

# 开颅血肿清除术对高血压脑出血破入脑室的疗效及血脑屏障功能的影响\*

蔡昭皓, 兰征科, 杨正德

(都江堰第二人民医院 神经外科, 四川 成都 611830)

**[摘要]** 目的: 探讨开颅血肿清除(HE)联合脑室外引流(EVD)术对高血压脑出血(HICH)患者的疗效及血脑屏障功能的影响。方法: 根据手术方案将76例HICH破入脑室患者均分为研究组和对照组, 对照组行EVD治疗, 研究组行EVD联合开颅HE治疗, 术后随访6个月; 比较2组患者术后死亡率、术后在重症监护室(NICU)治疗时间、术后并发症、手术前和术后第14天时的格拉斯哥昏迷评分(GCS)变化( $\Delta$ GCS)、术后6个月时格拉斯哥预后评分(GOS)及改良Rankin量表(mRS)评分, 比较术前和术后第14天时血清N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、高迁移率族蛋白1(HMGB-1)水平、脑脊液和血清白蛋白(ALB)水平及血脑屏障(BBB)指数。结果: 2组患者术后死亡率、NICU治疗时间及术后并发症发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 研究组 $\Delta$ GCS评分、术后6个月时的GOS评分均明显高于对照组, 术后6个月mRS评分低于对照组( $P < 0.05$ ); 术前两组患者血清NT-proBNP、HMGB-1、ALB及脑脊液ALB水平和BBB指数比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 两组患者术后第14天时血清NT-proBNP、HMGB-1水平均较术前降低, 研究组降低更明显( $P < 0.05$ ); 脑脊液ALB水平及BBB指数均较术前明显升高, 对照组升高更明显( $P < 0.05$ ), 但血清ALB水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: EVD联合HE治疗HICH破入脑室患者的疗效优于单独EVD治疗, 更能促进患者血脑屏障功能的恢复。

**[关键词]** 高血压脑; 出血; 脑室; 开颅血肿清除; 脑室外引流; 血脑屏障功能; 炎症反应; 神经损伤; 疗效

**[中图分类号]** R554.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)02-0228-04

**DOI:** 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.02.021

## Application of Hematoma Evacuation Combined with External Ventricular Drainage in Hypertensive Cerebral Hemorrhage and Its Effect on Blood-brain Barrier Function

CAI Zhaohao, LAN Zhengke, YANG Zhengde

(Department of Neurosurgery, the Second People's Hospital of Dujiangyan, Chengdu 611830, Sichuan, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the application of hematoma evacuation (HE) combined with external ventricular drainage (EVD) in the rupture of ventricles of hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) and analyze its effect on the function of the blood-brain barrier. **Methods:** Totally 76 cases with HICH rupture ventricle were divided into the study group ( $n = 38$ ) and the control group ( $n = 38$ ) according to the surgical plan. The control group underwent simple EVD treatment, and the study group also had craniotomy HE treatment. Both groups were followed up for 6 months after treatment. The curative effect and complications of the 2 groups were compared, Serum NT-proBNP and HMGB-1 levels were measured before and after surgery. Cerebrospinal fluid and serum albumin levels were measured and the blood-brain barrier (BBB) index was calculated. **Results:** During hospital stay, there was no significant difference of the death rate in the 2 groups ( $P > 0.05$ ); The 14th d post-

\*[基金项目] 四川省卫生厅基金(16PJ447)

网络出版时间: 2018-02-14 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180214.1220.018.html>

operative GCS score and 6 months postoperative GOS score in the study group were higher than those of the control group. The 6 months postoperative mRS score was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The serum NT-proBNP and HMGB-1 on the 14th day after operation decreased compared with the preoperative serum index, and such decrease of serum in the study group was more obvious ( $P < 0.05$ ), Cerebrospinal fluid albumin content and BBB index in 2 groups were higher than those before operation ( $P < 0.05$ ), and the study group's were higher than control group's ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Compared with the single therapy of EVD, HE combined with EVD can reduce the degree of inflammatory reaction and nerve injury in patients with HICH broken into ventricles. It can also promote the recovery of blood-brain barrier function.

