

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.07.009

❖ 临床研究 ❖

亚低温治疗对急性外伤性脑梗死患者炎症因子水平及神经功能的影响

庞刚, 梁有明, 秦国文, 蓝胜勇, 唐秀文

(广西壮族自治区人民医院神经外科, 广西 南宁 530021)

【摘要】目的: 探讨亚低温治疗对急性外伤性脑梗死患者炎症因子水平及神经功能的影响。**方法:** 将50例急性外伤性脑梗死患者分为常规治疗组(对照组, $n=25$)及亚低温治疗组(观察组, $n=25$)。治疗7 d后, 评估治疗效果, 并采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、格拉斯哥昏迷评分(GCS)评估患者神经功能及昏迷情况; 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定患者血清炎症因子C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)及神经营养因子神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)水平。**结果:** 治疗7 d后, 观察组患者NIHSS评分低于治疗前及对照组($P<0.05$), 而GCS评分高于治疗前及对照组($P<0.05$)。观察组患者治疗总有效率高于对照组(92.00% vs. 80.00%, $P<0.05$)。治疗7 d后, 观察组患者血清CRP及IL-6水平均低于治疗前及对照组($P<0.05$), 血清IL-10水平高于治疗前及对照组($P<0.05$)。治疗7 d后, 观察组患者血清NSE水平低于治疗前及对照组($P<0.05$), 血清BDNF及NGF水平高于治疗前及对照组($P<0.05$)。**结论:** 在常规治疗的基础上联合亚低温疗法有利于改善急性外伤性脑梗死患者炎症因子及神经营养因子水平, 减轻神经功能损伤, 提高治疗效果。

【关键词】 急性外伤性脑梗死; 亚低温; 炎症因子; 神经功能

【中图分类号】 R743.33 **【文献标志码】** A

Effect of mild hypothermia on inflammatory factors and nerve function in patients with acute traumatic cerebral infarction

PANG Gang, LIANG You-ming, QIN Guo-wen, LAN Sheng-yong, TANG Xiu-wen

(Department of Neurosurgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of mild hypothermia on inflammatory factors and nerve function in patients with acute traumatic cerebral infarction. **Methods:** 50 patients with acute traumatic cerebral infarction were randomly divided into routine treatment group (control group, $n=25$) and mild hypothermia treatment group (observation group, $n=25$). After 7 days of treatment, the therapeutic effect was evaluated, and the neurological function and coma were evaluated by NIHSS and GCS. The serum inflammatory factor C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and neuron specific enolase (NSE), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) levels were measured by ELISA. **Results:** After 7 days of treatment, the NIHSS score of the observation group was lower than that before treatment and the control group ($P<0.05$), and the GCS score of the observation group was higher than that before treatment and the control group ($P<0.05$). The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group (92.00% vs. 80.00%, $P<0.05$). The levels of serum CRP and IL-6 water in the observation group were lower than those before treatment and the control group ($P<0.05$), and the levels of serum IL-10 were higher than those before treatment and the control group ($P<0.05$). The serum NSE level in the observation group was lower than that before treatment and the control group ($P<0.05$), and the serum BDNF and NGF levels were higher than that before treatment and the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Combined with mild hypothermia therapy on the basis of routine treatment is beneficial to improve the level of inflammatory factors and neurotrophic factors in patients with acute traumatic cerebral infarction, reduce the damage of nerve function and improve the therapeutic effect.

【Key words】 Acute traumatic cerebral infarction; Mild hypothermia; Inflammatory factors; Neurological function

