

# 微创血肿清除术对脑出血患者临床及血清炎性细胞因子含量的影响

尤群生

**摘要 目的** 探讨微创血肿清除术对脑出血患者临床及血清炎性细胞因子含量的影响。**方法** 将 60 例急性高血压 ICH 患者随机分为两组, 两组患者均给予常规治疗, 微创组在常规治疗基础上进行血肿微创清除手术, 检测两组治疗前及治疗后第 7 天、14 天血清 hs - CRP、IL - 6、TNF -  $\alpha$  含量的变化, 并对神经功能缺损进行评分。**结果** 两组患者血清 hs - CRP、IL - 6、TNF -  $\alpha$  含量比较, 治疗后第 7 天、14 天微创组均明显低于对照组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 两组神经功能缺损评分比较, 治疗后第 14 天微创组明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ); 微创组总有效率明显高于对照组 ( $P < 0.01$ )。**结论** 高血压性脑出血急性期血清中 hs - CRP、IL - 6、TNF -  $\alpha$  含量增加, 表明其参与了脑出血的病理生理过程。微创血肿清除术有效降低 hs - CRP、IL - 6、TNF -  $\alpha$  含量而改善脑出血的预后。

**关键词** 高血压 脑出血 微创血肿清除术 超敏 C 反应蛋白 白细胞介素 - 6 肿瘤坏死因子 -  $\alpha$

**Effect of Minimally Invasive Hematoma on Clinical Practice and Serum Levels of Inflammatory Cytokines in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage.** You Qunsheng. Department of Neurology, The Central Hospital of Sanmenxia City in Henan Province, Henan 472000, China

**Abstract Objective** To investigate the effect of minimally invasive hematoma on clinical and serum levels of inflammatory cytokines in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. **Methods** 60 patients with acute ICH and hypertension were randomly divided into two groups. All patients were given conventional treatment patients. In minimally invasive group, patients were treated with minimally invasive hematoma removal operation on the basis of conventional therapy. Before treatment and 7 days, 14 days after treatment, serum hs - CRP, IL - 6, TNF -  $\alpha$  contents of patients in two groups were tested, and the neurological deficit scores were evaluated. **Results**

On the 7 days, 14 days after treatment, the serum hs - CRP, IL - 6, TNF -  $\alpha$  content in the minimally invasive group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). On the 14 days after treatment, the neurological function deficit score in the minimally invasive group was significantly lower than that in control group ( $P < 0.01$ ). The total effective rate of the minimally invasive group was significantly higher than that of control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The serum hs - CRP, IL - 6, TNF -  $\alpha$  was increased in the acute stage of hypertensive cerebral hemorrhage, which indicated that they participated in the pathophysiological process of cerebral hemorrhage. Minimally invasive hematoma operation could reduce hs - CRP, IL - 6, TNF -  $\alpha$  levels and thus to improve the prognosis of cerebral hemorrhage.

**Key words** Hypertension; Cerebral hemorrhage; Minimally invasive hematoma; High - sensitivity C - reactive protein; Interleukin - 6; Tumor necrosis factor -  $\alpha$

高血压性脑出血急性期所产生的炎症反应介质超敏 c 反应蛋白 (high - sensitivity c - reactive protein, hs - CRP)、血清白细胞介素 - 6 (interleukin - 6, IL - 6) 和肿瘤坏死因子 -  $\alpha$  (tumor necrosis factor -  $\alpha$ , TNF -  $\alpha$ ) 可显著升高并参与脑组织损伤<sup>[1]</sup>, 直接影响其预后。脑出血的治疗方法较多, 采取哪种治疗方法, 才能使高血压脑出血早期血清中升高的 hs - CRP、IL - 6 和 TNF -  $\alpha$  含量降低, 从而减轻其参与脑组织损伤的程度, 提高存活者预后的生活质量, 是当前临床

上亟待解决的问题。本研究中通过微创血肿清除术 (简称微创术) 治疗脑出血患者, 对急性脑出血患者 3 种血清炎性细胞因子含量进行了测定, 旨在探讨早期炎症反应与脑损害的关系, 以及这 3 种血清炎性细胞因子在脑出血发生发展过程中的临床意义, 并研究微创术对脑出血病理生理的影响。

