

颅内血肿微创清除术对脑出血患者血脑屏障指数及血清髓鞘碱性蛋白的影响

杨艳红¹ 黄秀梅² 庞文峰¹

(1 山东省济宁医学院附属金乡医院 金乡 272000;2 山东省金乡县卫生防疫站接种中心 金乡 272200)

摘要:目的:观察颅内血肿清除术对高血压脑出血患者脑屏障(BBB)功能的影响。方法:观察脑出血病人常规治疗组 25 例和常规治疗+颅内血肿清除术组 25 例,对照分析其 BBB 指数和血清髓鞘碱性蛋白(MBP)的变化,并分别与正常对照组作对比。结果:血肿清除术组 BBB 指数明显低于常规治疗组 ($P<0.05$);而此 2 组病人 BBB 指数均高于正常对照组 ($P<0.01$);血肿清除术组血清 MBP 浓度明显低于常规治疗组 ($P<0.01$),而此 2 组病人 MBP 均高于正常对照组 ($P<0.01$)。结论:脑出血增加血脑屏障的通透性,使 BBB 指数和血清中 MBP 含量增高,颅内血肿清除术可以减轻细胞毒性对血脑屏障的损伤,从而减轻脑水肿。

关键词:脑出血;血脑屏障;血脑屏障指数;血清 MBP;颅内血肿微创清除术

Abstract : Objective: To investigate the effect of minimally invasive surgery on the blood-brain barrier in the patient with cerebral hemorrhage .Methods: Difference of the BBB index and MBP concentration in blood serum was assessed between 25 cases of conservative treatment group and 25 cases of minimally invasive surgery group .Results: the BBB index of minimally invasive surgery group is significantly lower than conservative treatment group ($P<0.05$),and the BBB index of that two groups are significantly higher than control group ($P<0.01$); the MBP concentration in blood serum of minimally invasive surgery group is significantly lower than conservative therapy group ($P<0.05$),and that two groups are significantly higher than control group ($P<0.01$).Conclusion: The permeability of BBB in patients with cerebral hemorrhage are increased, the BBB index and the MBP concentration in blood serum in patients with cerebral hemorrhage are increased, minimally invasive surgery can reduce the lesion of cytotoxicity to blood-brain barrier and cerebral edema.

Key words: Intracerebral hemorrhage; blood-brain barrier; BBB index; the MBP concentration of blood serum

中图分类号:R 743.34 文献标识码:B 文献编号: 1671-4040(2005)03- 0002-02

脑出血(intracerebral hemorrhage,ICH)是一种病死率和致残率很高的疾病,脑出血后的继发性脑损害,对脑出血的预后起着重要作用。目前,有关血脑屏障与继发性损伤机制方面的研究并不多^[1]。本文屏障的变化以及颅内微创血肿抽吸术在减轻出血后继发性脑损伤中的作用。

1 资料与方法

1.1 病例选择 脑出血 50 例,均系 2002 年 6 月~2003 年 6 月在本科住院病人。纳入标准:(1)依据 1995 年中华医学会神经科学会全国第 4 届脑血管病学术会议(成都)制定的“各类脑血管病诊断要点”明确诊断;(2)均有高血压病史;(3)均经头颅 C T 证实为脑实质内出血,未破入脑室,排除小脑、脑

干及皮层出血,排除颅内压过高、疑有脑疝倾向者;血肿体积按 $\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{层面}$ 计算,出血量 $<30\text{mL}$ 。(4)临床排除严重的肝、肾功能障碍,消化性溃疡及凝血机能障碍者。

1.2 分组 常规治疗组 25 例,男性 14 例,女性 11 例;年龄 49~76 岁,平均 (60 ± 8) 岁;其中内囊区出血 15 例,外囊区出血 3 例,丘脑出血 7 例。保留常规治疗:脱水、改善脑代谢及其他对症治疗等。微创组 25 例,男性 15 例,女性 10 例;年龄 51~75 岁,平均 (62 ± 4) 岁;其中内囊区出血 13 例,外囊区出血 4 例,丘脑出血 7 例,枕叶出血 1 例。除常规治疗方法外,发病 6~24 h 后行颅内血肿清除术。正常对照组选择同期住院的非中枢神经系统疾病,脑脊液正常的病人 10 例,作为正