脑梗死是一种较为常见的脑血管病, 具有较高 的致死率及致残率, 对人类的健康乃至生命造成严

重威胁^[1]。急性外伤性脑梗死的治疗由于受到超早期时间窗的限制,因此需要在超早期采取有效治疗措施^[2]。目前,脑梗死的常规治疗方式主要包括抗凝、抗应激药物及溶栓治疗等,然而药物在减轻患者神经功能损伤程度以及炎症反应方面效果不佳^[3]。溶栓治疗由于时间窗太窄,仅适用于发病至入院时间 <6 h 的患者,容易错过最佳治疗时机,在临床应用中受限^[4]。20 世纪 50 年代,国外学者首次提出亚低温疗法对脑外伤引起的神经细胞损伤具有保护作用^[5],在随后的几十年,亚低温被应用于重型颅脑外伤的辅助治疗中,并取得了较好的临床效果^[6]。亚低温辅助治疗可提高脑梗死患者治疗效果^[7],但相关报道较少,且作用机制尚未完全明确。因此,本研究以急性外伤性脑梗死患者为研究对象,在常规治疗的基础上联合局部亚低温疗法,评估其治疗效果,并从神经功能、炎症因子等方面分析其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2019 年 12 月广西壮族自治区人民医院收治的 50 例急性外伤性脑梗死患者为研究对象。入组标准:(1)所有患者均有头部外伤史,外伤后 24 h 内入院。(2)神经系统定位体征多出现在伤后 24 h 以内。(3)符合《中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)》^[8]中急性脑梗死诊断标准:入院时经头部 CT 或 MRI 检查未发现脑梗死,治疗过程中头部 CT 或磁共振成像检查发现脑梗死 > 2 次;新出现的脑组织低密度梗死灶,密度均匀且边界清晰;病灶形态、范围与相应供血动脉完全或不全一致;脑低密度灶部位相应临床症状或体征;低密度灶持续时间 >1 周。(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并高血压脑病患者;(2)合并肝肾功能严重不全、凝血功能障碍、免疫系统疾病患者;(3)严重精神类疾病患者;(4)合并恶性肿瘤患者;(5)3 个月内应用过免疫抑制剂或抗炎药物者;(6)24 h 内转外科手术患者。将 50 例急性外伤性脑梗死患者分为常规治疗组(对照组, $n = 25$)及亚低温治疗组(观察组, $n = 25$)。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属自愿参加试验并签署知情同意书。

1.2 方法

对照组患者接受常规治疗,包括根据患者病情实施脱水降颅内压、吸氧、抗凝、控制血压、改善血液循环、控制血糖以及纠正电解质紊乱等。观察组在常规治疗的基础上联合头部亚低温疗法^[9],具体操作步骤如下:打开贴敷式局部亚低温脑保护仪(型

号:HDB-02,哈尔滨海德医疗设备开发有限公司),制冷器温度预设为 6 ℃,使患者颅内病灶核心温度保持在 32 ~ 34 ℃,确保贴敷式局部亚低温脑保护仪紧密接触患者病灶侧头部表面,持续 24 h 后进行自然复温。亚低温治疗过程中应测定患者肛温,并对血压、心率、呼吸、瞳孔、脉搏、凝血功能以及电解质进行监测。7 d 后评估治疗效果。

1.3 观察指标

(1)搜集两组患者年龄、性别、发病至入院时间以及梗死部位等基线资料并进行比较。(2)分别于治疗前、治疗 7 d 后,分别采用美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)评估患者神经功能以及昏迷情况。GCS 评分包括睁眼、语言及运动 3 个部分,每个部分评分 1 ~ 5 分,总分 15 分。GCS 分数越高代表患者昏迷程度越轻微;15 分表示患者意识清楚,12 ~ 14 分代表存在轻度意识障碍,9 ~ 11 分代表存在中度意识障碍,8 分以下代表昏迷。NIHSS 量表包括 15 个部分(意识水平、意识水平提问、意识水平指令、凝视、视野、面谈、左上肢运动、右上肢运动、左下肢运动、右下肢运动、肢体共济失调、感觉、语言、构音障碍、消退和不注意),分数 0 ~ 42 分,分数越低表示患者神经功能损伤越小。治疗 7 d 后,评估两组患者治疗效果,判定标准如下^[10]:痊愈 NIHSS 评分降低 91% ~ 100%;显效,NIHSS 降低 46% ~ 90%;有效 NIHSS 评分降低 18% ~ 45%;无效,NIHSS 评分降低 < 17% 甚至升高。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效)例数/患者总数 × 100%。(3)分别于治疗前、治疗后 7 d,取患者清晨空腹状态下静脉血 6 mL,置于无菌抗凝试管内,于室温条件下采用离心机以 3 000 rpm 的转速离心 10 min,取上层血清,置于 -80 ℃ 冰箱内保存待测;采用酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法测定,具体操作步骤如下:从冰箱中取出 ELISA 试剂盒,室温下放置 20 min;试剂盒微孔内预先包被抗体;除空白空外,其余孔内分别加入 100 μL 不同浓度标准品或血清样本(1:50 稀释);除空白空外,其余孔内加入 20 × 洗涤缓冲液 40 μL,各孔内加入 100 μL 辣根过氧化物酶标记的检测抗体;温育直至彻底洗涤,加入底物 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(3,3',5,5'-tetramethyl benzidine, TMB)与酸使其显色,避光条件下孵育;采用酶标仪测定 450 nm 波长下各孔内吸光度(optical density, OD 值);通过绘制曲线得出实际浓度(最终值 = 所得值 × 5)。ELISA 试剂盒厂家如下:血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(镇江博研生物

