

针灸电刺激联合血管内亚低温治疗对重症颅脑外伤患者血清脑组织损害标志物水平的影响

韩近超¹, 孟晨², 解强¹

(1. 北京王府中西医结合医院神经外科, 北京 102209; 2. 石家庄平安医院神经外科, 河北 石家庄 050025)

【摘要】目的: 探讨针灸电刺激联合血管内亚低温治疗对重症颅脑外伤 (sTBI) 患者血清脑组织损害标志物水平的影响。**方法:** 选取 87 例 sTBI 患者为研究对象, 根据治疗方法不同分为研究组 ($n = 45$) 和对照组 ($n = 42$)。伤后 12 h, 对照组患者给予血管内低温治疗, 研究组患者给予亚低温治疗 + 针灸电刺激治疗, 疗程均为 7 d。比较两组患者在开始低温治疗即刻、72 h、7 d 的颅内压、格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分及血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、髓鞘碱性蛋白 (MBP)、胰岛素样生长因子- II (IGF- II) 水平、治疗期间床边寒战评估量表 (BSAS) 分级、寒战发生率及平均每日应用抗寒战药物剂量。**结果:** 在低温治疗 72 h 及 7 d, 研究组患者颅内压、NIHSS 评分和血清 NSE、MBP 水平低于对照组 ($P < 0.05$), GCS 评分和血清 IGF- II 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。在低温治疗期间, 研究组患者 BSAS 分级分布、寒战发生率及平均每日应用丁螺环酮、哌替啶等抗寒战药物的剂量低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 在 sTBI 早期血管内亚低温治疗过程中, 联合应用针灸电刺激治疗, 能够提高治疗效果, 缓解治疗中的寒战程度, 降低血清脑损伤标志物水平, 有一定的辅助治疗作用。

【关键词】 针灸; 电刺激; 亚低温治疗; 重症颅脑外伤; 神经元特异性烯醇化酶; 髓鞘碱性蛋白; 胰岛素样生长因子- II

【中图分类号】 R743.34 **【文献标志码】** A

Effects of acupuncture electrical stimulation combined with intravascular mild hypothermia on serum brain tissue damage markers levels in patients with severe traumatic brain injury

HAN Jin-chao¹, MENG Chen², XIE Qiang¹

(Department of Neurosurgery, 1. Beijing Royal Integrative Medicine Hospital, Beijing 102209; 2. Shijiazhuang Ping'an Hospital, Shijiazhuang 050025, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To analyze the effects of acupuncture electrical stimulation combined with intravascular mild hypothermia on the levels of serum brain tissue damage markers in patients with severe traumatic brain injury (sTBI). **Methods:** 87 patients with sTBI were selected as the research subjects and divided into the study group ($n = 45$) and the control group ($n = 42$) according to the therapy methods. Both groups were treated with intravascular hypothermia within 12 hours after injury, and rewarming after 7 days of continuous treatment. The patients in the study group were treated with combined acupuncture electrical stimulation at the beginning of mild hypothermia for 7 days. The intracranial pressure, Glasgow Coma Scale (GCS) score, the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score and the serum neuron specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and insulin-like growth factor - II (IGF-II) levels, classification of Bedside Shivering Assessment Scale (BSAS), the incidence of shivering and the average daily dose of anti shivering drugs immediately after hypothermia treatment, 72 h and 7 days after hypothermia treatment were compared between the two groups. **Results:** At 72 hours and 7 days of hypothermia treatment, the intracranial pressure, NIHSS score and the serum NSE, MBP levels of the patients in the study group were lower than those in the control group. GCS score and the serum IGF- II level were higher than those in the control group ($P < 0.05$). During the hypothermia treatment, the grade distribution of BSAS, the incidence of shivering and the average daily dose of anti shivering drugs such as buspirone, pethidine were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** During the early intravascular mild hypothermia treatment of sTBI, the combined application of acupuncture electrical stimulation can improve the therapeutic effects, alleviate the degree of shivering in the treatment, and reduce the level of serum brain injury markers, which has a certain adjuvant therapeutic effect.

