

脑出血后免疫炎症反应及相关临床研究进展

马阳,张萍,唐洲平

摘要 脑出血(ICH)后的炎症反应在继发性脑损伤中具有重要作用,但目前指南中并没有对于ICH免疫干预方面的临床治疗。本综述总结了ICH后原发性脑损伤和继发性脑损伤的机制,讨论了其中免疫细胞发挥的破坏性和再生作用,并重点关注小胶质细胞、巨噬细胞和淋巴细胞。此外,还归纳了选择性靶向这些免疫细胞的药物在ICH患者中的临床前和临床研究进展。未来需要更多的研究来深入探讨免疫系统的变化和与大脑的相互作用,探索有效疗法减少炎症的同时增强神经修复,从而改善ICH的结局。

关键词 脑出血;免疫炎症反应;小胶质细胞;巨噬细胞;综述

中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.02.009

马阳,张萍,唐洲平.脑出血后免疫炎症反应及相关临床研究进展[J].神经损伤与功能重建,2019,14(2):87-90.

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是脑卒中中第二大类型,致残率和死亡率高,目前针对ICH后神经功能恢复的治疗非常有限^[1]。继发性脑损伤在ICH患者的神经功能损伤中起着重要作用,其中,免疫炎症反应在ICH后脑水肿及脑损伤的形成过程中扮演重要角色^[2,3]。本综述旨在讨论近年来ICH的免疫炎症机制的研究进展,总结ICH后的病理生理变化和主要炎症细胞及炎症介质在病程中的变化及作用,最后介绍与ICH的免疫炎症治疗相关药物的临床试验进展。

1 ICH损伤机制

ICH后脑损伤主要分为原发性和继发性两种。原发性脑损伤主要为血肿的占位效应,机械压力引起钙内流和兴奋性毒性神经递质分泌,引起细胞毒性水肿和坏死。继发性脑损伤是由于血液成分进入脑组织,和受损的脑细胞一起引发了多种有害机制,导致血脑屏障破坏和血管源性水肿。

继发性脑损伤的病理生理过程主要有以下几方面:首先,ICH后血凝块和血液释放大凝酶,激活补体途径及蛋白酶激活受体,引发细胞毒性和细胞裂解。ICH后红细胞溶解释放出大量血红蛋白和珠蛋白,血红素加氧酶-1在出血周边区域激活的小胶质细胞中高度表达,可分解血红素产生胆红素、一氧化碳和铁。铁通过氧化还原反应中产生的自由基增加氧化应激,引起组织损伤、DNA损伤,血脑屏障破坏和炎症。而一氧化碳可抑制细胞呼吸,限制氧的释放,增加线粒体中的自由基。实验动物模型也表明铁螯合剂--去铁胺能改善ICH损伤模型的神经功能结局及减轻脑水肿^[4]。因此ICH后及时清除血肿是治疗中重要的一环。其次,ICH后往往伴随着炎症指标的变化,外周血中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)与血肿周围水肿独立相关,NLR与ICH后30 d的死亡率和发病率也相关,因此对预后有一定的提示作用^[5,6]。转

录组学研究显示,ICH和脑缺血具有差异表达的T细胞受体和CD36基因、Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)、巨噬细胞和T辅助细胞途径等^[7]。此外,ICH后炎症条件下基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的激活也可导致血脑屏障破坏,毛细血管通透性增加和脑水肿形成。

2 ICH后免疫炎症反应

2.1 小胶质细胞和巨噬细胞

ICH后小胶质细胞首先应答,ICH的损伤刺激作用于不同的小胶质细胞表面受体,包括TLR和晚期糖基化终产物的受体。小胶质细胞和巨噬细胞活化后分为2个主要亚型:传统活化表型即M1和选择性活化表型即M2。活化的M2小胶质细胞分3种亚型:M2a、M2b和M2c。M2a亚型有助于细胞再生,M2b和M2c亚型参与吞噬和去除组织碎片。确定M1/M2小胶质细胞和巨噬细胞的比例可以提示病理生理环境,M1/M2高意味着高氧化的苛性炎症环境,而低M1/M2意味着修复、再生环境^[8]。小胶质细胞M1样表型的激活主要发生在ICH急性期后,对M2样小胶质细胞反应发生在亚急性和慢性期,可能有助于吞噬细胞碎片和血肿清除^[9]。推测ICH的免疫炎症治疗应该通过调节不同时期小胶质细胞功能,促进组织修复和功能恢复。