注:2 组退热时间比较, $U=14.964, P<0.005$; 住院时间比较, $U=12.0, P<0.005$;均有非常显著性差异。

3 讨论

轮状病毒为包膜轮状病毒,病毒感染早期可形成病毒血症,主要侵犯十二指肠及空肠近端粘膜上皮细胞,使具有吸收功能和富含双糖小肠微绒毛顶端被破坏呈斑点病灶,可引起肠上皮的细胞损害、坏死、脱落,微绒毛受损。肠上皮细胞主导吸收,并起屏障作用是粘膜表面调节自然和获得免疫的重要角色^[2]。因此轮状病毒侵犯肠粘膜后可致水电解质吸收减少,乳糖酶活性降低,机体免疫防御功能损害,而致急性感染性腹泻。患儿急性期血清 IgG、IgG、IgA、IgM 均明显降低,急性水样腹泻患儿机体免疫力下降。临床应用免疫制剂对轮状病毒肠炎有一定疗效,可减轻症状,缩短病程等^[3]。鱼腥草主要有效成分为鱼腥草素,具有清热解毒作用,对各种发热有显著的解热作用,具有明显抗病毒和抑制大肠杆菌作用。鱼腥草素可通过干扰轮状病毒包膜而杀灭轮状病毒,能显著

提高血清各解素水平,增强白细胞和单核巨噬细胞的吞噬功能,提高脾内 T、B 细胞密度及增强 NK 细胞活性和促进免疫球蛋白形成;还可抑制毛细血管通透性,促进组织再生与伤口愈合;因而可提高轮状病毒肠炎患儿的免疫力,同时对受损的肠上皮细胞再生及粘膜修复有促进作用;改善发热症状,松弛平滑肌,减少肠蠕动,抑制肠液分泌,促进水电解质吸收。本文治疗组退热时间及住院时间明显短于对照组,治疗效果明显优于对照组。

参考文献

[1]方鹤松,魏承毓,段恕诚,等.1998 年全国腹泻防治学术研究会议纪要[J].中华儿科杂志,1999,37(4):239

[2]石辛甫,高杰类.肠粘膜上皮细胞的免疫学功能[J].国外医学.免疫学分册,1995,22(4):203~206

[3]Ham-marstrom L Passive immunity against rotavirus in infants [J]. Acta pcdiatr,1999,88(430):S127~S132

(收稿日期: 2005-01-12)

常对照组。

1.3 手术方法 根据头颅 CT,以出血量最多和接近颅骨最小距离的 CT 层面标出颅骨钻孔点,如合并有脑室出血较多者加用脑室穿刺,选择实际上 2~3 cm,旁开 2.5~3 cm 为穿刺点,进针方向垂直于两耳连线。应用北京万特福科技有限责任公司生产的 YL-1 型颅内血肿粉碎穿刺针,以血肿中心至头皮钻孔点的垂直距离选择穿刺针长度,脑室穿刺进针深度应严格掌握在 5cm 以内。常规消毒,用 2%利多卡因局部麻醉,根据 CT 测量出穿刺点头皮至硬脑膜距离,取出钻芯,插入圆头塑料内芯连同外套管至血肿中心,然后退出塑料内芯,可见暗红色血液流出,将穿刺针尾端用盖帽封死,侧孔接引流管抽吸血肿,可将血肿的液态部分抽出之后,打开封盖,插入血肿粉碎针,此后用生理盐水 2~3mL 溶解尿激酶 1~2U 注入血肿腔,夹闭引流管,4 h 后开放引流。对于在 24h 内或血肿较易抽出者,有再出血者首次暂不注入尿激酶。术后予调整血压、预防并发症及支持治疗。

1.4 标本采集 常规组和微创组均在脑出血发病后 2 周进行腰穿,留取脑脊液 2mL,正常对照组选择适当时间腰穿留取脑脊液 2mL,标本留取后即刻查脑脊液常规、白蛋白及总蛋白。全部病例都在测脑脊液的当日早晨抽取空腹静脉血 3mL 查血清白蛋白、总蛋白及 MBP。

1.5 检测方法 测定血清和脑脊液白蛋白及总蛋白应用 CX7 全自动生化分析仪(美国 Backman 公司生产),白蛋白采用溴甲酚绿比色法,总蛋白采用双缩脲比色法。血清 MBP 的测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附法,药盒由四川大学华西医学中心重组 DNA 研究室提供,试剂配制和操作按参考文献方法^[9]。

1.6 BBB 指数的计算 按王拥军等^[9]介绍 BBB 指数计算公式即 BBB 指数 = 脑脊液白蛋白 (Albsf) / 血清白蛋白 (Albs)。由于 BBB 的存在,血和脑脊液中许多物质的含量有极大的区别,一般血液中的浓度高于脑脊液中浓度, BBB 受到破坏时,脑脊液中本来含量极低的物质含量逐渐升高,升高的程度与 BBB 破坏的程度相关,因此可以通过测定脑脊液与血中某种物质的比值为作为 BBB 完整程度的指标。

