

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.24.025

文章编号: 1005-8982 (2019) 24-0118-05

3D slicer 软件辅助下微创穿刺联合阿托伐他汀钙 治疗高血压脑出血的疗效分析

黄龙, 茅国兴

(台州市中医院 神经外科, 浙江 台州 318000)

摘要: 目的 探讨 3D slicer 软件辅助下微创穿刺联合阿托伐他汀钙治疗高血压脑出血的疗效, 以及对术后血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月—2019 年 6 月台州市中医院神经外科收治的高血压脑出血患者 160 例, 根据随机数字表法分为对照组 (C 组) 和阿托伐他汀钙组 (A 组)。两组均进行 3D slicer 软件辅助下微创穿刺术, A 组在术后第 1 天开始给予阿托伐他汀钙治疗 28 d。用格拉斯哥昏迷评分 (GCS) 评估意识状态, 计算血肿清除率; 用改良 Rankin 量表 (mRS) 评估两组患者功能恢复情况; 用酶联免疫吸附试验测定手术前后血清 IL-6、TNF- α 水平。**结果** A 组术后肺部感染发生率低于 C 组 ($P < 0.05$)。两组静脉血栓发生率、尿路感染率和消化道出血发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组术后 GCS 和血清 IL-6、TNF- α 水平高于术前 ($P < 0.05$)。A 组术后 GCS 高于 C 组 ($P < 0.05$), A 组术后血清 IL-6、TNF- α 水平低于 C 组 ($P < 0.05$)。A 组 mRS 评分低于 C 组 ($P < 0.05$)。**结论** 3D slicer 软件辅助下微创穿刺联合阿托伐他汀钙能提高治疗高血压脑出血的疗效, 其机制可能与阿托伐他汀钙抑制术后炎症反应有关。

关键词: 颅内出血, 高血压性; 穿刺术; 3D slicer/软件; 阿托伐他汀钙/羟甲基戊二酰基 CoA 还原酶抑制剂; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R651.1

文献标识码: A

Effect of minimally invasive puncture assisted by 3D slicer software combined with atorvastatin on hypertensive cerebral hemorrhage

Long Huang, Guo-xing Mao

(Department of Neurosurgery, Taizhou Chinese Medicine Hospital, Taizhou, Zhejiang 318000, China)

Abstract: Objective To explore the effect of minimally invasive puncture assisted by 3D slicer software combined with atorvastatin on hypertensive cerebral hemorrhage and its effect on postoperative serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels, and to provide a basis for clinical. **Methods** A total of 160 patients with hypertensive cerebral hemorrhage from January 2015 to June 2019 in the Department of Neurosurgery, Taizhou Chinese Medicine Hospital, were selected, and were randomly divided into the control group (group C) and the atorvastatin group (group A). The patients in both groups underwent 3D slicer software-assisted minimally invasive puncture. The patients in group A were given atorvastatin for 28 days from the first day after surgery. The state of consciousness were evaluated using the conscious state GCS score. The hematoma clearance

收稿日期: 2019-07-26

rate was calculated. The mRS was used to evaluate the functional recovery of the two groups of patients. The serum IL-6 and TNF- α levels before and after surgery were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Comparison of postoperative pulmonary infection rate, venous thrombosis rate, urinary tract infection rate and incidence of gastrointestinal bleeding in the two groups, after test, the postoperative pulmonary infection rate in group A was lower than that of group C ($P < 0.05$).the venous thrombosis rate, urinary tract infection rate and incidence of gastrointestinal bleeding were not statistically significant between two groups($P > 0.05$). After surgery, the GCS scores and serum IL-6 and TNF- α levels in the two groups were higher than those before surgery ($P < 0.05$); the GCS score of group A was higher than that of group C ($P < 0.05$); the levels of serum IL-6 and TNF- α in group A were lower than those in group C ($P < 0.05$); the mRS score of group A was lower than that of group C ($P < 0.05$). **Conclusion** Minimally invasive puncture combined with atorvastatin can improve the treatment efficacy of hypertensive intracerebral hemorrhage, and its mechanism may be related to the inhibition of postoperative inflammatory response by atorvastatin.

