

• 神经科专栏 •

奥拉西坦对脑外伤炎症状态和认知功能的影响

王黎一¹, 习望², 张时远², 赵梦莎³, 张耕源², 曹旭华^{2*}

(1.河北医科大学第二医院感染控制处,河北石家庄 050000;2.河北医科大学第二医院神经外科,河北石家庄 050000;3.河北医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系,神经与血管生物学教育部重点实验室,河北石家庄 050017)

[摘要] 目的 探讨奥拉西坦(Oxiracetam, ORC)对脑外伤(traumatic brain injury, TBI)患者炎症指标和认知功能的影响,通过 TBI 大鼠模型验证。方法 临床回顾性收集 2020 年 1 月—2024 年 12 月年河北医科大学第二医院神经外科 TBI 患者。以是否用 ORC 分为用药组($n=54$)与对照组($n=47$)。比较 2 组简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)评分、12 项细胞因子。动物实验将 51 只健康雄性 SD 大鼠随机分成假手术组(Sham 组)、TBI 组、治疗组(TBI+ORC)。Feeney 法造模,治疗组连续 3 d 腹腔注射 ORC(100 mg/kg),尼氏染色观察尼氏小体,酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测炎症指标。结果 与对照组相比,用药组 MMSE 评分 $[(15.33 \pm 13.00)$ 分 vs. (5.81 ± 5.52) 分]和白细胞介素(interleukin, IL)-8 $[14.81(24.49)$ ng/L vs. $5.18(7.94)$ ng/L]更高,IL-6 $[63.60(160.48)$ ng/L vs. $13.41(36.08)$ ng/L]、IL-1 $\beta[5.92(9.53)$ ng/L vs. $3.34(2.53)$ ng/L]、干扰素 γ (interferon- γ , INF- γ) $[4.77(3.41)$ ng/L vs. $2.00(4.48)$ ng/L]、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) $[3.53 \pm 0.65)$ ng/L vs. (1.74 ± 0.50) ng/L]、计算机断层扫描(computed tomography, CT)扫描评分 $[(2.08 \pm 0.58)$ 分 vs. (1.48 ± 0.50) 分]更低(均 $P < 0.05$)。动物实验中:ORC 与 TBI 大鼠脑创伤区神经元形态修复有关;TBI+ORC 组给药后 Garcia 评分、CI 和 IL-10 的 ELISA 结果均高于 TBI 组,IL-6 的 ELISA 和 Wb 的结果以及 TNF- α 的 ELISA 的结果均低于 TBI 组(均 $P < 0.05$)。结论 ORC 与 TBI 炎症状态、认知功能改善有关。

[关键词] 颅脑损伤;奥拉西坦;肿瘤坏死因子 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.09.005

[中图分类号] R651 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)09-1018-09

Effect of Oxiracetam on inflammatory state and cognitive function following traumatic brain injury

WANG Li-yi¹, XI Wang², ZHANG Shi-yuan², ZHAO Meng-sha³,
ZHANG Geng-yuan², CAO Xu-hua^{2*}

(1.Department of Hospital Infection Control, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2.Department of Neurosurgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 3.Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Hebei Medical University/Key Laboratory of Neural and Vascular Biology, Ministry of Education, Shijiazhuang 050017, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of Oxiracetam (ORC) on inflammatory markers and cognitive function in patients with traumatic brain injury (TBI), and to verify this

[收稿日期]2025-08-04

[基金项目]河北省自然科学基金资助项目生物医药联合基金培育项目(H2020206640)

[作者简介]王黎一(1987-),女,河北石家庄人,河北医科大学第二医院副研究员,医学硕士,从事神经外科学、感染学、感染防控相关研究。

* 通信作者。E-mail:caoxuhua1985@163.com

effect using a rat model of TBI. **Methods** Clinical data were retrospectively collected from patients with TBI admitted to Department of Neurosurgery, the Second Hospital of Hebei Medical University between January 2020 and December 2024. Participants were categorized into the medication group ($n=54$) and the control group ($n=47$) based on whether they received ORC treatment. Comparative analyses included Mini-Mental State Examination (MMSE) scores and serum levels of 12 cytokines. In the animal experiment, 51 healthy male Sprague Dawley rats were randomly allocated into three groups: sham surgery group (Sham group), TBI group, and TBI+ORC treatment group. A rat model of TBI was established via the Feeney method. ORC (100 mg/kg) was administered intraperitoneally for three consecutive days. Nissl staining was employed to observe Nissl bodies, and inflammatory markers were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the control group, the medication group had higher MMSE scores [(15.33±13.00) scores *vs.* (5.81±5.52) scores] and interleukin (IL)-8 [14.81 (24.49) ng/L *vs.* 5.18 (7.94) ng/L], but lower scores of IL-6 [63.60 (160.48) ng/L *vs.* 13.41 (36.08) ng/L], IL-1 β [5.92 (9.53) ng/L *vs.* 3.34 (2.53) ng/L], interferon- γ (INF- γ) [4.77 (3.41) ng/L *vs.* 2.00 (4.48) ng/L], tumor necrosis factor- α (TNF- α) [(3.53±0.65) ng/L *vs.* (1.74±0.50) ng/L], and computed tomography (CT) scan scores [(2.08±0.58) scores *vs.* (1.48±0.50) scores] were lower (all $P<0.05$). In animal experiments, ORC was related to the morphological repair of neurons in the traumatic brain area of TBI rats. After administration, the Garcia score, CI, and IL-10 ELISA results in the TBI+ORC group were higher than those in the TBI group, while the ELISA and Wb results for IL-6 and TNF- α were lower than those in the TBI group (all $P<0.05$). **Conclusion** ORC is associated with the improvement of the inflammatory state and cognitive function in patients with TBI.