【Key words】 Acupuncture; Electrical stimulation; Mild hypothermia treatment; Severe traumatic brain injury; Neuron specific

enolase; Myelin basic protein; Insulin like growth factor- II

重症颅脑损伤 (sTBI) 具有病情危急、恶化迅速的特点,死亡率可超过 50%^[1]。临床证据^[2]显示,早期开展控制性低温治疗,在降低颅内压、减少患者颅内出血、缓解脑水肿症状、提高生存率、促进神经功能恢复等方面能够发挥积极作用。然而,目前学术界对于 sTBI 治疗的指征、方式、时程、时间窗等方面的争议颇多,相关研究结果也存在较大的分歧^[3]。血管内亚低温治疗是常规且效果可靠的治疗方案,治疗中的并发症是影响疗效、依从性乃至预后的主要因素^[4]。近年来,研究者提出在应用血管内亚低温治疗的同时联合采用物理治疗方案,以达到减少治疗并发症,改善患者预后的目的,取得了一定进展^[5]。针灸电刺激是中医康复科针对颅脑疾病所致神经功能损害患者的常用治疗方法,具有可靠的疗效和较好的安全性,但在 sTBI 急性期应用较少,特别是与血管内亚低温治疗联合应用的案例不多。本研究旨在探讨针灸电刺激联合血管内亚低温治疗对重症颅脑外伤 (sTBI) 患者血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、髓鞘碱性蛋白 (MBP)、胰岛素样生长因子-II (IGF-II) 等脑组织损害标志物水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 10 月至 2021 年 10 月北京王府中西医结合医院收治的 87 例 sTBI 患者为研究对象,根据治疗方法不同分为研究组 ($n = 45$) 和对照组 ($n = 42$)。本研究符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》中的人体对象医学研究的伦理原则,患者及家属知情同意,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1) sTBI 的诊断依据美国神经外科医师协会 (AANS) 和神经外科医师大会 (CNS) 制订的《美国重症颅脑损伤诊治指南 (第四版)》^[6]; (2) 患者年龄 > 18 岁; (3) 受伤至入院时间均 < 6 h。排除标准:(1) 合并癌症、除 sTBI 外其它内外科急重症、心脑血管、肝肾功能不全、免疫缺陷病、凝血功能障碍、严重低血压 (收缩压低于 90 mmHg)、体温低于 35 °C 的患者; (2) 脑结构发育畸形、既往有 sTBI 史、开颅手术史的患者; (3) 合并其它重要脏器损伤的患者; (4) 对本研究应用治疗方法具有应用禁忌的患者; (5) 妊娠期或哺乳期患者; (6) 入院 7 d 内死亡、放弃治疗出院、转院治疗者。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	研究组 ($n = 45$)	对照组 ($n = 42$)	χ^2/t 值	P 值
年龄 (岁)	41.16 ± 10.64	40.35 ± 9.51	0.373	0.629
性别			0.215	0.643
男	30 (66.67)	26 (61.90)		
女	15 (33.33)	16 (38.10)		
受伤至入院时间 (h)	3.64 ± 1.06	3.72 ± 1.25	-0.323	0.678
糖尿病			0.112	0.738
有	11 (24.44)	9 (21.43)		
无	34 (76.56)	33 (78.57)		
高血压			0.187	0.666
有	10 (22.22)	11 (26.19)		
无	35 (77.78)	31 (73.81)		
损伤类型			1.184	0.881
硬膜下血肿	13 (28.89)	11 (26.19)		
硬膜外血肿	10 (22.22)	10 (23.81)		
颅内血肿	9 (20.00)	10 (23.81)		
脑挫裂伤	7 (15.56)	8 (19.05)		
其它	6 (13.33)	3 (7.14)		

