

• 论著 •

头部低温对高血压脑出血患者血清炎性细胞因子含量的影响

张晓明 李新立 唐淑花 刘群才

【摘要】 目的 观察高血压脑出血(HIH)患者白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量的变化及头部低温对其的影响。**方法** 124例 HIH 患者根据是否加用头部低温治疗分为头部低温组(63例)和对照组(61例)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)和放射免疫法测定两组患者治疗前及治疗后8d血清IL-6、TNF- α 含量。并与正常组(40例)进行比较。同时,对两组患者中存活者生活质量进行比较。**结果** 头部低温组和对照组治疗前IL-6、TNF- α 明显升高,与正常组比较差异均有显著性(P 均 <0.01);治疗前头部低温组和对照组间IL-6和TNF- α 差异均无显著性(P 均 >0.05);治疗后8d,头部低温组IL-6、TNF- α 较治疗前明显降低(P 均 <0.05),对照组降低不明显(P 均 >0.05),头部低温组与对照组比较差异均有显著性(P 均 <0.01)。头部低温组较对照组存活者预后的生活质量明显提高($P<0.05$)。**结论** HIH早期血清IL-6、TNF- α 含量明显升高,头部低温可有效降低其含量,提高存活者预后生活质量。

【关键词】 高血压; 脑出血; 头部低温; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

Effect of head hypothermia on serum inflammatory cytokines levels in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage ZHANG Xiao-ming, LI Xin-li, TANG Shu-hua, LIU Qun-cai. Department of Neurology, The 159th Hospital of PLA, Zhumadian 463008, Henan, China

【Abstract】 Objective To study changes in interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in hypertensive intracerebral hemorrhage (HIH) and observe the potential effect of head hypothermia. **Methods** One hundred and twenty-four cases of HIH were divided into head hypothermia treatment group ($n=63$) and control group ($n=61$) according to treatment with or without head hypothermia. The serum IL-6 and TNF- α level in the two groups were determined on the 2nd and 8th days with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and radioimmunoassay, and compared to those of the healthy volunteers ($n=40$). In addition, the life quality scores of the two groups were compared. **Results**

The serum IL-6 and TNF- α levels in both head hypothermia treatment group and control group were higher on the 2nd day after hospitalization compared with the healthy controls (all $P<0.01$), and there was no significant difference in serum IL-6 and TNF- α levels on the 2nd day between the head hypothermia treatment group and control group (both $P>0.05$). Serum IL-6 and TNF- α levels in the head hypothermia treatment group on the 8th day after hypothermia were significantly lower than those on the 2nd day after hospitalization (both $P<0.05$), while the changes of control group was not significant (both $P>0.05$), and significant difference in serum IL-6 and TNF- α was found between head hypothermia treatment group and control group on day 8 (both $P<0.01$). The prognosis quality of life in head hypothermia treatment group was markedly higher than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum IL-6 and TNF- α were increased significantly during early stage of HIH. Head hypothermia can effectively reduce the serum IL-6 and TNF- α levels of early HIH patients, and improve the prognosis quality of life as well.

【Key words】 hypertensive; intracerebral hemorrhage; head hypothermia; interleukin-6; tumor necrosis factor- α

脑出血急性期血清白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)可显著升高并参与脑组织损伤^[1],直接影响其预后。脑出血的治疗方法较多^[2-7],采取哪种治疗方法,才能使高血压脑出血(HIH)早期血清中升高的IL-6和TNF- α 含量降低,从而减轻其参与脑组织损伤的程度,提高存活者预后的生活质量,是当前临床上亟待解决的问题。本研究中对HIH患者采用头部低温治疗,探讨头部低

温对HIH患者血清IL-6和TNF- α 含量的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象:入选标准:①CT或MRI证实脑出血,发病6h内入院;②无感染性和免疫系统疾病及肿瘤等;③心、肝、肾功能基本正常;④无合并缺血性脑卒中,且无脑疝形成;⑤神经功能缺损评分(NDS)30~40分,日常生活能力(ADL)60~70分。选择按照文献[8]标准确诊为HIH并符合上述入选标准的患者124例,随机分为头部低温组和对照组。另设40名健康体检者为正常组。表1结果显示3组一般情况比较差异均无显著性,具有可比性。

基金项目:济南军区“十五”计划课题基金资助项目(01J065)