ICH后小胶质细胞和巨噬细胞的活化机制,大概归纳为以下几方面^[10]。①损伤相关分子模式分子(damage-associated molecular pattern molecules, DAMPs):ICH后,血红素刺激小胶质细胞释放高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein, HMGB1),HMGB1可以激活TLR4诱导炎性损伤,也可在ICH晚期激活RAGE促进血管生成。动物实验表明,通过减少血肿周围HMGB1和激活的小胶质细胞的数量,可减轻脑水肿和神经元凋亡^[11]。②TLR:血红素可通过TLR4增强小胶质细胞活化,随后诱导NF-κB活化,最终增加ICH后的炎症细胞

作者单位

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430030

基金项目

国家自然科学基金
(No. 81070962)

收稿日期

2018-12-11

通讯作者

唐洲平

ddjtzp@163.com

因子表达和炎性损伤。临床研究表明,TLR2和TLR4表达显著升高与ICH患者的不良结局相关^[12]。Wang等^[13]发现,ICH后由血红蛋白诱导的新型TLR2/TLR4异源二聚体引发了ICH的炎性损伤,增加了TLR2和TLR4的有害作用。③Notch信号通路:Notch信号通路参与神经炎症性疾病中小胶质细胞激活和炎症过程,有动物研究证实Notch-1信号传导是ICH诱导的反应性星形胶质细胞增生的关键调节因子,在ICH大鼠模型中使用特异性抑制剂阻断Notch-1信号传导,可抑制由ICH引起的星形胶质细胞增殖和胶质纤维酸性蛋白水平,改善ICH后神经功能^[14]。阻断Notch-1信号通路可能是ICH的潜在治疗策略之一。④炎症小体:炎症小体是细胞内先天性免疫应答典型的模式识别受体之一,在调节半胱天冬氨酸酶1(caspase-1)活性中起着至关重要的作用。小胶质细胞表达Nod样受体(NOD-like receptor, NLR),NLRP3炎症小体通过释放白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)及促进ICH后中性粒细胞浸润来扩增炎症反应,在ICH模型小鼠中抑制NLRP3炎症小体可有效减少ICH后炎症反应^[15]。嘌呤能2X7受体(P2X7R)在NLRP3激活的上游,P2X7R的基因沉默可抑制NLRP3炎症小体活化和IL-1 β /IL-18释放,并显著减轻脑水肿和神经功能缺损^[16]。研究证实,ICH后补体介导的神经炎症依赖于NLRP3的激活且NLRP3是ICH后神经炎症所必需的^[17],抑制NLRP3可以减轻ICH后脑损伤及炎症^[18]。这些发现均支持炎症小体在促炎细胞因子的产生和释放,以及加剧ICH诱发的继发性脑损伤中的作用。

2.2 淋巴细胞

ICH患者血肿周围存在T辅助淋巴细胞,CD4+T细胞是ICH后24 h的主要脑浸润白细胞群,其数量在第5天达到顶峰。调节性T细胞可抑制ICH模型的炎症损伤^[19],尽管缺乏临床前证据,但它可以介导ICH后延迟免疫应答,可能是部分通过加强炎症来氧化微环境。芬戈莫德是一种鞘氨醇-1-磷酸受体调节剂,具有调节免疫功能,可有效抑制T细胞迁移进入神经中枢系统,减少局部免疫反应。已有临床前实验表明,芬戈莫德可减轻ICH啮齿动物的脑水肿、神经元凋亡和脑萎缩,改善神经功能缺损^[20]。ICH后B细胞和自然杀伤细胞的低渗透率表明在ICH中可能作用不大^[21]。

2.3 单核细胞

单核细胞在ICH后12 h内就已迁入大脑,ICH后第5天数量达到顶峰^[21],ICH后单核细胞趋化蛋白-1及受体CC趋化因子受体2(CCR2)参与单核细胞向脑的迁移^[22]。研究表明,有少量循环炎性单核细胞的Ccr2(-/-)小鼠在ICH后较对照组运动功能更好^[23]。具有野生型中枢神经系统细胞和Ccr2(-/-)造血细胞的嵌合小鼠也显示运动功能的早期改善。这表明减少血源性炎性单核细胞有助于急性神经功能障碍的恢复。有2家医院前瞻性收集了85例ICH患者的血清样品,发现患者24 h时较高的CCR2水平与1周后的神经功能不良结局独立相关^[23]。一项包含115例ICH患者的前瞻性队列研究发现,单核细胞趋化蛋白-1指标升高的患者90 d的mRS评分较差,发病后24和72 h,干扰素诱导蛋白10(CXCL10)的升高与较差的90 d mRS评分独

