH 患者术后预后不良风险显著增加。**结论** 血清 HSP47、miR-181c 与 sICH 患者神经损伤程度及微创术后预后密切相关, 2 项联合检测可显著提升对 sICH 患者术后预后不良的预测效能。

**关键词:**自发性脑出血; 热休克蛋白 47; 微小核糖核酸-181c; 神经损伤; 微创手术; 预后

中图法分类号:R743.34;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)10-1358-08

## Relationship between serum HSP47 and miR-181c levels with neurological injury and prognosis after minimally invasive surgery in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage\*

XU Zhanli<sup>1</sup>, ZHOU Yun<sup>2</sup>, DENG Qun<sup>1</sup>, WEN Zhendong<sup>1△</sup>

1. Department of Neurosurgery, Bengbu Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Bengbu, Anhui 233080, China; 2. Department of Emergency, Bengbu Municipal Second People's Hospital, Bengbu, Anhui 23300, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum heat shock protein 47 (HSP47) and microRNA-181c (miR-181c) levels with neurological injury and prognosis after minimally invasive surgery in the patients with spontaneous intracerebral hemorrhage (sICH). **Methods** A total of 237 sICH patients admitted and treated in Bengbu Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2023 to October 2024 were selected as the study subjects. The neurological injury degree of the patients within 24 h after admission was assessed by using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). All patients with

\* 基金项目:安徽省蚌埠市卫生健康委科研项目(BBWK2023A210)。

作者简介:许占利,男,主治医师,主要从事颅脑疾病外科治疗研究。△ 通信作者,E-mail:ytfh6853@126.com。

引用格式:许占利,周云,邓群,等.血清 HSP47、miR-181c 水平与自发性脑出血患者神经损伤及微创术后预后的关系[J].检验医学与临床,2026,23(10):1358-1364.

sICH underwent the minimally invasive hematoma evacuation within 72 h after admission and were postoperatively followed up for 3 months. They were divided into the poor prognosis group and good prognosis group based on their prognosis. The baseline data, serum HSP47 and miR-181c levels were compared between the two groups. The serum HSP47 and miR-181c levels were also compared among the patients with different degrees of neurological injury. The correlation between serum HSP47 and miR-181c levels with the neurological injury severity degree in sICH patients was analyzed. The multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors for poor postoperative prognosis in sICH patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive efficiency of serum HSP47 and miR-181c for poor postoperative prognosis. The restricted cubic spline (RCS) was adopted to analyze the dose-response relationship between serum HSP47 and miR-181c levels with poor postoperative prognosis. **Results** In postoperative 3 months, the incidence rate of poor prognosis after minimally invasive surgery in sICH patients was 33.05%, there were 78 cases in the poor prognosis group and 158 cases in the good prognosis group. The age, systolic blood pressure, fasting blood glucose (FBG), hematoma volume, edema volume around the hematoma and neurological deficit severity had the statistically significant differences between the two groups (all  $P < 0.05$ ). Serum HSP47 and miR-181c levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ( $P < 0.05$ ). The serum HSP47 and miR-181c levels in the severe sICH patients were higher than those in mild, moderate and moderate to severe injury ( $P < 0.05$ ); the serum HSP47 and miR-181c levels in the patients with moderate to severe injury were higher than those in mild or moderate injury ( $P < 0.05$ ); the serum HSP47 and miR-181c levels in the patients with moderate injury were higher than those with mild injury ( $P < 0.05$ ). Serum HSP47 and miR-181c levels in sICH patients were positively correlated with the neurological injury degree ( $r_s = 0.498, 0.415$ ; both  $P < 0.05$ ). The increased systolic blood pressure, increased FBG level, neurological deficit severity aggravation, hematoma volume enlargement, perihematomal edema volume enlargement, increased HSP47 level and increased miR-181c level all were the independent risk factors for poor postoperative prognosis in sICH patients ( $P < 0.05$ ). The areas under the curves (AUCs) of serum HSP47 and miR-181c alone and their combination in predicting the poor postoperative prognosis in sICH patients were 0.745, 0.755 and 0.850, respectively. The AUC of the 2-item combination was significantly higher than that of HSP47 and miR-181c alone ( $Z = 2.519, 2.158$ ; both  $P < 0.05$ ). The RCS analysis revealed the non-linear relationship between HSP47 and miR-181c with poor postoperative prognosis in sICH patients ( $P < 0.05$ ). When  $HSP47 \geq 396.85$  ng/L, the risk of poor postoperative prognosis in sICH patients was significantly increased with the HSP47 level increase. For the patients with  $miR-181c < 1.47$ , the risk of poor postoperative prognosis in sICH patients was decreased with the miR-181c level increase; while when  $miR-181c \geq 1.47$ , the risk of poor postoperative prognosis in sICH patients was significantly increased with the miR-181c level increase. **Conclusion** Serum HSP47 and miR-181c are closely correlated with the neurological injury severity degree and prognosis after minimally invasive surgery in sICH patients. The 2-item combination detection could significantly increase the predictive efficiency for the poor postoperative prognosis in sICH patients.

