

DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201504005

· 论 著 ·

颅底肿瘤术后脑脊液中降钙素基因相关肽的动态
变化与迟发性脑血管痉挛的相关性分析

董志强,李 强,梁文涛,潘亚文
(兰州大学第二医院 神经外科医学中心,甘肃 兰州 730030)

摘 要: **目的** 分析颅底肿瘤术后脑脊液中降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)的动态变化规律与术后迟发性脑血管痉挛(delayed cerebral vasospasm, DCVS)的相关性。**方法** 选择诊断明确的颅底肿瘤患者 43 例,术后行腰椎穿刺术留取脑脊液标本,测定脑脊液中 CGRP 的含量;手术前 1 d 和术后第 1、3、5、7、10 和 14 天用经颅超声多普勒(TCD)动态监测双侧颈内动脉、双侧大脑前和中动脉的流速和频谱,判断是否发生 DCVS。**结果** 术后第 3、5、7、10、14 天 DCVS 发生率有明显差异($\chi^2 = 21.34, P < 0.05$),其中第 7 天 DCVS 发生率(63.5%)最高。术后发生 DCVS 的患者第 3 天脑脊液中 CGRP 水平即有明显降低,第 7~10 天降到最低,而后逐渐上升;中、重度 DCVS 组 CGRP 水平明显低于对照组和无 DCVS 组($P < 0.05$),重度 DCVS 组 CGRP 水平低于轻度和中度 DCVS 组($P < 0.05$);颅底肿瘤术后脑脊液中 CGRP 的水平与术后 TCD 监测的大脑中动脉平均血流速度(MCA MFV)呈负相关($r = -0.187, P < 0.05$)。**结论** 颅底肿瘤术后患者脑脊液中 CGRP 水平的降低参与了术后 DCVS 的发生,其含量与 TCD 监测的 MCA MFV 呈负相关,与术后 DCVS 的发生呈负相关,并可预测 DCVS 的严重程度和判断预后。

关 键 词: 颅底肿瘤;脑脊液;降钙素基因相关肽;经颅超声多普勒;脑血管痉挛,迟发性
中图分类号:R739.91 **文献标识码:**A **文章编号:**1007-1520(2015)04-0284-04

Relationships between dynamic variety of CGRP and delayed
cerebral vasospasm after resection of skull base tumor

DONG Zhi-qiang, LI Qiang, LIANG Wen-tao, PAN Ya-wen
(Department of Neurosurgery Medical Center, the Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

Abstract: **Objective** To explore the dynamic changes of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in cerebrospinal fluid (CSF) and the relationship between CGRP and delayed cerebral vasospasm (DCVS) after resection of skull base tumor. **Methods** 43 patients with definitive diagnosis of skull base tumors were included. After resection of tumor, lumbar puncture was performed to get CSF and CGRP levels in CSF were measured. The velocities and spectra of bilateral internal carotid artery, anterior cerebral artery and middle cerebral artery were monitored by TCD in all the patients at one day before and 1, 3, 5, 7, 10 and 14 days after operation. **Results** After operation, CGRP levels of CSF were markedly decreased in patients with DCVS on the 3rd day, and reached nadir within 7 to 10 days, and then got increased gradually. The levels of CGRP in groups with medium and severe DCVS were significantly lower than those of the control group and the group without DCVS ($P < 0.05$), while those of the severe DCVS group was lower than those of mild and medium DCVS groups($P < 0.05$). The level of CGRP in CSF was negatively correlated with the mean flow velocity of middle cerebral artery(MCA MFV) monitored by TCD ($r = -0.187, P < 0.05$). **Conclusions** Decrease of CGRP level in CSF might be involved in the pathogenesis of the operation-associated DCVS. The level of CGRP in CSF is negatively correlated with the MCA MFV and also negatively correlated with the operation-related DCVS. CGRP level in CSF can be used for the evaluation of degree of postoperative DCVS and prognosis of the patients with DCVS.

Key words: Skull base neoplasm; Cerebrospinal fluid; Calcitonin gene-related peptide; Transcranial doppler; Cerebral vasospasm, Delay

