

## · 论 著 ·

出血性脑卒中病人血浆和脑脊液 $\beta$ -内啡肽、GnRH、NO、CGRP 的变化及意义

王 栋 白雪蕾 吴环立 李琳坤 酒晓盈 赵海洋 汪仲伟

**【摘要】**目的 探讨出血性脑卒中病人血浆和脑脊液 $\beta$ -内啡肽、促性腺激素释放激素(GnRH)、一氧化氮(NO)、降钙素基因相关肽(CGRP)的变化及意义。**方法** 选取2017年6月至2018年12月收治的高血压性脑出血(HICH)80例为HICH组,自发性蛛网膜下腔出血(SAH)52例为SAH组,以无神经系统疾病40例为对照组。检测血浆和脑脊液 $\beta$ -内啡肽、GnRH、CGRP、NO水平。**结果** 入院时,HICH组和SAH组血浆和脑脊液 $\beta$ -内啡肽、GnRH水平明显增高( $P<0.05$ ),而血浆和脑脊液NO、CGRP水平明显降低( $P<0.05$ )。入院后1、3、7、14、30 d,HICH组和SAH组血浆和脑脊液 $\beta$ -内啡肽、GnRH水平逐渐下降( $P<0.05$ )。入院后1、3、7 d,HICH组、SAH组血浆和脑脊液NO、CGRP水平逐渐下降( $P<0.05$ ),入院后14、30 d明显上升( $P<0.05$ )。**结论**  $\beta$ -内啡肽、GnRH、NO、CGRP参与HICH及SAH病人下丘脑应激反应,以SAH更明显。

**【关键词】** 出血性脑卒中;高血压性脑出血;蛛网膜下腔出血; $\beta$ -内啡肽;GnRH;NO;CGRP

**【文章编号】** 1009-153X(2019)11-0669-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.34

### Changes in CSF and plasma levels of $\beta$ -endorphin, GnRH, NO and CGRP and their meanings in patients with hemorrhagic stroke

WANG Dong, BAI Xue-lei, WU Huan-li, LI Lin-kun, JIU Xiao-ying, ZHAO Hai-yang, WANG Zhong-wei. Department of Neurosurgery, Nanyang Second General People's Hospital, Nanyang 473012, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes in the plasma and cerebrospinal fluid (CSF) levels of  $\beta$ -endorphin, gonadotropin-releasing hormone (GnRH), nitric oxide (NO), calcitonin gene-related peptide (CGRP) and their meanings in the patients with hemorrhagic stroke. **Methods** The plasma and CFS levels of  $\beta$ -endorphin, GnRH, CGRP and NO were detected by radioimmunoassay in 46 patients with hypertensive cerebral hemorrhage (HCH), 52 patients with subarachnoid hemorrhage (SAH) and 40 subjects (control group) without neurological system diseases 1, 3, 7, 14 and 30 days after the admission to hospital. **Results** The plasma and CSF levels of  $\beta$ -endorphin and GnRH were significantly higher in SAH group than those in the CHC group ( $P<0.05$ ), which were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ) 1, 3, 7, 14 and 30 days after the admission to hospital. The plasma and CFS levels of NO and CGRP were significantly lower in SAH group than those in the CHC group ( $P<0.05$ ), which were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). The plasma and CFS levels of  $\beta$ -endorphin and GnRH gradually decreased with the prolongation of time after the admission to hospital in SAH and CHC groups. The plasma and CSF levels of NO and CGRP in the CHC and SAH groups decreased gradually with prolongation of time within 7 days after the admission to hospital, and then increased significantly 14 and 30 days after the admission to hospital. **Conclusion**  $\beta$ -endorphin, GnRH, NO and CGRP are involved in hypothalamic stress response in the patients with CHC or SAH, especially in the patients with SAH.

