doi:10.11659/jjssx.07E020024

·临床研究·

基底节脑出血手术患者 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 变化及其与预后的关系

孙 鹏[1],范多娇[2],董晓辉[3],王 光[4],康燕婕[2],李恒周[1],范 涛[5] (1.保定市第二医院急诊医学科,河北 保定 071051;2.保定市第二医院科教科,河北 保定 071051;3.保定市第二医院神经外科,河北 保定 071051;4.保定市第二医院医务科,河北 保定 071051;5.首都医科大学三博脑科医院神经外科,北京 100093)

[摘 要] **目的** 探讨基底节脑出血外侧裂入路手术患者糖化血红蛋白(HbA1c)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3(TIM-3)mRNA 的变化及其与预后的关系。**方法** 选取经外侧裂入路治疗基底节脑出血的患者 286 例,根据患者术后 90 d 改良 Rankin 量表(mRS)评分分为预后良好组(0~2 分,$n=234$)和预后不良组(3~6 分,$n=52$)。比较 2 组患者术前、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 的 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 水平变化,并记录 2 组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和格拉斯哥昏迷评分(GCS)变化。采用 *Pearson* 相关分析法分析各血液指标与 NIHSS 评分、GCS 评分的相关性;采用 *Logistic* 回归方程分析各血液指标与患者预后的关系;采用受试者工作特征曲线(*ROC*)及 *ROC* 下面积(*AUC*)分析术前、术后 7 d 各血液指标预测预后的效能,以 *ROC* 分析各指标的截断值,将患者分为 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 高危、低危患者;采用卡普兰—迈耶(*KM*)生存曲线分析 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 高危、低危患者的不良预后发生率。**结果** 预后不良组术前、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 的 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 水平均高于预后良好组($P<0.05$)。预后不良组术前、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 的 NIHSS 评分均高于预后良好组,GCS 评分均低于预后良好组($P<0.05$)。患者术前、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 的 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 水平与术前 NIHSS 评分均呈正相关,与 GCS 评分均呈负相关($P<0.05$);术前、术后 7 d 的 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 水平较高与患者不良预后显著相关($P<0.05$);术前各指标联合预测不良预后的 *AUC* 为 0.856,术后 7 d 为 0.881,高于任一单一指标预测结果;*KM* 生存曲线分析显示,术前、术后 7 d 高危患者不良预后发生率高于低危患者($P<0.05$)。**结论** 基底节脑出血外侧裂入路手术围术期 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 处于持续高水平状态的患者多存在预后不良的可能,且术前、术后 7 d 的 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA水平与预后显著相关,检测患者 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 水平有望成为一个预测预后的可靠方法。

[关键词] 基底节;脑出血;外侧裂入路手术;HbA1c;TNF-α;TIM-3 mRNA

[中图分类号] R743.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-07-05

Changes of HbA1c, TNF-α, TIM-3 mRNA in patients with basal ganglia intracerebral hemorrhage surgery and their relationship with prognosis

SUN Peng[1], FAN Duo-jiao[2], DONG Xiao-hui[3], WANG Guang[4], KANG Yan-jie[2], LI Heng-zhou[1], FAN Tao[5] (1. Emergency Department, Baoding Second Hospital, Baoding Hebei 071051, China; 2. Department of Science and Education, Baoding Second Hospital, Baoding Hebei 071051, China; 3. Neurosurgery Department, Baoding Second Hospital, Baoding Hebei 071051, China; 4. Medical Department, Baoding Second Hospital, Baoding Hebei 071051, China; 5. Neurosurgery Department, Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing 100093, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of glycosylated hemoglobin (HbA1c), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and T cell immunoglobulin mucin domain containing molecules-3 (TIM-3) mRNA and their relationship with prognosis in patients who underwent basal ganglia intracerebral hemorrhage surgery through lateral fissure approach. **Methods** A total of 286 patients with basal ganglia intracerebral hemorrhage treated by surgery through lateral fissure approach were selected, and they were divided into the good prognosis group (0 to 2 point, $n=234$) and the poor prognosis group (3 to 6 point, $n=52$) according to the modified Rankin Scale (mRS) scores 90 days postoperatively. The HbA1c, TNF-α, and TIM-3 mRNA levels of the two groups were compared before operation, 1 day, 3 days, and 7 days after operation. The changes of the scores of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Glasgow coma scale (GCS) of the two groups were recorded. *Pearson* correlation analysis was used to evaluate the correlation of each index with the NIHSS score and GCS score. *Logistic* regression equation was used to analyze the relationship between each index and the prognosis of patients. *Receiver operating characteristic curve* (*ROC*) and *area under ROC* (*AUC*) were used to analyze the prognostic efficacy of each index before operation and 7 days after operation. Based on the cut-off value of each index in *ROC* analysis, the patients were divided into high-risk and low-risk patients with HbA1c, TNF-α, and TIM-3 mRNA. The *Kaplan-Meier* (*KM*) survival curve was used to analyze the incidence of poor prognosis in high-risk and low-risk patients with HbA1c, TNF-α, and TIM-3 mRNA. **Results** The HbA1c, TNF-α, and TIM-3 mRNA levels of the poor prognosis