**Key words:** spontaneous intracerebral hemorrhage; heat shock protein 47; microRNA-181c; neurological injury; minimally invasive surgery; prognosis

自发性脑出血 (sICH) 是发生于脑实质内的非外伤性脑出血, 占脑卒中的 10%~20%, 其高病死率和高致残率与神经损伤及继发性病理反应密切相关<sup>[1]</sup>。尽管微创手术可控制病情, 改善预后, 但术后神经功能恢复存在显著异质性, 部分患者面临预后不良风险。因此, 亟需寻找能早期且准确评估预后的标志物, 以指导临床科学制订个体化治疗方案及干预策略。近年来, 在神经系统疾病预后评估中分子生物标志物的价值日益凸显, sICH 后脑损伤涉及氧化应激、炎症反应、血脑屏障破坏及细胞凋亡等病理生理过程, 且受多种分子的调控<sup>[2-3]</sup>。微小核糖核酸 (miRNA) 是由核苷酸组成的内源性 RNA, 近年研究发现, 多种 miRNA 参与心脑血管疾病的病理过程<sup>[4-5]</sup>。已

有研究证实, miR-181c 过表达可促进线粒体复合物重构、活性氧生成, 而下调 miR-181c 可减轻脑损伤程度, 抑制认知损害<sup>[6]</sup>; 热休克蛋白 47 (HSP47) 作为胶原合成关键调控蛋白, 可促进纤维化并加剧血肿周围组织损伤, 影响局部微循环及神经功能恢复<sup>[7]</sup>。然而, 目前关于 miR-181c 和 HSP47 在 sICH 患者中的表达及与预后的关联研究尚显不足。此外, 尽管目前已有影像学检查、评分系统等用于预后评估, 如血肿体积测量、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分等, 但其在反映病理机制及神经功能转归等方面仍存在一定局限。为此, 本研究探讨 HSP47、miR-181c 水平与 sICH 患者神经损伤及微创术后预后的关联, 并采用限制性立方样条 (RCS) 揭示剂量-反应关系, 旨

在为优化术后分层管理及干预提供新依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2023年5月至2024年10月蚌埠市中医医院收治的237例sICH患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合sICH相关诊断<sup>[8]</sup>,经头颅CT或MRI明确诊断;(2)为首次发生sICH;(3)年龄18~80岁;(4)发病至入院时间<24 h。排除标准:(1)合并动脉瘤、脑肿瘤、动静脉畸形或其他神经系统疾病;(2)既往有脑卒中病史;(3)合并免疫系统疾病、肝肾功能不全、恶性肿瘤等全身性严重疾病;(4)合并凝血功能障碍;(5)妊娠或哺乳期女性。本研究经蚌埠市中医医院医学伦理委员会审核批准(伦批字ZYY2023006-1)。所有患者或其家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 基线资料收集** 通过电子病历系统收集sICH患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史、家族史、饮酒史、是否有基础疾病(高血压、糖尿病及高脂血症等)及入院后血压、空腹血糖(FBG)、NIHSS评分、血肿体积、血肿周围水肿体积、脑出血部位等资料。患者入院24 h内通过NIHSS评分评估神经损伤程度:≤4分为轻度,5~15分为中度,16~20分为中重度,21~42分为重度。

**1.2.2 血清 HSP47、miR-181c 检测** sICH患者入院后即刻采集外周肘静脉血3 mL,以3 500 r/min(离心半径10 cm)离心10 min,分离上清液并保存于-30 ℃环境待测。(1)采用酶联免疫吸附试验检测血清HSP47水平(试剂盒购自华美生物工程有限公司,批号:CSB-E11121h),该检测方法的批间变异系数<12%,批内变异系数<8%。(2)采用RNA提取试剂盒(上海博湖生物科技有限公司,货号:P-PR1317)提取总RNA,异丙醇沉淀浓缩后,以75%乙醇洗涤,干燥处理后加入焦碳酸二乙酯(DEPC)水100 μL,检测获取RNA完整度和纯度;通过逆转录试剂盒(购于日本TaKaRa公司)逆转录为cDNA,其产物于-20 ℃保存。采用实时荧光定量PCR(RT-PCR)测定miR-181c水平。RT-PCR反应:荧光定量PCR预混液4.5 μL,1 μL cDNA(50 ng/μL)模板,无酶水3.7 μL,上、下游引物均为0.4 μL,每个样本设3个平行。引物由上海恒斐生物科技有限公司设计合成,以U6为内参。引物序列:U6正向引物为5'-CTCGCTTCG-GCAGCGCA-3',反向引物为5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3';miR-181c正向引物为5'-AACAUUCAACCUGUCGGUGAGU-3',反向引物为5'-UCACCGACAGGUUGAAUGUUUU-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-181c相对表达量。RT-PCR检测体系的批间变异系数<10%,批内变异系数<5%。