## 对象与方法

1. 研究对象: 选择 2008 年 10 月 ~ 2009 年 10 月我院神经内科确诊的 60 例急性高血压脑出血患者, 男性 28 例, 女性 22 例, 年龄 46 ~ 76 (61  $\pm$  6) 岁, 出血量 32 ~ 120 (51  $\pm$  6) ml, 均有高血压病史, 有糖尿病史 16 例, 有冠心病史 21 例。全部患者均符合全国第 4 届脑血管病学术会议关于高血压脑出血诊

断标准。并符合下列入选标准:(1)均经颅脑 CT 或 MRI 证实及定位为幕上脑实质出血,血肿量均 > 30 ml,根据 CT 片测量和用多田公式<sup>[2]</sup>(体积 =  $\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{层面}$ )计算血肿的体积。(2)入院时间均在 6h 以内。(3)生命体征平稳,无脑疝形成。排除标准:①合并有急慢性炎症性疾病、严重肝、肾功能不全、自身免疫性疾病或肿瘤患者;②长期应用抗生素、糖皮质激素和免疫抑制剂;③发病前 1 个月内有外科手术和创伤史;④妊娠、月经期女性患者;⑤既往病史中有明确颅内动静脉畸形或动脉瘤史者、脑瘤出血、血液病或应用抗凝剂导致的脑出血。随机分为对照组 28 例与微创组 32 例。两组患者性别、年龄、临床表现、出血部位、出血量、入院时血压、神经功能缺损评分和入院病程等,差异均无统计学意义( $P$ 均 > 0.05),具有可比性。

2. 方法:两组患者均给予常规脱水降低颅内压、控制血压、控制血糖、营养支持以及预防各种并发症等治疗。微创组:于发病后 6h 内在床旁局麻下进行血肿微创清除手术治疗。根据头颅 CT 片定位,取最大血肿层面中心为靶点,以通过靶点垂直于矢状平面的直线与颅表的交点为穿刺部位,并避开颅内外血管的颅表的投影。常规消毒、铺巾、局部麻醉,以电钻为动力,选择合适长度直径 3mm 的 YL-1 型一次性颅内血肿穿刺沿穿刺点垂直钻入,依次穿过皮肤及皮下组织、肌肉、颅骨、硬脑膜,钻孔直径 3mm。卸下电钻,然后拔出金属针芯,插入塑料针芯后进针至血肿边缘,接侧引流管,去针芯,盖帽,用 5ml 注射器轻轻抽取,可见暗红色陈旧性血流出。然后再将针进至血肿中心,再抽血,抽出的血约为血肿量的 1/3 ~ 1/2 后,予冰生理盐水等量置换,反复冲洗至冲出液颜色稀淡后,向血肿腔内注入尿激酶溶液 3ml(含尿激酶 2 万 U),夹管 3 ~ 4h 后开放引流。若有新鲜出血,应立即停止抽吸,予冰生理盐水 250ml + 肾上腺素 1mg 反复冲洗,再注入立止血 1kU,一般都能止血。根据排除血肿量及复查 CT 结果决定冲洗次数及引流时间,一般每天冲洗、注入尿激酶溶液 2 ~ 4 次。直到复查 CT 残余血液达到满意疗效后拔出引流管。治疗期

间常规使用甘露醇 125ml 每天 2 ~ 6 次快速静脉滴注,使用次数由颅内压变化情况决定。

3. 检测方法:两组于入院时及发病后(手术后)7 天、14 天晨空腹各抽取肘静脉血 4ml,3000r/min 离心 10min,抽取上层血清置于 -30℃ 冰箱保存备测。测定血清 hs-CRP 含量采用国内最先进的胶乳增强免疫透射比浊法(正常值为 0 ~ 3mg/L),由上海复星长征医学科学有限公司提供试剂盒,数值可精确到 < 0.2mg/L。IL-6 含量测定采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供。TNF- $\alpha$  含量测定采用放射免疫法,试剂盒由北京东亚生物技术研究所提供。操作严格按试剂盒说明书。