[基金项目] 北京市卫生科技发展专项基金(2017-1-276)

[通信作者] 范多娇,E-mail:fanduojiao@126.com

group were higher than those of the good prognosis group before operation, 1 day, 3 days, and 7 days after operation ($P<0.05$). The NIHSS scores of the poor prognosis group before operation, 1 day, 3 days, and 7 days after operation were higher than those of the good prognosis group, while the GCS scores were lower than those of the good prognosis group ($P<0.05$). The HbA1c, TNF-α, and TIM-3 mRNA levels of the patients before operation, 1 day, 3 days, and 7 days after operation were positively correlated with the preoperative NIHSS score and negatively correlated with the GCS score ($P<0.05$). The higher levels of HbA1c, TNF-α, and TIM-3 mRNA before operation and 7 days after operation were significantly related to the poor prognosis of patients ($P<0.05$). The combined *AUC* of preoperative and postoperative indicators was 0.856 and 0.881 respectively ($P<0.05$), which was higher than the predicted result of any single index. *KM* survival curve analysis showed that the incidence of poor prognosis in high-risk patients before and 7 days after operation was higher than that of low-risk patients ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with persistently high levels of HbA1c, TNF-α, and TIM-3 mRNA during the perioperative period of basal ganglia intracerebral hemorrhage surgery through lateral fissure approach have the possibility of poor prognosis, and HbA1c, TNF-α, and TIM-3 mRNA levels before and 7 days after surgery are significantly related to the prognosis. The detection of HbA1c, TNF-α, and TIM-3 mRNA levels in patients is expected to become a reliable method for predicting prognosis.

Keywords: basal ganglia; intracerebral hemorrhage; lateral fissure approach surgery; HbA1c; TNF-α; TIM-3 mRNA

基底节是常见的脑出血部位之一,基底节脑出血约占脑出血的50%[1]。外侧裂入路手术是治疗出血量大于30 mL的基底节脑出血的有效方法之一,该方法能清除血肿,减轻血肿占位效应,提高患者生存率。但临床实践发现,外侧裂入路手术后不同患者预后效果存在较大异质性,因此明确其发生机制对于早期预测患者预后意义重大[2-3]。糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)是红细胞中血红蛋白与血清中糖类相结合的产物,与蛛网膜下腔出血、缺血性脑卒中患者预后有关[4-5]。肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)是一种促炎因子,在中风后预后不良患者中的表达高于预后良好的患者[6]。T细胞免疫球蛋白黏蛋白3(T cell immunoglobulin mucin domain containing molecules-3, TIM-3)是终末分化成熟的Th1细胞的跨膜蛋白,可调控Th1介导的免疫应答,在基底节脑出血患者超早期微创手术后表达降低,但是否与患者预后有关尚不明确[7-8]。目前关于基底节脑出血外侧裂入路手术患者围术期HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA动态表达情况的报道鲜见,其对患者预后的影响仍有待观察。因此,本研究选取286例经外侧裂入路手术治疗基底节脑出血的患者,探讨HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA动态变化及其与预后的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2015年6月至2020年3月保定市第二医院和首都医科大学北京三博脑科医院经外侧裂入路治疗的基底节脑出血患者286例进行研究。术后90 d采用改良Rankin量表(mRS)评估患者预后,并将其分为预后良好组(0~2分, $n=234$)和预后不良组(3~6分, $n=52$)。2组患者年龄、性别、BMI、发病至入院时间、饮酒史、吸烟史、入院时血压、合并疾病等基本资料均衡可比($P>0.05$),见表1。纳入标准:①经影像学检查,脑出血位于基底节区;②拟行外侧裂入路手术治疗;③入组前未接受过脑出血相关治疗;④发病前无意识障碍、认知障碍。排除标准:①心、肝、肾功能不全;②中途更改手术方法;③由外伤、颅内肿瘤、颅内动静脉畸形等导致的继发性脑出血。本研究经两院伦理委员会审核通过,患者及家属对本研究知情并签署同意书。

表1 患者临床资料比较

组别	n	年龄/岁	性别/例		BMI/	发病至入院	饮酒史/	吸烟史/	入院时血压/mmHg		合并疾病/例(%)		
			男	女	($kg\cdot m^{-2}$)	时间/h	例(%)	例(%)	收缩压	舒张压	高脂血症	糖尿病	心脏病
预后良好组	234	56.79±7.26	124	110	22.39±2.14	9.74±2.04	64(27.35)	60(25.64)	148.97±17.24	91.58±12.68	19(8.12)	14(5.98)	10(4.27)
预后不良组	52	55.93±6.95	29	23	22.44±2.08	9.80±2.15	18(7.69)	12(5.13)	150.01±18.13	90.76±11.95	4(1.71)	5(2.14)	3(1.28)
t/χ^2		0.779	0.132		0.153	0.190	1.098	0.149	0.390	0.426	0.032	0.414	0.010
P		0.437	0.716		0.878	0.850	0.295	0.700	0.697	0.670	0.858	0.520	0.920

1.2 方法

血液指标检测:分别于术前、术后1 d、术后3 d、术后7 d采集患者肘部静脉血5 mL,采用免疫层析法检测HbA1c,采用酶联免疫吸附法检测血清TNF-α,采用实时荧光定量PCR法检测TIM-3 mRNA。

