

• 论 著 •

NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平与脑出血患者预后的关系

杜春亮, 李娜, 赵云洁, 白西民, 赵金安

(陕西省渭南市中心医院神经外科 714000)

**摘要:**目的 探讨血浆 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )水平与脑出血患者预后的关系。方法 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月该院神经外科收治的 120 例脑出血患者,根据脑出血量分为少量出血组( $n=38$ ),中量出血组( $n=42$ ),大量出血组( $n=40$ )等 3 个亚组,另选取 40 例健康体检者为对照组。应用 ELISA 法测定各组血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平,应用 Pearson 单因素分析血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平与脑出血患者出血量及美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)评分的关系,应用受试者特异性曲线(ROC)分析血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  在脑出血患者中的应用价值。结果 少量出血组、中量出血组及大量出血组血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平显著高于对照组( $P<0.05$ ),且随着出血量的增加血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平显著升高,两两比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。脑出血组患者入院后随着病情转归及预后血清 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平显著下降,入院 3、5、7 d 后血清 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平较入院第 1 天时明显下降。与脑出血好转组相比,死亡组血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平显著升高( $P<0.05$ )。经 Pearson 单因素分析可知,血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  与脑出血量及 NHSS 评分均呈正相关( $P<0.05$ )。经 ROC 分析可知,血浆 NT-proBNP 诊断脑出血的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.802,95%CI(0.612~0.845);血浆 IGF-1 诊断脑出血的 AUC 为 0.712,95%CI(0.608~0.782);血浆 HIF-1 $\alpha$  诊断脑出血的 AUC 为 0.689,95%CI(0.526~0.712)。结论 血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平升高对判断脑出血病情进展及预后具有重要的意义,可作为脑出血临床诊断及治疗的重要参考指标。

**关键词:** N 端脑钠肽前体; 胰岛素样生长因子; 低氧诱导因子-1 $\alpha$ ; 脑出血; 预后

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.020 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)18-2707-04

**The relationship of NT-proBNP, IGF-1, HIF-1 $\alpha$  levels and prognosis in patients with intracerebral hemorrhage**

DU Chunliang, LI Na, ZHAO Yunjie, BAI Ximin, ZHAO Jinan

(Department of Neurosurgery, Weinan Central Hospital, Weinan, Shaanxi 714000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship of plasma N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), insulin-like growth factor (IGF-1), hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) levels and prognosis in patients with intracerebral hemorrhage. **Methods** A total of 120 cases of cerebral hemorrhage from June 2015 to June 2016 were divided with brain bleeding group ( $n=38$ ), the amount of bleeding group ( $n=42$ ), a large number of hemorrhage ( $n=40$ ) accorded to the amount of bleeding. Another 40 healthy subjects were selected as the control group. The levels of NT-proBNP, IGF-1, HIF-1 $\alpha$  of each groups were measured by ELISA. The relationship of Plasma NT-proBNP, IGF-1, HIF-1 $\alpha$  levels and the amount of bleeding in patients with cerebral hemorrhage and the US National Institutes of Health Stroke Scale (NHSS) score were applied with Pearson univariate analysis. The plasma NT-proBNP, IGF-1, HIF-1 $\alpha$  value in cerebral hemorrhage patients were applicated with subject-specific application (ROC) curve analysis. **Results** The levels of plasma NT-proBNP, IGF-1, HIF-1 $\alpha$  of bleeding group, the amount of heavy bleeding and hemorrhage were significantly higher than control groups ( $P<0.05$ ). The levels of plasma NT-proBNP, IGF-1, HIF-1 $\alpha$  increased with the increase of the amount of bleeding, pairwise comparisons were statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of NT-proBNP, IGF-1, HIF-1 $\alpha$  of death group were higher than intracerebral hemorrhage improved group ( $P<0.05$ ). The levels of serum NT-proBNP, IGF-1 and HIF-1 $\alpha$  were significantly decreased in patients with cerebral hemorrhage after admission. The levels of NT-proBNP and IGF-1 in the serum of the patients at 3 days, 5 days and 7 days after admission and the level of HIF-1 $\alpha$  was significantly lower than that of the first day after admission. The levels of NT-proBNP, IGF-1, HIF-1 $\alpha$  was positively correlated with cerebral hemorrhage and NHSS score after pearson univariate analysis ( $P<0.05$ ). By ROC analysis, the area under the plasma NT-proBNP in the diagnosis of cerebral hemorrhage under the ROC curve (AUC) was 0.802, 95%CI(0.612-0.845); plasma IGF-1 diagnosis of cerebral hemorrhage AUC was 0.712, 95%CI(0.608-0.782), plasma HIF-1 $\alpha$  diagnosis of cerebral hemorrhage AUC was 0.689, 95%CI(0.526-0.712). **Conclusion** The plasma NT-proBNP, IGF-1, HIF-1 $\alpha$  increased levels of cerebral hemorrhage determine disease progression and prognosis of great significance, as a clinical diagnosis and treatment of cerebral hemorrhage important reference index.

