

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.19.005

文章编号: 1005-8982(2020)19-0029-05

血清肿瘤坏死因子- α 、神经生长因子与急性脑出血后脑水肿程度及预后的关系

苑建鑫¹, 李萃萃², 修波²

(1. 天津市泰达医院 急诊外科, 天津 300347; 2. 解放军总医院第七医学中心 神经外科, 北京 100700)

摘要: 目的 探讨血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、神经生长因子 (NGF) 与急性脑出血后脑水肿程度及预后的关系。**方法** 选取2014年1月—2018年6月解放军总医院第七医学中心收治的急性脑出血患者200例为研究对象, 根据脑水肿体积将患者分为轻度水肿组(68例)、中度水肿组(70例)及重度水肿组(62例), 检测并比较3组患者不同时间点血清 TNF- α 、NGF 质量浓度。根据预后情况将患者分为存活组(172例)和死亡组(28例)。采用 Pearson 法分析血清 TNF- α 、NGF 与患者脑水肿严重程度的相关性, 用 Logistic 回归模型分析患者预后的影响因素。**结果** 3组不同时间点的 TNF- α 和 NGF 质量浓度有差异 ($P < 0.05$); 3组的 TNF- α 和 NGF 质量浓度有差异 ($P < 0.05$), 随着脑水肿严重程度的升高患者血清 TNF- α 和 NGF 质量浓度升高; 3组的 TNF- α 和 NGF 质量浓度变化趋势有差异 ($P < 0.05$)。存活组 TNF- α 、NGF 质量浓度均低于死亡组 ($P < 0.05$)。TNF- α ($r = 0.462, P < 0.05$)、NGF ($r = 0.491, P < 0.05$) 与急性脑出血后脑水肿严重程度呈正相关。脑水肿严重程度 ($\hat{OR} = 1.091, 95\% CI: 1.020, 1.275$)、TNF- α ($\hat{OR} = 1.059, 95\% CI: 1.011, 1.176$)、NGF ($\hat{OR} = 0.972, 95\% CI: 0.778, 0.998$) 是急性脑出血患者死亡的危险因素。**结论** 急性脑出血患者脑水肿严重程度与血清 TNF- α 、NGF 相关, 检测上述指标可评估急性脑出血后脑水肿病情严重程度。

关键词: 急性脑出血; 脑水肿; 肿瘤坏死因子- α ; 神经生长因子; 预后

中图分类号: R743.34

文献标识码: A

Relationship of serum level of TNF- α and NGF with degree of brain edema and prognosis after acute cerebral hemorrhage

Jian-xin Yuan¹, Cui-Cui Li², Bo Xiu²

(1. Emergency Surgery, Tianjin TEDA Hospital, Tianjin, 300347, China; 2. Department of Neurosurgery, The 7th Medical Center of PLA General Hospital Beijing, 100700, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship of serum level of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and nerve growth factor (NGF) with the degree of brain edema and prognosis after acute cerebral hemorrhage. **Methods** A total of 200 patients with acute cerebral hemorrhage admitted in the Seventh Medical Center of PLA General Hospital from January 2014 to June 2018 were retrospectively selected as the study subjects. The patients were divided into mild edema group ($n = 68$), moderate edema group ($n = 70$) and severe edema group ($n = 62$) according to the volume of brain edema. The serum level of TNF- α and NGF was detected and compared at different time points in the three groups. According to the prognosis, patients were divided into survival group ($n = 172$) and death group ($n = 8$). Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum TNF- α , NGF level and the severity of brain edema, and the influencing factor of prognosis was analyzed by Logistic regression models. **Results** Compared