1.2 方法

两组患者入院后均依据《美国重症颅脑损伤诊治指南 (第四版)》^[6] 给予常规治疗,主要方法为患者入院后给予生命体征、意识、颅内压、瞳孔变化等监测,给予神经保护药物、甘露醇等进行对症治疗,视血压、血氧情况给予气管插管机械通气和循环复苏,如果保守治疗无法改善颅内压时酌情给予手术治疗,术后及保守治疗者行脑室外引流。对照组于伤后 12 h 内给予血管内亚低温治疗,具体方法为:经右股静脉穿刺向下腔静脉置入 8.5 F 热交换导管 (美国 COOK 公司),连接冷凝导管,将测温管探头连接至温度传感线,开启血管内温度控制系统 (美国 ZOLL Circulation 公司),设定目标温度为 32 ~ 35 °C,持续治疗 7 d 后复温,直至体温恢复至 36.5 °C。在治疗期间,当患者出现寒战表现时,给予口服丁螺环酮、静脉滴注哌替啶,酌情给予恒温毯保温。研究组患者于开始亚低温治疗同时加用针灸电刺激治疗,具体方法为:取水沟、百会、内关、三阴交、合谷、涌泉为腧穴,以 95% 酒精进行局部消毒后,采用 0.3 mm 直径不锈钢毫连接 SDZ-II 型电针治疗仪 (苏州医疗用品厂有限公司) 进行针灸电刺激,电针治疗仪采用连续波模式,设定电脉冲频率为 3 ~ 5 Hz,逐渐加大脉冲强度,当局部肌肉出现微抖动时设为固定强度,其中,水沟用雀啄手法,直至患者流泪或出现躲避反应;百会采用平刺法;内关采用直刺法;三阴交采用斜刺法,直到肢体抽动;合谷、涌泉采用直刺法,直至患者出现躲避反应;三阴交采用补法;其余穴位采用泻法,每次留针 30 min,1 次/d。两组疗程均为 7 d。

1.3 观察指标

(1) 疗效指标: 监测评价在开始低温治疗即刻、72 h 时及 7 d 时的颅内压、格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIH-SS) 评分; (2) 寒战情况及抗寒战药物应用剂量: 采用床边寒战评估量表 (BSAS) 评分评价, 当 BSAS 分级 ≥ 1 级时视为发生寒战, 计算寒战发生率及低温治疗期间平均每日应用丁螺环酮、哌替啶的剂量; (3) 血清 NSE、MBP、IGF- II 水平: 于开始低温治疗即刻、72 h 时、低温治疗 7 d 时采集空腹外周静脉血样本, 常规下待血样凝固后离心分离血清, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测血清 NSE、MBP、IGF- II 水平, ELISA 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 检测仪器为 FC 热电光度计式酶标板读数仪 [赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验或方差分析; 计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法或秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效指标比较

两组患者在开始低温治疗即刻颅内压、GCS 评分、NIHSS 评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。在低温治疗 72 h 及 7 d 时, 两组患者颅内压、NIHSS 评分均逐渐降低 ($P < 0.05$), GCS 评分均逐渐升高 ($P < 0.05$), 且 72 h 及 7 d 时, 研究组患者颅内压、NIHSS 评分低于对照组 ($P < 0.05$), GCS 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者寒战情况及抗寒战药物应用剂量比较

在低温治疗期间, 研究组患者 BSAS 分级分布、寒战发生率及平均每日应用丁螺环酮、哌替啶等抗寒战药物的剂量低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3 及表 4。

2.3 两组患者血清 NSE、MBP、IGF- II 水平比较

在开始低温治疗即刻, 两组患者血清 NSE、MBP、IGF- II 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在低温治疗 72 h 及 7 d 时, 两组患者血清 NSE、MBP 水平均逐渐降低 ($P < 0.05$), 且研究组低于对照组 ($P < 0.05$); IGF- II 水平均逐渐升高 ($P < 0.05$), 且研究组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 2 两组患者治疗指数比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	研究组 (n=45)	对照组 (n=42)	t 值	P 值
颅内压				
开始低温治疗即刻	24.15 ± 1.16	23.82 ± 1.37	0.665	0.739
低温治疗 72 h 时	9.45 ± 0.38 *	12.68 ± 0.56 *	15.354	<0.001
低温治疗 7 d 时	2.42 ± 0.26 * #	4.97 ± 0.39 * #	22.047	<0.001
GCS 评分				
开始低温治疗即刻	5.82 ± 1.46	5.72 ± 1.37	0.544	0.806
低温治疗 72 h 时	8.26 ± 1.52 *	7.04 ± 0.97 *	9.414	<0.001
低温治疗 7 d 时	11.86 ± 2.04 * #	9.05 ± 1.87 * #	8.794	<0.001
NIHSS 评分				
开始低温治疗即刻	29.86 ± 4.72	30.07 ± 4.38	0.689	0.733
低温治疗 72 h 时	22.14 ± 3.67 *	26.56 ± 3.85 *	8.005	<0.001
低温治疗 7 d 时	13.42 ± 2.72 * #	18.58 ± 3.09 * #	9.147	<0.001