**Key words:** N terminal pro-brain natriuretic peptide; insulin-like growth factor; hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ ; cerebral hemorrhage; prognosis

外伤所致的脑出血是神经外科常见的疾病,该病发病率、致残率及病死率较高<sup>[1]</sup>。脑出血患者发病急、病情进展快,预

后差,大部分患者脑出血后出现不同程度的肢体功能障碍,严重影响患者生活质量<sup>[2]</sup>。CT 是目前脑出血常用的影像学诊断方法,CT 对脑出血诊断价值在于其可显示脑组织坏死程度及周围组织水肿,但受限于 CT 检查时间,因此并不能反映脑出血患者病情变化进展过程<sup>[3]</sup>。因此寻找与脑出血发生、进展及预后有关的指标对改善患者病情及降低患者病死率具有重要的意义。血浆脑钠肽(BNP)是一种具有利尿、排钠功能的多肽神经类激素,具有缓解脑水肿的功能,是目前脑损伤常用的诊断标记物,但血浆 BNP 半衰期较短,不容易检测<sup>[4]</sup>。血浆 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)为 BNP 分裂后的 N 端片段,其稳定性及敏感性高于 BNP。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)属于神经生长调节生物活性物质,在神经系统损伤中具有抑制兴奋氨基酸、抗细胞凋亡、调节离子通道、抑制一氧化氮毒性的作用,血浆 IGF-1 水平可反映脑神经损伤情况<sup>[5]</sup>。低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )属于缺氧诱导核转录因子,当脑组织出现缺氧、缺血时可诱导 HIF-1 $\alpha$  表达<sup>[6]</sup>。本研究将探讨血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平与脑出血患者预后的关系,旨在为脑出血患者临床诊断及预后评价提供指导。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月本院神经外科收治的 120 例脑出血患者,纳入标准:(1)有明确外伤史;(2)经颅脑 CT 确诊脑出血量 15~40 mL;(3)发病时间在 72 h 内;(4)临床神经功能缺损应用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)且得分小于 25 分;(5)患者及其家属均签署知情同意书,所有病理均经医学伦理委员会批准。排除标准:(1)入组前 3 个月有过脑卒中史;(2)血肿进行性扩大、瞳孔扩大、深度昏迷者;(3)血压水平高于 180/100 mm Hg 者;(4)颅内肿瘤所致脑梗死后出血者;(5)合并严重心肝肾功能异常者。男 68 例,女 52 例;年龄 42~78 岁,平均(58.3 $\pm$ 3.4)岁。根据多田氏公式计算出血量,并根据出血量分为少量出血组(出血量小于 10.0 mL,  $n=38$ ):男 18 例,女 20 例;年龄 42~75 岁,平均(58.5 $\pm$ 3.2)岁。中量出血组(出血量 10~30 mL,  $n=42$ ):男 22 例,女 20 例;年龄 42~78 岁,平均(58.9 $\pm$ 3.4)岁。大量出血组(出血量大于 30 mL,  $n=40$ ):男 22 例,女 18 例,年龄 42~76,平均(59.4 $\pm$ 3.6)岁。另选取 40 例健康体检者为对照组,男 22 例,女 18 例;年龄 40~78 岁,平均(59.2 $\pm$ 3.7)岁。各组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 对于轻、中度脑出血患者入院后采用常规性内科保守治疗,如心电监护、吸痰、吸氧、化痰、脱水、降颅内压、保持呼吸道通畅、调控血压;预防肺部、尿道等感染;积极纠正水电介质紊乱及酸碱失衡;控制抑酸剂预防消化道出血,给予营养支持。对于重症脑出血患者入院后对患者生命体征进行充分评估的前体下对其行微创颅内血肿清除术,术后给予患者抗感染、营养支持性治疗。

