

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.15.026

神经节苷脂钠联合复方甘露醇治疗急性重症颅脑损伤临床研究*

贺亚杰, 范会芹, 李好佳

(山东省青岛市市立医院神经外科, 山东 青岛 266011)

摘要:目的 探讨神经节苷脂钠联合复方甘露醇治疗急性重症颅脑损伤的临床疗效。方法 选取医院2016年6月至2017年6月收治的急性重症颅脑损伤患者93例,采用随机数字表法分为对照组(46例)和观察组(47例)。对照组患者给予复方甘露醇5 mL/kg静脉滴注,连续治疗8周。观察组患者在对照组治疗基础上加用神经节苷脂钠注射液100 mg静脉滴注,治疗2周后减量至40 mg,再继续治疗6周。结果 治疗后4、8周患者星形胶质源性蛋白(S100 β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、泛素羧基末端水解酶L1(UCH-L1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均低于治疗前($P < 0.05$),且观察组下降更显著($P < 0.05$);两组患者神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平均显著高于治疗前($P < 0.05$),且观察组上升更显著($P < 0.05$)。随访半年,观察组患者临床治愈率为57.45%,高于对照组的36.96%($P < 0.05$);两组患者不良反应比较无明显差异($P > 0.05$)。结论 神经节苷脂钠联合复方甘露醇治疗急性重症颅脑损伤,可有效减少患者神经损伤因子的表达,促进神经营养因子的合成活化,减少炎性介质释放,预后较好,值得临床推广。

关键词:神经节苷脂钠;甘露醇;急性重症颅脑损伤;疗效

中图分类号:R969.4;R651.1+5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)15-0079-04

Clinical Study on Ganglioside Sodium Combined with Compound Mannitol in the Treatment of Acute Severe Craniocerebral Injury

He Yajie, Fan Huiqin, Li Haojia

(Department of Neurosurgery, Qingdao Municipal Hospital <Group>, Qingdao Shandong, China 266011)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of ganglioside sodium combined with compound mannitol in the treatment of acute severe craniocerebral injury. **Methods** Totally 93 patients with acute severe craniocerebral injury admitted to our hospital from June 2016 to June 2017 were selected and divided into the control group ($n=46$) and the observation group ($n=47$) according to random number table method. The control group was given intravenous drip of mannitol 5 mL/kg for 8 weeks, on this basis, the observation group was given intravenous drip of ganglioside sodium 100 mg for 2 weeks and then reduced to 40 mg for another 6 weeks. **Results** 4, 8 weeks after treatment, the levels of S100 β , NSE, GFAP, UCH-L1, hs-CRP, IL-6, TNF- α in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of NGF and BDNF in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After 6 months of follow-up, the clinical cure rate in the observation group was 57.45%, which was significantly higher than 36.96% in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Ganglioside combined with compound mannitol in the treatment of acute severe craniocerebral injury can effectively reduce the expression of nerve injury factor, promote the synthesis and activation of neurotrophic factor, reduce the inflammatory mediators and has better prognosis, which is worthy of clinical promotion.

Key words: ganglioside sodium; mannitol; acute severe craniocerebral injury; curative effect

急性重症颅脑损伤是指各种原因包括暴力打击、高坠伤、锐器伤、钝器伤、爆炸冲击伤、交通事故等引起的严重的颅脑损伤,患者可出现昏迷、意识障碍、血压下降、呼吸深慢、脉缓、神经系统病理征阳性等一系列表现,且起病急骤,病情变化快,并发症多,治疗困难,护理

复杂,死亡率高^[1]。及时降低颅内压,减轻脑水肿,抑制神经细胞凋亡,保护其功能是减少神经系统并发症、降低死亡率、改善患者预后的关键^[2]。甘露醇是山梨糖醇的同分异构体,是临床脑部疾患常用高渗性降压药,具有降压迅速、疗效准确的特点^[3]。神经节苷脂钠能促进

*基金项目:山东省青岛市2014年度医药科研指导计划项目[2014-WJZD142]。

第一作者:贺亚杰(1978-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向为颅脑外伤,(电子信箱)gblw729@163.com。

由于各种原因引起的中枢神经系统损伤的功能恢复,促进神经细胞的生存、轴突生长和突触生长,对损伤后继发性神经退化有保护作用,还可通过改善细胞膜酶的活性减轻神经细胞水肿^[4]。本研究中探讨神经节苷脂钠联合复方甘露醇治疗急性重症颅脑损伤的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经颅脑CT或MRI确诊颅脑损伤^[5];年龄不超过70岁;受伤至入院时间在12h以内;格