收稿日期: 2020-04-07

[通信作者] 李萃萃, E-mail: licuicuid@163.com; Tel: 13810769861

with the contents of TNF - α and NGF at different time points, the contents of TNF - α and NGF at different time points in the three groups were different ($P < 0.05$); the contents of TNF - α and NGF in the three groups were different ($P < 0.05$), and the contents of serum TNF - α and NGF increased with the increase of the severity of brain edema; the change trend of TNF - α and NGF contents in three groups was different ($P < 0.05$). The levels of TNF - α and NGF in survival group were lower than those in death group ($P < 0.05$). The levels of TNF - α ($r = 0.462, P < 0.05$) and NGF ($r = 0.491, P < 0.05$) were positively correlated with the severity of cerebral edema after acute cerebral hemorrhage. The severity of cerebral edema [$\hat{OR} = 1.091$ (95% CI: 1.020, 1.275)], TNF - α content [$\hat{OR} = 1.059$ (95% CI: 1.011, 1.176)] and NGF content [$\hat{OR} = 0.972$ (95% CI: 0.778, 0.998)] were the risk factors of death in patients with acute cerebral hemorrhage. **Conclusion** The severity of brain edema in patients with acute cerebral hemorrhage is closely related to the level of serum TNF- α and NGF. The severity of brain edema after acute cerebral hemorrhage can be assessed by detecting the above indexes.

Keywords: cerebral hemorrhage, acute; brain edema; tumor necrosis factor- α ; nerve growth factor; prognosis

急性脑出血是指脑实质内血管破裂导致的急性出血,致残率、致死率极高,半年内病死率高达 50%,可在半年内恢复自理能力的患者仅有 20%,预后差^[1]。该病的常用治疗方法为手术治疗,然而患者术后极易并发脑水肿,引发脑组织出现不可逆损伤。急性脑出血后脑水肿可导致患者神经细胞凋亡、轴突变性,影响患者的生活质量和生命安全^[2]。既往研究表明^[3],急性脑出血后脑水肿产生的主要原因有炎症反应及出血周围脑组织微血管通透性增加。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 常用于评价机体炎症反应严重程度, TNF- α 含量升高可促进患者血管通透性及局部神经功能损伤^[4]。神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 常用于评价机体神经功能,与患者脑出血后脑水肿及预后息息相关^[5]。现临床有关血清 TNF- α 、NGF 与急性脑出血后脑水肿程度及预后关系的报道较为少见。鉴于此,本次研究通过探讨其在急性脑出血后不同严重程度脑水肿患者中的表达情况,以为临床诊治提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月—2018 年 6 月解放军总医院第七医学中心收治的急性脑出血患者 200 例为研究对象。纳入标准:①所有患者脑出血诊断均符合中华医学会制定的相关诊断标准^[6];②所有患者均经 MRI 或头颅 CT 证实为脑出血;③均为首次出血;④发病至入院时间 < 24 h;⑤均用相同方法进行保守治疗,入院时间 > 14 d;⑥患者及其家属知情并签署同意书。排除标准:①伴有心、肝、肾、肺等脏器功能不全者;

②合并恶性肿瘤者;③血管畸形或动脉瘤破裂所导致的急性出血者;④合并感染或其他脑血管疾病可能影响患者血清 TNF- α 、NGF 质量浓度者;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥合并其他急、慢性炎症性疾病者。所有患者入院后均进行 CT 定量扫描,同时计算患者脑水肿体积,根据脑水肿体积将入选患者分为轻度水肿组(水肿范围 < 2 cm) 68 例、中度水肿组(水肿范围不超过一侧大脑半球的 1/2) 70 例、重度水肿组(水肿范围超过一侧大脑半球的 1/2) 62 例。其中,轻度水肿组男性 36 例,女性 32 例;年龄 (57.54 ± 5.17) 岁。中度水肿组男性 34 例,女性 36 例;年龄 (58.12 ± 5.38) 岁。重度水肿组男性 38 例,女性 24 例;年龄 (56.84 ± 5.10) 岁。3 组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理学委员会批准同意。

1.2 治疗方法

所有患者入院后询问病史,搜集患者年龄、性别、体重指数等一般资料;入院后均给予脑出血的常规治疗,包括甘露醇脱水降低颅内压、控制血压、药物止血、营养神经等治疗。

1.3 血清 TNF- α 、NGF 质量浓度检测

于患者脑出血后第 1 天、第 3 天、第 7 天和第 14 天采集清晨空腹静脉血 3 ml, 2 800 r/min 离心 8 min, 取上清液,置于 -40°C 冰箱保存待测。血清 TNF- α 、NGF 质量浓度检测采用酶联免疫吸附试验,试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 随访

所有患者均随访至出院,平均随访时间 ($14.48 \pm$

2.37) d,死亡则定义为终点时间。随访期间死亡 28 例为死亡组,存活 172 例为存活组。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 24.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较采用 t 检验或单因素方差分析或重复测量设计的方差分析,进一步两两比较用 LSD- t 检验,计数资料以构成比 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验,等级资料以频数表示,比较行 H 检验。相关分析用 Pearson 法,采用 Logistic 回归模型分析影响急性脑出血患者死亡的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者脑出血不同时间点血清 TNF- α 比较