作者单位:463008 河南驻马店,解放军第一五九医院神经内科

作者简介:张晓明(1975-),男(汉族),河南驻马店人,主治医师。

表 1 3 组一般资料比较

Table 1 Comparison of basic data among three groups

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	出血部位(例次)					入院时血压 (mm Hg)	出血量* ($\bar{x} \pm s$, ml)
		男	女		基底节区	顶叶	枕叶	颞叶	额叶		
头部低温组	63	43	20	55.21 $\pm$ 7.91	25	20	11	4	3	172.36/116.85	38.29 $\pm$ 6.56
对照组	61	40	21	55.56 $\pm$ 8.34	27	16	10	5	3	171.84/115.94	38.08 $\pm$ 6.48
正常组	40	30	10	52.62 $\pm$ 5.38							

注: 1 mm Hg=0.133 kPa; * 出血量根据多田公式计算

1.2 治疗方法: 头部低温组给予脱水、支持、对症等治疗, 同时将患者头部置于颅脑降温治疗仪(河南智多星有限公司生产)头盔内密闭, 头盔内温度控制在(0 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C; 体温 $\geq$ 39.5 $^{\circ}$ C者头盔内温度可控制在-(2~3) $^{\circ}$ C, 但不能低于-5 $^{\circ}$ C, 以防冻伤。头部低温治疗时间为 7 d。对照组除不加用头部低温治疗外, 其余治疗方法同头部低温组。

1.3 检测指标: ①血清 IL-6 和 TNF- α 含量: 头部低温组于头部低温治疗前及治疗后 8 d、对照组于同时点取清晨空腹静脉血 3 ml, 正常组取清晨空腹静脉血 3 ml。IL-6 含量测定采用酶联免疫吸附法(ELISA), 试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供。TNF- α 含量测定采用放射免疫法, 试剂盒由北京东亚生物技术研究所提供。操作按试剂盒说明书。②头部低温组和对照组于入院时及存活者出院时进行 NDS、ADL 评定。

1.4 统计学处理: 数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 SPSS 11.0 软件包, 组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-6 和 TNF- α 含量变化(表 2): 与正常组比较, 头部低温组和对照组患者治疗前 IL-6 和 TNF- α 均明显升高(P 均 <0.01); 头部低温组和对照组差异均无显著性(P 均 >0.05); 治疗后 8 d 头部低温组 IL-6 和 TNF- α 较治疗前均明显降低(P 均 <0.05), 对照组降低不明显(P 均 >0.05), 治疗后 8 d 头部低温组 IL-6 和 TNF- α 含量较对照组明显降低(P 均 <0.01)。

表 2 头部低温组与对照组 IL-6 和 TNF- α 含量变化($\bar{x} \pm s$)Table 2 Changes of IL-6 and TNF- α contents between head hypothermia treatment and control groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	IL-6(μ g/L)		TNF- α (μ g/L)	
		治疗前	治疗后 8 d	治疗前	治疗后 8 d
头部低温组	63	273.81 $\pm$ 45.42 $\star$	156.25 $\pm$ 43.37 $\star$ $\square$ $\blacktriangle$	1.45 $\pm$ 0.39 $\star$	0.76 $\pm$ 0.29 $\star$ $\square$ $\blacktriangle$
对照组	61	269.62 $\pm$ 44.95 $\star$	234.58 $\pm$ 43.64 $\star$	1.44 $\pm$ 0.38 $\star$	1.25 $\pm$ 0.31 $\star$

注: 正常组 IL-6 含量为(105.57 $\pm$ 19.49) μ g/L, TNF- α 为(0.50 $\pm$ 0.19) μ g/L; 与正常组比较: $\star P < 0.05$, $\star P < 0.01$; 与本组治疗前比较: $\square P < 0.05$; 与对照组比较: $\blacktriangle P < 0.01$

2.2 NDS 和 ADL 变化(表 3): 出院时头部低温组

存活者 NDS 及 ADL 较对照组存活者有明显降低(P 均 <0.05)。

表 3 头部低温组与对照组存活者 NDS 和 ADL 比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of NDS and ADL of survivors between head hypothermia treatment and control groups($\bar{x} \pm s$)

组别	NDS(分)		ADL(分)	
	入院时	出院时	入院时	出院时
头部低温组	36.81 $\pm$ 4.31(63)	15.34 $\pm$ 4.57(60) $\triangle$ $\blacktriangledown$	66.28 $\pm$ 3.62(63)	28.86 $\pm$ 5.20(60) $\triangle$ $\blacktriangledown$
对照组	35.73 $\pm$ 4.68(61)	24.76 $\pm$ 4.93(57) $\square$	65.79 $\pm$ 3.57(61)	37.43 $\pm$ 5.34(57) $\blacktriangledown$

