

颅内血肿微创清除术联合吡拉西坦治疗脑出血的疗效及对血清 HMGB-1、IGF-1 水平的影响

于广亮 高卫丰 万意

【摘要】 目的 观察颅内血肿微创清除术联合吡拉西坦治疗脑出血的疗效及对血清 HMGB-1、IGF-1 水平的影响。**方法** 收集 2016 年 1 月 - 2017 年 12 月于本院神经外科住院的脑出血患者,按照数字随机分组法分为观察组 and 对照组,观察组采用颅内血肿微创清除术联合吡拉西坦,对照组采用颅内血肿微创清除术,比较 2 组患者的疗效、治疗前后血清 HMGB-1、IGF-1 水平的变化及不良反应。**结果** 观察组的有效率为 95.0%,高于对照组(75.0%)($P < 0.05$);治疗前 2 组患者的血清 HMGB-1 分别为 (7.43 ± 0.31) ng/mL、 (7.36 ± 0.35) ng/mL,治疗后分别为 (1.54 ± 0.46) ng/mL、 (2.90 ± 0.48) ng/mL,治疗后 2 组患者的血清 HMGB-1 水平均有所降低($P < 0.05$),且观察组较对照组下降明显($P < 0.05$);治疗前 2 组患者的血清 IGF-1 水平分别为 (31.21 ± 5.12) 、 (31.18 ± 4.95) ,治疗后分别为 (52.33 ± 6.24) 、 (45.48 ± 5.91) ,治疗后 2 组患者的血清 IGF-1 水平均有所升高($P < 0.05$),且观察组较对照组升高明显($P < 0.05$);2 组患者不良反应发生率分别为 20.0%、12.5%,2 组比较无明显差异($P > 0.05$)。**结论** 颅内血肿微创清除术联合吡拉西坦治疗脑出血能够显著提高其治疗效果,有助于降低血清 HMGB-1 水平,提高血清 IGF-1 水平,且安全性较好。

【关键词】 脑出血 颅内血肿微创清除术 吡拉西坦 HMGB-1 IGF-1

【中图分类号】 R743.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)02-0178-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.02.011

The effects of minimally invasive removal of intracranial hematoma combined with Piracetam in the treatment of intracerebral hemorrhage and its effect on serum HMGB-1、IGF-1 level Yu Guangliang*, Gao Weifeng*, Wan Yi. * Neurosurgery Department, Zhangjiagang Sixth People's Hospital, Suzhou Jiangsu 215625

【Abstract】 Objective To observe the effects of minimally invasive removal of intracranial hematoma combined with piracetam in the treatment of intracerebral hemorrhage and its effect on serum HMGB-1、IGF-1 level. **Methods** The patients with intracerebral hemorrhage who were hospitalized in neurosurgery department from January 2016 to December 2017 were randomly divided into observation group and control group. The observation group was treated with minimally invasive removal of intracranial hematoma combined with piracetam. The control group was treated with minimally invasive removal of intracranial hematoma. The changes of serum HMGB-1、IGF-1 levels and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The effective rate of observation group was 95.0, which was higher than that of control group 75.0% ($P < 0.05$). The serum HMGB-1 levels of the two groups were (7.43 ± 0.31) ng/mL、 (7.36 ± 0.35) ng/mL before treatment and (1.54 ± 0.46) ng/mL、 (2.90 ± 0.48) ng/mL after the treatment, the serum HMGB-1 levels were all decreased ($P < 0.05$), and the serum HMGB-1 level of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The serum IGF-1 levels of the former two groups were (31.21 ± 5.12) nmol/L、 (31.18 ± 4.95) nmol/L before treatment and (52.33 ± 6.24) nmol/L、 (45.48 ± 5.91) nmol/L after treatment, the serum IGF-1 levels of the two groups were increased significantly ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 20.0% in the observation group and 12.5% in the control group, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Minimally invasive removal of intracranial hematoma combined with piracetam in the treatment of intracerebral hemorrhage could significantly improve its therapeutic effect, help to reduce the level of serum HMGB-1 and increase the

基金项目:国家自然科学基金(青年项目)资助项目(81302196)

作者单位:215625 江苏省苏州市张家港市第六人民医院神经外科[于广亮 高卫丰(通信作者)];苏州九龙医院神经外科(万

意)

level of serum IGF-1, and the safety was good.