Keywords: intracranial hemorrhage, hypertensive; punctures; 3D slicer/software; atorvastatin; interleukin-6; tumor necrosis factor-alpha

高血压脑出血致残率和病死率高,随着外科技术的不断发展,多种微创治疗方法在高血压性颅内血肿清除方面取得满意效果。血肿穿刺引流术是常用的清除血肿的方法之一,但穿刺术对定位要求高^[1]。3D slicer 软件可重建患者头部结构,协助定位血肿穿刺位置^[2]。3D slicer 辅助下微创穿刺引流血肿疗效较好,但脑出血患者的预后有待继续提高,且微创穿刺对机体也是一种创伤,可引起术后炎症细胞因子水平升高^[3]。阿托伐他汀钙在缺血性脑卒中中发挥重要的神经保护作用^[4],且具有抗炎作用^[5]。本实验研究 3D slicer 软件辅助下微创穿刺联合阿托伐他汀钙治疗高血压脑出血的疗效、抑制术后炎症反应,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 1 月—2019 年 6 月台州市中医院神经外科收治的高血压脑出血患者 160 例,根据随机数字表法分为对照组(C 组)和阿托伐他汀钙组(A 组),每组 80 例。纳入标准:①有高血压病史;②年龄>18 岁;③首次发病,出血部位均在幕上;④发病 12 h 内入院,

无脑疝表现;⑤发病前无他汀药物治疗史;⑥格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)>6 分;⑦脑出血量>30 ml,资料完整。排除标准:脑血管畸形、颅内动脉瘤、创伤等其他原因导致的脑出血及抗栓药物相关性脑出血,严重心、肝、肾等脏器疾病,长期服用抗凝药物或抗血小板药物,凝血功能障碍者。本研究通过医院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。两组患者年龄、性别、出血量、术后 1 d 残余血肿量和 GCS 比较,差异均无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 治疗方法

两组患者均进行 3D slicer 软件辅助下微创血肿穿刺术:术前采用 3D slicer 软件进行血肿重建,根据血肿形态选择穿刺靶点,确定穿刺角度和靶点三维坐标值。在颞部或额部头皮做一小切口,颅骨钻孔;定位导向用带内芯的 12F 硅胶引流管(体外引流系统,山东大正医疗器械股份有限公司,生产许可证:鲁食药监械生产许 20120012 号,产品注册证编号:国械注准 20163660674)穿刺进入血肿靶点。取出内芯一般可见暗红色血性液体流出。用注射器缓慢抽吸血肿,抽出血肿量控制在血肿总量的 60%~70%,缝合切口,

表 1 两组患者一般资料比较 ($n=80$)

组别	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女/例	出血量/(ml, $\bar{x} \pm s$)	术后 1 d 残余血肿量/(ml, $\bar{x} \pm s$)	GCS/(分, $\bar{x} \pm s$)
C 组	55.16 $\pm$ 6.21	54/26	36.24 $\pm$ 5.35	3.22 $\pm$ 0.46	8.37 $\pm$ 2.24
A 组	54.83 $\pm$ 5.92	57/23	35.91 $\pm$ 5.42	3.31 $\pm$ 0.52	8.42 $\pm$ 2.35
t/χ^2 值	0.344	0.265	0.388	1.159	0.138
P 值	0.731	0.607	0.699	0.248	0.890

固定引流管。术后常规内科药物治疗,术后 1 d 复查 CT,用生理盐水稀释 2 ~ 3 万 IU 尿激酶,根据残余血肿量的多少,将其经引流管注入血肿腔内,夹闭引流管 2 h,然后开放,2 次/d。拔除引流管指征:复查 CT 显示血肿清除量 >90% 血肿总量。A 组患者术后第 1 天开始胃管鼻饲或口服阿托伐他汀钙(商品名:立普妥,美国辉瑞制药有限公司,批号:20140325、20160318、20180564 等,规格:20 mg/片),20 mg/次,1 次/d,治疗 28 d。术后 28 d 内,C 组 2 例患者出现再出血,A 组 1 例患者出现再出血,均为少量出血,无需 2 次手术。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效 ①临床疗效评价:临床症状、体征消失为显效;临床症状、体征好转为有效;临床症状、体征无好转或加重为无效。总有效=显效+有效。②用 GCS 评分评估术前和术后 3 d 患者的意识状态,分值越高表明患者的意识状态越好。③根据 CT 结果计算血肿清除率,血肿清除率=[1-(手术前血肿量-手术后拔管前血肿量)]×100%。