病情评估:采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)[9]评估患者神经功能缺损情况,评分范围为0~42分,分数越高,神经受损越严重;采用格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)[10]评估患者意识状态,最高分为

15 分,分数越高,患者意识障碍越轻。

1.3 观察指标

比较 2 组患者术前、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 的 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA、NIHSS 评分、GCS 评分变化。采用 *Pearson* 相关分析法分析各血液指标与 NIHSS 评分、GCS 评分的相关性。采用 *Logistic* 回归方程分析术前、术后 7 d 各血液指标与患者预后的关系。采用受试者工作特征曲线(*receiver operating characteristic*,*ROC*)及 *ROC* 下面积(*area under the curve*,*AUC*)分析术前、术后 7 d 各血液指标预测预后的效能,以 *ROC* 分析各血液指标的截断值。采用卡普兰—迈耶(*Kaplan-Meier*,*KM*)生存曲线分析术前、术后 7 d HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 高危、低危患者的不良预后发生率,并采用 *Log Rank*(*Mantel-Cox*)进行检验。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 *t* 检验,不同时间点 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 变化及 NIHSS 评分、GCS 评分采用重复测量方差分析,计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时间点 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 比较

预后不良组术前、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 的 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 水平均高于预后良好组($P<0.05$)。2 组患者术前、术后 1 d、术后 3 d 的 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 水平均呈递增趋势,术后 7 d 预后良好组各指标较术前、术后 1 d、术后 3 d 明显降低,预后不良组各指标则未见明显降低($P<0.05$),见表 2。

2.2 不同时间点 NIHSS 评分、GCS 评分比较

预后不良组术前、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 的 NIHSS 评分均高于预后良好组,GCS 评分均低于预后良好组($P<0.05$)。与术前相比,预后良好组术后 1 d NIHSS评分、GCS 评分无明显变化,术后 3 d、术后 7 d NIHSS评分呈降低趋势,GCS 评分呈升高趋势($P<0.05$),预后不良组各时间点 NIHSS 评分、GCS 评分无明显变化($P>0.05$),见表 3。

表 2 不同时间点 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	预后良好组($n=234$)	预后不良组($n=52$)	*t*	*P*
HbA1c/%	术前	6.33 ± 1.32	7.48 ± 1.55	5.499	0.000
	术后 1 d	6.74 ± 1.08	7.96 ± 1.13	7.306	0.000
	术后 3 d	6.85 ± 1.14	8.07 ± 1.25	6.857	0.000
	术后 7 d	6.18 ± 1.20	8.04 ± 1.16	10.17	0.000
TNF-α/($pg \cdot mL^{-1}$)	术前	74.26 ± 20.36	98.18 ± 23.49	7.445	0.000
	术后 1 d	94.42 ± 35.19	146.59 ± 37.28	9.566	0.000
	术后 3 d	98.07 ± 34.22	160.02 ± 33.47	11.855	0.000
	术后 7 d	61.18 ± 20.03	162.34 ± 25.68	31.183	0.000
TIM-3 mRNA	术前	0.34 ± 0.10	0.48 ± 0.12	8.791	0.000
	术后 1 d	0.40 ± 0.11	0.53 ± 0.14	7.312	0.000
	术后 3 d	0.46 ± 0.13	0.61 ± 0.15	7.312	0.000
	术后 7 d	0.39 ± 0.12	0.62 ± 0.13	12.311	0.000

表 3 不同时间点 NIHSS 评分、GCS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

指标	组别	预后良好组($n=234$)	预后不良组($n=52$)	*t*	*P*
NIHSS 评分	术前	6.19 ± 1.42	8.47 ± 1.50	10.366	0.000
	术后 1 d	6.22 ± 1.39	8.50 ± 1.48	10.573	0.000
	术后 3 d	5.17 ± 1.24*	8.61 ± 1.39	17.692	0.000
	术后 7 d	4.36 ± 1.17*	8.64 ± 1.42	22.908	0.000
GCS 评分	术前	11.64 ± 1.10	10.06 ± 1.05	9.445	0.000
	术后 1 d	11.60 ± 1.12	10.01 ± 1.09	9.304	0.000
	术后 3 d	12.17 ± 1.11*	10.04 ± 1.10	12.537	0.000
	术后 7 d	13.24 ± 1.18*	10.02 ± 1.13	17.933	0.000

*:与术前相比,$P<0.05$

2.3 各血液指标与 NIHSS 评分、GCS 评分的相关性

患者术前、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 的 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 水平与术前 NIHSS 评分均呈正相关,与 GCS 评分均呈负相关($P<0.05$),但仅有术前、术后 7 d 的相关系数 $r>0.7$,说明与其他时间点相比,术前、术后 7 d 各血液指标与 NIHSS 评分、GCS 评分的相关性较强,见表 4。

2.4 各血液指标与患者预后的关系

以预后不良为因变量,将 *Pearson* 相关性分析中 $r>0.7$ 的各时间点 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 水平作为自变量进行 *Logistic* 回归方程分析,结果显示,患者术前、术后 7 d 的 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 水平较高与患者不良预后显著相关($P<0.05$),见表 5。