【Key words】 Cerebral hemorrhage Minimally invasive removal of intracranial hematoma Piracetam HMGB-1 IGF-1

脑出血(Cerebral hemorrhage, CH)是指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血,占全部脑卒中的 40%~50%,致残率和病死率较高,其中有 30%的患者遗留神经功能障碍,严重影响患者的生活质量^[1]。近年来随着微创技术的发展,颅内血肿微创清除术已经成为治疗脑出血的主要方法。有研究表明高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein, HMGB-1)、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factors, IGF-1)在脑出血的发生发展中起关键作用^[2]。患者脑出血后大量 HMGB-1 释放,通过多种途径发挥致炎作用,加重脑组织的水肿。IGF-1 有助于神经系统的生长发育,促进神经细胞的增殖。两者对脑出血术后的效果亦有影响。吡拉西坦可与谷氨酸受体结合,增加脑组织的能量利用率,促进乙酰胆碱的合成,从而增强神经系统的信号传递,对脑缺氧损伤具有保护作用,促进受损的大脑修复^[3]。因此,本研究收集了 1 组脑出血的患者,根据是否联合应用吡拉西坦分为观察组和对照组,对比分析 2 组患者治疗前后血清 HMGB-1、IGF-1 水平,为吡拉西坦应用于脑出血患者提供更多证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性分析方法,收集 2016 年 1 月-2017 年 12 月于本院神经外科住院的脑出血患者 80 例的临床资料。按照数字随机分组法分为观察组与对照组,每组各 40 例。观察组采用颅内血肿微创清除术联合吡拉西坦,其中男 24 例,女 16 例;平均年龄(53.4 ± 9.9)岁;平均病程(6.4 ± 0.9)h;对照组仅采用颅内血肿微创清除术,其中男 25 例,女 15 例;平均年龄(52.2 ± 7.8)岁;平均病程(6.3 ± 0.8)h。2 组患者的一般资料比较无明显差异($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准。所有患者均签署知情同意书,同意纳入研究。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:①所有患者均符合参考文献^[4]中脑出血的诊断标准;②均完成随访且临床资料保存完整。

排除标准:①对本研究药物过敏的患者;②有脑出血、脑血管意外病史;③脑外伤、脑肿瘤患者;④全身有严重心、肝、肾等脏器等实质性病变的患者;⑤有造血系统疾病及凝血功能障碍的患者;⑥有精神疾病病史的患者。

1.3 治疗

观察组:采用颅内血肿微创清除术联合吡拉西坦。颅内血肿微创清除术是在颅脑 CT 平扫或 CT 片定位下进行的局麻手术。具体步骤:①根据血肿的部位选择合适的卧位;②以穿刺点为中心 15 cm 范围内消毒 3 遍;③穿刺点局麻。2%利多卡因 5 mL 各层次局部浸润麻醉;④操作方法。选择合适的穿刺针,距针尖 2.0~2.5 cm 处安装限位器,防止操作时由于高速旋转的钻头引发相应部位脑组织医源性损伤;根据定位的穿刺点画出最大层面线;钻透颅骨、硬脑膜后拔出穿刺针,用导丝插入软管,使针体缓慢进入血肿边缘;穿刺针进血肿边缘后拔出针芯,进行抽吸;抽吸完后注入与抽吸液等量的 0.9%氯化钠进行冲洗,待冲洗液颜色慢慢变淡后注入 5 mL 0.9%氯化钠与 2000U 尿激酶混合液;将注射器取下,抬高尾部连接管;引流管接引流袋,开始时应夹闭引流管,4 h 后开放引流,操作部位以无菌敷料包扎。术后应用吡拉西坦注射液(规格 20 mL:4 g×5 支/盒)8 g+250 mL 生理盐水,1 次/d,连续应用 2 周。对照组:采用颅内血肿微创清除术,同观察组。

1.4 观察指标

①评价治疗 2 周后 2 组患者的疗效。疗效评价标准^[5]:分为显效(意识基本恢复正常,神经功能缺损(NDS)症状明显改善,颅内水肿体积减少一半以上,血肿体积减少 10 mL 以上)、有效(意识有所改善,神经功能缺损症状有所改善,颅内水肿体积减少 20%~50%,血肿体积减少 5~10 mL)和无效(以上指标基本无变化或者水肿、血肿体积增大或者死亡),有效率=(显效+有效)/总人数×100%。NDS 评分^[6]:总共 45 分,分为轻(0~15 分)、中(16~30 分)、重度(31~45 分);②治疗前及治疗 2 周后晨起空腹抽取静脉血 4 mL, HMGB-1 水平采用 ELISA 法检测, IGF-1 水平应用放射免疫分析法检测,并观

