

· 论 著 ·

腰大池引流术对外伤性蛛网膜下腔出血患者脑脊液 NO、ET-1 水平的影响

曾家良 谢 飞 叶永强 陈志远 郝坚强 刘 欢

【摘要】目的 探讨腰大池引流术对外伤性蛛网膜下腔出血(tSAH)脑脊液一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)水平的影响。**方法** 2015 年 3 月至 2016 年 3 月收治 tSAH 60 例,保守治疗 30 例(对照组),在保守治疗基础上采用腰大池引流术治疗 30 例(观察组)。运用硝酸还原酶法检测脑脊液 NO 浓度,用放射免疫法检测脑脊液 ET-1 浓度。经颅多普勒测定大脑中动脉流速判断脑血管痉挛。颅脑 CT 检测判断脑梗死和脑积水。**结果** 治疗后,观察组患者脑脊液 NO 水平[(59.2±7.0)mmol/L]明显高于对照组[(51.4±4.3)mmol/L; $P<0.05$],而 ET-1 水平[(39.4±6.0)pg/ml]明显低于对照组[(46.4±5.3)pg/ml; $P<0.05$]。对照组脑血管痉挛发生率(46.7%)明显高于观察组(16.7%, $P<0.05$),脑梗死和脑积水发生率(33.3%)也明显高于观察组(10.0%, $P<0.05$)。**结论** 腰大池引流术治疗 tSAH 安全性高,能有效增加脑脊液 NO 含量,减少脑脊液 ET-1 含量,降低脑血管痉挛发生风险。

【关键词】 颅脑损伤;蛛网膜下腔出血;腰大池引流术;脑脊液;一氧化氮;内皮素-1

【文章编号】 1009-153X(2017)03-0162-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1*5; R 651.1*1

Effect of lumbar cistern drainage on CSF levels of NO and ET-1 in patients with traumatic subarachnoid hemorrhage

ZENG Jia-liang, XIE Fei, YE Yong-qiang, CHEN Zhi-yuan, HAO Jian-qiang, LIU Huan. Department of Neurosurgery, The First People's Hospital of Ziyang City, Ziyang 641300, China

【Abstract】Objective To study the effect of lumbar cistern drainage on cerebrospinal fluid (CSF) levels of nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1) levels of in patients with traumatic subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** Sixty patients with traumatic SAH treated from March, 2015 to March, 2016 were divided into two groups of 30 patients each, i.e. control group in which the patients received conservative treatment and observed group in which the patients received lumbar cistern drainage on the basis of conservative treatment. The NO and ET-1 concentrations in CSF, incidence of cerebral vasospasm and incidence of complications were compared between both the groups after the treatment. **Results** CSF level of NO [(59.2±7.0) mmol/L] was significantly higher and CSF level of ET-1 [(39.4±6.0) pg/ml] was significantly lower in the observed group than those [(51.4±4.3) mmol/L and (46.4±5.3) pg/ml respectively] in the control group after the treatment ($P<0.05$). The incidences of cerebral vasospasm and complications (46.7% and 33.3% respectively) were significantly higher in the control group than those (16.7% and 10.0% respectively) in the observed group ($P<0.05$). **Conclusion** Lumbar cistern drainage for treating traumatic SAH is safe. It can effectively increase NO content in CSF, reduce ET-1 content in CSF and decrease risk of cerebral vasospasm in the patients with traumatic SAH.

【Key words】 Brain injury; Subarachnoid hemorrhage; Lumbar cistern drainage; Cerebrospinal fluid; Nitric oxide; Endothelin-1

脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是创伤性蛛网膜下腔出血(trumatic subarachnoid hemorrhage, tSAH)常见并发症,亦是影响预后的重要因素^[1,2]。腰椎穿刺术脑脊液置换的量较少,很难迅速清除蛛网膜下腔积血^[3,4]。而早期腰大池引流术能在血细胞破坏前最大程度地将蛛网膜下腔积血清除,减少 CVS^[5,6]。本文探讨腰大池引流术对 tSAH 患者脑脊液一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2015 年 3 月至 2016 年 3 月收治 tSAH 60 例,保守治疗 30 例(对照组),腰大池引流术治疗 30 例(观察组)。对照组男 17 例,女 13 例;年龄 18~58 岁,平均(36.2±7.3)岁;交通事故伤 15 例,坠落伤 3 例,打击伤或砸伤 12 例。观察组男 16 例,女 14 例;年龄 18~60 岁,平均(36.5±7.4)岁;交通事故伤 17 例,坠落伤 2 例,打击伤或砸伤 11 例。两组患者年龄、性别、致伤原因等差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 病例入选标准