**1.2.3 随访与预后评估** 237例sICH患者均于入院后72 h内进行微创血肿清除术。术后以门诊复查或电话随访等方式进行随访。随访期为术后3个月,

以死亡为随访终点,未发生终点事件者随访至术后3个月截止。采用改良Rankin量表(mRS)<sup>[9]</sup>进行预后评估,存活病例在门诊进行评估,死亡患者直接记录mRS得分为6分。根据mRS评分将患者分为预后良好组(mRS评分0~2分)与预后不良组(mRS评分3~6分)。0分:完全无症状;1分:有症状但无明显功能障碍,可完成日常活动;2分:轻度残疾,无法完成病前所有活动;3分:中度残疾,行走无需帮助,但日常生活需协助;4分:重度残疾,无法独立行走,需他人帮助;5分:严重残疾,需持续护理;6分:死亡。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS26.0软件分析数据。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;等级资料比较采用秩和检验;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,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用LSD- $t$ 检验;采用Spearman相关分析血清HSP47、miR-181c与sICH患者神经损伤程度的关系;采用多因素Logistic回归分析sICH患者术后预后不良的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清HSP47、miR-181c对sICH患者术后预后不良的预测效能,曲线下面积(AUC)的比较采用DeLong检验;采用限制性立方样条(RCS)分析血清HSP47、miR-181c与患者术后预后不良的剂量-反应关系。检验水准 $\alpha=0.05$ ,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 预后不良组和预后良好组基线资料比较** 随访3个月,失访1例,最终有236例患者完成随访,其中预后不良78例(预后不良组),预后良好158例(预后良好组),预后不良发生率为33.05%。2组在性别、BMI、舒张压、有吸烟史、有饮酒史、有家族史、有基础疾病、脑出血部位方面比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );2组年龄、收缩压、FBG水平、血肿体积、血肿周围水肿体积、神经缺损程度比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

**2.2 预后不良组和预后良好组血清 HSP47、miR-181c 水平比较** 预后不良组血清HSP47、miR-181c水平均高于预后良好组( $P<0.05$ )。见表2。

**2.3 不同神经损伤程度患者血清 HSP47、miR-181c 水平比较** 单因素方差分析结果显示,轻度、中度、中重度、重度患者血清HSP47、miR-181c水平比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。其中,重度患者血清HSP47、miR-181c水平高于轻度、中度、中重度患者( $P<0.05$ ),中重度患者血清HSP47、miR-181c水平高于轻度、中度患者( $P<0.05$ ),中度患者血清HSP47、miR-181c水平高于轻度患者( $P<0.05$ )。见表3。

**2.4 血清 HSP47、miR-181c 水平与 sICH 患者神经损伤程度的相关性** Spearman相关分析结果显示,sICH患者血清HSP47、miR-181c水平与神经损伤程度呈正相关( $r_s=0.498,0.415$ ,均 $P<0.05$ )。

表 1 预后不良组和预后良好组基线资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$ ]

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	舒张压(mmHg)	收缩压(mmHg)
		男	女				
预后不良组	78	45(57.69)	33(42.31)	59.32±7.10	21.53±2.35	85.82±7.46	129.39±11.84
预后良好组	158	87(55.06)	71(44.94)	56.37±5.46	21.82±2.52	83.90±8.73	124.11±12.49
$\chi^2/t/Z$		0.146		3.524	0.85	1.665	3.107
P		0.702		0.001	0.396	0.097	0.002

组别	n	FBG(mmol/L)	血肿体积(mL)	血肿周围水肿体积(mL)	有吸烟史	有饮酒史	有家族史	有基础疾病
预后不良组	78	4.82±1.02	24.87±6.75	6.10±2.32	40(51.28)	44(56.41)	8(10.26)	36(46.15)
预后良好组	158	4.03±0.95	15.36±3.89	4.75±1.67	78(49.37)	75(47.47)	13(8.23)	65(41.14)
$\chi^2/t/Z$		5.864	13.705	5.112	0.077	1.67	0.265	0.536
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.782	0.196	0.607	0.464

组别	n	脑出血部位					神经缺损程度			
		基底节	脑干	脑叶	内囊	小脑	轻度	中度	中重度	重度
预后不良组	78	35(44.87)	7(8.98)	14(17.95)	12(15.38)	10(12.82)	8(10.26)	23(29.49)	32(41.02)	15(19.23)
预后良好组	158	68(43.04)	15(9.49)	31(19.62)	21(13.29)	23(14.56)	56(35.44)	58(36.71)	30(18.99)	14(8.86)
$\chi^2/t/Z$				0.408					4.895	
P				0.982					<0.001	

表 2 预后不良组和预后良好组血清 HSP47、miR-181c 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	HSP47(ng/L)	miR-181c
预后不良组	78	443.68±51.76	1.64±0.37
预后良好组	158	381.75±36.59	1.32±0.31
t		10.608	6.987
P		<0.001	<0.001

