

论著·临床研究

立体定向血肿引流术与内科保守治疗对少量高血压脑出血患者血清 MMP-9、TNF- α 的影响

王东明,谷守维,张福生,高苗苗

(中国人民解放军第二六六医院神经外科,河北承德 067000)

摘要:目的 对比立体定向血肿引流术与内科保守治疗少量高血压脑出血患者的效果,并分析其对患者血清基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。方法 选择 2014 年 1 月至 2016 年 10 月该院收治的少量高血压脑出血患者 60 例为研究对象,按照治疗方法分为手术组及非手术组,每组各 30 例,手术组采用立体定向血肿引流术治疗,非手术组采用内科保守治疗,对比分析两组患者疗效及血清 MMP-9、TNF- α 的变化。结果 手术组患者血肿清除时间为 (3.4 ± 0.9) d,明显低于非手术组血肿清除时间 (12.2 ± 2.5) d,差异有统计学意义($P < 0.05$);手术组患者住院时间为 (16.7 ± 4.5) d,明显低于非手术组住院时间 (23.6 ± 5.1) d,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 2 周、治疗 1 个月后,手术组 NIHSS 评分明显低于非手术组($P < 0.05$)。治疗前,两组血清 MMP-9、TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 1 个月后,手术组血清 MMP-9、TNF- α 水平明显低于非手术组($P < 0.05$)。手术组并发症发生率为 13.3%,明显低于非手术组并发症发生率 26.7%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 立体定向血肿引流术治疗少量高血压脑出血患者效果优于内科保守治疗,可缩短患者住院时间,减少并发症,降低血清 MMP-9、TNF- α 水平。

关键词:立体定向血肿引流术; 保守治疗; 高血压脑; 出血; 基质金属蛋白酶-9; 肿瘤坏死因子- α

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.10.025

中图分类号:R651.12

文章编号:1673-4130(2018)10-1248-04

文献标识码:A

Effect of stereotactic hematoma drainage and conservative treatment on serum levels of MMP-9 and TNF- in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage

WANG Dongming, GU Shouwei, ZHANG Fusheng, GAO Miaomiao

(The 266 Hospital of PLA, Chengde, Hebei 067000, China)

Abstract: **Objective** To compare the stereotactic hematoma drainage and conservative therapy in the treatment of a small amount of bleeding in patients with hypertensive cerebral, and analyze its effects on serum matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) effect. **Methods** 60 cases of patients with hypertensive cerebral small as the research object from January 2014 to 2016 10 in our hospital were bleeding, according to treatment methods are divided into operation group and non operation group, 30 cases in each group, operation group by stereotactic hematoma drainage treatment, non operative group by conservative therapy, changes of comparative analysis of the efficacy of the two groups and serum MMP-9, TNF- α . **Results** the operation of hematoma clearance time was (3.4 ± 0.9) d, which was significantly lower than the surgery group hematoma time (12.2 ± 2.5) d ($P < 0.05$); surgery hospitalization time was (16.7 ± 4.5) d, which was significantly lower than the surgery group hospitalization time (23.6 ± 5.1) d ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference in NIHSS score between the two groups ($P > 0.05$). After 2 weeks and 1 months treatment, the NIHSS score of the operation group was significantly lower than that of the non operation group ($P < 0.05$). Before treatment, the serum MMP-9 and TNF- α levels were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$). 1 month after treatment, the serum levels of MMP-9 and TNF- in the operation group were significantly lower than those in the non operation group ($P < 0.05$). The complication rate of the operation group was 13.3%, which was lower than that of the non operation

作者简介:王东明,男,主治医师,主要从事神经外科方面的研究。

本文引用格式:王东明,谷守维,张福生,等.立体定向血肿引流术与内科保守治疗对少量高血压脑出血患者血清 MMP-9、TNF- α 的影响[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(10):1248-1250.

group, and the complication rate was 26.7% ($P<0.05$). **Conclusion** stereotactic hematoma drainage is superior to conservative therapy in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage. It can shorten the time of hospitalization, reduce complications, and reduce the levels of serum MMP-9 and TNF- α .