科技有限公司)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)(上海康朗生物科技有限公司)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)(上海将来实业股份有限公司)、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)(上海延慕实业有限公司)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)水平(上海西塘生物科技有限公司)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料

以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 n (%)表示,组间比较采用 χ^2 分析。 $P < 0.05$ 代表差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前基线资料比较

两组患者年龄、性别、发病至治疗时间、梗死部位、治疗前 NIHSS 评分、GCS 评分及致伤原因等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前基线资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	男/女	发病时间(h)	梗死部位			NIHSS 评分	GCS 评分	致伤原因			
				颞顶叶	额顶叶	基底节区			交通事故	打击	坠落	其他
对照组($n=25$)	58.18±9.59	15/10	12.71±5.23	10(40.00)	8(32.00)	7(28.00)	17.55±6.18	8.20±2.35	13(52.00)	6(24.00)	4(16.00)	2(8.00)
观察组($n=25$)	58.47±8.83	13/12	13.02±5.60	9(36.00)	9(36.00)	7(28.00)	17.73±6.90	8.49±1.98	12(48.00)	6(24.00)	5(20.00)	2(8.00)
χ^2/t 值	0.111	0.325	0.202		0.111		0.097	0.472			0.151	
P 值	0.912	0.569	0.841		0.738		0.923	0.639			0.697	

2.2 两组患者治疗前后神经功能及昏迷情况比较

治疗前,两组患者 NIHSS 评分、GCS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7 d 后,两组患者 NIHSS 评分均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 7 d 后,两组患者 GCS 评分均高于治疗前,且观察组高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后神经功能及昏迷情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NIHSS 评分(分)		GCS 评分(分)	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
对照组($n=25$)	17.55±6.18	13.61±3.92*	8.20±2.35	10.60±3.06*
观察组($n=25$)	17.73±6.90	11.22±3.47*	8.49±1.98	13.15±3.87*
t 值	0.097	2.283	0.472	2.584
P 值	0.923	0.027	0.639	0.013

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患者治疗效果比较

治疗后,对照组中治愈、显效、有效、无效的患者分别为 5 例、10 例、5 例、5 例;观察组中分别为 11 例、8 例、4 例、2 例。观察组患者治疗总有效率高于对照组(92.00% vs. 80.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7 d 后,两组患者 CRP、IL-6 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P < 0.05$);治疗 7 d 后,两组患者 IL-10 水平均高于治疗前,且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者治疗效果比较 [$n(\%)$]

	治愈	显效	有效	无效	有效率
对照组($n=25$)	5(20.00)	10(40.00)	5(20.00)	5(20.00)	20(80.00)
观察组($n=25$)	11(44.00)	8(32.00)	4(16.00)	2(8.00)	23(92.00)
χ^2 值					3.869
P 值					0.049

2.5 两组患者治疗前后血清神经营养因子水平比较

治疗前,两组患者血清神经营养因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7 d 后,两组患者 NSE 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P < 0.05$);治疗 7 d 后,两组患者 BDNF、NGF 水平均高于治疗前,且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP(mg/L)		IL-6(pg/mL)		IL-10(pg/mL)	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
对照组($n=25$)	14.20±4.99	9.43±3.18*	109.48±28.61	52.69±12.80*	25.18±8.06	41.74±16.17*
观察组($n=25$)	14.58±5.16	7.07±2.80*	112.37±26.70	41.03±10.99*	24.93±7.48	52.15±18.44*
t 值	0.265	2.785	0.369	3.456	0.114	2.122
P 值	0.792	0.008	0.714	0.001	0.910	0.039

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表5 两组患者治疗前后血清神经营养因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NSE(U/L)		BDNF(ng/mL)		NGF(pg/mL)	
	治疗前	治疗7 d后	治疗前	治疗7 d后	治疗前	治疗7 d后
对照组(n=25)	53.83 ± 9.78	38.03 ± 7.17*	3.08 ± 0.66	4.60 ± 1.43*	106.37 ± 21.93	131.98 ± 25.89*
观察组(n=25)	53.11 ± 9.32	32.60 ± 7.32*	3.17 ± 0.70	5.73 ± 1.78*	108.90 ± 18.71	148.30 ± 28.14*
t值	0.266	2.650	0.468	2.475	0.439	2.134
P值	0.791	0.011	0.642	0.017	0.663	0.038