拉斯哥昏迷评分(GCS)低于8分^[6];本研究经我院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:严重肝肾功能障碍及心肺功能不全;气道阻塞或呼吸抑制;休克。

病例选择与分组:选取我院2016年6月至2017年6月收治的急性重症颅脑损伤患者93例,采用随机数字表法分为对照组(46例)和观察组(47例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		入院时间(h)		GCS评分(分)	
		范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$
对照组($n=46$)	22/24	28~63	41.26±4.01	2~11	10.32±3.89	5~8	7.72±0.89
观察组($n=47$)	24/23	25~68	40.98±3.89	3~11	9.78±4.08	5~8	7.69±0.91
χ^2/t 值	0.097		0.781		0.653		0.161
P 值	0.755		0.437		0.515		0.873

1.2 方法

两组患者均予以利尿、抗炎、解痉、呼吸支持、镇痛等对症治疗。对照组患者给予复方甘露醇注射液(湖北多瑞药业有限公司,国药准字H20123079,规格为每瓶100mL:甘露醇15.0g、葡萄糖5.0g、氯化钠0.45g)5mL/kg静脉滴注降低颅内压,纳洛酮8mg抗自由基,血凝酶1000U止血,醒脑静20mL促醒,呋塞米0.4mg/kg利尿等,连续治疗8周。观察组患者在对照组治疗基础上加用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20046213,规格为每支2mL:20mg)100mg,静脉滴注,治疗2周后减量至40mg,再继续治疗6周。

1.3 观察指标

分别于治疗前和治疗后4、8周抽取患者外周静脉血5mL,采用酶联免疫吸附(ELISA)法(DYNEX酶标仪,试剂盒为加拿大YYES公司)检测各个时间点神经损伤因子,包括星形胶质源性蛋白(S100 β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、泛素羧基末端水解酶L1(UCH-L1);神经相关细胞因子,包括神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF);炎症因子包括超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。随访半年,根据颅脑损伤预后恢复情况^[7]评价两组临床疗效。Ⅰ级,死亡;Ⅱ级,长期昏迷或植物人;Ⅲ级,重度残疾,日常生活不能自理;Ⅳ级,中度残疾,基本能自理;Ⅴ级,

能正常进行学习和工作。以后两者合计为治愈。记录治疗过程中不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件分析。计数资料行 χ^2 检验;计量资料若符合正态性、方差齐性则行 t 检验,若不符合正态分布则行Wilcoxon秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

重型颅脑损伤通常伴发多器官组织损伤,死亡率高达30%~50%,主要致死原因是损伤导致的脑水肿、脑出血、脑梗死等继发性脑损害。致伤过程中,脑组织内严重的氧化应激反应、炎性因子的瀑布样释放、大量神经损伤因子合成释放,通过复杂的级联交互作用引起一系列病理生理改变,如脑组织缺血缺氧,灌注量降低,组织水肿,从而导致严重的呼吸功能抑制及意识障碍^[8]。

S100 β 是神经胶质细胞的标志性蛋白,可反映胶质细胞损伤程度及血脑屏障开放程度,敏感性高^[9]。NSE是神经元特异性烯醇化酶,激活后可水解纤黏蛋白和层黏蛋白,破坏毛细血管基底膜,引起通透性增加,其水平越高表明神经元损伤越重^[10]。UCH-L1是一种半胱氨酸水解酶,含有223个氨基酸,属于泛素-蛋白酶体系,研究表明,UCH-L1与多种神经退行性疾病相关,同时其水平也可反应颅脑损伤水平且与患者预后密切相

表2 两组患者神经损伤相关因子比较($\bar{X} \pm s$)

组别	NSE(ng/mL)			UCH-L1(ng/mL)		
	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗前	治疗后4周	治疗后8周
对照组($n=46$)	38.52 ± 5.11	27.46 ± 3.34*	19.46 ± 2.34*	1.84 ± 0.12	1.48 ± 0.32*	1.08 ± 0.17*
观察组($n=47$)	38.17 ± 5.64	20.18 ± 2.41*	13.46 ± 3.04*	1.79 ± 0.23	1.02 ± 0.27*	0.52 ± 0.21*
t 值	0.314	12.032	10.679	1.318	7.485	14.149
P 值	0.754	<0.001	<0.001	0.192	<0.001	<0.001