Key words: stereotactic hematoma drainage; medical conservative treatment; a small amount of hypertensive intracerebral hemorrhage; Matrix metalloproteinase -9; tumor necrosis factor α

高血压脑出血主要发生在基底节,属于神经外科比较常见的一种疾病^[1]。近年来,此病的发生率逐年增加,而治疗此病的关键在于尽早将病灶中的血肿清除、减少颅内压,以缓解患者的神经功能性损伤^[2-3]。一般认为,出血量大于 30 mL 的高血压脑出血患者才具备开颅的指征,低于 30 mL 的一般运用内科保守疗法^[4]。临床实践证明,内科保守疗法病死率较低,可存在清除血肿时间较长、机体恢复慢、病残率较高等多种缺陷^[5]。立体定向血肿引流术近年来日益受到临床医生的关注。对于少量高血压脑出血患者,临床医生逐步对其进行立体定向血肿引流术治疗。目前,关于立体定向血肿引流术与内科保守疗法治疗少量高血压脑出血患者的效果对比研究较少。本研究对此进行了研究,并观察了立体定向血肿引流术与内科保守治疗对患者血清基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2016 年 10 月本院收治的少量高血压脑出血患者 60 例为研究对象,其中,男 31 例,女 29 例;年龄 43~68 岁,平均(59.5 \pm 2.4)岁;出血量为 22~29 mL,平均出血量为(22.7 \pm 1.8)mL。入选标准:(1)年龄小于 80 岁;(2)CT 证实为颅内血肿;(3)既往有明确高血压史;(4)脑出血位于深部功能区,如基底节-丘脑区、小脑等;(5)血肿量按多田公式计算出血量为 20~30 mL。

排除标准:(1)有凝血机制障碍或应用抗凝剂的患者;(2)出血原因为颅内动脉瘤、烟雾病、动静脉畸形等;(3)外伤或颅内肿瘤卒中所致的血肿;(4)CT 提示为脑干出血或血肿累及脑干的患者;(5)既往有脑出血病史或脑缺血病史;(6)脑疝患者;(7)合并严重的全身疾病及心、肺、肝、肾功能不全等手术禁忌。

根据治疗方法的不同将患者组分为手术组($n=30$)与非手术组($n=30$)。两组年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

1.2.1 手术组治疗方法 对患者做好术前准备,安装立体定向仪框架,经 CT 扫描定位,结合手术需要,科学选出手术靶点;在局部麻醉条件下,选择最佳入颅点实施颅骨钻孔,置入 12 号硅胶引流管,注射器负压抽吸,确定血肿性质,接无菌引流装置,拆除定向仪

框架,术毕。术后要对患者进行血压控制,定期复查头部 CT;血肿排空 80%以上拔除引流管。

1.2.2 非手术组治疗方法 对患者进行吸氧、降颅压、控制血压、抗炎、祛痰等药物治疗。具体为采用常规药物治疗,控制血压,维持生命体征;根据血肿量大小及血肿周围水肿情况,适量应用甘露醇脱水降颅压;氨甲环酸止血;甲氰咪呱预防应激性溃疡,发生消化道出血改为泮托拉唑,胃管注入云南白药,必要时加注冰盐水加副肾及输注新鲜血液;应用神经营养剂等加强脑保护,注重心、肝、肾等重要脏器的保护,及时纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱。

1.2.3 血清 MMP-9、TNF- α 检测 治疗前与治疗 1 个月后分别抽取受试对象的肘静脉血,离心,留取血清,运用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测受试对象的血清 MMP-9、TNF- α 水平,相关试剂盒均购自广州威佳科技有限公司,严格按照上述试剂盒说明书操作。