表 4 各血液指标与 NIHSS 评分、GCS 评分的相关性(*r*/*P*)

指标	NIHSS 评分				GCS 评分			
	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
HbA1c	0.786/0.000	0.415/0.000	0.516/0.000	0.804/0.000	0.759/−0.000	0.436/−0.000	0.507/−0.000	0.798/−0.000
TNF-α	0.709/0.000	0.359/0.014	0.486/0.000	0.774/0.000	0.712/−0.000	0.326/−0.025	0.492/−0.000	0.752/−0.000
TIM-3 mRNA	0.715/0.000	0.408/0.000	0.437/0.000	0.816/0.000	0.708/−0.000	0.415/−0.000	0.451/−0.000	0.826/−0.000

表 5 各指标与患者预后关系的 *Logistic* 回归方程分析

影响因素		β	*SE*	*Wald* χ^2	*P*	*OR*	95% *CI*
术前	HbA1c	0.828	0.251	10.886	0.000	2.289	1.394~3.759
	TNF-α	1.171	0.416	7.920	0.000	3.224	2.594~4.008
	TIM-3 mRNA	1.488	0.516	8.316	0.000	4.428	3.568~5.496
术后7 d	HbA1c	0.667	0.214	9.701	0.000	1.947	1.421~2.669
	TNF-α	0.923	0.374	6.096	0.000	2.518	1.806~3.511
	TIM-3 mRNA	1.359	0.432	9.902	0.000	3.894	3.228~4.697

2.6 术前、术后 7 d 各指标预测预后的价值

术前各指标联合预测不良预后的 *AUC* 为 0.856，术后 7 d 各指标联合预测不良预后的 *AUC* 为 0.881，术前 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 预测预后的 *AUC* 分别为 0.769、0.763、0.801，术后 7 d 分别为 0.815、0.833、0.820，术前及术后 7 d 各指标联合预测结果高于任一单一指标的预测结果，差异具有统计学意义（$P<0.05$），见图 1。

2.7 基于 *ROC* 曲线的预后分析

根据 *ROC* 分析 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 最佳截断值，术前 HbA1c>6.74%、TNF-α>82.84 pg/mL、TIM-3 mRNA>0.44 的患者为高危患者，反之为低危患者；术后 7 d HbA1c>7.28%、TNF-α>104.58 pg/mL、TIM-3 mRNA>0.55 的患者为高危患者，反之为低危患者。*KM* 生存曲线分析显示，术前高危患者不良预后发生率高于低危患者（$\chi^2=28.474$，$P=0.000$；$\chi^2=13.336$，$P=0.000$；$\chi^2=12.372$，$P=0.000$）；术后7 d高危患者不良预后发生率高于低危患者（$\chi^2=28.833$，$P=0.000$；$\chi^2=23.253$，$P=0.000$；$\chi^2=15.326$，$P=0.000$），见图 2。