[**Key words**] hypertensive intracerebral hemorrhage; brain ventricles; hematoma evacuation; extracerebral ventricular drainage; blood-brain barrier function; inflammatory response; nerve injury; curative effect

高血压脑出血 (hypertensive cerebral hemorrhage, HICH) 是神经外科常见疾病,也是高血压患者晚期常见的一种并发症,具有高发病率、高致残率及高致死率的特点,对患者及其家庭造成一定的经济负担,HICH 破入脑室的临床发病率为 30% ~ 40%,主要为丘脑和基底节出血,患者通常预后较差<sup>[1-2]</sup>。脑室外引流 (extradural ventricular drainage, EVD) 是临床治疗 HICH 破入脑室的常规治疗方法,开颅血肿清除术 (hematoma evacuation, HE) 可有效清除脑实质内血肿,但是否可使 HICH 破入脑室患者从中获益仍为目前临床争议的焦点<sup>[3]</sup>。本研究通过观察开颅 HE 和 EVD 联合应用在 HICH 破入脑室患者中的疗效,并观察其对患者血脑屏障功能的影响,为临床治疗 HICH 破入脑室提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月 ~ 2016 年 10 月收治的 HICH 破入脑室患者 76 例,所有患者均参照 HICH 的相关诊断标准<sup>[4]</sup>,经 CT 和 (或) MRI 检查确诊,有明确的高血压史,血肿位于丘脑或基底节并破入脑室;排除合并双侧脑室同时出血铸型、混合型脑卒中、因血管畸形或动脉瘤引起的出血、出现瞳孔散大等晚期脑疝表现患者,排除重要脏器及凝血功能障碍、发作时伴有癫痫及近 3 个月服用抗凝药物者。本研究获得医院伦理委员会批准,并得到患者或家属知情同意参加此项研究。根据手术方案将 76 例患者分为研究组 ( $n = 38$ ) 和对照组 ( $n = 38$ )。研究组患者男 24 例、女 14 例,49 ~ 75 岁、平均

(52.3 ± 5.3) 岁,出血量 26 ~ 47 mL,平均 (32.5 ± 18.6) mL 平均 (12.6 ± 8.4) h。对照组男 23 例、女 15 例,46 ~ 77 岁,平均 (53.13 ± 5.6) 岁,出血量 25 ~ 46 mL,平均 (33.3 ± 17.5) mL,出血部位:丘脑 7 例 (18.42%),基底节 31 例 (81.58%),发病至手术时时间为 8 ~ 18 h,平均 (12.8 ± 7.9) h。2 组患者基线资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),组间具有可比性。

### 1.2 方法

两组患者入院后完善头颅 CT 检查,给予药物控制血压、促凝、控制感染以及使用 20% 甘露醇缓解颅内高压等。对照组患者行单纯 EVD 治疗,冠状缝前 2 cm、旁开 2.5 cm 为穿刺点,对准双侧外耳孔并于矢状位平行进行额角穿刺,将穿刺针穿入侧脑室额角,连接引流管和引流袋;研究组患者 EVD 同时进行开颅 HE 治疗,根据患者血肿量选择大小合适的骨窗,内镜辅助进行基底节区血肿清除,尽量保证患者正常脑组织的不受损伤,彻底止血。术后 2 组患者均加强内科药物治疗,病情稳定后复行头颅 CT 检查,观察脑脊液引流情况 (包括脑脊液性状、颜色及引流量),控制每日的引流量在 150 mL 左右。术后电话随访及门诊随访 6 个月。

### 1.3 观察指标

(1) 比较 2 组患者在重症监护室 (neonatal intensive care unit, NICU) 治疗时间、术后并发症发生率、手术前和术后第 14 天时的格拉斯哥昏迷评分 (glasgow coma score, GCS) 变化 ( $\Delta$ GCS, 术后第 14 天的 GCS 评分减术前 GCS 评分)、术后 6 个月时 2 组患者格拉斯哥预后评分 (glasgow outcome score, GOS) 及改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分;(2) 于术前、第 14 天时采集 2 组患者清

晨空腹静脉血 3 mL 及脑脊液 3 mL,采用免疫层析法测定血清 N 末端脑钠肽前体(N-terminal brain natriuretic peptide precursor,NT-proBNP)水平,酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法测定高迁移率族蛋白 1 (high mobility group protein 1, HMGB-1)水平,全自动生化分析仪检测脑脊液及血清中白蛋白(ALB)水平,计算血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)指数(BBB 指数 = 脑脊液 ALB 含量/血清 ALB 含量)。

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 22.0 软件进行分析,计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立 *t* 检验,计数资料以百分比(%)表示,数据采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术疗效及并发症