* $P < 0.05$, 与组内开始低温治疗即刻相比; # $P < 0.05$, 与组内低温治疗 72 h 相比。

表 3 两组患者 BSAS 分级及寒战发生率比较 [$n(\%)$]

BSAS 分级	研究组 (n=45)	对照组 (n=42)	Z/ χ^2 值	P 值
0 级	28(62.22)	16(38.10)	3.063	0.002
1 级	11(24.44)	15(35.71)		
2 级	3(6.67)	6(14.29)		
3 级	3(6.67)	5(11.90)		
寒战发生率	17(37.78)	26(61.90)	5.059	0.024

表 4 两组患者抗寒战药物应用剂量的对比 ($\bar{x} \pm s$, mg/d)

抗寒战药物	研究组 (n=45)	对照组 (n=42)	t 值	P 值
丁螺环酮	53.48 ± 7.07	81.65 ± 9.26	-16.013	<0.001
哌替啶	335.19 ± 40.10	476.47 ± 56.42	-13.533	<0.001

表 5 两组患者血清 NSE、MBP、IGF- II 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	研究组 (n=45)	对照组 (n=42)	t 值	P 值
NSE (ng/mL)				
开始低温治疗即刻	75.46 ± 24.39	76.15 ± 28.66	0.773	0.643
低温治疗 72 h 时	52.34 ± 21.08 *	70.32 ± 29.54 *	14.021	<0.001
低温治疗 7 d 时	31.16 ± 12.09 * #	57.05 ± 23.76 * #	23.414	<0.001
MBP (mg/L)				
开始低温治疗即刻	17.11 ± 5.08	16.84 ± 6.15	0.897	0.482
低温治疗 72 h 时	6.49 ± 2.76 *	10.08 ± 3.06 *	10.645	<0.001
低温治疗 7 d 时	3.96 ± 2.30 * #	6.02 ± 2.64 * #	15.134	<0.001
IGF- II (ng/L)				
开始低温治疗即刻	0.56 ± 0.11	0.57 ± 0.13	0.752	0.648
低温治疗 72 h 时	0.78 ± 0.12 *	0.64 ± 0.10 *	9.164	<0.001
低温治疗 7 d 时	0.95 ± 0.08 * #	0.72 ± 0.09 * #	12.031	<0.001

* $P < 0.05$; 与组内开始低温治疗即刻相比; # $P < 0.05$, 与组内低温治疗 72 h 相比。

3 讨论

在 sTBI 伤后, 受损的脑组织神经元细胞并不会立即死亡, 但损害所致的脑组织病理损害会导致脑损伤进行性加重, 最终引起神经元凋亡^[7]。此损害往往在伤后难以修复, 故在伤后急性期对于患者必须采取及时有限的脑保护措施, 其中, 维持机体循环代谢的稳定, 对脑温进行有效控制是核心环节^[8]。在 20 世纪 70 年代以后, 体温低于 28 °C 的深低温疗

法因治疗并发症严重而在 sTBI 极少应用,研究者发现体温在 32 ~ 35 ℃ 的亚低温治疗也可达到减轻脑损伤的治疗作用,其临床应用日益频率增加。本研究结果显示,在急性期针对 sTBI 采用血管内亚低温治疗,能够有效降低颅内压,改善患者的意识状态和神经功能,并可有效降低伤后的脑损害程度,有利于提升疗效、改善预后。近年来,关于 sTBI 相关亚低温治疗的研究较多,通过对于现有研究进行系统评价,循证医学研究^[9]结果显示,在成人 sTBI 治疗中采用低温干预对于降低病死率、改善预后具有积极的意义,但目前的相关研究数量和质量有限,仍缺乏高质量研究予以证实。而且其它研究者^[10]也提出,可能只有特定年龄、意识状态、病程的 sTBI 患者能够通过亚低温治疗获得临床收益。本研究结果通过对疗效指标和脑损害标志物进行评价,肯定了急性期血管内亚低温治疗的治疗价值,但该治疗可导致 sTBI 患者较高的寒战发生率,需要应用抗寒战药物进行对症治疗。目前临床上已出现了将亚低温疗法用于 sTBI、缺血缺氧性脑病、缺血性脑卒中等案例,但全身亚低温治疗实施过程中常常伴随着寒战、肺部感染、凝血功能障碍、心律失常等并发症^[11],成为影响治疗效果和安全性的的重要因素之一。因此,在应用亚低温治疗的同时,采取综合性的辅助治疗方法,达到降低并发症、提高疗效的效果,仍然是一项重要的临床课题。