立相关^[24]。总之,炎症性单核细胞在ICH后提示恶化早期神经功能缺损,可能为治疗靶点。

2.4 中性粒细胞

中性粒细胞是脑损伤后首先进入大脑的白细胞群体。胶原酶诱导的小鼠ICH后4 h,在血肿及其周围就发现浸润性中性粒细胞,其数量在ICH后3~5 d达到峰值^[2]。在它们凋亡后,释放的分子可能会进一步刺激小神经胶质细胞/巨噬细胞,加剧神经炎症过程。多形核中性粒细胞可协助清除脑卒中的细胞碎片,加重血脑屏障的降解,引起ICH后继发性损伤,脑水肿,再出血和神经功能恢复不良^[25]。促炎性N1中性粒细胞已被证明在脑水肿和神经毒性中的作用,而抗炎N2中性粒细胞可抑制这种过度的免疫反应,促进神经元存活。

2.5 炎性介质

与ICH相关的炎性介质很多,包括趋化因子、炎性细胞因子、转录因子、补体系统等。在ICH后用TNF- α 抗体治疗可减少小胶质细胞/巨噬细胞活化,并减轻脑水肿和改善神经功能^[26]。研究发现外周血TNF- α 可用于预测ICH患者不良预后风险^[27]。来自啮齿动物模型的数据表明IL-27可修饰骨髓中的中性粒细胞成熟,抑制其产生促炎/细胞毒性产物,同时增加其有益的铁清除分子(包括乳铁蛋白)的产生,最终减轻脑水肿及血肿,改善神经学评分结果^[28]。IL-17A则可促进小胶质细胞自噬和小胶质细胞炎症,从而降低脑水含量并改善ICH小鼠的神经功能^[29]。

3 关于ICH免疫炎症治疗的临床研究进展

3.1 芬戈莫德(Fingolimod,FTY720)

2014年,进行了一项以口服芬戈莫德是否安全有效地缓解ICH患者的血肿周围水肿和神经功能缺损的临床研究。将ICH患者23例随机分为实验组(标准ICH治疗+芬戈莫德0.5 mg/d,连续口服3 d,首剂在发作72 h内服用)和对照组(标准ICH治疗),结果表明与对照组相比,实验组患者神经功能改善程度较大,血肿周围水肿较轻,且药物安全性高^[30]。芬戈莫德治疗可显著降低ICH小鼠模型脑的T淋巴细胞浸润并促进血脑屏障完整性^[31]。也有动物实验表明在胶原酶诱导的ICH小鼠模型中给予芬戈莫德(ICH后1 h腹腔注射)对于急性期(ICH后24 h和72 h)的小鼠的死亡率和神经功能改善没有影响^[32]。接下来仍需大规模的临床研究来验证芬戈莫德治疗ICH的效果,如给药时间及有效干预时间窗等。

3.2 塞来昔布(Celecoxib)

塞来昔布是一种选择性环氧合酶2抑制剂,在胶原酶诱导的大鼠ICH模型中,塞来昔布治疗可减轻脑水肿、炎症和血肿周围细胞死亡,促进功能恢复^[33]。2009年一项回顾性分析纳入ICH发病48 h内入院的患者34例,分为治疗组(发作48 h内服用塞来昔布,400 mg/d,≥7 d)和对照组(未服用塞来昔布),发现塞来昔布治疗显著降低了脑水肿体积且不良事件发生率无差异,表明塞来昔布可能是安全有效的治疗ICH药物^[34]。2013年一项包括了44例患者的多中心试验也表明,ICH急性期给予塞来昔布与减轻脑水肿有关^[35]。后续仍然需要大型的前瞻性临床

试验来确定塞来昔布能否改善ICH患者的短期与长期功能结局。

3.3 米诺环素(Minocycline)

四环素类抗生素米诺环素是一种小胶质细胞活化的抑制剂。米诺环素可通过降低ICH后的铁负荷,减轻铁诱导的血脑屏障破坏和脑水肿^[36],也可通过抗自噬、抗凋亡来减轻继发性脑损伤^[37]。最近一项双盲、随机对照临床试验评估了米诺环素对于ICH患者的安全性和可行性,共纳入20例受试者,结果显示米诺环素治疗与第1天至第5天的MMP-9水平的降低相关,且安全性高^[38]。