[**Key words**] traumatic brain injury; Oxiracetam; tumor necrosis factor-alpha

随着城市机动车的普及,道路上的交通事故频频发生。由道路交通事故、高处坠落、跌倒、外物暴力等击打头部引起的颅脑损伤称为脑外伤(trumatic brain injury, TBI)。脑外伤患者的病死率、致残率高^[1]。据报道, TBI病死率高达46% (17%~75%)^[2]。TBI患者在发生认知功能障碍^[3]的基础上,常继发炎症反应,严重影响患者的康复治疗,给家庭和社会都带来巨大的负担^[4-5]。奥拉西坦(Oxiracetam, ORC)作为治疗认知功能障碍的常用药物,在促进神经功能恢复和改善认知功能方面有重要作用^[7-9]。但目前对ORC与改善认知功能和炎性因子关系的文献研究较少。在前期研究^[10]中,首次构建了ORC治疗TBI大鼠的ceRNA调控网络,通过功能富集分析、实时定量聚合酶链反应(real time quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)和蛋白质印迹法等方法,提示JAK-STAT/PI3K-Akt信号通路可能参与ORC的作用过程,但因果关系尚需验证,且缺乏临床研究的支持。因此,本研究将聚焦TBI患者人群,重点分析ORC对认知功能和炎性因子的影响效果。同时结合TBI大鼠模型开展做相关性研究,为ORC在临

床治疗TBI患者认知功能障碍的应用和对炎症状态的影响提供更充分的理论和实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月—2024年12月入住河北医科大学第二医院神经外科的TBI患者101例为研究对象,根据患者是否应用ORC,分为对照组($n=47$)与给药组($n=54$)。排除标准:①凝血功能有异常的患者;②妊娠期或哺乳期女性;③合并恶性肿瘤疾病的患者;④伴有精神类疾病的患者;⑤合并严重的心、肝等脏器损伤或功能不全的患者;⑥失访患者;⑦基础疾病或特殊生理状态对炎性指标、认知功能评估产生干扰。2组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

本研究已通过医院医学伦理委员会审批(伦理批件2020-R522)。

1.2 方法 所有患者为了清除脑挫伤后失活的脑组织和血肿,接受脑挫伤失活脑组织清除术或硬膜外血肿清除术或硬膜下血肿清除术清除失活脑组织,术后适时给予抗生素抗感染、速尿脱水利尿、止血剂、甘露醇降颅压、镇静抗惊厥药等对症支持治

疗,并适时使用静脉补液维持患者水电解质及酸碱平衡、血氧饱和度;实时监测患者体温、血压、呼吸、脉搏等生命体征的变化,保持呼吸道通畅;根据患者临床体征、电解质等检查和CT等医学影像结果酌

情干预患者的血压情况;注射用ORC(石药集团欧意药业有限公司):规格1g。静脉滴注,1次/d,每次4g。用药时间7d。

表1 2组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	手术时间(h)	ASA 分级(级)	美国国家医院感染监测系统评分(分)	失血量(mL)	切口等级(类)
对照组	47	50.23±13.62	3.64±1.42	3.55±0.80	1.55±0.65	331.91±154.79	1.21±0.463
用药组	54	55.22±12.76	3.89±1.46	3.56±0.72	1.63±0.59	355.56±120.79	1.09±0.351
<i>t</i> 值		1.891	0.863	0.016	0.617	0.861	1.480
<i>P</i> 值		0.062	0.390	0.988	0.539	0.391	0.142

1.3 研究指标 ①美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级:ASA 分级标准,主要用于评估患者术中全身生理状态^[11-12]。②简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)评分:评估 TBI 患者的认知功能。评分分别从患者的定向力、记忆力、注意力、计算力、回忆能力、语言能力等方面进行,细分为30个小项目,分值从0~30分。异常标准:文盲患者<17分,小学文化程度患者<20分,中学文化程度以上患者<24分。MMSE 分数越高表示患者的认知功能越好^[13-15]。MMSE 评分共进行2次:所有纳入患者于 TBI 手术前24 h 内完成首次 MMSE 评分,7 d 后相同时间完成第2次 MMSE 评分,尽量在每天上午完成。每次均由2名经过培训的医生进行评分,取平均值。③细胞因子12项:监测患者血液中的12项指标及正常范围,分别为:白细胞介素(interleukin, IL)-5(0~8.7 ng/L)、干扰素 α (interferon- α , INF- α)(0~13.2 ng/L)、IL-2(0~8.2 ng/L)、IL-6(0~7.0 ng/L)、IL-1 β (0~12.3 ng/L)、IL-10(0~9.1 ng/L)、IFN- γ (0~16.2 ng/L)、IL-8(0~62.0 ng/L)、IL-17(0~19.0 ng/L)、IL-4(0~11.5 ng/L)、IL-12p70(0~8.4 ng/L)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)(0~8.0 ng/L)。④Rotterdam CT 评分:根据患者头颅 CT 扫描结果进行量化评分。具体打分,将头颅 CT 扫描表现分为基底池、中线移位、硬膜外血肿、蛛网膜下腔出血或脑室内出血和调整五个部分。基底池正常、受压和消失分别对应0、1、2分;中线移位 ≤ 5 mm 为0分, ≥ 5 mm 为1分;无硬膜外血肿为0分,有硬膜外血肿为1分;蛛网膜下腔出血或脑室内出血的无和有分别对应0分和1分;调整加1分,分数越高病情越重。