**1.2.2 标本制备** 脑出血患者于入院第 1、3、5、7 天空腹抽取静脉血 3 mL,体检者于体检当天空腹抽取静脉血 3 mL,分别置于加入抑肽酶 40  $\mu$ L、EDTA 30  $\mu$ L 试管中混匀,采用全自动离心机以 3 000 r/min,离心半径为 5 cm 离心 10 min,留取血浆,并置于-20  $^{\circ}$ C 中保持待测。

**1.2.3 血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  测定** 采用 ELISA 测定血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平,NT-proBNP 试剂

盒购于深圳奥萨医药有限公司,IGF-1 试剂盒购于上海一研生物科技有限公司,HIF-1 $\alpha$  试剂盒由上海信则生物科技有限公司提供,操作过程严格按照试剂盒说明书进行操作。ELISA 法测定方法及步骤如下:(1)将固体相与特异性抗体连接形成固相抗体,并采用洗涤剂将杂质及抗体去除;(2)加入受检标本,使其与固相抗体接触并进行反应,让标本中抗原与固相载体抗体结合,从而形成固相抗原复合物,并采用洗涤剂将未结合的物质去除;(3)加入酶标抗体:使得固相免疫复合物抗原能与酶标抗体结合,彻底将未结合的酶标抗体洗涤并去除,此时固相载体上带有的酶量与标本中受检物质的量正相关;(4)加入反应底物:加入酶催化底物,并根据颜色反应情况对抗原物质进行定性或定量。

**1.2.4 NHISS** 用于评价患者神经缺损功能,0~15 分为轻度损伤,16~30 分为中度损伤,31~45 分为重度损伤,分值越高患者神经功能缺损越明显。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 对数据进行处理,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,进一步两两比较应用 LSD- $t$  检验采用 Pearson 相关因素分析脑出血患者血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平与脑出血患者出血量及 NHISS 评分的关系;应用受试者特异性曲线(ROC)分析血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  在脑出血患者中的应用价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平比较** 少量出血组、中量出血组及大量出血组血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平显著高于对照组( $P<0.05$ ),且随着出血量的增加血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平显著升高,两两比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 各组 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	NT-pro BNP(pg/mL)	IGF-1 (nmol/L)	HIF-1 $\alpha$ (mg/L)
对照组	40	128.22 $\pm$ 22.45	22.18 $\pm$ 2.78	0.22 $\pm$ 0.05
少量出血组	38	218.99 $\pm$ 30.48*	35.98 $\pm$ 4.36*	1.02 $\pm$ 0.25*
中量出血组	42	345.98 $\pm$ 32.52*#	46.72 $\pm$ 5.33*#	1.78 $\pm$ 0.52*#
大量出血组	40	489.36 $\pm$ 36.78*# $\Delta$	68.99 $\pm$ 6.12*# $\Delta$	2.45 $\pm$ 0.49*# $\Delta$
$F$		496.46	328.69	141.26
$P$		<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与少量出血组比较,# $P<0.05$ ;与中量出血组比较, $\Delta P<0.05$

**2.2 脑出血组不同治疗时间血清 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平变化** 脑出血组患者入院后随着病情转归及预后血清 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平显著下降,入院第 3、5、7 天后血清 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平较入院第 1 天时明显下降,见表 2。

**2.3 脑出血存活组与死亡组 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平比较** 120 例脑出血患者中死亡病例 18 例,少量出血组无患者死亡,中量出血组死亡 2 例,大量出血组死亡 16 例。与脑出血好转组相比,死亡组血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平显著升高( $P<0.05$ ),见表 3。

**2.4 血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  与脑出血量及 NHISS 评分的关系** 经 Pearson 单因素分析可知,血浆 NT-proBNP、

IGF-1、HIF-1 $\alpha$  与脑出血量及 NHISS 评分均呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

**表 2 脑出血组不同治疗时间血清 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平变化 ( $\bar{x} \pm s$ )**

入院时间	n	NT-proBNP(pg/mL)	IGF-1(mmol/L)	HIF-1 $\alpha$ (mg/L)
第 1 天	120	378.25 $\pm$ 62.33	55.23 $\pm$ 7.25	2.02 $\pm$ 0.52
第 3 天	120	312.45 $\pm$ 61.78*	42.36 $\pm$ 6.52*	1.82 $\pm$ 0.39*
第 5 天	120	278.63 $\pm$ 56.36*#	34.78 $\pm$ 4.78*#	1.70 $\pm$ 0.27*#
第 7 天	120	212.02 $\pm$ 51.02*# $\Delta$	22.89 $\pm$ 4.02*# $\Delta$	1.53 $\pm$ 0.22*# $\Delta$
F		112.02	58.366	21.025
P		<0.01	<0.01	<0.01