*P < 0.05,与同组治疗前比较。

3 讨论

缺血后神经元保护是当前研究热点,而亚低温在保护缺血性神经元中的积极的作用已经得到证实。亚低温治疗的理想温度为33~35℃,当温度控制在此范围内时,脑组织保护作用较明显,且副作用的发生风险较低^[11]。为此,本研究选择32~35℃为治疗温度,发现治疗7 d后,观察组患者NIHSS评分低于对照组、GCS评分高于对照组,且总有效率高于对照组(92.00% vs. 80.00%),提示观察组患者神经功能损伤较小、昏迷程度较轻,再次肯定了亚低温在提高脑梗死患者治疗效果中的重要作用。戴崇亮等^[12]在药物治疗的基础上联合局部亚低温,明显提升了急性大面积脑梗死患者的治疗效果,与本文研究结论一致。

本研究进一步分析发现,治疗7 d后,观察组患者血清NSE水平低于对照组,血清BDNF及NGF水平高于对照组,故而推断亚低温疗法提升脑梗死患者治疗效果是通过降低神经功能损伤实现的。分析具体机制可能如下:NSE作为一种神经元的标志物,通常用于神经系统损伤的预测,BDNF在中枢神经系统内广泛分布,在改善神经元的病理状态、防止神经元受损伤死亡以及促进受损伤神经元再生与分化中发挥重要作用,NGF对周围和中枢神经元的生长及发育具有调节作用,能够维持神经元的存活^[13],而亚低温下调了缺血周边半暗带区内神经元细胞的凋亡率,通过抑制内源性毒性产物对脑细胞造成的损伤,最终改善神经营养因子NSE、BDNF、NGF水平,减轻神经功能损伤。张薇等^[14]采用亚低温联合依达拉奉对急性脑梗死患者进行治疗,在提高治疗效果的同时改善了患者的神经功能及预后;张鑫宇等^[15]提出,亚低温疗法通过改善急性脑梗死患者氧化应激水平及神经功能,提升了患者的生活质量,均与本文研究结果基本一致。

在本研究中,治疗7 d后,观察组患者血清CRP及IL-6水平均低于对照组,血清IL-10水平高于对照组。分析原因可能如下:CRP属于急性时相蛋

白,是具有免疫调节功能的炎性因子,CRP水平上升是缺血性脑卒中的独立危险因素;IL-6已被证实参与急性脑梗死的发生发展过程中的免疫与炎症反应,是脑损伤的重要危险性指标之一;IL-10是一种抗炎因子,对脑梗死患者脑神经及营养神经细胞具有保护作用^[16];联合亚低温有利于抑制促炎因子释放、促进抗炎因子释放,减轻炎症反应。袁烁^[17]指出,亚低温治疗可有效降低重度颅脑损伤术后患者CRP及TNF- α 水平,减轻术后炎症反应及脑水肿含量;云永利等^[18]在静脉溶栓的基础上联合亚低温疗法,进一步降低了急性脑梗死患者肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)水平;Gu等^[19]指出,短暂的缺血内低温可抑制抗炎细胞因子IL-10和促炎介质干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ)、TNF- α 、IL-2、IL-1 β 的mRNA表达,上述研究结论与本文基本一致。值得注意的是,在实施亚低温疗法时应对患者的电解质及凝血功能进行动态监测,一旦发生电解质或凝血功能紊乱,应当立即终止局部亚低温治疗。综上所述,在常规治疗的基础上联合亚低温疗法有利于改善急性外伤性脑梗死患者炎性因子及神经营养因子水平、减轻神经功能损伤、提高治疗效果,值得在临床中推广应用。

参考文献

- [1] Noma K, Higashi Y. Cilostazol for treatment of cerebral infarction[J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2018, 19(15): 1719-1726.
- [2] 李萍, 胡文霞, 翟宏江. 急性脑梗死患者发病后不同时间窗内接受静脉溶栓治疗的疗效比较[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(2): 114-115.
- [3] Lin TC, Lee JD, Lin YH, et al. Timing of symptomatic infarct swelling following intravenous thrombolysis in acute middle cerebral artery infarction: a case-control study [J]. Clinical and Applied Thrombosis-Hemostasis, 2017, 23(7): 814-820.
- [4] 时婧, 左瑞菊, 韩永杰, 等. 丁苯酞软胶囊联合依达拉奉注射液治疗脑梗死疗效及对血清神经营养因子与炎症反应影响[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(12): 1297-1299.

(下转第865页)