1.4 动物实验 选用体重180~250 g的健康雄性

SD大鼠51只(购自辽宁省实验动物资源中心,合格证号:SCXK(辽)2020-0001)。应用随机数字表随机分为 Sham 组(假手术组)、TBI 组(模型组)、TBI+ORC 组(治疗组),每组18只。

本研究已获得获河北医科大学医学伦理委员会审查通过。

1.4.1 大鼠 TBI 模型制备 吸入麻醉后,额顶部剃毛并俯卧位固定在立体定位仪上,用保温毯保持大鼠体温在37℃。常规消毒后矢状位切开头皮,暴露右侧颅骨,牙科钻在矢状缝右侧2.5 mm 和冠状缝下方2 mm 交汇处,钻出一个圆形窗孔(直径约6 mm),保持硬脑膜完整。用直径约6 mm,重40 g的金属重物从25 cm 的高处自由落体撞击骨窗的硬脑膜部分,造成脑损伤,以出现短暂呼吸暂停、四肢抽搐为造模成功。随后进行止血、缝合、腹腔注射生理盐水补液等处理^[16-18]。

Sham 组大鼠仅在矢状缝右侧2.5 mm 与冠状缝下方2 mm 交汇处用牙科钻钻出一个直径约8 mm 窗孔,但不进行重物自由落体撞击。其余实验步骤与 TBI 模型组相同。每日上午8:00~9:00 进行造模。

1.4.2 ORC 药物干预 TBI+ORC 组:大鼠 TBI 造模后,腹腔连续注射 ORC 注射液(100 mg/kg)3 d,正常饲养。Sham 组(假手术组)大鼠和 TBI 组(模型组)大鼠,腹腔连续注射等体积的生理盐水3天,正常饲养。①给药剂量(100 mg/kg):在本团队的前期研究中^[10,19],ORC 剂量依赖性的抑制原代皮层神经元细胞[Ca²⁺]_i升高,神经元细胞内钙离子浓度过表达/浓度过高会使神经元难以维持正常的生理功能和修复受损部分^[19]。在前期的 ORC 治疗 TBI 大鼠转录组测序时发现,100 mg/kg 剂量的 ORC 可有效激活 JAK-STAT/PI3K-Akt 信号通路,减轻大鼠脑损伤区域的炎症反应并改善神经功

能;若剂量低于 50 mg/kg,该信号通路激活不足,炎症因子(如 IL-6、TNF- α)抑制效果不显著;若剂量高于 150 mg/kg,大鼠会出药物毒性。因此,100 mg/kg 是兼顾疗效与安全性的剂量。②给药时间(造模后连续 3 d):在预实验阶段,重点观察 TBI 大鼠的自然恢复规律,证实共具有显著的自愈能力。因此给药时间确定为“造模后连续 3 d”,可最大限度保留组间差异,确保能够准确判定 ORC 的治疗作用,还能避免因实验周期延长导致的资源浪费(大鼠饲养成本、药物和实验材料消耗)与数据干扰,同时还能减少大鼠因长期腹腔注射产生的应激反应,符合动物伦理要求。③给药方式(腹腔注射):基于本团队的前期研究^[10]。在 TBI 大鼠造模成功(以出现短暂呼吸暂停、四肢抽搐为造模成功)后 1 h 开始首次给药。每天给药 1 次,连续 3 d,给药时间固定在每日上午 9:00~10:00。在大鼠清醒状态下进行腹腔注,于大鼠右下腹部 45°进针,缓慢推注药物,避免损伤内脏。

1.4.3 大鼠神经功能评估 改良后的 Garcia 评分^[20-23]共 6 项测试,每项评分 0~3 分,得分区间 3~18 分,得分越高表明大鼠的神经行为学状况越好。6 项测试分别为:①观察 5 min 鼠笼中大鼠的自主活动情况;②观察大鼠肢体运动对称性;③观察大鼠前肢对称性;④观察大鼠的抓持和攀爬铁笼能力;⑤观察大鼠两侧身体触觉反射能力;⑥观察大鼠两侧胡须触碰反应。每天大鼠在清醒状态下,给药前 20 min 和给药后 20 min 各测 1 次,取平均值记录为当日评分。

1.4.4 新物体识别实验(novel object recognition, NOR) 被广泛用于评估动物的记忆能力变化。第 1 天为适应阶段,将大鼠放入实验箱中适应 10 min;第 2 天为训练阶段,在试验箱的对角线上放置两个相同的物体,让大鼠背对着物体,探索试验箱 10 min;6 d 后开始测试阶段,将其中一个物体更换为另一个不同形状的新物体,大鼠被放置在测试箱中自由探索 10 min。每只大鼠测试后必须用酒精清洗实验设备除去气味,大鼠探索时实验人员保持安静远离实验动物,由摄像机和 VisuTack 动物行为分析软件记录每只大鼠探索时间。根据大鼠探索新物体的时间 T1 与探索旧物体的时间 T2,计算得到认知指数(cognitive index, CI),认知指数计算公式为 $CI = T1 / (T1 + T2)$ 。认知指数越高表示大鼠记忆能力越强。