3.4 罗格列酮(Rosiglitazone)和吡格列酮(Pioglitazone)

PPAR- γ 是调节CD36表达的配体依赖性转录因子,其本身是对吞噬活性重要的清道夫受体。在ICH小鼠模型中,用PPAR- γ 激动剂如罗格列酮治疗增加了CD36表达,并促进了小胶质细胞和/或吞噬细胞对红细胞的吞噬作用,对于血肿吸收有益作用^[39]。PPAR- γ 激动剂罗格列酮和吡格列酮经FDA批准用于2型糖尿病血糖控制,正在进行的II期剂量递增试验,以评估吡格列酮用于ICH患者的安全性^[40]。

4 结论及未来方向

炎症反应越来越被认为是ICH后继发性脑损伤病理生理学的重要参与者。证据表明,对于炎症和免疫应答的靶向治疗是一种可行的方法,然而,需要更进一步研究ICH后免疫系统的变化及其与大脑的相互作用,来帮助开发新的免疫干预手段。未来的研究方向分为2部分:机制方面要重在阐明各种炎症细胞因子随时间变化起的具体作用及找到有效调节免疫系统的方法,使之在ICH后不同阶段发挥相应的作用,抑制氧化炎症环境的同时促进神经修复与再生,改善ICH后神经功能结局;临床方面需要探索免疫炎症调节的时机、患者选择、剂量调控及安全性^[41]。目前关于ICH免疫炎症调节的临床试验还不多,需要一些大型前瞻性试验来确定某些药物的效果。明确免疫炎症治疗的机制及方法,对于ICH治疗及预后具有深远的意义。

参考文献

- [1] Hemphill JR, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2015, 46: 2032-2060.
- [2] Mracsko E, Veltkamp R. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 388.
- [3] Chen S, Yang Q, Chen G, et al. An Update on Inflammation in the Acute Phase of Intracerebral Hemorrhage[J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6: 4-8.
- [4] Zhao J, Chen Z, Xi G, et al. Deferoxamine Attenuates Acute Hydrocephalus After Traumatic Brain Injury in Rats[J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5: 586-594.
- [5] Gusdon AM, Gialdini G, Kone G, et al. Neutrophil - Lymphocyte Ratio and Perihematomal Edema Growth in Intracerebral Hemorrhage[J]. *Stroke*, 2017, 48: 2589-2592.
- [6] Lattanzi S, Cagnetti C, Rinaldi C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves outcome prediction of acute intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 387: 98-102.