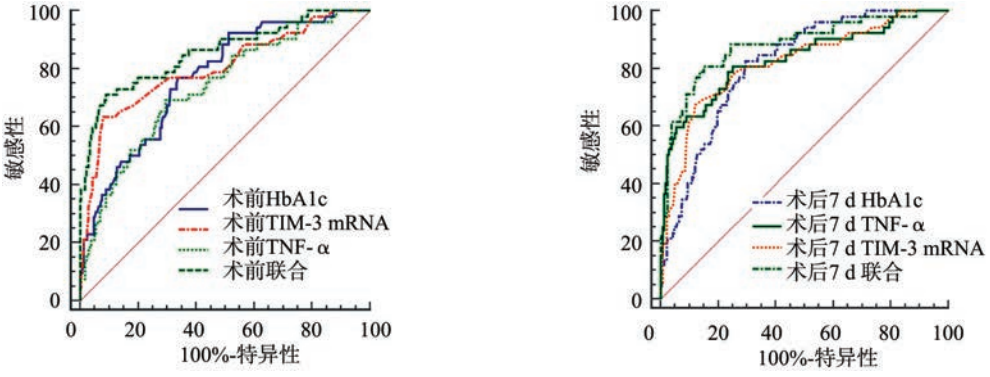


图 1 各指标预测预后的 *ROC*

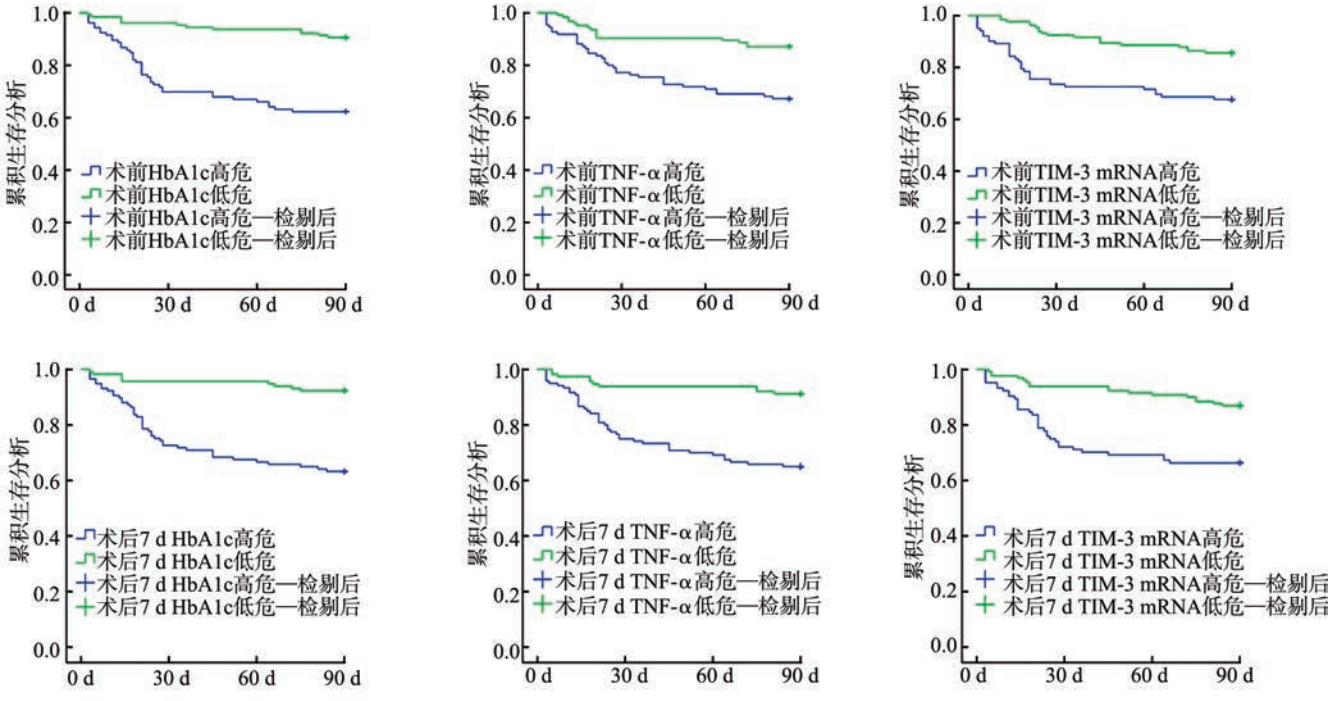


图 2 基于 *ROC* 曲线的预后分析

3 讨论

3.1 研究意义

基底节脑出血具有发病率高、病情危重、致残率高、病死率高等特点,会极大程度降低患者的生活质量,危害患者生命健康[11]。近年来随着外侧裂入路等微创手术的发展,基底节脑出血患者术后病死率有所降低,但整体预后仍较差,因此有必要明确影响患者预后的相关因素及机制,以早期预测临床结局,并指导临床干预,最大程度改善患者预后。

3.2 围术期 HbA1c 变化及其与预后的关系

有研究发现,应激性高血糖与肝衰竭、2 型糖尿病合并急性脑梗死等多种疾病的预后有关[12-13];王巧玲等[14]研究发现,血糖控制良好的高血压性基底节脑出血患者病死率低于血糖控制不良的患者;陈琰姝等[15]报道,与 HbA1c 低水平患者相比,HbA1c 中、高水平患者术后 90 d 不良预后风险较高。以上研究均证实血糖会影响脑出血患者的预后。本研究对基底节脑出血患者 HbA1c 变化情况进行分析,结果显示,术前、术后 1 d、术后 3 d、术后 7 d 预后不良组 HbA1c 水平均高于预后良好组,且均与术前 NIHSS 评分呈正相关,与 GCS 评分呈负相关,提示 HbA1c 是基底节脑出血外侧裂入路手术患者不良预后的相关影响因素。且本研究发现,2 组患者术前 HbA1c 较高,其原因可能是发病后急性期颅内压升高,下丘脑—垂体—肾上腺轴功能失调,促进皮质激素、皮质醇释放,影响机体糖代谢[16]。而术后 1 d、术后 3 d 的 HbA1c 与术前相比均呈递增趋势,可能与手术引起的应激及病情综合作用有关。外侧裂入路手术后,持续升高的 HbA1c 可通过增加脑血管的血管源性脑水肿、促使机体代谢紊乱、增加血肿周围神经元凋亡等途径影响患者预后[17]。可见应重视脑出血患者围术期 HbA1c 的监测与控制,并给予恰当的干预,以改善患者预后。后续的 *ROC* 分析显示,术前、术后 7 d HbA1c 预测预后的 *AUC* 分别为 0.769、0.815,提示监测 HbA1c 水平可预测预后,从而指导临床决策。