术后住院期间对照组患者有 2 例(5.26%)死亡,研究组患者有 4 例(10.53%)死亡,两组患者死亡率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );研究组  $\Delta$ GCS 和术后 6 个月时的 GOS 评分都明显高于对照组,术后 6 个月 mRS 评分低于对照组( $P < 0.05$ ),但 2 组患者在 NICU 治疗时间、术后并发症发生率均无显著性差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者手术疗效及并发症

Tab. 1 Comparison of surgical efficacy and complications in 2 group

项目	对照组(n=36)	研究组(n=34)
NICU 治疗时间(d)	10.25 ± 6.89	10.46 ± 7.68
$\Delta$ GCS 评分(分)	2.58 ± 1.05	3.64 ± 1.36 <sup>(1)</sup>
术后并发症(n,%)		
肺部感染	17(47.22)	12(35.29)
颅内感染	9(25.00)	7(20.59)
再出血	3(8.33)	2(5.89)
术后 6 个月(分)		
GOS 评分	3.54 ± 1.48	4.65 ± 1.67 <sup>(1)</sup>
mRS 评分	4.46 ± 1.84	3.02 ± 1.67 <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>与对照组比较, $P < 0.05$

2.2 NT-proBNP 和 HMGB-1 水平

术前 2 组患者血清 NT-proBNP 和 HMGB-1 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与术前比较,术后第 14 天时 2 组患者血清 NT-proBNP 和 HMGB-1 明显降低,研究组降低更明显( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 脑脊液、血清 ALB 水平及 BBB 指数

术前 2 组患者脑脊液、血清 ALB 水平及 BBB 指数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后第 14 天时,两组患者脑脊液 ALB 水平及 BBB 指数均较术前明显升高( $P < 0.05$ ),对照组升高更明显( $P < 0.05$ );血清 ALB 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 手术前和术后第 14 天时 2 组患者血清 NT-proBNP 和 HMGB-1 水平( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of NT-proBNP and HMGB-1 between two groups before and after operation

组别	n	NT-proBNP(ng/L)		HMGB-1(mg/L)	
		术前	术后第 14 天	术前	术后第 14 天
对照组	36	325.88 ± 33.36	204.67 ± 20.24 <sup>(1)</sup>	22.25 ± 3.86	14.77 ± 2.55 <sup>(1)</sup>
研究组	34	318.69 ± 32.49	165.43 ± 18.52 <sup>(1)(2)</sup>	22.34 ± 3.74	6.29 ± 1.18 <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup>与同组术前比较, $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup>与对照组比较, $P < 0.05$

表 3 手术前和术后第 14 天时 2 组患者脑脊液、血清 ALB 水平及 BBB 指数比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of blood brain barrier function before and after operation

指标	对照组(n=36)		研究组(n=34)	
	术前	术后第 14 天	术前	术后第 14 天
脑脊液 ALB( $\mu$ g/L)	5.26 ± 0.68	22.15 ± 1.26 <sup>(1)</sup>	5.24 ± 0.65	9.89 ± 0.74 <sup>(1)(2)</sup>
血清 ALB( $\mu$ g/L)	44.26 ± 4.21	45.12 ± 4.396	43.28 ± 4.19	44.52 ± 4.16
BBB 指数	0.12 ± 0.03	0.49 ± 0.05 <sup>(1)</sup>	0.13 ± 0.02	0.22 ± 0.04 <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup>与同组术前比较, $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup>与对照组比较, $P < 0.05$

### 3 讨论

HICH 是出血性卒中的常见原因,脑缺血缺氧常对脑组织造成机械性压迫和严重伤害,患者通常会出现昏迷、呕吐、应激性溃疡及肢体活动障碍等一系列症状,临床治疗以尽快清除颅内血肿为主要原则<sup>[5]</sup>。HICH 若出现破入脑室,血液会随脑循环系统进入三、四脑室,并形成三、四脑室铸型,大大增加患者的危险,因此为争取手术时间,尽早进行手术治疗可大大地提高患者预后生存质量<sup>[6-7]</sup>。本研究结果中,术后第 14 天时,研究组  $\Delta$ GCS 和术后 6 个月 GOS 评分明显高于对照组,术后 6 个月 mRS 评分低于对照组,但 2 组 NICU 治疗时间及术后并发症发生情况均无显著性差异,表明 EVD 联合开颅 HE 可加速患者早期神经功能的恢复,同时并发症发生率并未高于对照组,应用安全性较好,且术后 6 个月患者预后恢复效果更优于单纯 EVD 治疗,这与文献报道的 HICH 破入脑室后,因脑实质内血肿及继发水肿可使颅内压增高,患者出现脑脊液循环障碍,并导致代偿性脑室扩大,此时若在 EVD 治疗的基础上行开颅 HE 则会抵消这种代偿作用,加快脑室内血液流动速度,促进脑室内血肿的清除得结果一致<sup>[8-9]</sup>。本研究还发现,术后 2 组患者死亡率、术后患者在 NICU 治疗时间、术后患者并发症发生率比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),这与 Gaab 等<sup>[10]</sup>认为的同时行内镜下脑室内及幕上 HE 可改善 HICH 破入脑室患者预后,开颅 HE 对 HICH 破入脑室患者预后更为显著,优于保守治疗,但无明显统计学差异的结论一致<sup>[11-12]</sup>。