注: 与对照组比较: $\triangle P < 0.05$; 与本组入院时比较: $\square P < 0.05$,

$\blacktriangledown P < 0.01$; 括号内为病例数

3 讨论

HIH 早期, 血肿、水肿压迫正常脑组织使脑组织缺血、缺氧甚至坏死, 不仅产生大量刺激免疫系统的抗原, 还导致大量炎性细胞浸润和激活, 引起强烈的免疫应答过程, 使单核/巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞等被激活, 首先激发 TNF- α 的产生, 再通过细胞因子级联反应诱导 IL-6 等其他细胞因子产生。同时, 脑出血后局部血管内皮细胞受损及血凝块中的成分刺激都可促进 IL-6 和 TNF- α 大量产生^[1]。本研究中头部低温组和对照组患者治疗前血清 IL-6 及 TNF- α 含量均明显高于正常组, 说明在 HIH 早期血清 IL-6 和 TNF- α 含量升高。IL-6 和 TNF- α 作为炎症反应及免疫应答的重要调节因子, 参与了脑出血后的脑损伤, 其机制为^[9]: ①激活中性粒细胞和血管内皮细胞, 诱导黏附分子表达, 促进炎症细胞从血管向神经组织移行, 并可促使中性粒细胞释放大量活性氧和弹性蛋白酶, 直接损伤血管内皮细胞和神经细胞, 加重脑组织水肿及神经细胞坏死和凋亡; ②使血管内皮细胞分泌血管活性物质平衡失调, 促进多种组织因子如血小板激活因子(PAF)、凝血因子 VIII、血管性假血友病因子(vWF)等释放, 促进凝血过程及血管舒缩功能紊乱, 最终引发血栓和出血, 加重脑损伤; ③增加兴奋性氨基酸(EAA)、一氧化氮(NO)及自由基等神经毒性物质的产生和释放。以上病理损伤机制说明, HIH 早期血清 IL-6 和 TNF- α 含量升高可使神经细胞缺血、缺氧损伤进一步加重, 甚至发生坏死, 成为不可逆损伤, 直接影响 HIH 存活者预后的生活质量。

正常情况下,体温每下降 1℃,中枢神经系统代谢率抑制 5% 左右。头部低温能降低脑组织糖代谢率和耗氧量,减慢能量代谢。从本组结果可见,头部低温由于减慢能量代谢,使免疫应答过程受抑,促使 IL-6 和 TNF- α 生成的各种反应如细胞因子级联反应等受阻,减少了 IL-6 和 TNF- α 的生成与释放,避免了其对神经细胞的进一步损害,也在一定程度上抑制了 EEA、NO 及自由基等神经毒性物质的产生和释放,使存活者预后生活质量得到提高。而对照组治疗后对 IL-6 和 TNF- α 的影响甚微,达不到预防脑出血后神经元再损伤的作用,存活者预后生活质量较头部低温组明显降低。

参考文献:

- 1 李丽. 急性脑出血患者血清 TNF- α 、IL-6、NO 的动态测定及临床意义[J]. 中国医师杂志, 2003, 5: 1711-1712.

- 2 周生花, 王震宇, 王伟民, 等. 综合疗法治疗高血压性脑出血 60 例疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10: 353-355.
- 3 陈子卿, 庄耀明, 黄培昆. 微创清除术治疗高血压脑出血 71 例疗效观察[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 252.
- 4 钟长明, 金红阳, 刘庆芳, 等. 微创血肿清除术救治脑出血并脑疝疗效观察[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 177-178.
- 5 张建军, 董伟峰, 顾水均, 等. 重症高血压脑出血术后早期营养支持的临床研究[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 552-555.
- 6 王智勇, 邱荣洁, 张俊玲. 锥颅血肿吸术治疗高血压性脑出血的临床观察[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 561-562.
- 7 党帅, 高荣祥, 王凤永, 等. 尼莫通和 β -七叶皂甙钠治疗高血压性脑出血术后患者的比较[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8: 362-364.
- 8 中华医学会神经科学会. 第四届全国脑血管病学术会议通过的脑卒中的诊断及评分标准[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29: 379-381.
- 9 Spittler A, Razenberger M, Kupper H, et al. Relationship between interleukin-6 plasma concentration in patients with sepsis, monocyte phenotype, monocyte phagocytic properties, and cytokine production[J]. Clin Infect Dis, 2000, 31: 1338-1420.