1.7 统计学处理 所有资料动用 SAS 统计包进行统计分析,数据以均数± 标准差 ($\bar{X} \pm S$) 表示,样本均数间比较用 *t* 检验。

2 结果

血肿清除术组 BBB 指数及血清 MBP 浓度明显低于常规治疗组 ($P < 0.05$)。而此 2 组病人 BBB 指数和血清 MBP 浓度均高于正常对照组 ($P < 0.01$),见表 1。

表 1 血肿清除术对脑出血病人 BBB 及 MBP 的影响($\bar{X} \pm S$)			
分组	例数	血脑屏障指数	MBP/ng·mL ⁻¹
正常对照组	10	0.0071± 0.0003	1.09± 0.48
常规组	25	0.0086± 0.0004 [△]	6.76± 3.33 [△]
微创组	25	0.0071± 0.0005* [△]	3.34± 1.54* [△]

注:微创组与常规组比较,* $P < 0.05$;后 2 组与正常对照组比较, $\Delta P < 0.01$ 。

3 讨论

血脑屏障是由脑毛细血管内皮细胞、基膜和神经胶质膜

构成形成的血浆与脑细胞外液间的屏障,对脑的营养物质供应、维持神经系统内环境的相对稳定等方面起重要作用。MBP 是组成中枢神经髓鞘的主要蛋白,当血脑屏障受损或通透性改变时,游离在脑脊中的 MBP 进入血液,导致血液中的 MBP 含量增加。因此,血清 MBP 浓度和血脑屏障指数和是反映血脑屏障功能的 2 个重要指标^[9]。

本实验结果显示,脑出血后 BBB 指数和血清 MBP 显著高于正常对照组 ($P < 0.01$),提示脑出血后血脑屏障受损严重。其损伤机制可能是:血肿早期的占位效应引起灶周局部微循环障碍,改变内皮细胞形态,增加内皮细胞的渗透性^[5];脑出血 24h 后血肿产生的凝血酶、血红蛋白以及代谢产物可以产生大量的细胞毒性物质,增加血脑屏障毛细血管内皮细胞的通透性,且随着其剂量的增加而增加,其机制可以与其介导的过氧化反应损伤、自由基反应对脑血管内皮的损伤有关^[6,7]。此外,对内皮单个细胞的超微研究也提示,凝血酶以剂量相关的方式增加其渗透性^[8]。BBB 损害后,血浆滤液溢出,血浆白蛋白、受损的中枢神经脱髓鞘物质均可通过 BBB,使脑脊液白蛋白和血清中 MBP 增加,造成了血管源性脑水肿,引起一系列的病理生理过程。脑出血病人行微创血肿清除术后,大量的凝血块被引流出,大大减轻了由于血肿占位效应和毒性刺激对血脑屏障引起的损害。本研究发现微创组血脑屏障指数及血清 MBP 均显著低于常规治疗组 ($P < 0.05$),就说明血肿微创清除术这一作用。另外,由于毒性物质的清除和血脑屏障损伤的减轻,也从根本上减轻了血管源性脑水肿及细胞毒性脑水肿而引起的继发性脑损伤。而在另一方面,目前也有人认为该手术可以引起再出血而增加手术风险,因此,必须要严格掌握其手术适应症和禁忌症。其疗效仍需通过大样本、多中心、随机对照研究证实。

参考文献

[1]Xi G, Keep RF, Hua Y, et al.Mechanisms of edema formation following intracerebral hemorrhage: does hemolysate cause ischemia in intracerebral hemorrhage[J].J Neurosurg, 2001, 94(1):162~163
[2]陈俊杰,王茜,李昌隆,等.简易的髓鞘碱性蛋白及其抗体联免疫吸附同步定量测定[J].华西医科大学学报,1995,18(5):304
[3]王拥军.神经病学实验室诊断技术[M].北京:科技文献出版社.1998.37,395
[4]Nadagawa H, Yamada M, Kanayama T,et al .Myelin basic protein in the cerebrospinal fluid of patients with brain tumors[J]. J Neurosurg, 1994,34:727~825
[5]Maeshima S, Funahashi K ,Ogura M ,et al .Unilateral spatial neglect due to right frontal lobe haematoma [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,1994,57:89~93
[6]Matsushita K, Meng W, Wang X, et al. Evidence for apoptosis after intercerebral hemorrhage in rats striatum [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000,20(2): 396~404
[7]Gong C, Boulis N, Qian J ,et al. Intracerebral hemorrhage - induced neuronal death[J].Neurosurgery, 2001, 48(4): 875~883
[8]Demichele MA, Minnear FL, et al . Modulation of vascular endothelial permeability by thrombin[J].Semin Thromb Hemostasis, 1992,18:287

(收稿日期: 2005-01-15)