1.3 观察指标 (1)观察两组患者血肿消除时间(常规行脑电图检查血肿消除情况)、临床观察并记录并发病发生情况,对比两组平均住院时间。(2)观察治疗前、治疗 2 周、治疗 1 个月后两组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分情况^[7]。(3)观察两组患者治疗前、治疗 1 个月后血清 MMP-9、TNF- α 水平。

1.4 统计学处理 应用 SPSS20.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间均数比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用率表示,并进行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组相关指标比较 手术组患者血肿清除时间为(3.4 \pm 0.9)d,明显低于非手术组血肿清除时间(12.2 \pm 2.5)d,差异有统计学意义($P<0.05$);手术组患者住院时间为(16.7 \pm 4.5)d,明显低于非手术组住院时间(23.6 \pm 5.1)d,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组相关指标比较($\bar{x}\pm s, d$)			
组别	n	血肿清除时间	住院时间
手术组	30	3.4 \pm 0.9	16.7 \pm 4.5
非手术组	30	12.2 \pm 2.5	23.6 \pm 5.1
t		6.136	7.245
P		<0.05	<0.05

2.2 两组治疗前后 NIHSS 评分比较 治疗前,两组 NIHSS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 2 周、治疗 1 个月后,手术组 NIHSS 评分明显低于非手术组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后 NIHSS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)				
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 2 周	治疗 1 个月
手术组	30	17.8±2.4	12.3±1.5	8.2±0.9
非手术组	30	17.5±2.2	9.8±1.1	5.4±0.5
<i>t</i>		0.107	7.815	8.003
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组治疗前后血清 MMP-9、TNF-α 水平比较 治疗前,两组治疗前血清 MMP-9、TNF-α 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 个月后,手术组血清 MMP-9、TNF-α 水平明显低于非手术组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 MMP-9、TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	MMP-9 (ng/mL)		TNF-α(pg/mL)	
		治疗前	治疗 1 个月	治疗前	治疗 1 个月
手术组	30	82.4±7.2	38.6±3.4	97.5±8.4	42.7±4.1
非手术组	30	82.1±6.8	26.5±2.8	97.2±7.6	29.4±3.3
<i>t</i>		0.276	7.005	0.194	7.268
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.4 两组并发症比较 手术组并发症发生率为 13.3%,明显低于非手术组并发症发生率 26.7% ($\chi^2=8.513, P<0.05$),见表 4。

表 4 两组并发症发生情况比较(例)					
组别	<i>n</i>	肺部感染	泌尿系感染	再发脑出血	并发症发生率(%)
手术组	30	1	2	1	13.3
非手术组	30	3	2	3	26.7

3 讨 论

高血压性脑出血属于临床较为常见的急重症之一,此病发病快、恢复慢。如何减少致死及致残率近年来一直受到外科医师的重视。一旦发生高血压性脑出血,患者体内的血肿会出现凝结、液化及分解等过程,进而释放出凝血酶、基质金属蛋白酶及自由基等多种有害物质,并产生继发性损害^[7-8]。而继发性损害则是严重影响高血压性脑出血患者不良预后危险因素^[9]。所以治疗高血压性脑出血,应该注意减轻脑水肿,降低毒害物质的产生,减少继发性损害,进而改善患者的预后。

立体定向血肿引流术具有准确定位血肿病灶部位、置管操作方便等特点^[10]。使用此项技术可以通过术中抽吸、术后注入尿激酶等操作,在短期内有效去

除病灶中的细胞毒性物质,降低血肿的压迫,促进神经元的恢复^[11]。本研究结果显示,手术组患者血肿清除时间、住院时间、并发症均明显低于非手术组($P<0.05$),说明立体定向血肿引流术可以较快清除血肿,缩短住院时间,降低并发症的发生。进一步分析发现,治疗 2 周、治疗 1 个月后,手术组 NIHSS 评分明显低于非手术组($P<0.05$)。说明立体定向穿刺引流术治疗少量高血压性脑出血能够有效促进患者的神经功能恢复。