表 3 不同神经损伤程度患者血清 HSP47、miR-181c 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

神经损伤程度	n	HSP47(ng/L)	miR-181c
轻度	64	336.72±32.59	1.15±0.22
中度	81	392.63±37.72 <sup>a</sup>	1.42±0.34 <sup>a</sup>
中重度	62	437.59±40.03 <sup>ab</sup>	1.53±0.31 <sup>ab</sup>
重度	29	497.80±48.42 <sup>abc</sup>	1.86±0.30 <sup>abc</sup>
F		140.343	41.165
P		<0.001	<0.001

注:与轻度比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中度比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与中重度比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

**2.5 多因素 Logistic 回归分析 sICH 患者术后预后不良的影响因素** 以 sICH 患者术后预后情况(良好=0,不良=1)为因变量,神经缺损程度(轻度=1,中度=2,中重度=3,重度=4)、年龄(原值输入)、收缩压(原值输入)、FBG(原值输入)、血肿体积(原值输入)、血肿周围水肿体积(原值输入)、HSP47(原值输入)、miR-181c(原值输入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。多重共线性检验结果显示,各自变量方差膨胀因子均<3、容忍值均>0.2,各自变量间不存在多重共线性问题。结果显示,收缩压升高、FBG 水平升高、神经缺损程度加重、血肿体积增大、血肿周围水肿体积增大、HSP47 水平升高、miR-181c 水平升高均是 sICH 患者术后预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。为评估血清 HSP47、miR-181c 单独成

模的预测效能(用于后续 ROC 曲线分析),另行拟合仅含血清 HSP47、miR-181c 的简化模型,结果显示,血清 HSP47、miR-181c 仍与 sICH 患者术后预后不良相关( $P<0.05$ )。见表 4。

**2.6 血清 HSP47、miR-181c 单独及联合对 sICH 患者术后预后不良的预测效能** 基于前面 Logistic 回归分析结果,构建 HSP47、miR-181c 联合预测 sICH 患者术后预后不良的模型:  $\text{Logit}(P) = 1.835 + 0.420X_{\text{HSP47}} + 0.364X_{\text{miR-181c}}$ 。以 sICH 患者术后预后情况(良好=0,不良=1)为状态变量,血清 HSP47、miR-181c 单独及联合预测模型作为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 HSP47、miR-181c 单独及联合预测 sICH 患者术后预后不良的 AUC 分别为 0.745、0.755、0.850,2 项联合预测的 AUC 大于 HSP47、miR-181c 单独预测( $Z = 2.519, 2.158$ , 均  $P<0.05$ )。见表 5。

**2.7 血清 HSP47、miR-181c 与 sICH 患者术后预后不良的剂量-反应关系** 在校正年龄、收缩压、FBG、血肿体积、血肿周围水肿体积、神经缺损程度等混杂因素后,采用 RCS 分析血清 HSP47、miR-181c 与 sICH 患者术后预后不良的关系。其中 3 个节点 RCS 模型的  $R^2$  和  $D_{xy}$  值最大,似然比检验的  $P<0.001$ ,为最优模型,见表 6。最优模型显示,血清 HSP47、miR-181c 与患者术后预后不良存在非线性关系( $P<0.05$ )。见图 1、2。

HSP47 阈值效应分析显示:在 HSP47 低水平阶段( $<396.85$  ng/L),OR 值接近 1,且置信区间包含 1, $P>0.05$ ,表明在该区间内,HSP47 变化与患者术后预后不良风险无统计学上的显著关联,风险不随 HSP47 变化;在 HSP47 高水平阶段( $\geq 396.85$  ng/L),OR=1.436,且 95%CI 不含 1, $P<0.001$ ,表明当 HSP47 $\geq 396.85$  ng/L 后,随 HSP47 水平升高,

患者术后预后不良风险显著增加, HSP47 = 396.85 ng/L 为高风险阈值。见表 7。miR-181c 阈值分析显示: 在 miR-181c 低水平阶段 ( $miR-181c < 1.47$ ),  $OR = 0.913$ , 且置信区间不包含 1,  $P < 0.05$ , 表明在该区间内, miR-181c 的变化与患者术后预后不良在统计学上有明显关联,  $miR-181c < 1.47$  的 sICH 患者预

后不良的风险随 miR-181c 水平升高而下降; 在 miR-181c 高水平阶段 ( $miR-181c \geq 1.47$ ),  $OR = 1.347$ , 且 95%CI 不包含 1,  $P < 0.001$ , 表明当  $miR-181c \geq 1.47$  后, 随着 miR-181c 水平升高, 患者术后预后不良风险显著增加,  $miR-181c = 1.47$  时是高风险阈值。见表 8。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 sICH 患者术后预后不良的影响因素