3 组患者在脑出血第 1 天、第 3 天、第 7 天及第 14 天的血清 TNF- α 质量浓度比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的 TNF- α 有差异 ($F=423.939, P=0.000$)。② 3 组 TNF- α 有差异 ($F=4.550, P=0.012$),随着脑水肿严重程度的升高患者血清 TNF- α 质量浓度升高。③ 3 组的 TNF- α 变化趋

势有差异 ($F=259.312, P=0.000$)。见表 1。

2.2 3 组患者脑出血不同时间点血清 NGF 的比较

3 组患者在脑出血第 1 天、第 3 天、第 7 天及第 14 天的血清 NGF 质量浓度比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的 NGF 有差异 ($F=1091.491, P=0.000$);② 3 组的 NGF 有差异 ($F=102.700, P=0.000$),随着脑水肿严重程度的升高患者血清 NGF 质量浓度升高;③ 3 组的 NGF 变化趋势有差异 ($F=16094.879, P=0.000$)。见表 2。

2.3 存活组与死亡组一般资料、脑水肿严重程度及血清 TNF- α 、NGF 质量浓度比较

存活组体重指数、脑水肿严重程度及血清 TNF- α 、NGF 质量浓度均低于死亡组 ($P < 0.05$),存活组性别构成比高于死亡组 ($P < 0.05$),年龄大于死亡组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 TNF- α 、NGF 与急性脑出血后脑水肿严重程度的相关性

血清 TNF- α 、NGF 与急性脑出血后脑水肿严重程度呈正相关 ($P < 0.05$),即血清 TNF- α 、NGF 质量浓度越高,急性脑出血后脑水肿越严重。见表 4。

表 1 3 组患者脑出血不同时间点血清 TNF- α 质量浓度比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天
轻度水肿组	68	48.84 \pm 11.98	61.51 \pm 10.27	69.65 \pm 9.40	76.73 \pm 10.37
中度水肿组	70	66.35 \pm 14.87	78.89 \pm 13.28	86.91 \pm 11.02	93.78 \pm 9.36
重度水肿组	62	98.67 \pm 12.86	101.19 \pm 11.32	108.56 \pm 12.81	117.23 \pm 10.55

表 2 3 组患者脑出血不同时间点血清 NGF 质量浓度比较 (μ g/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天
轻度水肿组	68	4.93 \pm 1.16	5.52 \pm 1.23	6.18 \pm 1.31	6.84 \pm 1.09
中度水肿组	70	7.12 \pm 1.42	8.23 \pm 1.21	10.23 \pm 1.56	13.67 \pm 2.86
重度水肿组	62	10.84 \pm 1.98	12.32 \pm 1.74	14.35 \pm 2.87	17.65 \pm 3.40

表 3 存活组与死亡组一般资料、脑水肿严重程度、血清 TNF- α 、NGF 质量浓度比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数/(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	脑水肿严重程度/例			TNF- α /(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	NGF/(μ g/ml, $\bar{x} \pm s$)
					轻度	中度	重度		
存活组	172	88/84	57.83 \pm 5.26	22.15 \pm 2.15	66	59	47	78.46 \pm 7.61	9.34 \pm 1.16
死亡组	28	20/8	55.66 \pm 5.13	23.05 \pm 2.31	2	11	15	113.23 \pm 8.69	11.94 \pm 1.28
$\chi^2/t/H$ 值		3.981	4.131	4.133		3.304		21.970	10.839
<i>P</i> 值		0.046	0.043	0.043		0.001		0.000	0.000

2.5 血清 TNF- α 、NGF 与患者预后不良的关系

以患者是否死亡作为因变量,以性别、年龄、体重指数、脑水肿严重程度及血清 TNF- α 、NGF 为自变量并赋值引入 Logistic 回归模型(引入水准=0.05,剔除水准=0.10),多因素分析结果表明,脑水肿严重程度($\hat{OR}=1.091$, 95% CI: 1.020, 1.275)、血清 TNF- α ($\hat{OR}=1.059$, 95% CI: 1.011, 1.176)、NGF