1.4.5 TBI 模型验证实验 比较 3 组 SD 大鼠脑含水量。

1.4.6 脑含水量的测定 先将 SD 大鼠断头处死,用颅骨钳在 30 s 内开颅取出大脑后,立即用滤纸吸去大脑表面血渍,然后用电子分析天平称大鼠大脑的湿重,记录重量,再将大鼠大脑放于 70 °C 恒温干燥箱内,烤 72 h 后,取出,重新用电子分析天平,称重后记录。公式为大鼠大脑含水量% = [(湿重 - 干重) / 湿重] × 100%。

1.4.7 尼氏染色 取材大鼠患侧(右侧)损伤区,进行尼氏染色灰度值分析时,可以通过图像分析软件(如 Image J)来量化染色的强度。分析时,可以测量特定区域内的平均灰度值、最小和最大灰度值、以及积分光密度(integrated optical density, IOD)等参数。通过比较实验组和对照组的单位面积下尼氏染色阳性细胞个数,可以评估神经元的健康状况或实验处理的效果。

1.4.8 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测大鼠右侧(患侧)脑组织 IL-6、IL-1 β 、IL-10、TNF- α 表达水平 取 SD 大鼠患侧大脑, -80 °C 保存,机械匀浆、离心后取上清液进行测定,按 ELISA 试剂盒说明书检测上清液 IL-6(赛默飞生物,试剂盒批号 382209-000)、IL-10(赛默飞生物,试剂盒批号 297881-000)和 TNF- α (赛默飞生物,试剂盒批号 341803-000)浓度,浓度表示为 ng/L。

1.4.9 蛋白质免疫印记法(Western Blot, Wb) 检测大鼠右侧(患侧)脑组织 IL-6 表达水平 提取大鼠右侧海马组织总蛋白提取,上样 30 μ g,经 10% 凝胶电泳分离后转至 PVDF 膜,封闭 2 h 后,敷一抗,封闭过夜;TBST 洗涤,再敷二抗,室温下封闭孵育 1.5 h;再次洗涤后于暗室内用 ECL 发光液检测并曝光。用 Image J 软件分析条带灰度值,结果以目的蛋白/ β -actin 灰度比表示。

1.5 数据质控 本研究在数据收集和指标评估阶段采用了盲法。对数据录入人员、MMSE 评分人员和统计师均设盲。在 MMSE 评分前,对打分的医务人员统一培训,质控打分环节。每例患者由 2 名医生在同一时间进行打分,打分间隔 1 h。减少在数据清洗、异常值处理、统计方法选择上产生偏倚,确保统计分析过程的客观性。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验、单因素方差分析和 SNK-*q* 检验;非正态分布的计量资料采用[M(QR)]表示,采用秩和检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 用药组和对照组认知功能和头颅 CT 扫描结果比较 用药组和对照组 MMSE 评分和 CT 评分比较差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 2。

2.2 用药组和对照组炎性指标水平比较 使用 ORC 治疗后,用药组 IL-8 水平高于对照组,IL-6、IL-1 β 、INF- γ 、TNF- α 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.3 用药组和对照组炎性指标阳性率比较 在 12 项炎性指标检测中,用药组 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的阳性率均低于对照组,差异有统计学意义($P <$

0.05)。2 组 IL-5、INF- α 、IL-2、IL-10、INF- γ 、IL-8、IL-17、IL-4、IL-12p70 的阳性率比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 4。

表 2 用药组和对照组 MMSE 评分和 CT 评分比较

Table 2 Comparison of the MMSE score and CT score between the medication group and the control group

(x̄ ± s, 分)			
组别	例数	MMSE 评分	CT 评分
对照组	47	5.81 ± 5.52	2.08 ± 0.58
用药组	54	15.33 ± 13.00	1.48 ± 0.50
t 值		4.899	5.580
P 值		<0.001	<0.001

表 3 用药组和对照组炎性指标水平比较

Table 3 Comparison of the levels of inflammatory indicators between the medication group and the control group

组别	例数	IL-5	INF- α	IL-2	IL-6	IL-1 β	IL-10
		(x̄ ± s, ng/L)	(x̄ ± s, ng/L)	(x̄ ± s, ng/L)	[M(QR), ng/L]	[M(QR), ng/L]	[M(QR), ng/L]
对照组	47	2.94 ± 1.46	3.73 ± 1.78	3.01 ± 1.80	63.60(160.48)	5.92(9.53)	3.55(4.95)
用药组	54	3.18 ± 2.66	3.62 ± 2.03	2.70 ± 1.05	13.41(36.08)	3.34(2.53)	2.99(2.85)
t/Z 值		0.559	0.290	1.050	4.092	2.618	0.480
P 值		0.577	0.770	0.297	<0.001	0.009	0.631