注:与入院第 1 天相比,\* $P < 0.05$ ;与入院第 3 天相比,# $P < 0.05$ ;与入院第 5 天相比, $\Delta P < 0.05$

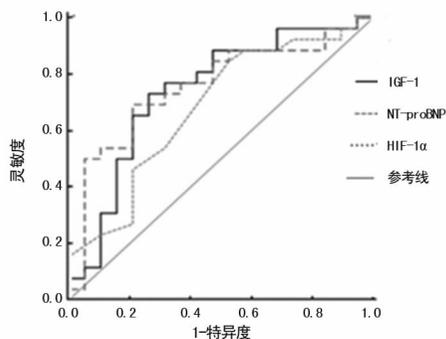
**表 3 脑出血存活组与死亡组 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	NT-proBNP(pg/mL)	IGF-1(mmol/L)	HIF-1 $\alpha$ (mg/L)
死亡组	18	512.36 $\pm$ 56.23	72.55 $\pm$ 7.02	2.85 $\pm$ 0.62
存活组	102	289.36 $\pm$ 42.32	43.36 $\pm$ 5.89	1.59 $\pm$ 0.49
t		19.561	18.823	9.649
P		<0.01	<0.01	<0.01

**表 4 血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  与脑出血量及 NHISS 评分的关系**

相关指标	相关性	NT-proBNP	IGF-1	HIF-1 $\alpha$
脑出血量	r	0.326	0.339	0.342
	P	0.000	0.000	0.000
NHISS 评分	r	0.318	0.304	0.320
	P	0.000	0.002	0.000

**2.4 血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  在脑出血患者中的应用价值** 经 ROC 分析可知,血浆 NT-proBNP 诊断脑出血的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.802,95%CI(0.612~0.845),最佳临界值为 178.25 pg/mL;血浆 IGF-1 诊断脑出血的 AUC 为 0.712,95%CI(0.608~0.782),最佳临界值为 28.22 mmol/L;血浆 HIF-1 $\alpha$  诊断脑出血的 AUC 为 0.689,95%CI(0.526~0.712),最佳临界值为 0.75 mg/L,见图 1。



**图 1 血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  在脑出血患者中 ROC 曲线图**

### 3 讨论

BNP 作为心血管疾病常用的血液学标志物,血浆中 BNP 水平可反映心肌细胞损伤程度。近年研究发现,血浆 BNP 水平升高除了与心肌细胞损伤有关外,还与部分神经系统疾病损伤有关<sup>[7]</sup>。NT-proBNP 是 BNP 的同源物质 N 端脑钠肽前体,由于 NT-proBNP 与 BNP 具有同源性,因此二者代谢过程同步,关系密切<sup>[8]</sup>。但与 BNP 相比,NT-proBNP 半衰期更长,生物学特异更稳定,因此检测更准确。本研究对脑出血患者血浆 NT-proBNP 进行测定,结果显示,脑出血组患者血浆 NT-proBNP 水平显著高于对照组,且随着出血量增加,血浆 NT-proBNP 水平显著升高,经 Pearson 单因素分析可知,血浆 NT-proBNP 与脑出血量及 NHISS 评分均呈正相关,结果与 Akgun 等<sup>[9]</sup>一致。这表明 NT-proBNP 在脑出血患者生理病理发生及进展过程中起到重要的作用。其可能机制为脑出血时机体处于急性应激反应,全身神经内分泌系统将被激活,刺激心肌细胞中 NT-proBNP 分泌并释放进血液中,从而导致血浆 NT-proBNP 升高。此外,急性脑出血时患者颅内压力升高,导致脑组织继发性水肿及缺血缺氧,使血浆中 NT-proBNP 应激性分泌增加,以促进血管扩张,增加脑血流量,减轻脑组织水肿,保护脑组织<sup>[10-11]</sup>。与脑出血好转组相比,死亡组血浆 NT-proBNP 显著升高,提示血浆中 NT-proBNP 水平可作为脑出血患者预后的评价指标,患者入院后通过动态测定 NT-proBNP 将有助于鉴别死亡高危患者,有助于临床制订诊疗方案。