相关资料显示,缺血低氧条件下,脑水肿可以激活 MMPs 系统,使得 MMP-9 上调;而高表达的 MMP-9 又会对血脑屏障产生损害,进而扩大血肿^[12]。有研究表明,高血压脑出血发生后,患者体内的免疫细胞等被激活之后,会先表达 TNF-α,进而再激活出 IL-6、IL-4 等其他炎症因子^[13]。TNF-α 的过表达也可以进一步诱导出细胞释放 MMP-9,而 MMP-9 会对细胞外基质具有分解作用,诱发血脑屏障出现损害,发生脑水肿。本研究结果显示,治疗 1 个月后,手术组血清 MMP-9、TNF-α 水平明显低于非手术组($P<0.05$)。说明与内科保守治疗比较,立体定向血肿引流术可以更好地释放 MMP-9、TNF-α 等炎症细胞因子,进而缓解脑损伤。原因可能是,立体定向操作相对简便、创伤小,对血肿定位准确,可一次性成功置管。术中抽吸部分血肿,术后对残留血肿注入尿激酶溶解引流,可短时间内清除血肿、解除血肿对周围重要神经结构的压迫和细胞毒性作用,进而减轻脑水肿,增加血肿周围脑血供,避免或大大减轻继发性损害,促进临界神经元恢复^[14],降低血清炎症因子水平。

综上所述,对于少量高血压性脑出血患者采取立体定向下血肿引流术,定位精确,对脑组织损伤小,术后恢复快,并发症少,降低了致残率和致死率,提高了患者神经功能恢复,优于内科保守治疗。值得一提的是,如对 20~30 mL 的基底节区脑出血采用立体定向微创治疗必须征得患者及家属的支持和理解,并获得医院伦理委员会的批准,务必向家属讲清立体定向与保守治疗各自承担的风险及可能的后果。对选择立体定向微创和治疗的意愿不强烈、不能承担风险的患者及家属绝不勉强或劝导进行此治疗,以避免不必要的医疗纠纷的发生。

参考文献

[1] 张胜勇,蒋令修.微创血肿碎吸术治疗少量高血压脑出血的临床效果[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(22):56-58.

[2] KIM H T,LEE J M,KOH E J,et al. Surgery versus Conservative Treatment for Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage in Spot Sign(下转第 1254 页)

和 VEGF 之间可形成旁分泌环路,互为协同、影响^[12-13]。在未来的研究中将 CXCR4 与 VEGF 间的作用机制作为重点,可从多角度对肿瘤的发生、发展进行干预,具有较好的临床意义。

综上所述,在卵巢癌组织中,CXCR4 及 VEGF 均呈高表达,二者参与了肿瘤的发生、发展及侵袭转移过程。

参考文献

[1] 张巍,孙迎春,陈萍,等. MCP-1 和 VEGF 在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志,2010,30(15): 2104-2105.

[2] 单庆莲,宋华,王瑾. CXC 趋化因子受体 4/基质细胞衍生因子-1 反应轴及血管内皮生长因子与卵巢癌发病的相关性[J]. 中国妇幼保健,2013,28(31):5192-5193.

[3] 邹萍,张佐阳,吴继锋. 胃癌组织中 CXCL12 和 CXCR4 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2012,28(3): 265-269.

[4] 马洪星. 趋化因子受体(CXCR4)和血管内皮生长因子(VEGF-C)在食管癌组织中的表达情况分析[J]. 中国校医,2017,31(6):455-457.

[5] 吴凤,涂亚庭,陈思远. 趋化因子及其受体在肿瘤生长中的作用及抗肿瘤治疗的展望[J]. 实用医院临床杂志, 2013,10(1):18-21.