($\hat{OR}=0.972$, 95% CI: 0.778, 0.998)是急性脑出血患者死亡的危险因素。见表 5。

表 4 血清 TNF- α 、NGF 与急性脑出血后脑水肿严重程度的相关性

指标	r 值	P 值
TNF- α	0.462	0.000
NGF	0.491	0.000

表 5 影响急性脑出血患者死亡的危险因素 Logistic 回归分析结果参数

因素	b	S _b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
脑水肿严重程度	0.917	1.680	6.354	0.013	1.091	1.020	1.275
TNF- α	0.944	2.298	9.167	0.000	1.059	1.011	1.176
NGF	1.029	1.874	7.038	0.009	0.972	0.778	0.998

3 讨论

急性脑出血后脑水肿是脑出血患者常见的继发性损伤,是指脑出血后血肿压迫邻近组织,引发血管自身调节障碍,从而导致脑内血肿周围水分增加进而促使脑容积增大的一种病理现象,是导致急性脑出血患者死亡的主要原因^[7-8]。急性脑出血后脑水肿的发生发展机制目前尚未完全阐明,研究显示^[9],炎症介质在急性脑出血后脑水肿的发生、发展中起重要作用。脑出血发作早期,血肿占位效应引发炎症细胞浸润,黄嘌呤氧化酶系统被激活致使大量氧自由基被释放,血管内皮细胞受损,引发细胞毒性脑水肿,同时增加血管通透性引发血管性脑水肿^[10-12]。若未进行及时有效的治疗,将导致血肿体积继续增大,加重机体脑组织损伤。神经功能与血管功能是影响急性脑出血后脑水肿患者康复的重要临床指标,因患者脑出血后病理生理均出现不同程度的变化,血清中细胞因子水平变化可能有助于提示患者病情^[13-14]。

本研究结果表明,相同脑水肿体积情况下,脑水肿时间越长的其血清 TNF- α 、NGF 质量浓度也越高,相同检测时间情况下,脑水肿体积越大的患者其血清 TNF- α 、NGF 质量浓度也越高,且存活组血清 TNF- α 、NGF 质量浓度均低于死亡组。提示血清 TNF- α 、NGF 质量浓度与急性脑出血后脑水肿的体积变化有关,可能参与其生理病理发展过程,动态检测血清 TNF- α 、NGF 质量浓度可能有助于及时准确地了解患者急性脑出血后脑水肿及预后情况。

TNF- α 具有广泛的生物学活性功能,主要由单核巨噬细胞及内皮细胞等产生并分泌,参与机体炎症反应、凝血及免疫防御等多个过程^[15-16]。李夏等^[17]研究证实, TNF- α 在急性脑出血后神经组织中的表达升高,可作为急性脑出血后机体炎症反应程度的标志物。TNF- α 升高诱导机体中性粒细胞及淋巴细胞分泌多种细胞因子,引发炎症级联反应,加重脑组织损伤。NGF 是一种影响神经细胞发育、存活的多功能神经营养性因子,可促进神经系统发育、损伤及修复,病理状态下能够保护神经元免受损伤^[18]。TNF- α 质量浓度越高提示机体脑组织损伤越严重。既往研究表明^[19], NGF 对脑出血血肿周围损伤神经元具有修复和保护作用。NGF 对出血性脑损伤的主要保护机制为 NGF 的抗自由基作用、维持细胞内钙离子稳态、抑制细胞凋亡以及促进神经细胞功能恢复^[18]。Pearson 相关分析显示血清 TNF- α 、NGF 与急性脑出血后脑水肿严重程度呈正相关,提示临床可通过上述指标联合检测以对急性脑出血后脑水肿患者进行更为准确的评估。Logistic 回归分析结果表明,脑水肿严重程度及血清 TNF- α 、NGF 是急性脑出血患者死亡的危险因素。进一步证实脑水肿严重程度及血清 TNF- α 、NGF 在脑出血生理病理发展过程中的临床意义。同时提示在针对急性脑出血患者的治疗过程中,可以降低血清 TNF- α 、NGF 质量浓度,缩小脑水肿体积为主要治疗目标,改善预后。

综上所述,急性脑出血后脑水肿患者血清 TNF- α 、NGF 质量浓度异常升高,且与脑水肿严重

程度相关,临床可通过检测上述指标来评估急性脑出血后脑水肿病情严重程度。

参 考 文 献:

- [1] WU H L, JIA Q, LIU G F, et al. Decreased uric acid levels correlate with poor outcomes in acute ischemic stroke patients, but not in cerebral hemorrhage patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(3): 469-475.
- [2] JEON S B, PARIKH G, CHOI H A, et al. Cerebral microbleeds in patients with acute subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurosurgery*, 2014, 74(2): 176-181.
- [3] 张毓,郭世文.急性脑出血患者血清hs-CRP水平变化及意义[J].*西部医学*,2015,27(6):882-884.
- [4] 符黄德,黄海能,邓元央,等.老年高血压急性脑出血患者炎症因子水平与周围脑组织水肿的相关性[J].*中国老年学杂志*,2017,37(12):2924-2926.
- [5] 傅传经,李建,叶明,等.神经生长因子联合尼莫地平治疗脑出血的临床疗效分析[J].*中国医药导刊*,2015,15(12):1227-1228.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑出血诊治指南(2019)[J].*中华神经科杂志*,2019,52(12):994-1005.
- [7] AMAGASA S, MATSUI H, TSUJI S, et al. Characteristics distinguishing abusive head trauma from accidental head trauma in infants with traumatic intracranial hemorrhage in Japan[J]. *Acute Med Surg*, 2018, 5(3): 265-271.
- [8] 朱宝贤,张宝国.醒脑静注射液对急性脑出血患者的神经保护作用及机制[J].*山东医药*,2015,55(33):38-39.
- [9] 荣玉婷,汤其强,任明山,等.急性脑出血患者血清炎症因子和C-反应蛋白的动态监测及在病情恶化中的预测价值[J].*安徽医科大学学报*,2017,52(8):1192-1195.
- [10] 谢靖,高惠春,郑玺,等.黄芩甲苷对急性脑出血大鼠神经功能的影响[J].*中国病理生理杂志*,2016,32(10):1905-1908.
- [11] SYCHEV A A, PILIPENKO Y V, BIRG T M, et al. A favorable outcome of surgical treatment and intensive care in a child admitted in a severe condition in the setting of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (a clinical case and literature review)[J]. *Zh Vopr Neurokhir Im NN Burdenko*, 2018, 82(3): 66-72.
- [12] 祁科乐,季新忠,蒯涛,等.IL-17/NF- κ Bp65信号通路在老年急性脑出血发病及组织损伤中的机制研究[J].*华中科技大学学报(医学版)*,2016,45(5):509-513.
- [13] MATSUBARA S, SATO S, KODAMA T, et al. Nonconvulsive status epilepticus in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2018, 49(7): 1759-1761.
- [14] OKUBO Y, UETA Y, TAGUCHI T, et al. A case of meningeal carcinomatosis mimicking subarachnoid hemorrhage on MRI[J]. *Rinsho Shinkeigaku (Clinical Neurology)*, 2018, 58(6): 403-406.
- [15] 张阳,谢云杰,魏玉镇,等.醒脑静注射液治疗急性脑出血的临床疗效及对血清炎症因子的影响[J].*陕西中医*,2016,37(8):997-999.
- [16] KOUIJMAN E, NIJBOER C H, van VELTHOVEN C T, et al. Long-term functional consequences and ongoing cerebral inflammation after subarachnoid hemorrhage in the rat[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e90584.
- [17] 李夏,熊兰,李玲,等.依达拉奉联合高压氧对急性脑出血患者脑血管动力学、氧化应激产物及炎症因子水平的影响[J].*海南医学院学报*,2017,23(20):2858-2861.
- [18] SONG J N, LIU Z W, SUI L, et al. Dynamic expression of nerve growth factor and its receptor TrkA after subarachnoid hemorrhage in rat brain[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(8): 1278-1284.
- [19] 郑小常,陈松芳.鼠神经生长因子治疗急性脑出血的疗效及对血清炎症因子水平的影响[J].*中国药物与临床*,2015,15(5):672-673.

(张蕾 编辑)

本文引用格式:苑建鑫,李萃萃,修波.血清肿瘤坏死因子- α 、神经生长因子与急性脑出血后脑水肿程度及预后的关系[J].*中国现代医学杂志*,2020,30(19):29-33.