3.3 围术期 TNF-α 变化及其与预后的关系

中枢神经系统中,TNF-α 多由炎症刺激单核细胞、巨噬细胞等产生,是一种重要的神经毒性递质[18]。基底节脑出血发生后,血肿周围神经细胞、血管等损伤诱发了炎症反应,造成 TNF-α 升高[19]。且基底节脑出血患者血脑屏障被破坏,大量 TNF-α 释放入血,会引起外周循环 TNF-α 的升高。术后早期受外侧裂入路手术创伤增加了炎症反应的影响,TNF-α 进一步升高,至术后 3 d 基本达到峰值。本研究显示,预后良好组术后 7 d TNF-α 降低,而预后不良组未见明显降低,提示术后持续升高的 TNF-α 可能与患者不良预后有关,后续的相关性及 *Logistic* 分析均证实了这一结论。Zarruk 等[20]报道,脑出血后预后不良的患者 TNF-α 高于预后良好的患者,本研究观点与之一致。其原因在于,过多的 TNF-α 会对脑组织造成炎症损伤,增加局部血管通透性和炎性细胞浸润,引起脑组织水肿,并诱导神经少突胶质细胞损害、神经细胞凋亡,从而影响脑出血患者的预后[21-22]。本研究显示,术前、术后 7 d TNF-α 预测预后的 *AUC* 分别为 0.763、0.833,且以 *ROC* 分析最佳截断值,TNF-α 高危和低危患者生存曲线差异显著,佐证了 *ROC* 分析数据预测预后的有效性,可为临床早期预测患者预后、制定治疗方案等提供参考。

3.4 围术期 TIM-3 mRNA 变化及其与预后的关系

TIM-3 表达于 Th1、$CD8^+$ T 细胞、自然杀伤细胞等多种细胞表面,参与炎症相关疾病的发生与进展[23-24]。本研究显示,在校正了年龄、性别等因素影响后,术前、术后 7 d TIM-3 mRNA 仍与基底节脑出血外侧裂入路手术患者的不良预后有关。TIM-3 mRNA 能通过激活 Th1 细胞增加巨噬细胞的数量和活性,提高巨噬细胞分泌 TNF-α 等炎症因子的能力,在脑出血早期,可在细胞毒性受体传递凝血级联反应与凝血酶作用下提高乳酸脱氢酶活性,增加血管内皮通透性和对血脑屏障的破坏,故在发病早期即升高[25]。Xu 等[26]报道,自发性脑出血患者 TIM-3 mRNA 表达升高与其全身炎症反应和脑损伤有关。TIM-3 mRNA 越高,介导的炎症反应越强,从而对脑组织的损伤越大;随着 TIM-3 mRNA 的递增,脑组织的坏死层、海绵层逐渐扩展至周围脑组织,使脑水肿范围扩大,并造成机械性压迫,引起局部压力增高、红细胞溶解,造成神经元毒性,从而影响患者预后[27-30]。因此重视基底节脑出血外侧裂入路手术患者围术期 TIM-3 mRNA 的监测,并采取一定措施,抑制炎症反应,降低 TIM-3 mRNA,有助于改善患者预后。后续的 *ROC* 分析显示,术前、术后 7 d TIM-3 mRNA 预测预后的 *AUC* 分别为 0.801、0.820,具有较高的预测价值。

3.5 结论

基底节脑出血病情复杂,变化迅速,通过某一时间点指标变化评估预后具有一定盲目性,故本研究对多个时间点进行动态观测,结果显示,基底节脑出血外侧裂入路手术围术期 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 处于持续高水平状态的患者多存在预后不良的可能,且术前、术后 7 d 的 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 水平与预后显著相关,术前及术后 7 d 检测患者的上述指标水平有望成为一个预测预后的可靠方法。此外,本研究发现,HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 协同参与了病情的

进展,并在围术期呈现出相似的变化特征,但受限于实际情况,尚未阐明 HbA1c、TNF-α、TIM-3 mRNA 的关联,且入组对象均为外侧裂入路手术患者,这一关系在其他手术入路中是否成立尚不明确,是本研究不足之所在,有待后续进一步探讨。

[参考文献]

[1] Eslami V,Tahsili-Fahadan P,Rivera-Lara L,et al. Influence of intracerebral hemorrhage location on outcomes in patients with severe intraventricular hemorrhage[J]. Stroke,2019,50(7):1688 - 1695. doi:10.1161/STROKEAHA.118.024187.

[2] Goyal N,Tsivgoulis G,Malhotra K,et al. Minimally invasive endoscopic hematoma evacuation *vs.* best medical management for spontaneous basal-ganglia intracerebral hemorrhage[J]. J Neurointerv Surg,2019,11(6):579 - 583. doi:10.1136/neurintsurg - 2018 - 014447.

[3] Lu TS,An CL,Guan JY. Clinical experience of individual surgical therapy in hypertensive basal ganglia hemorrhage[J]. J Neurosurg Sci,2018,62(2):140 - 145. doi:10.23736/S0390 - 5616.16.03383 - X.

[4] Fujiki Y,Matano F,Mizunari T,et al. Serum glucose/potassium ratio as a clinical risk factor for aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg,2018,129(4):870 - 875. doi:10.3171/2017.5.JNS162799.

[5] 孔 勇,王 莹,刘海超,等. 糖化血红蛋白在急性缺血性脑卒中神经功能评定中的价值[J]. 神经损伤与功能重建,2019,14(8):386 - 388. doi:10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.08.003.

[6] Kim JW,Park MS,Kim JT,et al. The impact of tumor necrosis factor-α and interleukin-1β levels and polymorphisms on long-term stroke outcomes[J]. Eur Neurol,2018,79(1 - 2):38 - 44. doi:10.1159/000484599.

[7] 李其平,张 珩,宋 黎,等. 醒脑静辅助超早期微创手术对基底节区脑出血患者外周血 IFN-γ、TIM-3 表达的影响[J]. 广西医科大学学报,2018,35(4):502 - 505. doi:10.16190/j.cnki.45 - 1211/r.2018.04.020.