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	OR 的 95%CI		P
					下限	上限	
<b>模型 1</b>							
常数项	1.769	0.048	16.332	—	—	—	<0.001
年龄	-0.048	0.089	0.420	0.953	0.824	1.102	0.517
收缩压	0.516	0.092	31.417	1.675	1.398	2.006	<0.001
FBG	0.451	0.101	19.979	1.571	1.289	1.914	<0.001
血肿体积	0.528	0.118	20.032	1.696	1.504	1.912	<0.001
血肿周围水肿体积	0.442	0.142	9.680	1.556	1.296	1.867	<0.001
神经缺损程度(以轻度为参照)							
中度	1.137	0.387	8.631	3.117	1.460	6.655	0.003
中重度	1.246	0.506	6.062	3.476	1.289	9.371	0.014
重度	1.324	0.426	9.654	3.757	1.145	12.328	<0.001
HSP47	0.442	0.126	12.315	1.556	1.226	1.975	<0.001
miR-181c	0.570	0.109	27.390	1.769	1.325	2.362	<0.001
<b>模型 2</b>							
常数项	1.835	0.063	19.448	—	—	—	<0.001
HSP47	0.420	0.125	11.315	1.523	1.212	1.913	<0.001
miR-181c	0.364	0.117	9.655	1.438	1.116	1.854	<0.001

注: 模型 1 是全模型; 模型 2 是拟合仅含 HSP47、miR-181c 的简化模型, 用于后续的 ROC 曲线分析; — 表示无数据。

表 5 血清 HSP47、miR-181c 单独及联合对 sICH 患者术后预后不良的预测效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
HSP47	0.745	0.684~0.799	426.98 ng/L	69.23	74.05	0.433	<0.001
miR-181c	0.755	0.695~0.809	1.61	70.51	73.42	0.439	<0.001
2 项联合	0.850	0.798~0.893	—	76.92	78.48	0.554	<0.001

注: 2 项联合取 Logistic 回归模型的预测概率值; — 表示无数据。

表 6 不同节点 RCS 模型评价

节点数量	$R^2$	Dxy	似然比检验
3 个	0.752	0.781	<0.001
4 个	0.571	0.669	0.028
5 个	0.660	0.689	0.013

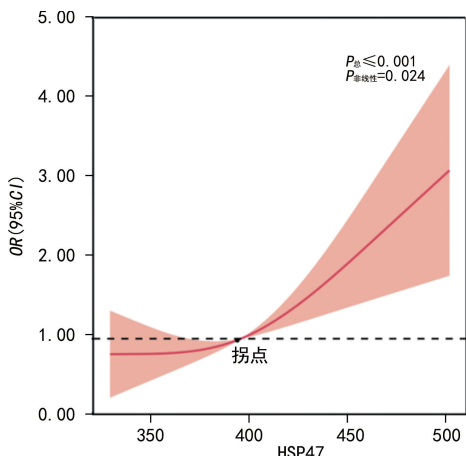


图 1 血清 HSP47 与 sICH 患者预后不良的 RCS 曲线

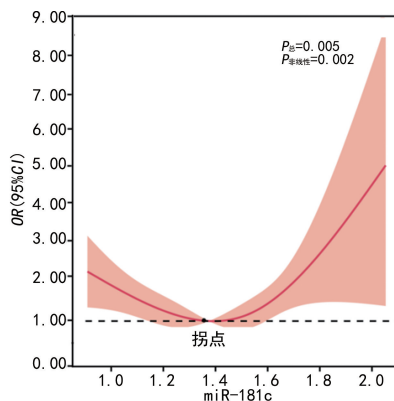


图 2 血清 miR-181c 与 sICH 患者预后不良的 RCS 曲线

表 7 血清 HSP47 的 RCS 模型分析结果

项目	OR (95%CI)	P
整体模型	1.287 (1.108~1.415)	<0.001
分段模型		
HSP47 < 265.30 ng/L	1.023 (0.821~1.126)	0.769
HSP47 < 396.85 ng/L	1.031 (0.852~1.147)	0.736
HSP47 $\geq$ 396.85 ng/L	1.436 (1.120~1.913)	<0.001
似然比检验		0.015

表 8 血清 miR-181c 的 RCS 模型分析结果

项目	OR(95%CI)	P
整体模型	1.186(1.213~1.438)	<0.001
分段模型		
miR-181c<0.95	0.884(0.732~0.953)	0.047
miR-181c<1.47	0.913(0.760~0.974)	0.036
miR-181c≥1.47	1.347(1.141~1.832)	<0.001
似然比检验		0.021

### 3 讨论

sICH 是脑卒中重要类型之一,其预后与患者残疾及病死率密切相关<sup>[10-11]</sup>。目前,临床依赖的影像学参数、临床评分、实验室指标等虽能反映病情,但对微创术后神经修复及预后预测能力有限。本研究探讨 HSP47、miR-181c 等新指标,旨在突破传统预测工具的局限性,从分子层面探讨 sICH 微创术后的病理机制,为精准医学及个体化治疗提供理论依据。