[6] 杨丽娜,吴娟,赵静,等. Twist 和 VEGF 在上皮性卵巢癌

中的表达[J]. 西安交通大学学报(医学版),2015,36(3): 341-344.

[7] 孙志强,任洪波,段爱红,等. CD133 与 VEGF 蛋白在卵巢癌中的表达及意义[J]. 中国卫生标准管理,2015,6(27): 171-173.

[8] 杨娜,陈琦. 血管内皮生长因子及其受体与卵巢癌相关性的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2017,37(2):491-493.

[9] 王丽梅,刘晓燕,王树鹤,等. 血管内皮生长因子及其受体在卵巢癌中的表达及与微血管密度的关系[J]. 中华妇幼临床医学杂志,2012,8(2):179-182.

[10] 李海霞,马晓艳,刘超,等. 卵巢癌患者血清、腹水上清中 VEGF 表达及在卵巢癌诊断中的意义[J]. 中国妇幼保健,2008,23(19):2709-2711.

[11] YANG X J,ZHANG Y,HOSAKA K,et al. VEGF-B promotes cancer metastasis through a VEGF-A-independent mechanism and serves as a marker of poor prognosis for cancer patients[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2015,112 (22):2900-2903.

[12] CHEN X L,NAM J O,JEAN C,et al. VEGF-induced vascular permeability is mediated by FAK[J]. Dev Cell, 2012,22(1):146-147.

[13] 舒敏,杨英捷,訾聃. CXCR4 及 EMT 相关因子在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健,2015,30(13): 2074-2076.

(收稿日期:2017-10-04 修回日期:2017-11-14)

(上接第 1250 页)

Positive Patients[J]. J Korean Neurosurg Soc,2015,58 (4):309-315.

[3] 孙霄,陶英群,许峰,等. ROSA 辅助治疗高血压脑出血的优越性及可行性研究[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2017,22(2):51-53.

[4] WANG W H,HUNG Y C,HSU S P C,et al. Endoscopic hematoma evacuation in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage[J]. J Chin Med Assoc,2015,78(2):101-107.

[5] 白玉兴. 立体定向钻孔引流术与小骨窗开颅术治疗老年高血压丘脑出血对比研究[J]. 中国校医,2017,31(2): 140-140.

[6] 陈劲飞,肖化选,钟素雯,等. 持续颅内压监测联合 NIHSS 量表在高血压脑出血患者的应用[J]. 新医学,2016,47 (6):393-396.

[7] 武涛,邬巍,郭云宝,等. 立体定向颅内血肿穿刺引流术治疗大量高血压脑出血老年患者的疗效[J]. 中国老年学, 2013,33(21):5330-5332.

[8] 蒙钟文. 高血压性脑出血内科保守治疗 111 例临床分析

[J]. 海南医学,2008,19(10):99-100.

[9] 王吉锋. 高血压脑出血行立体定向联合显微手术对神经功能缺损的影响[J]. 中国疗养医学,2017,26(2):175-177.

[10] 谭支强. CT 引导立体定向血肿抽吸术与保守治疗对基底节区高血压性脑出血患者的临床疗效分析[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(5):113-114.

[11] 朱红玉,孟文博,程月飞,等. 立体定向微创治疗少量高血压基底节区脑出血临床研究[J]. 中华神经创伤外科电子杂志,2017,3(1):7-11.

[12] 张艳华,赵施竹. 蛛网膜下腔出血患者血清基质金属蛋白酶水平与脑水肿和神经功能损害的关系[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2011,14(7):1004-1006.

[13] 杨建权,田学成,赵斌杰,等. 早期微创碎吸术对高血压脑出血患者血清 TNF- α 、IL-6 水平及生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(13):1456-1458.

[14] 钟淙. 醒脑静注射液对急性脑出血患者血清 TNF- α 、IL-6、MMP-9 的影响[J]. 河南中医,2017,37(1):82-84.

(收稿日期:2017-12-12 修回日期:2018-02-02)