IGF-1 属于神经生长因子的一种,其需与 IGF-1 受体结合后才能发挥生物学效应。IGF-1 是人体大脑生长发育必需的物质,在参与组织代谢,减轻脑组织损伤程度,促进神经细胞增殖、分化,维持神经元活性,抑制神经细胞凋亡等方面起到重要的作用<sup>[12]</sup>。相关动物实验表明,IGF-1 参与脑组织缺血、缺氧的病理生理过程,尤其在缺血半暗带区<sup>[13]</sup>。本研究对脑出血患者血浆 IGF-1 进行测定,结果显示,脑出血组患者血浆 IGF-1 水平显著高于对照组,且随着出血量增加,血浆 IGF-1 水平显著升高。经 Pearson 单因素分析可知,血浆 IGF-1 与脑出血量及 NHISS 评分均呈正相关,提示 IGF-1 可能参与脑出血的发生、进展等病理过程。其可能机制为脑出血时机体对 IGF-1 需求量将增加,除用于自身合成外,还通过血脑屏障进入脑组织。IGF-1 降解产物可通过增加胺酶脱羧酶活性,使氨基酸向  $\gamma$ -氨基丁酸转变,从而使机体氧耗率及神经元代谢率下降,以减轻神经元损伤<sup>[14]</sup>。

HIF-1 $\alpha$  属于缺氧转录调节因子,广泛存在于人体及哺乳动物细胞中,在调控细胞低氧水平适应中起到重要的作用。HIF-1 $\alpha$  在机体缺氧缺血时可被激活并参与下游基因的表达,并发挥不同的生理功能,包括血管生成、细胞生成、细胞增殖存活、坏死及葡萄糖代谢等过程<sup>[15]</sup>。在正常情况下,HIF-1 $\alpha$  表达水平很低,当机体缺氧时,HIF-1 $\alpha$  将大量聚集及转移细胞核中,且随着缺血缺氧时间延长,其表达水平显著升高。Musumeci 等<sup>[16]</sup>通过动物实验发现,脑出血大鼠周围病灶中 HIF-1 $\alpha$  表达水平显著升高,且在出血坏死区域及边缘表达水平显著升高。本研究结果显示脑出血组患者血浆 HIF-1 $\alpha$  水平显著高于对照组,且随着出血量增加,血浆 HIF-1 $\alpha$  水平显著升高。经 Pearson 单因素分析可知,血浆 HIF-1 $\alpha$  与脑出血量及 NHISS 评分均呈正相关,提示 HIF-1 $\alpha$  可能参与脑出血的发生、进展等病理过程。其可能机制为脑出血会导致机体缺血缺

氧并促使 HIF-1 $\alpha$  分泌,进而诱导丙酮酸脱氢酶激酶-1 表达,导致细胞内氧张力增加,使脑出血后能量供应增加,减轻脑组织损伤。本研究经 ROC 分析可知,血浆 NT-proBNP 诊断脑出血的 AUC 为 0.802,95%CI(0.612~0.845);血浆 IGF-1 诊断脑出血的 AUC 为 0.712,95%CI(0.608~0.782);;血浆 HIF-1 $\alpha$  诊断脑出血的 AUC 为 0.689,95%CI(0.526~0.712),提示血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平在脑出血临床诊断中具有一定的应用价值。

综上所述,血浆 NT-proBNP、IGF-1、HIF-1 $\alpha$  水平升高对判断脑出血病情进展及预后具有重要的意义,可作为脑出血临床诊断及治疗的重要参考指标。

## 参考文献

- [1] 赖智勇,李光勤,付敏,等.微创穿刺术治疗大量脑出血的临床效果研究[J].中国全科医学,2012,15(9):996-998.
- [2] 石璧,魏友平.脑外伤患者急性期 CT 检查临床特征与血清 NT-proBNP 的相关性分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2016,14(7):24-26.
- [3] 臧桂芹,叶丹.CT 对脑出血的诊断及临床价值[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2016,14(4):17-19.
- [4] 杨永凯,张帆,薛少华,等.急性脑出血患者血浆 N 端脑钠肽前体、和肽素的检测及其临床意义[J].重庆医学,2015,5(7):910-912.
- [5] 陈宝友,李强,刘爱,等.脑出血患者血清中一氧化氮、胰岛素样生长因子-1 和巨噬细胞转移抑制因子的表达水平及意义[J].中国老年学杂志,2015,3(7):1750-1751.
- [6] 董静,刘群.人脑出血灶周围缺氧诱导因子 1 $\alpha$  和基质金属蛋白酶 9 表达与脑水肿的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(6):581-585.
- [7] 杨会.血浆 N 端脑钠肽前体浓度变化与脑出血患者预后的相关分析[J].中国实用神经疾病杂志,2014,4(8):42-44.
- [8] 蒋媛静.脑微出血诊断及危险因素的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(1):103-105.
- [9] Akgun B, Erol FS, Yildirim H, et al. The correlation of serum NT-proBNP levels of hemorrhagic and ischemic le-

sions detected with diffusion MRI in head traumas[J]. Turk Neurosurg,2013,23(3):336-343.