作者简介:董志强,男,博士,主治医师。
通信作者:董志强,E-mail:dongzhq1688@163.com

自发性蛛网膜下腔出血(subarachnoid haemorrhage, SAH)和颅脑损伤后SAH造成的脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是神经外科常见的并发症,已引起广泛的关注,但颅底肿瘤术后发生的CVS尚未引起临床医师的足够重视,仅有少数报道^[1-2]。颅脑手术,特别是靠近颅底Willis环的颅底肿瘤或脑血管病的手术,由于术中对血管的牵拉以及蛛网膜下腔出血等因素常造成术后CVS的发生。根据SAH后CVS的时相,可以把CVS分为急性CVS和迟发性脑血管痉挛(delayed cerebral vasospasm, DCVS)。急性CVS多于SAH后24 h内发生,有时自行缓解,DCVS多于SAH后3~4 d发生,1周内为发病高峰,可持续至3周。DCVS的发病机制复杂,易导致迟发性神经功能障碍,是术后患者致残和死亡的重要原因。研究认为,降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)在CVS发病的病理生理过程中起着重要的保护作用,可以翻转由内皮素-1引起的CVS^[3]。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择兰州大学第二医院神经外科诊断明确的颅底肿瘤患者43例,其中男24例,女19例,最大年龄71岁,最小年龄14岁,平均年龄41.5岁。43例患者中,鞍区肿瘤23例,小脑桥脑角区肿瘤15例,枕骨大孔区肿瘤2例,嗅沟脑膜瘤2例,斜坡脊索瘤1例。患者排除标准:①合并高血压、糖尿病者;②术后出现严重的心机能不全、心肌缺血、泵衰竭、血压升高或降低(全身性低血压限制在2 h,如收缩压<85 mmHg或由基础血压下降>40 mmHg,或需要升压药维持收缩压>85 mmHg者;持续性血压升高2 h以上,收缩压>140 mmHg或/和舒张压>90 mmHg);③合并严重感染、高热、肺水肿、以及急性慢性肾功能衰竭者;④高或低碳酸血症、低氧血症、高渗或低渗状态、颅内压显著增高(>22 mmHg)、脑死亡患者。另选10例健康人做为正常对照组。所有纳入患者都进行了知情告知,每次行腰椎穿刺留取脑脊液标本前均签署了知情同意书。

1.2 实验方法

所有手术均为显微手术,由同一手术组医师进行;术后每日监测1~4次血气分析,保持pH 7.35~7.42,血氧分压在95 mmHg以上、二氧化碳分压38~45 mmHg,血清渗透压278~293 mOsm/kg·H₂O,

连续24 h监测血氧饱和度>97%,排除躯体内环境对动脉流速的影响;连续监测体温、心率、呼吸、血压、心电图,选择性监测中心静脉压和肺毛细血管楔压,保持正常心输出量;每日固定入量,监测血电解质、血常规和红细胞压积,并保持正常。于术后第3、5、7、10、14天腰穿测压法测定颅内压,并分别行腰椎穿刺留取脑脊液标本5 ml,4℃ 3 000转离心10 min,取上清,-20℃保存待测。保持患者颅内压在70~220 mmH₂O。对照组患者行腰椎穿刺术取脑脊液标本5 ml,同上述保存方法。CGRP试剂盒用北京普尔伟业生物科技有限公司放免试剂盒,由专业操作技术人员严格按说明书进行。

1.3 病例分组

分别于手术前1 d和术后第1、3、5、7、10和14天晨专人用经颅多普勒检测仪(TCD)动态监测双侧颈内动脉、双侧大脑前和中动脉的流速和频谱;TCD诊断标准按Seiler-Aaslid标准和Lindgaard指数(LI)综合评价,LI=大脑中动脉平均血流速度(mean flow velocity of middle cerebral artery, MCA MFV)/同侧颈内动脉平均血流速度(mean flow velocity of internal carotid artery, ICA MFV)。将患者分为无DCVS组:MCA MFV<120 cm/s,LI<3;轻度DCVS组:MCA MFV 120~140 cm/s,LI>3;中度DCVS组:MCA MFV 141~200 cm/s,LI>3;重度DCVS组:MCA MFV>200 cm/s,LI>3。

1.4 统计学处理

以SPSS 13.0统计软件分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,CGRP与TCD的关系用Spearman相关分析。

2 结果

2.1 TCD的变化情况

术后第3、5、7、10、14天DCVS发生率有明显差异($\chi^2=21.34, P<0.05$)。术后第3天血管痉挛发生率为33.3%(重度DCVS 10.3%),第5天发生率为56.7%(重度DCVS 20.4%),第7天发生率为63.5%(重度DCVS 20.4%),第10天发生率为39.4%(重度DCVS 10.3%),第14天发生率为12.1%(重度DCVS 10.3%)。

2.2 CGRP水平的动态变化情况

颅底肿瘤术后各组脑脊液中CGRP水平在术后第3天开始降低,第7~10天最低,以后逐渐上升;正常无DCVS组和轻度DCVS患者各时段脑脊液中

CGRP 水平与正常对照组比较无明显差异 ($P > 0.05$);中度和重度 DCVS 患者第 7、10 天脑脊液中 CGRP 水平与正常对照组比较明显降低 ($P < 0.05$);

重度 DCVS 患者第 7、10 天脑脊液中 CGRP 水平与轻度、中度 DCVS 患者比较明显降低 ($P < 0.05$),见表 1、图 1。

表 1 各组患者术后不同时间脑脊液 CGRP 水平的变化(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天
对照组	35.9 ± 13.3	—	—	—	—
无 DCVS 组	37.5 ± 13.4	34.8 ± 9.7	36.5 ± 11.2	35.2 ± 6.9	35.4 ± 12.3
轻度 DCVS 组	33.2 ± 16.3	34.7 ± 5.0	30.7 ± 13.9	33.7 ± 15.1	32.3 ± 10.2
中度 DCVS 组	37.8 ± 19.1	35.6 ± 12.1	25.0 ± 10.1 *	25.2 ± 7.5 *	38.7 ± 10.7
重度 DCVS 组	45.0 ± 10.2	26.5 ± 9.9	13.7 ± 9.1 *	11.3 ± 6.8 *	27.9 ± 10.0