[8] 李又佳,罗宋宝,丁 琼,等. 尿激酶与阿替普酶静脉溶栓治疗急性前循环脑梗死的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(8):1319 - 1322. doi:10.12102/j.issn.1672 - 1349.2020.08.037.

[9] Eskioglou E,Huchmandzadeh Millotte M,Amiguet M,et al. National institutes of health stroke scale zero strokes[J]. Stroke,2018,49(12):3057 - 3059. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022517.

[10] Enriquez CM,Chisholm KH,Madden LK,et al. Glasgow coma scale:generating clinical standards[J]. J Neurosci Nurs,2019,51(3):142 - 146. doi:10.1097/JNN.0000000000000448.

[11] Ratre S,Yadav N,Parihar VS,et al. Endoscopic surgery of spontaneous basal ganglionic hemorrhage[J]. Neurol India,2018,66(6):1694 - 1703. doi:10.4103/0028 - 3886.246288.

[12] 张敏峰. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者动态血糖变化及其与预后的关系[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(13):122 - 125. doi:10.7619/jcmp.201813038.

[13] 任慧惠,赵 亮,李旭军. 血清胆碱酯酶与重症肺部感染患者应激性高血糖及预后的相关性分析[J]. 解放军医药杂志,2018,30(3):70 - 72. doi:10.3969/j.issn.2095 - 140X.2018.03.018.

[14] 王巧玲,万盛楠,孙成梅,等. 高血压性基底节区出血围手术期应激性高血糖与预后的关系[J]. 中国临床神经外科杂志,2018,23(12):43 - 45. doi:10.13798/j.issn.1009 - 153X.2018.12.015.

[15] 陈琰姝,连立飞,许奕华,等. 入院时糖化血红蛋白 A1 与脑出血患者预后的关系[J]. 中华流行病学杂志,2019,40(11):1445 - 1449. doi:10.3760/cma.j.issn.0254 - 6450.2019.11.019.

[16] Saliba W,Barnett-Griness O,Gronich N,et al. Association of diabetes and glycated hemoglobin with the risk of intracerebral hemorrhage:a population-based cohort study[J]. Diabetes Care,2019,42(4):682 - 688. doi:10.2337/dc18 - 2472.

[17] Zhang X,Jing J,Zheng H,et al. Prognosis of intracerebral hemorrhage with newly diagnosed diabetes mellitus according to Hemoglobin A1c Criteria[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2018,27(5):1127 - 1133. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.019.

[18] 洪 震,王丽轩,张丽冉,等. 老年脑梗死后病人继发脑出血与血清同型半胱氨酸及肿瘤坏死因子水平相关性分析[J]. 实用老年医学,2020,34(6):554 - 557. doi:10.3969/j.issn.1003 - 9198.2020.06.010.

[19] Rendevski V,Aleksovski B,Stojanov D,et al. Peripheral glutamate and TNF-α levels in patients with intracerebral hemorrhage:their prognostic values and interactions toward the formation of the edemal volume[J]. Neurol Neurochir Pol,2018,52(2):207 - 214. doi:10.1016/j.pjnns.2017.10.003.

[20] Zarruk JG,Greenhalgh AD,David S. Microglia and macrophages differ in their inflammatory profile after permanent brain ischemia[J]. Exp Neurol,2018,301(Pt B):120 - 132. doi:10.1016/j.expneurol.2017.08.011.

[21] Fragata I,Bustamante A,Penalba A,et al. Venous and arterial TNF-R1 predicts outcome and complications in acute subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocrit Care,2019,31(1):107 - 115. doi:10.1007/s12028 - 019 - 00669 - 9.

[22] Zhang XW,Wu Y,Wang DK,et al. Expression changes of inflammatory cytokines TNF-α,IL-1β and HO-1 in hematoma surrounding brain areas after intracerebral hemorrhage[J]. J Biol Regul Homeost Agents,2019,33(5):1359 - 1367. doi:10.23812/19 - 150 - A.

[23] 禹海文,董炎炎,党瑜华. T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域蛋白-3 对慢性心力衰竭患者 T 细胞功能的调控作用[J]. 中华医学杂志,2020,100(17):1315 - 1319. doi:10.3760/cma.j.cn112137 - 20190823 - 01876.

[24] Wang Z,Yin N,Zhang Z,et al. Upregulation of T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (tim-3) in monocytes/macrophages associates with gastric cancer progression[J]. Immunol Invest,2017,46(2):134 - 148. doi:10.1080/08820139.2016.1229790.

[25] 丁思思,沈 宇,刘 米,等. T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白域分子-3 及其配体在类风湿关节炎患者外周血中的表达及临床意义[J]. 中华风湿病学杂志,2018,22(9):621 - 626. doi:10.3760/cma.j.issn.1007 - 7480.2018.09.009.

[26] Xu CJ,Ge HT,Wang T,et al. Increased expression of T cell immunoglobulin and mucin domain 3 on CD14 $^{+}$ monocytes is associated with systemic inflammatory reaction and brain injury in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2018,27(5):1226 - 1236. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.041.