(收稿日期: 2005-08-14 修回日期: 2006-04-03)

(本文编辑: 郭方)

• 经验交流 •

血浆吸附治疗百草枯中毒 17 例临床观察

王辉 张莉

【关键词】 百草枯; 中毒; 血浆置换; 血液灌流; 多器官损害

百草枯是高效除草剂, 毒性极强, 中毒后可引起肺、肾等多器官功能损害。目前, 对该类毒物中毒尚无特效解毒剂。2004 年 4 月—2005 年 11 月, 用血浆吸附治疗百草枯中毒 17 例, 报告如下。

1 临床资料

1.1 病例: 17 例患者口服百草枯量 10~450 ml; 男 6 例, 年龄 13~52 岁, 平均 32.5 岁; 女 11 例, 年龄 19~54 岁, 平均 36.5 岁。就诊当时就进行了彻底洗胃、导泻。8 例于服毒后 12 h 内入院, 1 例于服毒 48 h 后出现多器官功能衰竭(MOF)后由外院转入。

1.2 治疗方法: 及时洗胃、补液、清除毒物, 应用大剂量激素抑制肺纤维化, 大剂量维生素 C 和 E 对抗氧自由基以及对症支持治疗。10 例患者加用血液灌流(灌流组), 7 例患者加用血浆吸附(吸附组)。血浆吸附: 用置换加吸附方式, 分浆器用金宝 PF2000N 型, 吸附器用珠海丽珠 HA-230, 吸附剂。血液灌流用丽珠

HA-230 灌流器。吸附组在 24 h 内行血浆吸附, 其中 5 例在 48 h 内行第 2 次治疗。灌流组 5 h 内行灌流者 4 例, 余在 24 h 内灌流, 48 h 内灌流 2~3 次。血管通路均采用股静脉中心静脉导管插管, 血流量 200~250 ml/min。吸附和灌流时间 2~3 h。

1.3 疗效评定: ①痊愈: 患者临床症状消失, X 线胸片、血氧饱和度正常, 血液生化指标正常。②好转: 临床有轻度呼吸道症状, X 线胸片有肺间质改变, 血氧饱和度基本正常, 其他生化指标正常。

1.4 结果: 两组开始血液净化的时间均在 5~24 h 内。吸附组患者痊愈 3 例, 好转 2 例, 死亡 2 例(死亡时间 2~10 d); 灌流组痊愈 2 例, 好转 3 例, 死亡 5 例(死亡时间 7~20 d); 死因均为 MOF。

2 讨论

百草枯毒性很强, 成人口服致死量为 30~40 mg/kg^[1], 百草枯中毒易引起肺间质纤维化、肝损害及急性肾功能衰竭等 MOF^[2], 因无特效解毒药, 常规治疗效果极差。由于肺泡细胞对百草枯具有主动摄取和蓄积特性, 故肺损伤最为突出, 中毒机制为组织细胞的氧化性损

害, 表现为肺泡细胞肿胀、变性、坏死, 进一步导致肺水肿、透明膜变性或纤维细胞增生, 肺纤维化多在中毒后 5~9 d 内发生, 2~3 周达高峰, 这个阶段是百草枯中毒患者死亡的高峰期^[3]。

对百草枯中毒的治疗, 有人主张应尽早(24 h 内)进行血液灌流, 在一定程度上降低患者的病死率, 但疗效不十分满意。我们回顾性总结临床经验发现, 血浆吸附对百草枯中毒效果较血液灌流要好; 血浆吸附还可防止单纯血浆置换时输注异体血浆带来的血传播疾病问题, 以及全血灌流在治疗的同时造成血细胞损伤。因此, 我们认为用血浆吸附治疗百草枯中毒降低病死率、提高治愈率方面要优于普通血液灌流。

参考文献:

- 1 陈世铭, 高连水. 急性中毒的诊断与救治[M]. 北京: 人民军医出版社, 1996: 179.
- 2 Lheureux P, Leduc D, Vanbinst R, et al. Survival in a case of massive paraquat ingestion[J]. Chest, 1995, 107: 285.
- 3 杜捷夫. 中毒与药物过量临床表现及救治(Internet 网上病例讨论)[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 445-447.

(收稿日期: 2006-04-11)

(本文编辑: 李银平)

作者单位: 453100 河南省新乡医学院血液净化中心

作者简介: 王辉(1968-), 男(汉族), 山东菏泽人, 主治医师。