4. 疗效判定标准:按 1995 年第 5 届全国脑血管病学术会议通过的“脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准”进行疗效评定。对两组患者分别于入院时治疗前及治疗后的第 7 天、14 天各进行神经功能缺损评分 1 次,根据神经功能缺损分值的改变以及病残程度的分级进行疗效判断。①基本痊愈:功能缺损评分减少 91% ~ 100%,病残程度为 0 级;②显著进步:功能缺损评分减少 46% ~ 90%,病残程度为 1 ~ 3 级;③进步:功能缺损评分减少 18% ~ 45%;④无效:功能缺损评分减少 < 17%;⑤死亡。

5. 统计学方法:采用 SPSS 10.0 软件进行数据处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,不同时段及组间比较采用  $t$  检验;计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  含量比较:上述指标治疗前两组患者差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后第 7 天、14 天微创组均明显低于对照组( $P < 0.05, P < 0.01$ );微创组治疗前后比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ );对照组治疗前后比较,第 7 天水平最高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	血清 hs-CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g/L}$ )	
对照组 ( $n = 28$ )	治疗前	11.3 $\pm$ 5.4	12.2 $\pm$ 2.4	42.9 $\pm$ 4.0
	治疗后第 7 天	16.9 $\pm$ 5.2 <sup>aa</sup>	45.6 $\pm$ 3.8 <sup>aa</sup>	62.6 $\pm$ 6.2 <sup>aa</sup>
	治疗后第 14 天	10.1 $\pm$ 4.5	29.4 $\pm$ 4.5	56.3 $\pm$ 3.5
微创组 ( $n = 32$ )	治疗前	11.6 $\pm$ 5.4	11.7 $\pm$ 2.1	43.1 $\pm$ 4.2
	治疗后第 7 天	8.9 $\pm$ 4.2 <sup>ab</sup>	21.3 $\pm$ 7.4 <sup>ab</sup>	48.3 $\pm$ 5.4 <sup>ab</sup>
	治疗后第 14 天	7.3 $\pm$ 4.3 <sup>aa bb</sup>	15.0 $\pm$ 4.3 <sup>ab</sup>	44.4 $\pm$ 3.1 <sup>ab</sup>

与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>aa</sup> $P < 0.01$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,<sup>bb</sup> $P < 0.01$

2. 两组神经功能缺损评分比较:两组治疗前最高,随后逐渐降低;第 7 天两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );第 14 天治疗组明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )(表 2)。

3. 两组临床疗效比较:微创组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )(表 3)。

表 2 两组患者治疗前后神经功能缺损评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	$n$	治疗前	治疗后第 7 天	治疗后第 14 天
对照组	28	25 $\pm$ 8	19 $\pm$ 7	19 $\pm$ 5
治疗组	32	25 $\pm$ 8	18 $\pm$ 6 <sup>a</sup>	12 $\pm$ 4 <sup>ab</sup>

与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

表 3 两组临床疗效比较 [n(%)]

组别	n	基本痊愈	显著进步	进步	无效	死亡	总有效
对照组	28	8(28.6)	5(17.8)	4(14.3)	7(25.0)	4(14.3)	17(60.7)
治疗组	32	16(50.0)	9(28.1)	3(9.4)	3(9.4)	1(3.1)	28(87.5) <sup>b</sup>

与对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$

## 讨 论

脑出血发生时, 血肿、水肿压迫正常脑组织使脑组织缺血、缺氧甚至坏死, 诱发机体的免疫损害, 产生大量刺激免疫系统的抗原, 引起强烈的免疫应答过程。使单核-吞噬细胞、T 细胞和 B 细胞等被激活, 刺激机体分泌大量细胞因子。首先激活中枢神经系统的神经元、星形细胞和小胶质细胞产生大量的 IL-6 和 TNF- $\alpha$ , 并通过促进非神经元细胞生成和释放其他组织因子, 增强其对缺血性神经组织的损害作用。TNF- $\alpha$  同时也是 CRP 的诱导剂, 诱导肝细胞产生急性期组织反应蛋白如 CRP<sup>[3]</sup> 而 CRP 与 C 多糖结合的复合物、和磷脂结合的复合物、和阳离子结合的复合物都可激活补体, 生成大量 C5 $\alpha$  (complement 5 $\alpha$ ), 协同促进了脑组织的损害。CRP 主要在肝脏内合成, 参与局部或全身炎症反应, 是一种敏感的炎症标志物。正常人体中含量极微 (约 1mg/L), 但在严重细菌感染、物理损伤、动脉粥样硬化、血管损伤、缺血和坏死等情况下可升高 100 倍以上, 通常作为独特的炎症标志物来检测。随着检验手段的进步, hs-CRP 的检测方法更为敏感, 为临床提供了更多参考价值, 可以作为许多疾病的一个非特异性早期诊断、鉴别诊断指标, 同时又是疗效评估、预后检测指标<sup>[4]</sup>。曹姣妃等<sup>[5]</sup> 研究 70 例脑出血患者血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平变化, 发现三者脑出血患者发病早期均升高, 且两两间呈正相关, 表明在疾病早期此 3 种炎症因子相互促进。在炎症反应急性期, TNF- $\alpha$ 、IL-6 等细胞因子可相互诱生, 相互协调。IL-6 诱导血管内皮细胞黏附分子的表达, 引起血管炎症反应, 白细胞增多, 对肝细胞产生急性时相蛋白 (如 CRP) 也有很强的诱导作用<sup>[6]</sup>。推测这些炎症因子的协同作用和相互诱生导致了脑血管壁的炎症反应, 通透性增加, 最终引起脑水肿的加重。