- [7] Stamova B, Ander BP, Jickling G, et al. The intracerebral hemorrhage blood transcriptome in humans differs from the ischemic stroke and vascular risk factor control blood transcriptomes[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018: 271678X18769513.
- [8] Klebe D, McBride D, Flores JJ, et al. Modulating the Immune Response Towards a Neuroregenerative Peri-injury Milieu After Cerebral Hemorrhage[J]. *J Neuroimmune Pharm*, 2015, 10: 576-586.
- [9] Lan X, Han X, Li Q, et al. Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13: 420-433.
- [10] Xiong X, Liu L, Yang Q. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 142: 23-44.
- [11] Lei C, Lin S, Zhang C, et al. High-mobility group box1 protein promotes neuroinflammation after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Neuroscience*, 2013, 228: 190-199.
- [12] Rodríguez-Yáñez M, Brea D, Arias S, et al. Increased expression of Toll-like receptors 2 and 4 is associated with poor outcome in intracerebral hemorrhage[J]. *J Neuroimmunol*, 2012, 247: 75-80.
- [13] Wang Y, Zhou Y, Fang H, et al. Toll-like receptor 2/4 heterodimer mediates inflammatory injury in intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75: 876-889.
- [14] Zhong JH, Zhou HJ, Tang T, et al. Activation of the Notch-1 signaling pathway may be involved in intracerebral hemorrhage-induced reactive astrogliosis in rats[J]. *J Neurosurg*, 2018, 129: 732-739.
- [15] Ma Q, Chen S, Hu Q, et al. NLRP3 inflammasome contributes to inflammation after intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75: 209-219.
- [16] Feng L, Chen Y, Ding R, et al. P2X7R blockade prevents NLRP3 inflammasome activation and brain injury in a rat model of intracerebral hemorrhage: involvement of peroxynitrite[J]. *J Neuroinflamm*, 2015, 12: 190.
- [17] Yao S, Cao F, Chen J, et al. NLRP3 is Required for Complement-Mediated Caspase-1 and IL-1 β Activation in ICH[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61: 385-395.
- [18] Ren H, Kong Y, Liu Z, et al. Selective NLRP3 (Pyrin Domain-Containing Protein 3) Inflammasome Inhibitor Reduces Brain Injury After Intracerebral Hemorrhage[J]. *Stroke*, 2018, 49: 184-192.
- [19] Yang Z, Yu A, Liu Y, et al. Regulatory T cells inhibit microglia activation and protect against inflammatory injury in intracerebral hemorrhage[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22: 522-525.
- [20] Lu L, Barfejani AH, Qin T, et al. Fingolimod exerts neuroprotective effects in a mouse model of intracerebral hemorrhage[J]. *Brain Res*, 2014, 1555: 89-96.
- [21] Mracsko E, Javidi E, Na SY, et al. Leukocyte Invasion of the Brain After Experimental Intracerebral Hemorrhage in Mice[J]. *Stroke*, 2014, 45: 2107-2114.
- [22] Yao Y, Tsirka SE. Chemokines and Their Receptors in Intracerebral Hemorrhage[J]. *Transl Stroke Res*, 2012, 3: 70-79.
- [23] Hammond MD, Taylor RA, Mullen MT, et al. CCR2 + Ly6Chi Inflammatory Monocyte Recruitment Exacerbates Acute Disability Following Intracerebral Hemorrhage[J]. *J Neurosci*, 2014, 34: 3901-3909.
- [24] Landreneau MJ, Mullen MT, Messe SR, et al. CCL2 and CXCL10 are associated with poor outcome after intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5: 962-970.
- [25] Hermann DM, Kleinschnitz C, Gunzer M. Implications of polymorphonuclear neutrophils for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: Predictive value, pathophysiological consequences and utility as therapeutic target[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 321: 138-143.
- [26] Lei B, Dawson HN, Roulhac-Wilson B, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonism improves neurological recovery in murine intracerebral hemorrhage[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10: 103.
- [27] Rendevski V, Aleksovski B, Stojanov D, et al. Modeling prognostic factors for poor neurological outcome in conservatively treated patients with intracerebral hemorrhage: A focus on TNF- α [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 172: 51-58.
- [28] Zhao X, Ting SM, Liu CH, et al. Neutrophil polarization by IL-27 as a

therapeutic target for intracerebral hemorrhage[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 602.

[29] Shi H, Wang J, Wang J, et al. IL-17A induces autophagy and promotes microglial neuroinflammation through ATG5 and ATG7 in intracerebral hemorrhage[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 323: 143-151.

[30] Fu Y, Hao J, Zhang N, et al. Fingolimod for the Treatment of Intracerebral Hemorrhage[J]. *Jama Neurol*, 2014, 71: 1092.

[31] Zhang X, Liu W, Yuan J, et al. T lymphocytes infiltration promotes blood-brain barrier injury after experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Brain Res*, 2017, 1670: 96-105.

[32] Schlunk F, Pfeilschifter W, Yigitkanli K, et al. Treatment with FTY720 has no beneficial effects on short-term outcome in an experimental model of intracerebral hemorrhage[J]. *Exp Transl Stroke Med*, 2016, 8: 1.

[33] Chu K, Jeong S, Jung K, et al. Celecoxib Induces Functional Recovery after Intracerebral Hemorrhage with Reduction of Brain Edema and Perihematomal Cell Death[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 24: 926-933.

[34] Park H, Lee S, Chu K, et al. Effects of celecoxib on volumes of hematoma and edema in patients with primary intracerebral hemorrhage [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 279: 43-46.

[35] Lee SH, Park HK, Ryu WS, et al. Effects of celecoxib on hematoma and edema volumes in primary intracerebral hemorrhage: a multicenter randomized controlled trial[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20: 1161-1169.

[36] Zhao F, Xi G, Liu W, et al. Minocycline Attenuates Iron-Induced Brain Injury[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2016, 121: 361-365.

[37] Wu Z, Zou X, Zhu W, et al. Minocycline is effective in intracerebral hemorrhage by inhibition of apoptosis and autophagy[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 371: 88-95.