1.3.2 远期疗效 改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评估预后:治疗后 3 个月,采用 mRS 评估两组患者功能恢复情况,mRS ≤ 3 级为恢复良好。

1.3.3 血清白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 水平测定 分别于术前和术后 3 d 抽取外周静脉血,分离血清,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清 IL-6、TNF-α 水平。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用 t 检验;计数资料以率 (%) 表示,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗总有效率和血肿清除率比较

C 组显效 37 例,有效 30 例,无效 13 例。A 组显效 42 例,有效 36 例,无效 2 例。两组总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);A 组高于 C 组。两组血肿清除率比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);A 组高于 C 组。见表 2。

表 2 两组患者总有效率和血肿清除率比较 ($n=80$)

组别	总有效例 (%)	血肿清除率 / (% , $\bar{x} \pm s$)
C 组	67 (83.75)	92.31 ± 5.37
A 组	78 (97.50)	95.16 ± 5.21
χ^2 值	8.901	3.407
P 值	0.003	0.000

2.2 两组患者术后并发症比较

两组患者术后肺部感染率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);A 组低于 C 组。两组患者术后静脉血栓发生率、尿路感染率和消化道出血发生率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者术后并发症比较 [$n=80$, 例 (%)]

组别	肺部感染	静脉血栓	尿路感染	消化道出血
C 组	9 (11.25)	4 (5.00)	6 (7.50)	1 (1.25)
A 组	2 (2.50)	3 (3.75)	5 (6.25)	1 (1.25)
χ^2 值	4.783	0.149	0.098	0.000
P 值	0.029	0.699	0.755	1.000

2.3 两组患者手术前后 GCS 和 mRS 评分比较

两组患者术前 GCS 比较,经 t 检验,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者术后 GCS 比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);A 组高于 C 组。C 组手术前后 GCS 比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($t=6.106$, $P=0.000$);术后 GCS 高于术前。A 组手术前后 GCS 比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($t=16.606$, $P=0.000$),术后 GCS 高于术前。见表 4。

两组患者 mRS 评分比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),A 组低于 C 组。见表 4。

表 4 两组患者手术前后 GCS 和 mRS 评分比较 ($n=80$, $\bar{x} \pm s$)

组别	GCS 评分		mRS 评分
	术前	术后	
C 组	8.37 ± 2.24	10.34 ± 1.82 [†]	3.57 ± 0.61
A 组	8.42 ± 2.35	13.86 ± 1.75 [†]	3.13 ± 0.54
t 值	0.138	12.470	4.831
P 值	0.890	0.000	0.000

注:†与术前比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF-α 水平比较

两组患者术前血清 IL-6 水平比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者术后血清 IL-6 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); A 组低于 C 组。C 组手术前后血清 IL-6 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=21.722, P=0.000$), 术后高于术前。A 组手术前后血清 IL-6 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=10.485, P=0.000$); 术后高于术前。见表 5。

两组患者术前血清 TNF-α 水平比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者术后血清 TNF-α 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), A 组低于 C 组。C 组手术前后血清 TNF-α 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=24.231, P=0.000$), 术后高于术前。A 组手术前后血清 TNF-α 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=18.435, P=0.000$), 术后高于术前。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 IL-6、TNF-α 水平比较
($n=80, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/ (pg/ml)		TNF-α / (ng/ml)	
	术前	术后	术前	术后
C 组	58.79 ± 8.46	86.49 ± 7.65 [†]	5.27 ± 0.42	7.21 ± 0.58 [†]
A 组	59.73 ± 8.51	72.34 ± 6.58 [†]	5.35 ± 0.47	6.81 ± 0.53 [†]
t 值	0.701	12.543	1.135	4.554
P 值	0.484	0.000	0.258	0.000

注: † 与术前比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

高血压脑出血是神经外科的危急病症之一, 对患者生命造成严重威胁。随着外科技术水平的提高, 高血压脑出血的外科治疗方法也不断改进。对血肿量约 30 ml、不能耐受全身麻醉手术及不同意开颅手术者, 血肿穿刺引流术仍是比较常用的方法^[6]。但穿刺引流术对血肿定位要求比较高, 定位稍有偏差, 可引起引流管放置位置不理想, 有需要 2 次调整引流管位置的风险, 2 次调整引流管位置可引起新的血管损伤和脑组织损伤, 有出现难以控制再出血的风险, 一旦出现再出血可对患者造成灾难性后果^[7]。3D slicer 软件为一个图像分析处理平台, 操作过程比较简单^[8], 将患者头颅 CT 数据导入软件后, 可对患者头部相关结构