组别	例数	INF- γ	IL-8	IL-17	IL-4	IL-12p70	TNF- α
		[M(QR), ng/L]	[M(QR), ng/L]	[M(QR), ng/L]	(x̄ ± s, ng/L)	[M(QR), ng/L]	(x̄ ± s, ng/L)
对照组	47	4.77(3.41)	5.18(7.94)	2.33(3.82)	2.55 ± 1.40	2.67(2.11)	3.53 ± 0.65
用药组	54	2.00(4.48)	14.81(24.49)	2.33(0.77)	2.18 ± 1.08	2.84(1.81)	1.74 ± 0.50
t/Z 值		3.598	2.530	0.745	1.462	0.208	4.248
P 值		<0.001	0.011	0.456	0.147	0.835	<0.001

表 4 用药组和对照组炎性指标阳性率比较

Table 4 Comparison of the positive rates of inflammatory indicators between the medication group and the control group

组别	例数	IL-5		INF- α		IL-2		IL-6	
		正常	阳性	正常	阳性	正常	阳性	正常	阳性
对照组	47	36	11	47	0	47	0	5	42
用药组	54	44	10	53	1	54	0	15	39
χ^2 值		0.364		0.879		—		4.648	
P 值		0.546		0.349		—		0.031	

组别	例数	IL-1 β		IL-10		INF- γ		IL-8	
		正常	阳性	正常	阳性	正常	阳性	正常	阳性
对照组	47	35	12	41	6	44	3	44	3
用药组	54	49	5	48	6	52	2	44	10
χ^2 值		4.753		0.066		0.025		3.300	
P 值		0.029		0.798		0.873		0.069	

组别	例数	IL-17		IL-4		IL-12p70		TNF- α	
		正常	阳性	正常	阳性	正常	阳性	正常	阳性
对照组	47	47	0	47	0	44	3	42	5
用药组	54	52	2	54	0	52	2	54	0
χ^2 值		0.380		—		0.025		3.990	
P 值		0.537		—		0.873		0.046	

2.4 大鼠脑含水量的测定(TBI 模型验证) TBI 组和 TBI+ORC 组大鼠大脑湿重均重于 Sham 组,脑含水量和脑含水量百分比高于 Sham 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),3 组大鼠大脑的干重比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。TBI 组和 TBI+

ORC 组大鼠大脑的脑含水量和脑含水量百分比均高于 Sham 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明 TBI 大鼠模型造模成功,见表 5。

2.5 尼氏染色结果 Sham 组大鼠大脑神经元尼氏体分布均匀,细胞形态正常、神经元胞体轮廓清晰;

TBI组大鼠大脑神经元尼氏体分布不均切呈现板状,细胞形态萎缩变形、神经元胞体轮廓不规则;TBI+ORC组大鼠大脑神经元尼氏体分布接近正常,细胞形态相较于TBI组明显恢复、神经元胞体轮廓趋于规则,见图1。单位面积尼氏染色阳性细

胞个数,TBI组整体低于Sham组,TBI+ORC组整体高于TBI组和Sham组($P < 0.05$),提示ORC可能与改善TBI引起的尼氏阳性细胞减少有关。见表6。

表5 3组大鼠脑含水量的变化

Table 5 Changes in brain water content in the three groups

($n=5, \bar{x} \pm s$)

分组	湿重(g)	干重(g)	脑含水量(g)	脑含水量百分比(%)
Sham组	1.327±0.042	0.363±0.012	0.964±0.031	72.625±0.229
TBI组	1.664±0.089*	0.353±0.023	1.311±0.086*	78.755±1.540*
TBI+ORC组	1.728±0.126*	0.377±0.037	1.352±0.095*	78.236±1.047*
F值	27.235	1.068	39.212	49.236
P值	<0.001	0.374	<0.001	<0.001

* P值<0.05与Sham组比较(SNK-q检验)

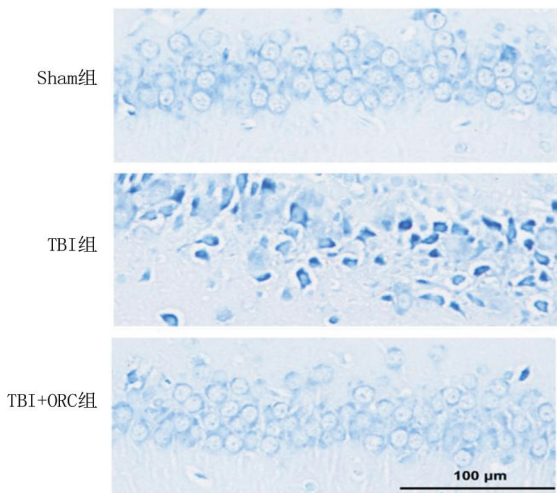


图1 大鼠尼氏染色结果(×200)

Figure 1 Results of Nissl staining in rats(×200)

表6 3组尼氏染色结果比较

Table 6 Comparison of the results of Nissl staining in the three groups

($n=5, \bar{x} \pm s, \text{个}$)

组别	单位面积下尼氏染色阳性细胞个数
Sham组	76.800±8.379
TBI组	40.000±11.045*
TBI+ORC组	95.800±6.181*#
F值	52.396
P值	<0.001

* P值<0.05与Sham组比较 #P值<0.05与TBI组比较(SNK-q检验)

2.6 ORC对TBI大鼠认知功能 Garcia 评分的影响 给药前 Sham组的 Garcia 评分明显高于TBI组和TBI+ORC组TBI组,大鼠腹腔注射ORC 3d后,TBI组的 Garcia 评分低于Sham组和TBI+ORC组,给药前后 Garcia 评分的差值,TBI+ORC组高于Sham组和TBI组,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果提示ORC与TBI大鼠海马区的神经功