[38] Chang JJ, Kim-Tenser M, Emanuel BA, et al. Minocycline and matrix metalloproteinase inhibition in acute intracerebral hemorrhage: a pilot study[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24: 1384-1391.

[39] Chang CF, Wan J, Li Q, et al. Alternative activation-skewed microglia/macrophages promote hematoma resolution in experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 103: 54-69.

[40] Gonzales NR, Shah J, Sangha N, et al. Design of a prospective, dose-escalation study evaluating the Safety of Pioglitazone for Hematoma Resolution in Intracerebral Hemorrhage (SHRINC)[J]. *Int J Stroke*, 2013, 8: 388-396.

[41] Fu Y, Liu Q, Anrather J, et al. Immune interventions in stroke[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11: 524-535.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第78页)

S-100蛋白含量呈现先升高后降低的趋势,且术后3 d腹腔镜组NSE及S-100蛋白含量均低于对照组。该结果表明腹腔镜下VPS的应用可加快血脑屏障功能的修复,促进神经功能的早期恢复,降低死亡率和致残率,改善预后。

综上所述,腹腔镜下VPS治疗小儿脑积水可明显提高治愈率,改善临床症状,且不良反应发生率低,安全有效。但本次临床研究中病例数较少,需要积累更多的病例以进一步确认腹腔镜下VPS治疗小儿脑积水的临床疗效。

参考文献

- [1] Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, et al. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus[J]. *Neurology*, 2014, 82: 1449-1454.
- [2] 许亦群, 仪立志, 贾军. 腹腔镜下脑室-腹腔分流术治疗脑积水的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17: 48-49.
- [3] 程谦, 方好, 易智峰, 等. 高血压脑出血后脑积水23例临床分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2013, 8: 229-230.
- [4] Altamimi YZ, Sinha P, Chumas PD, et al. Ventriculoperitoneal shunt 30-day failure rate: a retrospective international cohort study[J]. *Neurosurgery*, 2014, 74: 29-34.
- [5] 马超群, 杨畅, 袁玉会, 等. 腹腔镜辅助下脑室腹腔分流术治疗脑积水的体会[J]. *中国医科大学学报*, 2016, 45: 183-184.
- [6] Vassilouthis J, Richardson A. Ventricular dilatation and communicating

hydrocephalus following spontaneous subarachnoid haemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 1979, 51: 341-351.

[7] Zieliński M, Rybak M, Wilkojc M, et al. Subxiphoid video-assisted thorascopic thymectomy for thymoma[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2015, 4: 564-566.

[8] 刘岱, 杨虎银. 高压氧对重型颅脑损伤患者血清炎性因子、氧化应激、内皮素及颅内压的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23: 651-654.

[9] 庄博. 腹腔镜下脑室-腹腔分流术治疗小儿脑积水的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17: 34-35.

[10] Shahrin L, Chisti MJ, Huq S, et al. Diarrhea-associated pneumococcal meningitis with complicating hydrocephalus in a child in a resource-limited setting[J]. *J Infect Dev Countr*, 2016, 10: 888-891.

[11] 阳燕青, 刘襄, 肖格磊. 脑室镜下脑室-腹腔分流术治疗5个月至6岁小儿脑积水106例分析[J]. *中国内镜杂志*, 2015, 21: 668-670.

[12] 田少辉. 脑室-腹腔分流术治疗脑积水58例临床分析[J]. *中国地方病防治杂志*, 2014, 29: 157-158.

[13] 杨宏静, 马丽华, 蒲东升. 腹腔镜下脑室-腹腔分流术治疗脑积水的生理学机制角度分析观察结果[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2014, 6: 57-59.

[14] 宋同均, 魏建功, 刘裕浩, 等. 高血压脑出血术后二次脑损伤因素与脑组织氧及预后的关系研究[J]. *华西医学*, 2015, 36: 35-37.

[15] Moritz S, Warnat J, Bele S, et al. The prognostic value of NSE and S100B from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2010, 22: 21-31.

[16] 周锐. 小儿脑积水手术中右美托咪啶对血清NSE和S100蛋白的影响[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2015, 2: 2104-2104.

[17] Sendrowski K, Sobaniec W, Sobaniec-Lotowska ME, et al. S-100 protein as marker of the blood-brain barrier disruption in children with internal hydrocephalus and epilepsy--a preliminary study[J]. *Rocz Akad Med Białymst*, 2004, 49 Suppl 1: 236-238.

(本文编辑:唐颖馨)