注: * 与对照组脑脊液中 CGRP 水平相比 $P < 0.05$

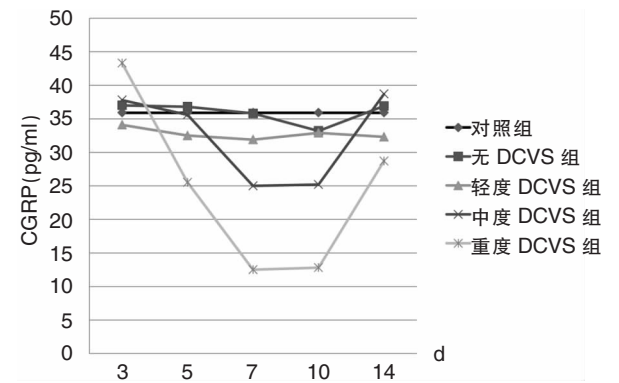


图 1 各组患者脑脊液中 CGRP 水平的变化

2.3 脑脊液中 CGRP 水平与术后 TCD 的关系

用 Spearman 相关分析显示:术后患者脑脊液中 CGRP 水平与术后 TCD 监测的 MCA MFV 呈负相关 (Spearman 相关系数 $r = -0.198, P < 0.05$),见图 2。

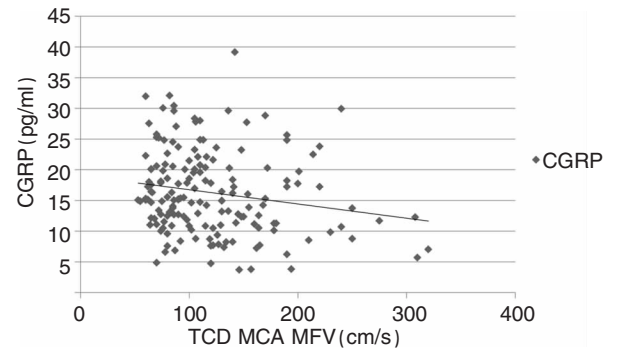


图 2 术后脑脊液中 CGRP 与大脑中动脉平均血流速度的关系

3 讨论

CGRP 被证实是一种内源性舒血管神经肽,其广泛分布于脑内及与体表感觉有关的脊髓背角和初

级传入纤维中,特别是感觉神经元的胞体和末梢内^[4],在支配脑血管系统的三叉神经末梢内浓度较高。CGRP 的基因表达及释放受许多因素的影响,在外周神经系统的三叉神经节和背根神经节 (DRG)内 CGRP 的表达可被环腺苷酸、神经生长因子 (NGF)、吗啡增强^[5]。CGRP 有很强的舒张血管作用,其作用机制为:①激活血管平滑肌细胞膜上 K^+ 通道并使其开放;②增加细胞溶质的第二信使 cAMP 的浓度,经细胞内的 cAMP 介导起作用;③关闭细胞膜电压门控 L 型 Ca^{2+} 通道,降低细胞内 Ca^{2+} 的浓度;④翻转由 ET-1 的增加引起的血管平滑肌细胞的收缩作用^[3]。Satoh 等^[6]给犬蛛网膜下腔出血模型注射编码 CGRP 的腺病毒,使用放免法测得 SAH 后 7 d 脑脊液中 CGRP 水平显著提高,7 d 后测得基底动脉直径为 SAH 前血管直径的 (78.2 ± 5.3)%,而未注射编码 CGRP 腺病毒的动物基底动脉的直径为 SAH 前血管直径的 (53.4 ± 5.5)%。CGRP 还可以减轻蛛网膜下腔出血后缩血管物质 (5-羟色胺、组织胺)的收缩血管作用。

DCVS 是颅底肿瘤术后患者常见的严重并发症之一^[7],常引起病人迟发性的神经功能损害,如偏瘫,失语,意识水平逐渐下降等。目前颅底肿瘤术后 DCVS 的发生机制尚不十分清楚。大量的临床和实验证据表明,蛛网膜下腔脑池内积血,使血管活性物质聚集是引起血管痉挛的主要因素。颅底肿瘤术后,为维持脑内正常的血流量,神经末梢内的 CGRP 大量释放使其含量逐渐耗竭,血管不能维持正常的舒张状态而收缩。

本研究中,术后脑脊液中 CGRP 水平与 TCD 监测的 MCA MFV 的 Spearman 相关分析显示,TCD 监测的 MCA MFV 增高,脑脊液中 CGRP 水平降低;TCD 监测的 MCA MFV 下降,脑脊液中 CGRP 水平

(下转第 291 页)