能修复相关,见表7。

2.7 ORC对TBI大鼠认知指数的影响 给药3d后TBI大鼠的CI均显著低于Sham组和TBI+ORC组($P < 0.05$)。TBI+ORC组大鼠的CI均显著高于Sham组和TBI组($P < 0.05$)。结果提示TBI可能造成大鼠认知功能的损伤,ORC与改善TBI后认知功能损伤有关,见表8。

表7 3组大鼠 Garcia 评分变化

Table 7 Changes in Garcia score in rats in the three groups

($n=13, \bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	给药前 Garcia	给药后	Garcia 评分
	评分	Garcia 评分	增高值
Sham组	14.400±4.037	15.000±0.000	0.600±0.548
TBI组	8.400±4.037*	9.600±3.647*	1.200±0.447
TBI+ORC组	8.800±1.483*	14.400±1.516#	5.600±0.894*#
F值	4.851	8.426	86.043
P值	0.029	0.005	<0.001

* P值<0.05与Sham组比较 #P值<0.05与TBI组比较(SNK-q检验)

表8 3组大鼠认知指数比较

Table 8 Comparison of cognitive indexes in rats in the three groups

($n=13, \bar{x} \pm s$)

组别	CI
Sham组	0.468±0.104
TBI组	0.224±0.150*
TBI+ORC组	0.777±0.190*#
F值	16.597
P值	<0.001

* P值<0.05与Sham组比较 #P值<0.05与TBI组比较(SNK-q检验)

2.8 ORC对脑外伤大鼠炎症因子的影响 给药3d后,ELISA检测提示,TBI+ORC组和Sham组的IL-6、TNF-α含量均显著低于TBI组,IL-10含量

显著高于 TBI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果提示 ORC 可能与这些细胞因子的抗炎作用相关,见表 9。Wb 检测显示,Sham 组和 TBI+ORC

组的 IL-6 含量均低于 TBI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果提示 ORC 可能与 IL-6 的抗炎作用相关,见图 2 和表 10。

表 9 3 组大鼠 ELISA 监测结果比较

Table 9 Intergroup comparison of ELISA monitoring results in rats in the three groups

($n=5, \bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	IL-6	TNF- α	IL-10
Sham 组	534.661 \pm 72.830	12.930 \pm 2.259	1 845.120 \pm 278.087
TBI 组	2 194.430 \pm 328.986 *	52.784 \pm 4.962 *	602.766 \pm 102.155 *
TBI+ORC 组	1 028.131 \pm 200.652 * #	36.908 \pm 5.264 * #	1 185.854 \pm 163.072 * #
F 值	70.850	105.135	50.675
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* P 值<0.05 与 Sham 组比较 # P 值<0.05 与 TBI 组比较(SNK-q 检验)

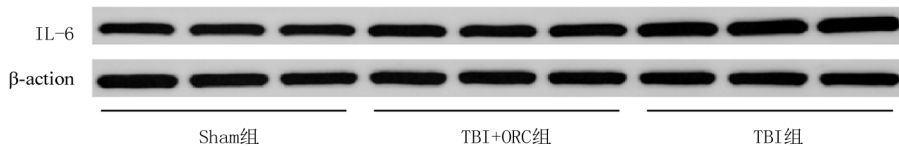


图 2 Wb 检测 ROC 对脑外伤大鼠炎症因子的影响

Figure 2 Wb detection of the effect of Oxiracetam on inflammatory factors in rats with traumatic brain injury

表 10 3 组大鼠 Wb 监测结果比较

Table 10 Intergroup comparison of the Wb monitoring results in rats in the three groups

($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	Wb 结果
Sham 组	0.987 \pm 0.258
TBI 组	1.429 \pm 0.060 *
TBI+ORC 组	1.098 \pm 0.031 * #
F 值	11.151
P 值	0.002

* P 值<0.05 与 Sham 组比较 # P 值<0.05 与 TBI 组比较(SNK-q 检验)

3 讨 论

当代医学发展需要临床研究和基础研究紧密结合^[24]。本研究是临床外科医生在临床诊疗工作中,通过各种临床数据分析,发现了一个现象,产生假设“ORC 改善 TBI 患者认知功能及炎症指标”,之后用基础研究进行机制机理的验证来支持临床假设是否正确,再将基础研究结果应用于临床进行成果转化^[25]。这与 Youn 等^[26]研究的最大不同在于其仅为无临床关联的药物机制研究,而本研究还丰富了前期药物机理研究的内容^[10]。

虽然本研究为单中心双盲回顾性研究,验证效果不如 Liu 等^[9]多中心随机双盲 III 期临床试验,但本研究通过与基础实验相结合的研究模式,丰富了设计框架,研究维度更为多元化,弥补了设计类型的单一性。此外,本研究纳入的 TBI 患者病情更重,因 TBI 后形成的失活脑组织及血肿已严重威胁生

命安全,并显著降低生活质量,对机体的损伤程度远高于单纯认知功能障碍带来的影响。基于病情需要,这些患者必须入住神经外科,接受脑挫伤失活脑组织清除术、硬膜外血肿清除术或硬膜下血肿清除术等手术治疗。而 Liu 等^[9]纳入了病情较轻的 TBI 患者,这类患者无需手术即可控制病情。因此,本研究更贴合“保健康,防重症”的医疗救治原则。