HMGB-1 是反映颅内免疫 - 炎症反应程度的重要标志物,其在血清中的含量越高,表明患者体内炎症程度越高<sup>[13-14]</sup>; NT-proBNP 与蛛网膜下腔出血及 HICH 等多种疾病有关,其在血清中的含量可部分反映颅内缺血缺氧性损伤的严重程度,也可作为患者的预后评估指标<sup>[15-16]</sup>。脑细胞外液间与血浆的屏障即为血脑屏障, HICH 后会引出出血灶周边局部出现微循环障碍,同时在大量细胞毒性物质的影响下,可引起内皮细胞形态改变及渗透性增加,造成脑脊液中游离的碱性蛋白含量升高<sup>[17-18]</sup>; 研究发现, HICH 患者行微创颅内血肿抽吸术后 BBB 指数升高<sup>[19]</sup>。本研究结果中,术后第 14 天时研究组血清 NT-proBNP 和 HMGB-1 明显低于治疗前,研究组更明显;而脑脊液 ALB 含量以及 BBB 指数高于治疗前,但对照组则升高更明显,提示 HICH 破入脑室患者 EVD 联合开颅 HE 治疗后患

者血脑屏障功能得到恢复。表明 EVD 联合开颅 HE 可大大减轻因血肿占位效应和毒性刺激所致的血脑屏障的损害,减轻出血后造成的炎症反应程度,进而促进患者预后的恢复。

综上所述, HE 联合 EVD 治疗 HICH 破入脑室疗效优于单纯 EVD,可降低患者机体炎症反应及血脑屏障功能的损害程度,进而促进患者神经功能的恢复;但由于本研究为单中心实验,样本量小,具有一定的局限性,因此,尚需进一步进行多中心、大样本的研究来加以完善。

### 4 参考文献

- [1] 余鹏飞, 麦兴进, 符树强. 不同手术方式治疗高血压脑出血的疗效比较及复发影响因素分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(13): 1839 - 1841.
- [2] 吴信光, 张国志. 侧脑室钻孔外引流联合腰大池持续引流术治疗高血压脑出血破入脑室铸型的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(3): 469 - 471.
- [3] 钟景阳, 杜晓光, 宋立涛. 不同手术时机和方式在高血压脑出血患者血肿清除中的效果[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(23): 59 - 61.
- [4] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379 - 380.
- [5] 童民锋, 刘继红, 戴海斌. 醒脑静注射液对高血压脑出血患者临床指标的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(5): 399 - 401.
- [6] 林孟强, 黄耿滨, 徐冉丹. 32 例脑室外引流术加尿激酶脑室注入溶血肿治疗高血压脑出血破入脑室的临床体会[J]. 分子影像学杂志, 2015, 38(2): 108 - 109.
- [7] 薛立国. 脑室外引流术联合腰大池置管持续引流治疗高血压脑出血破入脑室的效果分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(14): 18 - 20.
- [8] 姜滨. 额叶小骨窗开颅治疗高血压脑出血破入脑室的临床疗效分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(5): 120 - 121.
- [9] 朱玫. 血清 C 反应蛋白对基底节区脑出血患者早期神经功能恶化的预测价值研究[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(S1): 52 - 53.
- [10] GAAB M R. Intracerebral hemorrhage (ich) and intraventricular hemorrhage (ivh): improvement of bad prognosis by minimally invasive neurosurgery [J]. World Neurosurgery, 2011, 75(2): 206 - 208.
- [11] CHAN E, ANDERSON C S, WANG X, et al. Significance of intraventricular hemorrhage in acute intracerebral hemorrhage: intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial results [J]. Stroke, 2015, 46(3): 653 - 653.