[27] 王 群,杨朝国. T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 在乙型肝炎病毒感染慢性化中的作用机制[J]. 医学综述,2018,24(2):272 - 277. doi:10.3969/j.issn.1006 - 2084.2018.02.012.

doi:10.11659/jjssx.10E020029

·临床研究·

椎间孔镜导棒滑移结合偏心环锯技术治疗 L_5/S_1 腰椎间盘突出症的疗效分析

史 册[1],高 运[2],杨 春[1],朱裕成[1],郑红兵[1],王 冰[1],朱爱祥[1] (1.徐州医科大学附属宿迁医院骨科脊柱病区,江苏 宿迁 223800;2.扬州市第一人民医院骨科,江苏 扬州 225000)

[摘 要] **目的** 探讨椎间孔镜导棒滑移结合偏心环锯技术治疗 L_5/S_1 腰椎间盘突出症的临床疗效。**方法** 选取 29 例采用椎间孔镜导棒滑移结合偏心环锯技术治疗的 L_5/S_1 节段腰椎间盘突出症患者,通过手术前后各时间点的视觉疼痛模拟量表(VAS)评分、Oswestry 功能障碍指数(ODI)及末次随访时改良 Macnab 标准评估其临床治疗效果。**结果** 29 例患者均顺利完成手术,未出现神经根损伤、硬膜撕裂等严重并发症。术后 2 d、3 个月及末次随访时的 VAS 评分及 ODI 均较术前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);末次随访手术效果:优 15 例,良 11 例,可 3 例,优良率为 89.66%。**结论** 椎间孔镜导棒滑移结合偏心环锯技术治疗 L_5/S_1 节段腰椎间盘突出症手术疗效满意。

[关键词] 椎间孔镜;导棒滑移;偏心环锯;腰椎间盘突出症;微创

[中图分类号] R687.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-10-13

Curative effect of endoscopic transforaminal guide-bar sliding combined with eccentric trephine technique in the treatment of L_5/S_1 lumbar disc herniation

SHI Ce[1], GAO Yun[2], YANG Chun[1], ZHU Yu-cheng[1], ZHENG Hong-bing[1], WANG Bing[1], ZHU Ai-xiang[1] (1. Spine Ward, Department of Orthopedics, Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Suqian Jiangsu 223800, China; 2. Department of Orthopedics, Yangzhou First People's Hospital, Yangzhou Jiangsu 225000, China)

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of endoscopic transforaminal guide-bar sliding combined with eccentric trephine technique in the treatment of L_5/S_1 lumbar disc herniation. **Methods** A total of 29 patients with L_5/S_1 lumbar disc herniation treated by endoscopic transforaminal guide-bar sliding combined with eccentric trephine technique were selected. Visual analogue scale (VAS) score and Oswestry disability index (ODI) at each time point before and after surgery and modified Macnab standard at the last follow-up were used to evaluate the clinical efficacy. **Results** All 29 patients successfully completed the operation without severe complications such as nerve root injury and dural tear. The VAS score and ODI of 2 days after operation, 3 months after operation, and at the last follow-up were lower than those before operation, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The surgical results at the last follow-up: 15 cases were excellent, 11 cases were good, 3 cases were fair, and the excellent and good rate was 89.66%. **Conclusion** Endoscopic transforaminal guide-bar sliding combined with eccentric trephine technique has satisfactory clinical efficacy in the treatment of L_5/S_1 lumbar disc herniation.

Keywords: endoscopic transforaminal; guide-bar sliding; eccentric trephine; lumbar disc herniation; minimally invasive

腰椎间盘突出症(lumbar disc herniation, LDH)是临床上常见的脊柱疾病,其发病率逐年增高[1],其中保守治疗无效的患者往往需接受手术治疗。随着内镜技术的不断进步,经皮内镜下经椎间孔髓核切除术(percutaneous endoscopic transforaminal discectomy, PETD)越来越多地应用于临床,与开放手术比较,该术式具有创伤小、疗效可靠、康复快等优点[2-5]。经椎间孔脊柱内镜系统(transforaminal endoscopic spine

[基金项目] 宿迁市科技局指导性科技计划项目(Z2019157, Z2019175);宿迁市科技局科技支撑计划项目(S201612)

[通信作者] 朱爱祥,E-mail:zhax1105@163.com

[28] 田少辉,许 磊,李盼祥,等.老年脑出血血肿周围组织 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 表达及在脑出血发病中的意义[J].中国老年学杂志,2016,36(6):1325-1327. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2016.06.020.

[29] Saad MAE, Fahmy MIM, Al-Shorbagy M, et al. Nateglinide exerts neuroprotective effects via downregulation of HIF-1α/TIM-3 inflammatory pathway and promotion of caveolin-1 expression in the rat's hippocampus subjected to focal cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Inflammation, 2020, 43(2): 401-416. doi:10.1007/s10753-019-01154-3.

[30] Wei DT, Xiong XX, Zhao H. Tim-3 cell signaling and iNOS are involved in the protective effects of ischemic postconditioning against focal ischemia in rats[J]. Metab Brain Dis, 2015, 30(2): 483-490. doi:10.1007/s11011-014-9543-2.

(编辑:魏 源)