1.2.1 纳入标准 ①入院时经颅脑 CT 检查确诊为 SAH,或合并少量颅内出血(<10 ml),或合并轻度脑

挫裂伤,中线移位<0.5 cm;②有明确外伤史;③无自发性SAH;④受伤到入院时间<12 h,未接受开颅手术治疗;⑤经我院伦理委员会批准;⑥患者均知情,且为自愿参加。

1.2.2 排除标准 ①年龄<18岁或>60岁;②存在血液系统疾病、自身免疫系统疾病、药物过敏、神经系统疾病等情况;③入院时GCS评分≤12分;④极少量SAH;⑤治疗依从性较差。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 入院时保守治疗,采用尼莫地平注射液、20%甘露醇注射液、依达拉奉注射液、脑肌苷肽注射液等常规药物治疗,并给予营养支持。静脉滴注尼莫地平注射液,1 mg/h,持续7~10 d后改为口服尼莫地平片,40 mg/次,3次/d。静脉滴注依达拉奉注射液,30 mg/次,2次/d,持续7~14 d。针对颅内压升高,静脉滴注20%甘露醇注射液150~250 ml/次,间隔12 h再次用药。针对发热、躁动及头痛患者,给予适量的退热、镇静、镇痛药物治疗。

1.3.2 观察组 在对照组治疗基础上,受伤24 h内采用腰大池引流术治疗,若患者存在颅内压升高情况,早期腰大池引流术前1 h内迅速静脉滴注150~250 ml的20%甘露醇注射液。成功穿刺后将一次性连续腰麻导管置入,引流导管深度保持在5~8 cm,导管尾端与无菌引流瓶连接。监测颅内压,适当调整引流速度,控制颅内压在110~150 mmH₂O,每日引流量维持在200 ml左右,置管时间<2周。每天量取新鲜脑脊液进行检查。

1.4 观察指标 ①脑脊液NO、ET-1水平检测:治疗前后采集脑脊液标本,运用硝酸还原酶法检测NO浓度,用放射免疫法检测ET-1浓度。②CVS:经颅多普勒检查,于双侧颞窗测定大脑中动脉血流流速,120~140 cm/s为轻度,140~200 cm/s为中度,>200 cm/s为重度^[7]。③并发症:行颅脑CT扫描,判定脑梗死、脑积水。

1.5 统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行分析,计数资料采用χ²检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑脊液NO、ET-1水平 治疗前,两组脑脊液NO、ET-1水平无统计学差异(P>0.05)。治疗后,观察组脑脊液NO水平明显高于对照组,而ET-1水平明显低于对照组(P<0.05)。见表1。

2.2 CVS发生率 对照组发生轻度CVS 7例,中度5

例,重度2例;观察组发生轻度CVS 3例,中度2例;对照组CVS发生率(46.7%,14/30)明显高于观察组(16.7%,5/30;P<0.05)。

2.3 并发症发生率 对照组发生脑梗死6例,脑积水4例;观察组发生脑梗死2例,脑积水1例;对照组并发症发生率(33.3%,10/30)明显高于观察组(10.0%,3/30;P<0.05)。

3 讨论

目前,SAH后CVS的发生机制尚不明确,主要认为是多种因素作用结果,包括氧合血红蛋白产生、NO含量减少及活性增加、ET-1含量增加、钙离子通道功能紊乱、细胞凋亡、炎症反应、特定细胞因子表达等因素,各种因素相互影响、作用引发CVS,从而引起脑缺氧、缺血、神经功能障碍^[8]。临床防治CVS的关键在于将CVS诱导因素尽快清除,降低CVS生风险及持续时间^[9]。

ET-1是一种多肽物质,具有收缩血管活性作用,收缩血管功能较强。ET-1是血管内皮细胞在缺氧、缺血状态下产生。在正常生理情况下,ET-1和血管平滑肌上ET受体A相互作用能使血管收缩,和血管平滑肌上ET受体B相互作用能使血管舒张。研究显示,在出现CVS时,脑血管的血管平滑肌内ET受体A表达与转录无显著性改变,功能处于正常状态,但ET受体B表达与转录出现抑制,舒张血管作用受到影响,导致血管舒缩功能出现调节障碍,从而引发CVS^[10]。ET-1引起的CVS机制可能是^[11,12]:①SAH后机体内鸟苷酸环化酶激活,开放钙离子通道,大量钙离子内流,造成细胞内钙超量;②ET-1激活蛋白激酶C,使血管平滑肌呈持续收缩状态;③ET-1对腺苷酸环化酶的活性具有抑制作用,能减少环磷酸腺苷浓度,促使血管平滑肌处于持续收缩状态;④ET-1能将蛋白酪氨酸激酶激活,而蛋白酪氨酸激酶又能将细胞外的信号调节激酶激活,细胞外的信号调节激酶能使血管平滑肌收缩。