本研究显示,ORC 与改善认知功能和炎症因子有关。在 2 组 TBI 患者一般资料(患者病情轻重、手术大小、术中术后情况)具有可比性的基础上,与对照组相比,用药组 MMSE 更高,CT 扫描评分更低,IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 监测值和阳性率更低。提示 ORC 与改善认知功能和上述三个炎症因子有关。据文献报道^[2-31],这 3 个重要的炎症因子对 TBI 患者的疾病状态、病情恢复情况具有重要临床意义,在 TBI 后会迅速升高,可以通过启动机体炎症反应来清除受损组织和病原体;但过度表达会引发炎症风暴,会加重血-脑屏障的破坏,进一步加重脑水肿和颅内压升高等不良反应,同时还会诱导神经元细胞的凋亡,抑制神经干细胞的增殖和分化,对神经功能恢复产生不利影响。

近些年,IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的变化情况也可以作为评估 TBI 严重程度和预后的潜在生物标志物^[27-31]。IL-6 在机体防御、免疫反应和造血反应等过程中起重要作用,脑损伤出血后 IL-6 升高可能是脑出血缺氧及脑组织损伤、坏死引起的急性应激反应。IL-1 β 也在 TBI 后大量产生,与 IL-6 一起,在继

发性炎症反应及神经元损害方面发挥着协同作用。TNF- α 则是由活化细胞产生的小分子多肽类物质,对抗肿瘤有介导作用,对机体免疫功能有调节作用。然而,TNF- α 产生过多对中枢神经系统中具有神经毒性作用,通过介导炎症反应和直接细胞毒性作用参与出血性脑损害的发生发展。在 TBI 患者中,这些炎症细胞因子的水平变化可以反映 TBI 的严重程度和病情变化。

本研究开展了动物实验:在 TBI 大鼠模型造模成功的基础上,尼氏染色结果和神经功能评分(Garcia 评分和 CI)均提示,ORC 与 TBI 大鼠神经功能修复、认知改善有关,与前期探究 ORC 对原代胎鼠皮层神经元保护作用的研究结果一致^[31]。在前期研究^[31]中,显示 ORC 可与谷氨酸受体有效结合(与 NMDA 受体主要结合位点为 ASN-599、LEU-601、PRO-602 和 GLN-604,结合能为 -3.34 kcal/mol),通过改善谷氨酸诱导的细胞内钙超载发挥神经保护作用。

本研究通过 ELISA 和 Wb 检测大鼠脑组织中炎症因子的含量时,显示 IL-6 的变化与本临床研究结果一致,提示 ORC 与 TBI 大鼠脑组织 IL-6 水平降低有关,结合 KEGG 数据库的通路注释体系(IL-6 作为 JAK-STAT 信号通路的关键上游调控因子参与通路激活过程),初步推测 IL-6 可能是 ORC 发挥作用的潜在中介因子。此外,前期研究^[10]显示,ORC 与海马 p-JAK2、p-STAT3 及 p-PI3K、p-Akt 表达下调和 Prlr、Cdkn1a、Cldn1 异常表达调控相关(P 均 <0.01)。这两项结果形成呼应,为通路参与 ORC 作用提供了间接支持。后续还需更多的反向验证(rescue),比如用 IL-6R 阻断或 JAK-STAT 抑制剂打断通路、外源补加 IL-6/激活 JAK-STAT 消除 ORC 效应、基因干预关键节点等证明通路因果,巩固关联证据,为临床 ORC 老药新用,拓宽效果提供更充分的支撑。

综上所述,TBI 是一种常见的神经系统疾病,会引发复杂的病理生理反应,其中炎症反应在疾病的发生、发展和恢复过程中扮演关键角色。通过监测反应敏感的 IL-6 和等炎症因子,医生可以动态评估患者神经功能恢复的潜在风险,对患者的疾病状态与康复进程做出预判,为临床制定个性化康复方案提供数据保障,具有重大临床意义。后续还需更多研究筛选出更多临床便捷使用的相关炎症分子。

[参考文献]

[1] Dong X, Dong JF, Zhang J. Roles and therapeutic potential of

different extracellular vesicle subtypes on traumatic brain injury[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 211.