从本组结果可见, 脑出血患者发病后 6 h 内血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平即已增高, 说明此时已存在炎症反应, 表明 3 种血清炎症细胞因子参与了脑出血的病理生理发展过程<sup>[7]</sup>, 而且微创组在 7 天和 14 天 3 种炎症细胞因子下降明显, 而对照组则维持

较高水平。说明微创术治疗能够降低脑出血后 3 种炎症细胞因子的水平。结果还显示微创组临床疗效明显优于对照组, 说明微创手术治疗脑出血疗效肯定。而对照组治疗后对 3 种炎症细胞因子的影响甚微, 达不到预防脑出血后神经元再损伤的作用, 存活者预后生活质量较微创组明显降低。脑出血急性期, 由于血液、血红蛋白及其分解产物进入脑组织中, 产生了炎症反应, 血肿周围组织中持续分泌了多种细胞因子, 出血量越大这些分解产物也就越多, 血肿周围脑组织的压迫越大, 损害越大, 越刺激血肿周围组织分泌更多的细胞因子。有学者比较分析脑出血患者血清细胞因子 hs-CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量的变化及脑出血后影像学变化, 提出 3 种炎症细胞因子与脑水肿的形成有关, 而微创术可以有效减轻血肿的压迫, 能够清除血肿所产生的毒性物质, 从而减轻继发性炎症反应过程, 减少了炎症细胞因子的生成与释放, 避免了其对神经细胞的进一步损害, 从而减轻脑水肿和损伤程度, 使存活者预后生活质量得到提高<sup>[8]</sup>。

## 参考文献

- 1 李丽. 急性脑出血患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、NO 的动态测定及临床意义. 中国医师杂志, 2003, 5(5): 1711-1712
- 2 李永强, 郑玉明, 刘立华. 脑出血患者内皮素与血肿周围脑水肿形成关系的研究. 临床医药实践, 2006, 15(9): 64
- 3 任平治, 郭斌. 高血压性脑出血患者血 C 反应蛋白及 TNF- $\alpha$  测定及临床意义. 山东医药, 2007, 47(23): 4-6
- 4 李辉, 王兆宏. 血清 C 反应蛋白在急性脑梗死患者临床评估中的价值. 疑难病杂志, 2006, 5(2): 97
- 5 曹姣妃, 刘宁, 梁德胜, 等. 急性脑血管病患者血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的动态变化及临床意义. 第四军医大学学报, 2004, 25(2): 173-175
- 6 Rallidis LS, Paschos G, Liakos GK, et al. Dietary alpha linolenic acid decreases C reactive protein, serum amyloid A and interleukin 6 in dyslipidaemic patients. Atherosclerosis, 2003, 167(2): 237-242
- 7 Leira R, Dávalos A, Silva Y, et al. Predictors and associated factors of early neurological deterioration in intracerebral hemorrhage. Neurology, 2004, 63(4): 461-467
- 8 Hua Y, Wu J, Keep RF, et al. Tumor necrosis factor-alpha increases in the brain after intracerebral hemorrhage and thrombin stimulation. Neurosurgery, 2006, 58(3): 542-550

(收稿: 2009-12-25)