**【Key words】** Hemorrhagic stroke; Hypertensive cerebral hemorrhage; Subarachnoid hemorrhage;  $\beta$ -endorphin; GnRH; NO; CGRP

HICH (hypertensive cerebral hemorrhage, HICH) 和 SAH (subarachnoid hemorrhage, SAH) 病人会出现神经内分泌功能异常<sup>[1]</sup>。血浆和脑脊液均含有不同水平 $\beta$ -内啡肽、促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)<sup>[2]</sup>。一氧化氮(nitric oxide, NO)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related

peptide, CGRP) 是主要的内源性血管活性物质,在脑组织血流量调节中发挥重要作用<sup>[3]</sup>,且NO、CGRP参与SAH后脑血管痉挛的发生、发展<sup>[4]</sup>。迟发性脑血管痉挛是SAH主要致死、致残原因<sup>[5]</sup>。本文探讨HICH、SAH病人血浆和脑脊液 $\beta$ -内啡肽、GnRH、NO、CGRP动态变化情况,为临床治疗和预后评估提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年6月至2018年12月收治

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.11.010

基金项目:河南省医学科技攻关计划(2018020983)

作者单位:473012 河南,南阳市第二人民医院神经外科(王 栋、白雪蕾、吴环立、李琳坤、酒晓盈、赵海洋、汪仲伟)

的 HICH 80 例为 HICH 组, 自发性 SAH 52 例为 SAH 组(动脉瘤 34 例, 脑动静脉畸形 11 例, 造影阴性 SAH 4 例, 烟雾病 3 例)。入选标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②符合美国卒中协会 2015 年颁布的 HICH 及 SAH 诊断标准。排除标准: ①有创伤性颅内血肿、感染等; ②合并肝肾等重要器官功能障碍; ③合并影响 β-内啡肽、GnRH 分泌水平的疾病。HICH 组中男 52 例, 女 28 例; 年龄 18~75 岁, 平均(56.8±12.3)岁; 出血量 < 15 ml 32 例, 15~30 ml 48 例, 平均(20.4±9.6) ml。

SAH 组男 32 例, 女 20 例; 年龄 18~75 岁, 平均(56.1±11.0)岁。另取同期行腰椎穿刺术无神经系统疾病 40 例为对照组, 其中男 28 例, 女 12 例; 年龄 18~75 岁, 平均(56.3±7.6)岁。3 组性别、年龄无统计学差异( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准(批号: NYL2017-48), 病人及其家属均自愿参与本研究, 签署知情同意书。