(下转第 235 页)

- 2015,44(2):150-153.
- [3] 王君,祖文刚,李媛媛,等. 2 型糖尿病视网膜病变患者中血清 SPARC 水平变化[J]. 中国实用眼科杂志, 2014,32(12):1441-1443.
- [4] 王亚娇,苏珂,龙艳,等. 2 型糖尿病视网膜病变患者血清超敏 C 反应蛋白与胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014,33(10):2874-2875.
- [5] 严永,王中领,葛晓敏,等. 2 型糖尿病视网膜病变功能磁共振成像研究[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2014,26(4):45-48.
- [6] 武圣洁,李双农. Hcy、CRP 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性分析[J]. 中国中医眼科杂志, 2014,24(1):48-51.
- [7] 陈兰英,李红,卢薇娜,等. 胱抑素 C 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013,29(5):377-379.
- [8] 程晨,周玲,毛红,等. 25-羟基维生素 D 水平与 2 型糖尿病视网膜病变严重程度的相关性[J]. 中国生化药物杂志, 2016,36(4):54-57.
- [9] 王中领,葛晓敏,钱农,等. 2 型糖尿病视网膜病变患者脑部视觉中心损伤的 MR 弥散加权成像研究[J]. 中华神经医学杂志, 2014,13(7):736-740.
- [10] 李丹玲,孟令宇,蒲志杰,等. 视黄醇结合蛋白 4 及超敏 C 反应蛋白在 2 型糖尿病视网膜病变中的作用[J]. 山东医药, 2015,58(26):57-59.
- [11] 胡萍,高永峰,许文俊,等. 2 型糖尿病视网膜病变与血清中 TG/HDL 比值关系研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2013,31(7):831-833.
- [12] FERREIRA F N, CRISPIM D, CANANI L H, et al. Association study of sorbitol dehydrogenase -888G&gt;C polymorphism with type 2 diabetic retinopathy in caucasian-brazilians[J]. Experimental Eye Research, 2013, (115):140-143.
- [13] SHEN J, HU Y, LIU F, et al. Vibration perception threshold for sight-threatening retinopathy screening in type 2 diabetic outpatients[J]. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2013,29(7):525-531.
- [14] CHEW S K, TAOUK Y, XIE J, et al. Relationship between diabetic retinopathy, diabetic macular oedema and erectile dysfunction in type 2 diabetics[J]. Clinical and Experimental Ophthalmology, 2013,41(7):683-689.
- [15] SARTORE G, CHILELLI N C, BURLINA S, et al. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes[J]. Acta Diabetologica, 2013,50(3):437-442.

(2017-11-21 收稿,2018-01-25 修回)

中文编辑:刘平;英文编辑:苏晓庆

(上接第 231 页)

- [12] LIU H, ZEN Y, LI J, et al. Optimal treatment determination on the basis of haematoma volume and intra-cerebral haemorrhage score in patients with hypertensive putaminal haemorrhages: a retrospective analysis of 310 patients[J]. BMC Neurology, 2014,14(1):1-6.
- [13] 陈果,董伟. 颅内微创穿刺血肿引流术治疗老年高血压脑出血的效果及对 NT-proBNP、HMGB-1 和 GM-CSF 水平的影响[J]. 中国医药导报, 2016,13(2):41-45.
- [14] 王先美,郭永洪. 高血压脑出血血肿引流术患者收缩压变异性增大的影响因素[J]. 贵州医科大学学报, 2016,41(12):1482-1484.
- [15] 常久魁,刘晓荣,郑建辉,等. NT-proBNP 与 H-FABP 在高血压性脑出血患者近期预后的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2016,16(16):3154-3157.
- [16] 张彬,曲凤霞,崔美平,等. 冻干重组人脑利钠肽对急性心肌梗死合并心力衰竭患者 NT-proBNP 及心功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2015,19(23):1-3.
- [17] 荆一鹏,张可帅,董玉书. 血清 LDL-C 水平在老年男性高血压性脑出血血肿扩大预测中的作用[J]. 海南医学院学报, 2016,22(2):203-205.
- [18] 何筑,况时祥,张树森,等. 脑通汤对缺氧-复氧损伤脑微血管内皮细胞的保护作用[J]. 贵阳医学院学报, 2016,41(1):17-23.
- [19] 张大川,王良池,赵继军,等. 微创颅内血肿抽吸术对高血压脑出血患者神经功能的影响[J]. 重庆医学, 2013,42(1):59-60.

(2017-12-03 收稿,2018-02-01 修回)

中文编辑:吴昌学;英文编辑:丁廷森