与既往研究相比,本研究首次将 HSP47、miR-181c 这 2 个作用于不同病理途径的指标进行联合分析,系统评估了其在 sICH 患者预后预测中的价值,较传统临床指标或单一指标提供了更为全面的预后信息。HSP47 是一种胶原特异性分子伴侣蛋白,主要定位于内质网膜,可结合新生胶原蛋白前体调控其分泌及折叠,在组织纤维化过程中发挥重要作用<sup>[12-14]</sup>。脑出血后,血肿周围组织修复涉及瘢痕形成和胶原沉淀,而 HSP47 高表达可促进纤维化反应,加剧局部微环境损伤<sup>[15]</sup>。研究表明,抑制 HSP47 可减少血肿周围胶原沉积,提高血脑屏障通透性,减轻神经炎症<sup>[16]</sup>。此外,HSP47 还可激活转化生长因子-β(TGF-β)信号通路,促进细胞外基质重塑和星形胶质细胞活化,加重继发性脑损伤<sup>[17-18]</sup>。本研究结果显示,预后不良组患者血清 HSP47 水平高于预后良好组,且 HSP47 水平与 sICH 神经损伤程度呈正相关( $r_s=0.498, P<0.05$ ),推测 HSP47 可能通过炎症反应和纤维化反应,参与 sICH 后神经损伤进程。miR-181c 是一种高度保守的 miRNA 分子,在脑组织中广泛表达。近年研究表明,在神经系统中 miR-181c 呈高表达,可通过特异性结合靶基因而影响蛋白表达,从而调控相关信号通路,参与脑损伤、脑胶质瘤、阿尔茨海默病(AD)等病变进展<sup>[19-21]</sup>。此外,miR-181c 在细胞核内完成编码,可靶向线粒体复合物 I 基因,其表达失调可通过 mt-cox1 蛋白抑制而激活 mt-cox2、mt-cox3 蛋白表达,进而重组线粒体复合物 IV,造成线粒体功能紊乱。线粒体功能异常可诱导神经元凋亡,加重神经损伤,影响认知功能;且张振明等<sup>[22]</sup>报道,精神分裂症患者血清 miR-181c 呈高表达,与认知功能障碍存在相关性。然而,在 sICH 患者中,miR-181c 的表达及其临床意义尚不明确。本研究结果显示,预后不良组血清 miR-181c 水平升高,且与神经损伤程度呈强正相关

( $r_s=0.415$ ),提示 miR-181c 过度抑制线粒体功能可能会加重神经损伤。值得说明的是,与既往研究主要关注 miR-181c 在脑梗死、肾损伤等疾病中的作用不同<sup>[23-24]</sup>,本研究进一步明确了其在 sICH 的临床价值,为了解 miRNAs 在急性期脑损伤中的关键作用提供了新证据。

本研究经多因素 Logistic 回归分析发现,血清 HSP47 和 miR-181c 是 sICH 患者微创术后预后不良的独立危险因素。需指出的是,在模型构建过程中,本研究充分考虑了血压、血糖等关键混杂因素的影响。已知高血压是 sICH 的重要病因和预后的影响因素,其可加剧血脑屏障破坏及血管源性水肿;而高血糖则会加重炎症反应、血脑屏障破坏等,与神经功能缺损加重、血肿扩大、感染等并发症发生率升高和预后不良风险增加密切相关<sup>[25]</sup>。本研究在校正这些传统强预测因子后,HSP47、miR-181c 的独立预测价值仍然显著。这一结果可能与以下机制相关:HSP47 可加速胶原沉积,造成血肿周围组织硬化,影响血管再生和神经突触重塑<sup>[26]</sup>;且研究显示,HSP47 可通过激活纤维化通路或直接参与炎症反应,造成脑组织损伤及血脑屏障破坏,从而释放大量炎症介质,加剧神经元凋亡<sup>[26-27]</sup>;miR-181c 异常高表达可靶向调控紧密连接蛋白表达,增加血脑屏障通透性,促进炎症细胞浸润和水肿扩散<sup>[28-29]</sup>。本研究 ROC 曲线分析结果显示,HSP47 与 miR-181c 联合预测 sICH 患者预后不良的 AUC 大于单一指标预测,表明二者在预测预后不良时具有协同效应,这种协同性可能源于 HSP47、miR-181c 分别作用于纤维化、线粒体功能障碍 2 种病理路径,共同加剧神经损伤进程。此外,RCS 分析进一步揭示了 HSP47、miR-181c 与患者术后预后不良的非线性关系,并确定了其阈值效应,为理解其生物学作用提供了新的视角,且这一发现可为临床干预提供参考,对于血清 HSP47 水平≥396.85 ng/L 或血清 miR-181c 水平≥1.47 的患者,需积极采取干预措施,以降低预后不良风险。然而,受限于预后不良亚组的样本量,上述非线性关系的阈值与精确形态有待通过更大规模的研究加以确认,未来可通过多中心的大样本量数据,对这一结论进行深化与验证。