1.2 检测方法 对照组入院时采集外周静脉血 3 ml, 腰椎穿刺术时收集脑脊液 3 ml。HICH 组和 SAH 组

表 1 各组血浆和脑脊液 β 内啡肽、GnRH、NO、CGRP 水平比较

检测指标	组别	入院时	入院后				
			1 d	3 d	7 d	14 d	30 d
血浆 β 内啡肽 (ng/L)	对照组	168.25±8.79					
	HICH 组	313.60±11.32*	294.32±10.67**	270.19±10.61*	221.63±11.40*	190.54±7.20*	179.61±9.85*
	SAH 组	408.64±13.90**	386.15±14.03**	311.67±9.43**	293.48±10.25**	206.12±9.34**	183.74±7.11**
脑脊液 β 内啡肽 (ng/L)	对照组	79.63±4.51					
	HICH 组	156.81±6.68*	129.48±5.90*	123.77±7.35*	116.83±4.75*	94.65±4.47*	83.91±3.64*
	SAH 组	183.67±7.03**	150.31±8.64**	142.91±6.86**	133.61±7.38**	112.48±8.13**	87.15±4.22**
血浆 GnRH (ng/L)	对照组	360.75±9.31					
	HICH 组	802.43±17.65*	774.20±16.37*	680.37±15.46*	596.82±16.24*	547.22±15.40*	413.49±12.37*
	SAH 组	936.10±19.73**	901.25±21.69**	815.35±17.19**	752.10±18.56**	671.50±15.13**	522.50±13.61**
脑脊液 GnRH (ng/L)	对照组	130.73±7.15					
	HICH 组	426.81±12.56*	401.68±11.31*	311.48±9.47*	290.16±12.63*	225.20±11.97*	187.15±9.42*
	SAH 组	514.48±12.13**	453.90±9.23**	416.25±12.53**	328.30±10.08**	274.13±8.25**	205.34±10.20**
血浆 NO (μmol/L)	对照组	25.21±2.81					
	HICH 组	22.86±4.25*	20.13±4.01*	18.52±3.26*	15.20±3.11*	21.93±4.38*	23.52±4.95*
	SAH 组	19.41±4.92**	17.29±3.06**	15.93±3.81**	13.15±3.27**	18.82±3.75**	20.17±4.02**
脑脊液 NO (μmol/L)	对照组	15.92±3.05					
	HICH 组	13.26±2.85*	11.60±2.11*	9.82±2.43*	8.05±1.94*	12.61±2.38*	14.25±2.61*
	SAH 组	10.53±2.41**	9.15±2.08**	7.63±1.85**	5.89±1.64**	10.25±2.80**	12.19±2.94**
血浆 CGRP (pg/ml)	对照组	32.72±5.25					
	HICH 组	28.15±3.81*	22.13±3.75*	19.95±3.17*	16.09±2.83*	27.63±2.84*	30.55±3.48*
	SAH 组	26.63±3.27**	20.08±3.85**	17.30±2.93**	14.07±2.46**	25.17±2.40**	28.63±3.86**
脑脊液 CGRP (pg/ml)	对照组	19.46±2.38					
	HICH 组	16.26±2.85*	14.80±2.11*	10.73±1.95*	9.26±1.40*	16.85±2.57*	18.15±2.43*
	SAH 组	14.53±2.41**	11.21±1.86**	8.46±1.53**	6.63±1.27**	15.18±2.61**	17.09±2.17**

注: 与对照组相应值比, \*  $P<0.05$ ; 与 HICH 组相应值比, #  $P<0.05$ ; HICH. 高血压性脑出血; SAH. 蛛网膜下腔出血; GnRH. 促性腺激素释放激素; NO. 一氧化氮; CGRP. 降钙素基因相关肽

入院时及入院后1、3、7、14、30 d采集外周静脉血3 ml、脑脊液3 ml。3 000转/min离心20 min,收集血浆,-40℃保存待测。放射免疫法检测血浆和脑脊液 $\beta$ -内啡肽、GnRH、CGRP水平, $\beta$ -内啡肽、GnRH试剂盒购于上海科顺生物科技有限公司,CGRP试剂盒购于上海语纯生物科技有限公司。硝酸还原法检测血浆和脑脊液NO水平,试剂盒购于上海信裕生物科技有限公司。

1.3 统计学分析 用SPSS 20.0软件分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行方差分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

入院时,与对照组相比,HICH组和SAH组血浆和脑脊液 $\beta$ -内啡肽、GnRH水平明显增高( $P<0.05$ ),而血浆和脑脊液NO、CGRP水平明显降低( $P<0.05$ );而且,HICH组和SAH组之间均有统计学差异( $P<0.05$ )。见表1。

入院后1、3、7、14、30 d,HICH组和SAH组血浆和脑脊液 $\beta$ -内啡肽、GnRH水平逐渐下降( $P<0.05$ )。对照组、HICH组和SAH组之间两两比较均有统计学差异( $P<0.05$ )。见表1。

入院后1、3、7 d,HICH组、SAH组血浆和脑脊液NO、CGRP水平逐渐下降( $P<0.05$ ),入院后14、30 d明显上升( $P<0.05$ )。对照组、HICH组和SAH组之间两两比较均有统计学差异( $P<0.05$ )。见表1。