钾离子通道活性和动脉血管收缩、舒张功能具

表1 两组患者治疗前后脑脊液NO、ET-1水平比较

组别	NO(mmol/L)		ET-1(pg/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=30)	56.4±6.7	51.4±4.3*	45.7±8.2	46.4±5.3*
观察组(n=30)	56.3±6.5	59.2±7.0 [#]	45.8±8.1	39.4±6.0 [#]

注:与治疗前相应值比较,* P<0.05;与对照组相应值比较,[#] P<0.05;NO:一氧化氮;ET-1:内皮素-1

有密切关系,SAH 能抑制钾离子通道活性,导致细胞膜去极化,引起动脉血管收缩。NO 在血管舒张内发挥重要作用,能将环磷酸鸟苷依赖的蛋白激酶激活,并经一系列信号转导,产生肌球蛋白轻链脱磷酸,将钾离子通道激活,并抑制钙离子通道,促使血管平滑肌细胞舒张^[13]。SAH 后血性脑脊液大量流入脑室、脑沟及颅底池,导致脑脊液循环通路受阻。腰大池引流术能将血性脑脊液向外引流,降低颅内压,改善脑脊液循环,减少脑脊液吸收,减少 CVS,调节脑缺血状态,从而降低脑梗死、脑积水、脑水肿发生风险^[14]。本研究结果显示,观察组患者治疗后脑脊液 NO、ET-1 水平改善效果优于对照组,CVS、脑梗死、脑积水等发生率均低于对照组。这提示腰大池引流术治疗 tSAH 安全性高,能调节脑脊液 NO、ET-1 水平,减少 CVS 发生。对照组患者脑脊液 NO 水平降低可能与 CVS 有关,NO 表达减少与 CVS 程度呈反比关系,在 CVS 程度加重时患者脑脊液 NO 含量减少。但本研究结果观察时间较短,未对患者治疗远期疗效、并发症进行观察,后期可增加样本量进行深入研究,为临床治疗提供新选择。

综上所述,采用腰大池引流术治疗 tSAH 能降低颅内压,增加脉络丛脑脊液分泌,减少脑脊液吸收,调节脑脊液循环,缩短血液、致痉因子在蛛网膜下腔滞留时间,从而减少脑脊液 ET-1 含量,增加脑脊液 NO 含量,降低 CVS 发生风险,改善患者预后。

【参考文献】

- [1] 杨位霞,毛蕾蕾,袁 慧. 蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的机制[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2014,23(11):1048-1050.
- [2] von der Brelie C, Schneegans I, van den Boom L, *et al.* Impaired coagulation is a risk factor for clinical and radiologic deterioration in patients with traumatic brain injury and isolated traumatic subarachnoid hemorrhage [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015, 79(2): 295-300.
- [3] Migdal VL, Wu WK, Long D, *et al.* Risk-benefit analysis of lumbar puncture to evaluate for nontraumatic subarachnoid hemorrhage in adult ED patients [J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(11): 1597-1601.
- [4] 张 玲,莫 晔,李应宏. 早期腰大池引流与腰椎穿刺脑脊液置换对蛛网膜下腔出血患者血管痉挛的影响[J]. 海南医学,2016,27(14):2289-2291.
- [5] 周正山,高 伟,谭宪军,等. 腰大池持续外引流术与腰椎穿刺释放脑脊液治疗创伤性蛛网膜下腔出血的临床对比研究[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(1):96-97.
- [6] 贾云飞. 早期腰大池引流术对外伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(3):280-282.
- [7] 惠 军,李宝明,左 毅,等. 腰大池引流术在创伤性蛛网膜下腔出血治疗中的应用[J]. 陕西医学杂志,2015,44(10):1317-1319.
- [8] 华 扬. 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学[M]. 北京:科学出版社,2002,101-105.
- [9] 田有军,李耀金. 尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛疗效观察[J]. 河北医药,2013,35(15):2346-2347.
- [10] 李晓勇,鞠海涛,窦长武. 不同治疗方式在创伤性蛛网膜下腔出血的临床疗效分析[J]. 临床神经外科杂志,2013,10(5):303-305.
- [11] 杨呈浩,陈岷辉,丁 昊. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清血管假性血友病因子、内皮素-1 含量变化及与脑血管痉挛的关系[J]. 中风与神经疾病杂志,2016,33(6):521-524.
- [12] 王 平. 蛛网膜下腔出血后患者脑血管痉挛与血浆内皮素血管紧张素及一氧化氮变化的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,17(16):24-25.
- [13] 赖文焘,洪 涛. 一氧化氮在脑血管痉挛的研究进展[J]. 南昌大学学报,2016,56(3):82-85.
- [14] 陆柳成. 腰大池置管外引流治疗创伤性蛛网膜下腔出血的体会[J]. 广西医科大学学报,2013,30(5):769-770.

(2016-11-01 收稿,2016-12-30 修回)