- [2] Mostert CQB, Singh RD, Gerritsen M, et al. Long-term outcome after severe traumatic brain injury: A systematic literature review[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2022, 164(3): 599-613.
- [3] Dams-O'Connor K, Juengst SB, Bogner J, et al. Traumatic brain injury as a chronic disease: Insights from the United States Traumatic Brain Injury Model Systems Research Program[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(6): 517-528.
- [4] 郑永涛,徐灿鑫,卞留贯,等.创伤性脑损伤流行病学、病理生理、诊治与预后标志物[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2024, 28(9): 543-551.
- [5] 孙迟,李婷,张莹,等.创伤性脑损伤病人感知批评、家庭情感表达水平与心理社会功能的相关性[J]. *护理研究*, 2022, 36(15): 2644-2648.
- [6] Liu T, Yu S, Liu M, et al. Cognitive impairment in Chinese traumatic brain injury patients: From challenge to future perspectives[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1361832.
- [7] 周雪东,谈锦科,安玮,等.胞磷胆碱联合奥拉西坦对老年高血压脑出血后认知功能障碍患者认知功能、神经递质水平及炎症应激反应的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(20): 3916-3918, 3949.
- [8] 郑旭杰,董悦,相福芹.丙戊酸钠联合奥拉西坦治疗认知功能障碍患儿的效果与对 miR-29cA β 及 miR-132 的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(23): 4605-4608.
- [9] Liu T, Liu M, Nie M, et al. Effect of l-oxiracetam and oxiracetam on memory and cognitive impairment in mild-to-moderate traumatic brain injury patients: Study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Aging Med (Milton)*, 2024, 7(3): 341-349.
- [10] Wang L, Guo H, Zhao W, et al. Oxiracetam ameliorates neurological function after traumatic brain injury through competing endogenous RNA regulatory network [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2025, 24.
- [11] 胡小剑,党晓平,郑亮,等.美国麻醉医师协会分级在局部麻醉经皮肾镜碎石取石术的上尿路结石患者中的应用评价[J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(10): 35-38, 50.
- [12] Ashy CC, Morningstar JL, Gross CE, et al. The association of ASA score and outcomes following total ankle arthroplasty [J]. *Foot Ankle Surg*, 2024, 30(6): 488-492.
- [13] 张虎,第五永长,杨谦,等.中老年轻度认知功能障碍患者中医证候要素与 MMSE 及 MoCA 量表评分相关性研究[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(4): 2021-2026.
- [14] 陈璐,张瑜,谢凡,等.MMSE 和 MoCA 的执行功能分项在轻型脑外伤患者认知测评中的比较 [J]. *湖北医学院学报*, 2024, 39(3): 353-357.
- [15] Wu Y, Zhang Y, Yuan X, et al. Influence of education level on MMSE and MoCA scores of elderly inpatients [J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2023, 30(4): 414-418.
- [16] Deshetty UM, Periyasamy P. Potential biomarkers in experimental animal models for traumatic brain injury[J]. *J*

- Clin Med, 2023, 12(12):3923.
- [17] Chauhan P, Yadav N, Wadhwa K, et al. Animal models of traumatic brain injury and their relevance in clinical settings [J]. CNS Neurosci Ther, 2025, 31(4):e70362.
- [18] 康丽, 曹艳, 李恒希, 等. TBI 大鼠 Claudin-5 紧密连接蛋白表达变化及 CBD 干预研究 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2023, 41(6):698-703.
- [19] 曹旭华, 王黎一. 奥拉西坦对原代胎鼠皮层神经元的保护作用及机制研究 [J]. 河北医科大学学报, 2025, 46(5):507-513.
- [20] Ozturk Y, Bozkurt I, Guvenc Y, et al. Modafinil attenuates the neuroinflammatory response after experimental traumatic brain injury [J]. J Neurosurg Sci, 2023, 67(4):498-506.
- [21] Yu Z, Su G, Zhang L, et al. Icaritin inhibits neuroinflammation in a rat cerebral ischemia model by regulating microglial polarization through the GPER-ERK-NF- κ B signaling pathway [J]. Mol Med, 2022, 28(1):142.
- [22] 卢小叶, 吕倩忆, 李棋龙, 等. Zea-longa 评分与改良 Garcia 评分应用于针刺治疗 CIRI 大鼠神经功能缺损评估的研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(9):1356-1360.
- [23] 张敬烜, 戴舒惠. MicroRNA-124 通过调控 PTEN 促进脑缺血损伤小鼠神经轴突生长和运动功能恢复 [J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(14):1478-1485.
- [24] 赵美, 刘传芬, 宋子琪, 等. “转化医学理念+药物治疗管理”模式在临床药学教育中的探索 [J]. 医学教育研究与实践, 2024, 32(5):669-674.
- [25] Wu T, Zhou Y, Shi W, et al. Translational horizons in stem cell therapy for osteonecrosis of the femoral head: A journey from basic research to clinical practice through bibliometric insights [J]. J Transl Med, 2024, 22:982.
- [26] Youn DH, Han SW, Kim JT, et al. Oxiracetam alleviates anti-inflammatory activity and ameliorates cognitive impairment in the early phase of traumatic brain injury [J]. Acta Neurochir (Wien), 2023, 165(8):2201-2210.
- [27] Kobeissy FH, Shakkour Z, Hayek SE, et al. Elevation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in rat serum after acute methamphetamine treatment and traumatic brain injury [J]. J Mol Neurosci, 2022, 72(1):158-168.
- [28] Hu F, Zhu J, Zhang S, et al. A predictive model for the risk of sepsis within 30 days of admission in patients with traumatic brain injury in the intensive care unit: A retrospective analysis based on MIMIC-IV database [J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1):290.
- [29] 李晋娜, 许丽娜, 孙焯婷, 等. 急性脑梗死患者血清炎症因子白细胞介素-1 β 白细胞介素-6 白细胞介素-10 和肿瘤坏死因子- α 的表达水平与血管性认知功能障碍的关系研究 [J]. 山西医药杂志, 2024, 53(21):1603-1609.
- [30] Zhao G, Fu Y, Yang C, et al. Exploring the pathogenesis linking traumatic brain injury and epilepsy via bioinformatic analyses [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14:1047908.
- [31] Hanscom M, Loane DJ, Shea-Donohue T. Brain-gut axis dysfunction in the pathogenesis of traumatic brain injury [J]. J Clin Invest, 2021, 131(12):e143777.

(本文编辑:何祯)