进行重建, 可重建血肿及穿刺管道, 并显示其关系; 重建的血肿模型还可准确测量血肿体积和血肿相对位置。因此, 通过 3D slicer 软件辅助确定穿刺靶点可有效提高手术成功率^[9-10]。

但无论开颅手术还是微创手术均是一种创伤性操作, 在发挥其有效的治疗作用的同时还可对机体带来创伤。手术创伤引起的全身炎症反应可对机体带来不良影响。手术引起炎症反应的机制复杂, 炎症细胞因子的释放可激活多种炎症细胞, 使炎症反应进一步发展^[11]。炎症细胞因子在炎症反应中发挥重要作用, 其由促炎因子和抑制炎症反应因子组成, 其中 IL-6 和 TNF-α 为促炎症细胞因子的代表性因子, 又被称为前炎症细胞因子, 在启动炎症反应中发挥重要作用^[12]。手术创伤引起 IL-6 和 TNF-α 炎症细胞因子水平升高; IL-6 为肝细胞受到刺激后分泌的急性期蛋白; TNF-α 可刺激血管内皮细胞表达的黏附分子, 使其更容易黏附白细胞, 黏附分子和白细胞黏附后刺激单核-吞噬细胞分泌趋化性细胞因子, 使白细胞聚集在炎症部位; 活化的白细胞在脑出血急性期具有重要作用, 其可释放各种酶, 阻断微血管, 增加氧自由基和血液黏滞性, 对神经组织造成严重损伤^[13]。IL-6 和 TNF-α 是血肿周围脑组织中白细胞浸润的调节因子, 可间接反映高血压脑出血患者血肿周围白细胞的浸润程度^[14]。

阿托伐他汀钙是常用的一种调脂药物, 具有耐受性好、安全性高、容易通过血脑屏障及脂溶性高等优点, 不仅具有调脂和稳定斑块的作用, 还具有抗氧化应激反应、抗炎反应及调节血管内皮细胞功能等作用, 在脑血管疾病预防治疗中发挥重要作用^[15-16]。近年研究发现, 阿托伐他汀钙在缺血性脑卒中中具有神经保护作用^[17]; 在心脑血管疾病炎症反应中也具有抑制炎症反应的作用^[18], 如阿托伐他汀钙对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 后的炎症具有抑制作用^[19], 对择期 PCI 治疗患者术后炎症也有抑制作用^[20]。介于阿托伐他汀钙具有神经保护和抑制术后炎症反应的作用, 推测高血压脑出血穿刺引流术患者同时应用阿托伐他汀钙可能提高疗效并抑制术后炎症反应。本研究发现, 术后给予阿托伐他汀钙治疗可提高疗效和血肿清除率, 降低术后并发症发生率, 提高术后 3 d 的 GCS 和术后 3 个月的 mRS 评分, 抑制术后血清 IL-6 和 TNF-α 水平, 表明 3D slicer 软件辅助微创穿刺联

合阿托伐他汀钙可提高高血压脑出血的近期和远期疗效。该手术虽然为微创手术,但是也可引起机体创伤性应激反应,导致机体炎症反应,对患者的术后康复带来不利影响。阿托伐他汀钙可通过抑制术后炎症反应降低手术应激引起的损伤,从而促进患者术后康复。本研究虽然发现阿托伐他汀钙可提高患者的血肿清除率,但考虑血肿清除率受置管位置、血肿抽吸情况、术后血压控制、个体凝血功能及对尿激酶的反应等因素影响,因此阿托伐他汀钙是否为影响血肿清除率的主要因素尚需要今后进一步详细研究。

综上所述,3D slicer 软件辅助微创穿刺联合阿托伐他汀钙治疗可提高高血压脑出血的治疗效果,其可能作用机制为阿托伐他汀钙抑制患者术后炎症反应。

参 考 文 献:

- [1] 谢国强,郝五记,周琳,等.基于 3D Slicer 软件的侧脑室额角穿刺参数研究分析[J].中国微侵袭神经外科杂志,2018,23(9): 405-408.
- [2] 赵健,李晓辉,谢国强,等.3D-slicer 软件在高血压脑出血微创穿刺引流术中应用[J].中国神经精神疾病杂志,2018,44(5): 299-302.
- [3] IGLESIAS-REY R, RODRÍGUEZ-YÁÑEZ M, ARIAS S, et al. Inflammation, edema and poor outcome are associated with hyperthermia in hypertensive intracerebral hemorrhages[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(9): 1161-1168.
- [4] CHENG Z J, DAI T M, SHEN Y Y, et al. Atorvastatin Pretreatment Attenuates Ischemic Brain Edema by Suppressing Aquaporin 4[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(11): 3247-3255.
- [5] NAJJARI M, VAEZI G, HOJATI V, et al. Involvement of IL-1 β and IL-6 in antiarrhythmic properties of atorvastatin in ouabain-induced arrhythmia in rats[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2018, 40(3): 256-261.
- [6] 谢国强,师蔚,陈尚军,等.3D-slicer 软件在高血压脑出血神经内镜微创手术治疗的应用价值[J].中国微侵袭神经外科杂志,2017,22(3): 109-111.
- [7] CHENG G Z, SAN JOSE ESTEPAR R, FOLCH E, et al. Three-dimensional printing and 3d slicer: powerful tools in understanding and treating structural lung disease[J]. Chest, 2016, 149(5): 1136-1142.
- [8] SIAVASHPOUR Z, AGHAMIRI M R, JABERI R, et al. Evaluating the utility of "3D Slicer" as a fast and independent tool to assess intrafractional organ dose variations in gynecological brachytherapy[J]. Brachytherapy, 2016, 15(4): 514-523.
- [9] NARDELLI P, JAEGER A, O'SHEA C, et al. Pre-clinical validation of virtual bronchoscopy using 3D Slicer[J]. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2017, 12(1): 25-38.
- [10] 伍学斌,康强,李敏,等.3D-Slicer 联合 sina 软件辅助神经内镜微创手术治疗高血压脑出血的疗效观察[J].中国脑血管病杂志,2018,15(3): 134-139.
- [11] ZHANG J, LU S, WANG S, et al. Comparison and analysis of the efficacy and safety of minimally invasive surgery and craniotomy in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. Pak J Med Sci, 2018, 34(3): 578-582.
- [12] YANG G, SHAO G F. Elevated serum IL-11, TNF- α , and VEGF expressions contribute to the pathophysiology of hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH)[J]. Neurol Sci, 2016, 37(8): 1253-1259.
- [13] DING R, LIN C, WEI S, et al. Therapeutic benefits of mesenchymal stromal cells in a rat model of hemoglobin-induced hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. Mol Cells, 2017, 40(2): 133-142.
- [14] ZHAO J, MAO Q, QIAN Z, et al. Effect of mild hypothermia on expression of inflammatory factors in surrounding tissue after minimally invasive hematoma evacuation in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6): 4906-4910.
- [15] PARK J, HWANG I, KIM S J, et al. Atorvastatin prevents endothelial dysfunction in high glucose condition through Skp2-mediated degradation of FOXO1 and ICAM-1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(2): 2050-2057.
- [16] MARQUES N F, CASTRO A A, MANCINI G, et al. Atorvastatin prevents early oxidative events and modulates inflammatory mediators in the striatum following intranasal 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (mptp) administration in rats[J]. Neurotox Res, 2018, 33(3): 549-559.
- [17] PENG C, DING Y, YI X, et al. Polymorphisms in CYP450 genes and the therapeutic effect of atorvastatin on ischemic stroke: a retrospective cohort study in chinese population[J]. Clin Ther, 2018, 40(3): 469-477.
- [18] ARIAN A, MORTAZAVI MOGHADAM S G, KAZEMI T, et al. Trial of atorvastatin on serum interleukin-6, total antioxidant capacity, c-reactive protein, and alpha-1 antitrypsin in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Res Pharm Pract, 2018, 7(3): 141-146.
- [19] 卢清玉,刘庚,张伶,等.强化他汀类药物对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗后炎症-凝血网络的影响[J].岭南心血管病杂志,2018,24(4): 369-373.
- [20] 熊小栓,曾繁芳,陈娟,等.阿托伐他汀钙序贯疗法对择期 PCI 治疗患者降脂和抗炎作用的疗效[J].心血管康复医学杂志,2018,27(4): 440-444.

(唐勇 编辑)