通过分析本研究结果可见,在 sTBI 血管内亚低温治疗中联合应用针灸电刺激治疗,能够达到提升疗效,缓解治疗中寒战程度,降低脑损害标志物的效果,提示了针灸电刺激对于 sTBI 血管内亚低温治疗具有较好的辅助作用。在神经科疾病的治疗中,针灸的应用具有悠久的历史,针对 sTBI 的针灸治疗方法包括了针刺、耳穴、放血、灸法等多个方面,其作用机制包括了改善脑循环和甲状腺功能、增加脑血流、降低脑代谢、改变神经递质和细胞因子表达水平、抑制炎症反应和自由基反应、保护血脑屏障、延缓并减轻脑水肿形成等^[12]。近年来的临床证据^[13-14]证实,在 sTBI 的辅助治疗中,针灸具有减轻神经功能损伤、改善认知功能及运动功能、促进植物状态患者意识恢复、改善凝血功能、缓解氧化应激、降低内皮素和一氧化氮表达等作用。在本研究应用的针灸方案中联合采用了电刺激方法,相关研究^[15]已证实,TBI 的康复过程中采用电针治疗具有促进肢体功能恢复和苏醒、降低致残率、提高生活质量、改善患者预后等作用,其主要机制包括改善血流动力学状态

和创伤后神经可塑性、调节神经网络神经元兴奋性,上调前额叶皮质 5-羟色胺 2A 受体、去甲肾上腺素 $\alpha 1$ 受体、ROrexins 受体表达及下调 γ -氨基丁酸 b 受体表达。目前,临床上一般需要在辩证基础上采用个性化的针灸治疗方案,故缺乏标准化的治疗指南和客观化的疗效评价指标。本研究选取了 NSE、MBP、IGF- II 作为脑组织损害评价指标,其中,NSE 是临床常用的敏感性脑损害标志物,sTBI 患者的血清 NSE 水平会在伤后显著升高,生存患者的血清 NSE 水平会在治疗后会逐渐下降,而死亡者则会持续升高,在接受亚低温治疗后,其血清 NSE 水平会随着脑温、颅内压、脑水肿程度而发生变化^[16]。MBP 是脊椎动物中枢神经系统合成的强碱性膜蛋白,在髓鞘形成和脑分化发育过程中扮演着重要的角色,当中枢神经系统损害、血脑屏障破坏时,外周血中 MBP 水平出现显著上升。在 sTBI 伤后 12 h,患者血清 MBP 水平开始明显升高,伤后约 24 h 达到峰值,其后开始逐渐下降,伤后 1 周时的水平仍较高,特别是伤情较重患者血清 MBP 水平下降较慢,其水平与患者 GCS 评分和预后密切相关,相对于常规治疗,接受亚低温治疗患者的血清 MBP 水平下降更加明显^[17]。故血清 NSE、MBP 水平均可敏感性反映 sTBI 急性期的病情进展和不良预后风险。IGF- II 是一种具有多种生物学功能的重要生长因子,相关研究^[18]结果显示,在 sTBI 伤后 1 周内均可观察到患者血清 IGF- II 水平的降低,特别是合并骨折、病情较重、预后较差患者的血清 IGF- II 水平下降更加明显,这提示了 IGF- II 可能在 sTBI 后创伤组织修改过程中具有重要的作用,因此,血清 IGF- II 水平的下降程度可反映 sTBI 后的病情转归情况。

综上所述,在 sTBI 早期的血管内亚低温治疗过程中,联合应用针灸电刺激治疗,能够提高治疗效果,缓解治疗中的寒战程度,降低血清脑损伤标志物水平,具有一定的辅助治疗作用。

参考文献

- [1] Dijkland SA, Foks KA, Polinder S, *et al.* Prognosis in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of Contemporary Models and Validation Studies [J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37 (1): 1 - 13.
- [2] Rösli D, Schnüriger B, Candinas D, *et al.* The Impact of Accidental Hypothermia on Mortality in Trauma Patients Overall and Patients with Traumatic Brain Injury Specifically: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *World J Surg*, 2020, 44 (12): 4106 - 4117.

(下转第 737 页)