- [10] Oras J, Grivans C, Dalla K, et al. High-Sensitive troponin T and N-Terminal Pro B-Type natriuretic peptide for early detection of Stress-Induced cardiomyopathy in patients with subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocrit Care,2015,23(2):233-242.
- [11] Carvajal JA, Ferrer FA, Araya FI, et al. Normal amino-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP) values in amniotic fluid[J]. Clin Biochem,2016,7(2):85-96.
- [12] Tarantini S, Tucsek Z, Valcarcel-Ares MN, et al. Circulating IGF-1 deficiency exacerbates hypertension-induced microvascular rarefaction in the mouse hippocampus and retrosplenial cortex: implications for cerebrovascular and brain aging[J]. Age(Dordr),2016,9(4):63-68.
- [13] Song Y, Pimentel C, Walters K, et al. Neuroprotective levels of IGF-1 exacerbate epileptogenesis after brain injury[J]. Sci Rep,2016,5(4):69-72.
- [14] Hernandez-Garzón E, Fernandez AM, Perez-Alvarez A, et al. The insulin-like growth factor I receptor regulates glucose transport by astrocytes[J]. Glia,2016,64(11):1962-1971.
- [15] Thelin EP, Frostell A, Mulder J, et al. Lesion size is exacerbated in hypoxic rats whereas hypoxia-inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor increase in injured normoxic rats: a prospective cohort study of secondary hypoxia in focal traumatic brain injury[J]. Front Neurol,2016,7(4):23-26.
- [16] Musumeci G, Castorina A, Magro G, et al. Enhanced expression of CD31/platelet endothelial cell adhesion molecule 1(PECAM1) correlates with hypoxia inducible factor-1 alpha(HIF-1 $\alpha$ ) in human glioblastoma multiforme[J]. Exp Cell Res,2015,339(2):407-416.

(收稿日期:2017-03-18 修回日期:2017-05-26)

(上接第 2706 页)

- [2] 文伟名.无痛分娩的研究进展[J].中国医学工程,2013(5):195-196.
- [3] 赵静,金玉.不同分娩方式术后疼痛影响因素研究[J].中国预防医学杂志,2016,17(9):692-695.
- [4] 张林,华莲英,王文娟.无痛分娩初产妇产后抑郁的心理护理及效果观察[J].护理管理杂志,2011,11(12):883-884.
- [5] 张小勤.产后忧郁、产后抑郁患者雌二醇、孕酮和瘦素水平变化的研究[J].中国妇幼保健,2010,25(20):2787-2791.
- [6] 胡灵群,李韵平,夏云,等.从“无痛分娩中国行”看中国的分娩镇痛[J].临床麻醉学杂志,2013,29(2):205-208.
- [7] 何芳,段开明.硬膜外麻分娩镇痛的效果对产后抑郁的影响[J].医学临床研究,2016,33(9):1862-1863.

- [8] 叶宁,许勤.持续硬膜外阻滞分娩镇痛对产程的影响[J].护理实践与研究,2012,9(5):1-3.
- [9] 徐铭军.阴道分娩镇痛相关热点问题[J].中国实用妇科与产科杂志,2012,28(2):110-115.
- [10] 李海英,吴涛,朱芳,等.分娩镇痛产妇第二产程时间与盆底功能关系研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2016,32(2):185-187.
- [11] 李海冰,刘志强,陈秀斌,等.椎管内不同诱导方式下舒芬太尼复合罗哌卡因用于分娩镇痛的临床观察[J].上海交通大学学报(医学版),2012,32(4):499-502.
- [12] 郭志利,张江萍,赵莉萍,等.硬膜外阻滞麻醉用于无痛分娩 368 例的临床分析[J].内蒙古医学杂志,2011,43(8):935-937.

(收稿日期:2017-03-22 修回日期:2017-05-30)