综上所述,血清 HSP47、miR-181c 与 sICH 患者神经损伤程度及微创术后预后密切相关,2 项联合可明显提高对 sICH 患者预后不良的预测效能。但本研究仍存在局限性:如单中心设计和样本量限制,未监测 HSP47、miR-181c 的动态变化。今后需通过多中心、大样本队列研究,并对二者进行动态监测,以揭示术后 HSP47、miR-181c 的动态变化与 sICH 患者术后预后的关联。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 许占利:研究实施、数据整理、论文撰写;周云、邓群:数据整理、统计学分析;温振东:研究

指导、论文修改。

## 参考文献

- [1] 刘冰,石铁,李占成. 活血利水通腑方辅助治疗在自发性脑出血灶周水肿中的应用效果及对相关因子的影响[J]. 临床误诊误治,2022,35(5):23-26.
- [2] 刘丽鸽,闫秋月,艾婧怡,等. 血清血管生成素样蛋白 4、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  表达水平与急性缺血性脑卒中预后的关系[J]. 安徽医药,2025,29(2):324-328.
- [3] 郭漫漫,张鹏,王润智,等. 血清 lncRNA NEAT1 和 miR-29c-3p 表达与癫痫患儿病情及预后的相关性[J]. 检验医学,2025,40(8):763-768.
- [4] LIU J J, LONG Y F, XU P, et al. Pathogenesis of miR-155 on nonmodifiable and modifiable risk factors in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*,2023,15(1):122.
- [5] JIANG J X, ZHOU M L, ZHANG Q, et al. The correlation between major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) and miR-142-3p in maintenance hemodialysis patients with end-stage renal disease[J]. *Semin Dial*,2024,37(5):373-379.
- [6] 冯程程,朱瑞霞,何志义. 脑梗死患者血清 miR-181c、miR-21 水平与颈动脉狭窄及其不良预后的相关性预测[J]. 西部医学,2022,34(6):851-855.
- [7] 罗建利,苟淋,桂先正. 颅内压联合血清热休克蛋白 47 检测对高血压脑出血患者神经功能缺损及预后评估的价值[J]. 山东医药,2023,63(31):6-9.
- [8] 中华医学会神经外科学分会,中国医师协会急诊医师分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,等. 高血压性脑出血中国多学科诊治指南[J]. 中华神经外科杂志,2020,36(8):757-770.
- [9] SCHEIBE F, OSTENDORF L, PRÜSS H, et al. Daratumumab for treatment-refractory antibody-mediated diseases in neurology[J]. *Eur J Neurol*,2022,29(6):1847-1854.
- [10] STERENSTEIN A, GARG R. The impact of sex on epidemiology, management, and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage (sICH) [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2024,33(7):107755.
- [11] GENG Z, YANG C Y, ZHAO Z Y, et al. Development and validation of a machine learning-based predictive model for assessing the 90-day prognostic outcome of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *J Transl Med*,2024,22(1):236.
- [12] 王娜,孙伟伟,邢国靖,等. 血清基质金属蛋白酶-9、热休克蛋白 47 水平与急性脑出血术后预后的关系[J]. 临床外科杂志,2024,32(8):818-821.
- [13] KHAN E S, DÄINGHAUS T. HSP47 in human diseases: navigating pathophysiology, diagnosis and therapy [J]. *Clin Transl Med*,2024,14(8):e1755.
- [14] 刘一炫,蒙荣森,廖禄明,等. 原发性高血压患者血清标志物与心肌肥厚的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2023,25(4):368-372.
- [15] WANG Y J, DI X J, ZHANG P P, et al. Hsp47 promotes biogenesis of multi-subunit neuroreceptors in the endoplasmic reticulum[J]. *Elife*,2024,13:e84798.
- [16] 吴双. HSP47 抑制剂 Col003 对大鼠血小板功能及脑缺血再灌注损伤的影响及机制研究[D]. 南宁:广西医科大学,2022.
- [17] WU S, LIANG C W, XIE X Y, et al. Hsp47 inhibitor col003 attenuates Collagen-Induced platelet activation and cerebral Ischemic-Reperfusion injury in rats [J]. *Front Pharmacol*,2021,12:792263.
- [18] WANG L, LI C Y, ZHAN H C, et al. Targeting the HSP47-collagen axis inhibits brain metastasis by reversing M2 microglial polarization and restoring anti-tumor immunity[J]. *Cell Reports Medicine*,2024,5(5):101533.
- [19] 李秋茹,贺玉婷,李雪茹,等. 血清 miR-181c-5p 和 miR-582-5p 水平在老年急性缺血性脑卒中早期诊断中的应用[J]. 医学研究与战创伤救治,2023,36(8):827-832.
- [20] 王忠泽. KDM4B 通过调控 c-MYC 的稳定性影响胶质母细胞瘤的生长和增殖[D]. 重庆:西南大学,2022.
- [21] LI R J, YAO S S, WEI F J, et al. Downregulation of miR-181c-5p in Alzheimer's disease weakens the response of microglia to A $\beta$  phagocytosis[J]. *Sci Rep*,2024,14(1):11487.
- [22] 张振明,林琳. 精神分裂症患者血清 miR-181c miR-30e 表达及其与认知功能受损及预后的关系[J]. 临床心身疾病杂志,2024,30(1):1-6.
- [23] YANG Y M, WANG G M, TANG Y L. Correlation of miRNAs with infarct volume in patients with acute ischemic stroke: a systematic review [J]. *Medicine (Baltimore)*,2024,103(50):e40728.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.10.010