察 2 组治疗期间不良反应。

1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计学软件。本研究中计量指标的数据经 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较行独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,比较行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者颅内水肿、血肿体积及 NDS 评分比较

2 组患者治疗前的颅内水肿、血肿体积及 NDS 评分无明显差异($P > 0.05$),2 组治疗后的颅内水肿血肿体积及 NDS 评分均较术前降低($P < 0.05$),且观察组较对照组下降明显($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 2 组患者颅内水肿、血肿体积及 NDS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	颅内水肿体积(mL)		血肿体积(mL)		NDS 评分(分)	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
观察组	40	6.72±1.33	2.43±0.36 [△] *	21.03±3.78	9.70±1.32 [△] *	35.22±2.65	10.38±1.22 [△] *
对照组	40	6.77±1.31	4.06±0.50 [△]	21.12±3.66	13.54±1.51 [△]	35.47±2.76	16.71±1.35 [△]

注:与同组治疗前比较,△ $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 两组患者疗效比较

观察组的总有效率为 95.0%,高于对照组(75.0%)($P < 0.05$)(表 2)。

表 2 2 组患者疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	40	25(62.5)	13(32.5)	2(5.0)	38(95.0)*
对照组	40	14(35.0)	16(40.0)	10(25.0)	30(75.0)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 2 组患者血清 HMGB-1、IGF-1 水平比较

2 组患者治疗前血清 HMGB-1 水平无明显差异($P > 0.05$),2 组治疗后血清 HMGB-1 水平较治疗前下降($P < 0.05$),且观察组较对照组下降明显($P < 0.05$);2 组患者治疗前血清 IGF-1 水平无明显差异($P > 0.05$),2 组治疗后血清 IGF-1 水平较治疗前升高($P < 0.05$),且观察组较对照组升高明显($P < 0.05$)(表 3)。

2.4 2 组患者不良反应比较

观察组不良反应发生率稍高于对照组($P > 0.05$)(表 4)。

表 3 2 组患者血清 HMGB-1、IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HGB-1(ng/mL)		IGF-1(nmol/L)	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
观察组	40	7.43±0.31	1.54±0.46 [△] *	31.21±5.12	52.33±6.24 [△] *
对照组	40	7.36±0.35	2.90±0.48 [△]	31.18±4.95	45.48±5.91 [△]

注:与同组治疗前比较,△ $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

表 4 2 组患者不良反应比较[例(%)]

组别	例数	上腹部不适	血小板减少	呕吐	总数
观察组	40	3(7.5)	3(7.5)	2(5.0)	8(20.0)
对照组	40	2(5.0)	2(5.0)	1(2.5)	5(12.5)

3 讨 论

脑出血致残率、病死率较高的主要原因为血肿形成的占位效应及周围脑组织水肿。其机制为血肿对周围组织产生压迫,引起周围组织缺血、缺氧,继而形成水肿;脑出血后诱导的一系列炎症反应加重水肿;血红蛋白裂解形成的代谢产物被巨噬细胞吞噬,释放大量的氧自由基;红细胞崩解产生大量的铁离子诱发脂质过氧化,亦会形成氧自由基,破坏细胞膜,导致神经元死亡,形成神经功能障碍。因此,减轻脑组织水肿、清除氧自由基是治疗脑出血的关键^[7]。颅内血肿微创清除术以其操作简单、并发症少、创伤小等优点目前在临床上应用广泛,其对脑出血的治疗效果显著。在刘新等^[8]的研究中将脑出血患者分为 2 组,对照组给予药物治疗,观察组给予药物治疗联合颅内血肿微创清除术,结果显示观察组治疗有效率及 NDS 评分均好于对照组。本研究结果也显示治疗后的颅内水肿、血肿体积及 NDS 评分均较对照组下降明显,与上述研究结果一致。说明药物治疗和手术治疗对脑出血均有效果,但是联合治疗效果更佳。

脑出血后 HMGB-1 被释放到细胞外,介导颅内的血肿、红细胞及血红蛋白的降解产物引起的炎症反应,导致周围组织水肿及神经缺损症状。血清 HMGB-1 水平与脑出血后的炎症反应密切相关^[9]。有研究表明抑制 HMGB-1 可减少神经元的凋亡^[10]。因此,血清 HMGB-1 水平可作为判断预后的指标。本研究 2 组患者治疗后血清 HMGB-1 水平均有所下降,但观察组下降明显。说明颅内血肿微创手术后全身应用吡拉西坦有助于降低血清 HMGB-1 水平,抑制炎症反应。