## 3 讨论

中枢神经系统具有分泌活性的神经元集中在下丘脑,神经冲动传导到下丘脑后,下丘脑促垂体区的肽能神经元分泌肽类神经激素(释放激素和释放抑制激素),经垂体门脉系统转运到腺垂体,调节相应的腺垂体激素的分泌,从而调控机体的代谢过程<sup>[6]</sup>。 $\beta$ -内啡肽是下丘脑神经元分泌的前阿黑皮素相关肽类分子,是中枢神经系统中作用最广泛的因子之一,而且与垂体功能密切相关<sup>[7]</sup>。GnRH是由下丘脑内侧基底部释放的肽类激素,对性腺轴各级活动发挥调控作用,并且与垂体功能明显相关<sup>[8]</sup>。 $\beta$ -内啡肽与GnRH参与机体多个系统的应激反应,可降低脑组织血流量,引发神经元水肿,加重意识障碍<sup>[9]</sup>。NO与一氧化氮合成酶共同作用可生成内皮细胞松弛因子,可调节血管功能,在神经元功能和血流稳定性维持中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。CGRP是分子生物学领域发现的第一个活性多肽,分布于人体各系统及部分器官中,在脑血管系统具有调控作用的三叉神经

末梢中浓度较高<sup>[11]</sup>。HICH和SAH均可导致颅内压增高,破坏脑组织结构,影响下丘脑功能<sup>[12]</sup>。本文结果显示 $\beta$ -内啡肽、GnRH参与HICH和SAH的病情发展,而且SAH应激反应更重。其原因可能为,SAH后红细胞在蛛网膜下腔破裂,导致血管活性物质聚集,引发脑血管刺激性痉挛,导致垂体周围微血管狭窄,影响垂体血流灌注,下丘脑-垂体轴功能出现异常改变<sup>[13]</sup>;SAH后血液破入脑室,直接侵袭下丘脑,促进垂体激素分泌<sup>[14]</sup>;SAH后血液刺激和颅内血肿形成导致颅内压升高,刺激下丘脑及垂体,影响正常生理功能<sup>[15]</sup>。因此,HICH和SAH早期,动态监测 $\beta$ -内啡肽、GnRH水平有助于判定颅脑损伤程度和病情发展情况。

本文HICH组和SAH组入院血浆、脑脊液NO、CGRP水平明显低于对照组,之后呈下降趋势,至入院后7 d后开始逐渐上升。当发生HICH和SAH时,血液进入脑脊液,血液中红细胞崩解释放出氧合血红蛋白,进而破坏NO释放神经元,降低NO水平<sup>[16]</sup>;HICH和SAH发病初期神经末梢CGRP被大量消耗,血液和脑脊液中CGRP水平逐渐降低,激活鸟苷酸环化酶,进而催化生成环鸟苷酸,激活细胞肌浆网钙泵,降低细胞内钙含量,平滑肌舒张能力减弱,促进血管收缩,导致脑血管痉挛<sup>[17]</sup>。随着治疗时间的延长,病人病情得到控制和缓解,血浆、脑脊液NO、CGRP水平逐渐升高。

### 【参考文献】

- [1] 刘舒,刘桂玲,刘春琴,等.唐山市脑血管病发病时间与季节规律的研究[J].中国医药,2016,11(7):1004-1007.
- [2] 杨雪梅.小剂量氯胺酮联合舒芬太尼对老年食管癌病人疼痛评分及血浆 $\beta$ -内啡肽水平的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(14):3476-3477.
- [3] Liang YF, Song QH, Jiao Y, et al. Cerebral micro-bleeds and the safety of anticoagulation in ischemic stroke patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Neuropharmacol, 2018, 41(6): 202-209.
- [4] Ninomiya K, Fukasawa M, Kawakami Y, et al. Nontraumatic convexal subarachnoid hemorrhage accompanied by sylvian hematoma [J]. Am J Forensic Med Pathol, 2018, 39: 54-55.
- [5] 沈和平,王耿焕,张晓玲,等.蛛网膜下腔出血病人脑血流动力学改变与认知功能障碍的相关性分析[J].中华物理医学与康复杂志,2017,39(1):59-61.

(下转第674页)