## NLR、PLR 和 SII 对三阴性乳腺癌患者根治术后复发转移的预测价值\*

丁 典<sup>1</sup>, 李冠林<sup>2</sup>, 廉奇鑫<sup>3</sup>

1. 黑龙江省佳木斯市中心医院肿瘤科, 黑龙江佳木斯 154002; 2. 南方医科大学第二临床医学院 顺德校区, 广东佛山 528305; 3. 佳木斯大学临床医学院, 黑龙江佳木斯 154003

**摘要:**目的 探讨炎症复合指标[中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、系统性免疫炎症指数(SII)]对三阴性乳腺癌(TNBC)患者根治术后复发转移的预测价值。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 3 月佳木斯市中心医院收治的 170 例女性 TNBC 患者作为研究对象, 术后通过门诊随访 2 年, 根据随访期间是否复发转移将患者分为复发转移组(发生复发转移)与未复发转移组(未发生复发转移)。收集并比较患者基线资料, 术前检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数及血小板计数并计算 NLR、PLR、SII; 采用 Cox 回归分析 TNBC 患者根治术后复发转移的影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLR、PLR、SII 对 TNBC 患者根治术后复发转移的预测效能。结果 复发转移组 53 例, 未复发转移组 117 例。复发转移组 NLR、PLR、SII 及 TNM 分期 III 期比例、有淋巴结转移比例均高于未复发转移组( $P < 0.001$ )。多因素 Cox 回归分析结果显示: TNM 分期 III 期、有淋巴结转移及 NLR、PLR、SII 升高均是 TNBC 患者根治术后复发转移的危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示: NLR、PLR、SII 单独及 3 项联合预测患者根治术后复发转移的曲线下面积(AUC)分别为 0.694、0.722、0.735、0.847, 3 项联合预测的 AUC 大于 NLR、PLR、SII 单独预测( $Z = 2.952, 2.623, 1.969$ , 均  $P < 0.05$ )。结论 TNBC 患者 NLR、PLR、SII 升高是 TNBC 患者根治术后复发转移的危险因素, 3 项联合对于 TNBC 患者根治术后复发转移具有较高的预测价值。

**关键词:**三阴性乳腺癌; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值; 系统性免疫炎症指数; 复发转移; 预测

中图分类号: R446.1; R737.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)10-1365-06

Predictive value of NLR, PLR and SII for recurrence and metastasis after radical surgery  
in patients with triple-negative breast cancer\*

DING Dian<sup>1</sup>, LI Guanli<sup>2</sup>, LIAN Qixin<sup>3</sup>

1. Department of Oncology, Jiamusi Municipal Central Hospital, Jiamusi, Heilongjiang 154002, China; 2. Shunde Campus, Second Clinical Medical College, Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528305, China; 3. School of Clinical Medicine, Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang 154003, China

**Abstract: Objective** To investigate the predictive value of inflammatory composite indicators [neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), systemic immune-inflammation index (SII)] for postoperative recurrence and metastasis in the patients with triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods** A total of 170 female TNBC patients admitted and treated in Jiamusi Municipal Central Hospital from January 2022 to March 2024 were selected as the study subjects. The postoperative follow-up was conducted through outpatient reexamination for 2 years. According to whether the recurrence or metastasis occurred during the follow-up period, the patients were divided into the recurrence and metastasis group (recurrence or metastasis occurrence) and non-recurrence and metastasis group (without recurrence or metastasis occurrence). The baseline data of the patients were collected and compared. The neutrophil count, lymphocyte count and platelet count were detected before operation. The NLR, PLR and SII were calculated. The Cox regression was used to analyze the influencing factors of the recurrence and metastasis after radical surgery in TNBC patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive efficiency of the NLR, PLR and SII for the recurrence and metastasis after radical surgery in TNBC patients. **Results** There

\* 基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题(20230404080178)。

作者简介: 丁典, 女, 主治医师, 主要从事肿瘤综合治疗方向的研究。

引用格式: 丁典, 李冠林, 廉奇鑫. NLR、PLR 和 SII 对三阴性乳腺癌患者根治术后复发转移的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2026, 23