IGF-1 为大脑生长发育所必需的物质,具有调

节神经生长的作用,在脑损伤的情况下能够减轻对脑组织的损伤,具有保护作用^[11-12]。有研究表明脑出血患者早期血清 IGF-1 水平升高,数小时后达到高峰,继而下降恢复至正常水平^[13]。有研究显示,IGF-1 不仅能降低脑出血后引起的继发性脑损伤,对神经胶质细胞的增殖也有积极作用,继而发挥对神经元的营养和保护作用。本研究结果显示,治疗后 2 组患者的血清 IGF-1 水平均有所升高,且观察组升高明显。提示术后全身应用吡拉西坦能够升高血清 IGF-1 水平,从而对脑组织起保护作用。分析其原因可能由于吡拉西坦可促进脑内 ATP、乙酰胆碱合成及增强神经兴奋传导,进而促进脑组织代谢,抑制细胞凋亡,提高血清 IGF-1 水平。

本研究结果显示 2 组患者治疗后不良反应发生率比较无明显差异,与既往研究结果一致。提示吡拉西坦安全性较好。

综上所述,颅内血肿微创清除术联合吡拉西坦治疗脑出血能够显著提高其治疗效果,有助于降低血清 HMGB-1 水平,抑制炎症反应,提高血清 IGF-1 水平,保护神经元,且安全性较好,临床上值得推广。

参 考 文 献

- [1] 杨磊,秦伟,胡文立. 脑出血研究新进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2007,24(1):114-116.
- [2] 王京娥,陈燕,高山,等. IGF-1、HMGB-1、GSN 和 MIF 水平在高血压脑出血中的意义[J]. 河北医药,2016,38(18):2733-2736.
- [3] 王明,陈建明. 依达拉奉联合吡拉西坦治疗急性脑出血的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(24):88-89.
- [4] Hemphill C J. 自发性脑出血诊疗指南——美国心脏协会/美

- 国卒中协会的健康职业者指南[J]. 中国脑血管病杂志,2015,12(9):490-504.
- [5] Lin Cheng,Zhao Yuan-li,Wan Gang,et al. Effects of simvastatin and taurine on delayed cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage in rabbits[J]. Experimental and Therapeutic Medicine,2016,11(4):1355-1360.
- [6] 吴勇,谭志红,梁士焕,等. 磁共振快速场回波技术在急性脑出血诊断中的应用[J]. 白求恩医学杂志,2014,12(4):389-390.
- [7] Amemiya S,Kamiya T,Nito C,et al. Anti-apoptotic and neuroprotective effects of edaravone following transient focal ischemia in rats[J]. European Journal of Pharmacology,2005,516(2):125-130.
- [8] 王加光. 颅内血肿微创清除术联合神经节苷脂治疗脑出血的临床效果观察[J]. 中国医药指南,2015,13(27):5-5,6.
- [9] Koga M,Toyoda K. Medical therapy for intracranial hemorrhage:update blood pressure management for prevention and acute treatment[J]. Rinsho Shinkeigaku,2012,52(11):1110-1112.
- [10] Watanabe M,Miyajima Masakazu,Nakajima M,et al. Expression analysis of high mobility group box-1 protein (HMGB-1) in the cerebral cortex,hippocampus,and cerebellum of the congenital hydrocephalus (H-Tx) rat[J]. Acta Neurochirurgica, Supplement,2012,113(113):91-96.
- [11] Wadowska M,Woods J,Rogozinska M,et al. Neuroprotective effects of enriched environment housing after transient global cerebral ischaemia are associated with the upregulation of insulin-like growth factor-1 signalling[J]. Neuropathology and Applied Neurobiology,2015,41(4):544-556.
- [12] 杜春亮,李娜,赵云洁,等. NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 α 水平与脑出血患者预后的关系[J]. 检验医学与临床,2017,9(18):2707-2710.
- [13] Aoi N,Nakayama T,Soma M,et al. The insulin-like growth factor-1 gene is associated with cerebral infarction in Japanese subjects[J]. Hereditas,2012,149(5):153-162.
- [14] 唐志,李宗平. 吡拉西坦联合七叶皂苷钠治疗脑出血的临床研究[J]. 现代药物与临床,2017,32(8):1425-1428.

(2018-10-05 收稿)