组别	S100β(ng/mL)			GFAP(pg/mL)		
	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗前	治疗后4周	治疗后8周
对照组($n=46$)	0.61 ± 0.09	0.35 ± 0.04*	0.27 ± 0.02*	5.64 ± 0.41	3.58 ± 0.32*	2.58 ± 0.25*
观察组($n=47$)	0.59 ± 0.07	0.20 ± 0.03*	0.15 ± 0.03*	5.56 ± 0.37	2.79 ± 0.64*	1.59 ± 0.18*
t 值	1.195	27.234	22.741	0.987	7.553	21.876
P 值	0.236	<0.001	<0.001	0.326	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前相比,* $P < 0.05$ 。下表同。

表3 两组患者神经营养因子水平比较($\bar{X} \pm s$,pg/mL)

组别	BDNF			NGF		
	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗前	治疗后4周	治疗后8周
对照组($n=46$)	7.91 ± 0.85	10.08 ± 1.84*	15.46 ± 1.97*	5.40 ± 0.53	8.13 ± 1.40*	11.71 ± 1.55*
观察组($n=47$)	8.06 ± 0.77	13.60 ± 1.65*	22.71 ± 1.55*	5.38 ± 0.67	12.34 ± 1.05*	19.46 ± 1.97*
t 值	0.891	9.706	19.697	0.160	16.379	21.108
P 值	0.375	<0.001	<0.001	0.873	<0.001	<0.001

表4 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	hs-CRP(μg/mL)			TNF-α(ng/mL)			IL-6(ng/mL)		
	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗前	治疗后4周	治疗后8周	治疗前	治疗后4周	治疗后8周
对照组($n=46$)	22.61 ± 3.09	19.35 ± 1.04*	12.27 ± 0.72*	39.84 ± 5.12	33.48 ± 2.32*	26.08 ± 1.17*	54.58 ± 6.32	44.58 ± 4.32*	31.58 ± 2.25*
观察组($n=47$)	22.59 ± 3.17	13.20 ± 2.03*	8.15 ± 0.13*	40.09 ± 5.23	21.02 ± 2.27*	12.52 ± 2.21*	53.79 ± 7.64	33.79 ± 3.64*	21.59 ± 3.18*
t 值	0.031	18.443	35.706	0.233	26.173	37.088	0.543	13.012	17.518
P 值	0.976	<0.001	<0.001	0.816	<0.001	<0.001	0.588	<0.001	<0.001

表5 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	I级	II级	III级	IV级	V级	治愈
对照组($n=46$)	10(21.74)	10(21.74)	9(19.57)	12(26.09)	5(10.87)	17(36.96)
观察组($n=47$)	6(12.77)	9(19.15)	5(10.64)	15(31.91)	12(25.53)	27(57.45)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.732$,* $P = 0.027 < 0.05$ 。

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	肝功能损伤	恶心呕吐	乏力	胃肠道反应	嗜睡	合计
对照组($n=46$)	1(2.17)	1(2.17)	1(4.35)	2(3.77)	1(2.17)	6(13.04)*
观察组($n=47$)	1(2.13)	1(2.13)	0(0)	1(2.13)	0(0)	3(6.38)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 1.179$,* $P = 0.277 > 0.05$ 。

关^[11]。GFAP是星形胶质细胞活化的标志物,是一种Ⅲ型中间丝状蛋白,以单体形式存在^[12]。本研究结果显示,神经节苷脂钠联合复方甘露醇治疗后4,8周,两组患者上述指标均较治疗前降低,且观察组较对照组降低更明显,说明神经节苷脂钠具有保护神经元功能,减轻神经元损伤,改善血脑屏障功能的作用。

BDNF和NGF均属神经营养因子家族,对神经元生

长具有调节作用。本研究中,观察组治疗后4,8周,两组患者的BDNF和NGF水平均较对照组显著升高,说明神经节苷脂钠具有促进神经生长因子表达,促进损伤神经元自身修复及功能重建。同时,观察组患者治疗后hs-CRP,TNF-α,IL-6等炎症因子水平较对照组显著降低,提示神经节苷脂钠可调节炎症免疫反应,改善脑组织炎症反应状态,抑制炎症反应、应激状态级联效

应,避免二次打击,增强机体免疫应答水平。甘露醇是临床常用的高渗脱水剂,在治疗各种原因引起的颅内高压中,能有效促进脑组织中水分外排,降低颅内压,同时不干扰其他药物的作用^[13]。神经节苷脂是组成神经细胞膜的一种唾液酸神经鞘脂,具有稳定细胞膜,改善损伤后氧化应激,保护神经元功能的作用。本研究结果表明,使用神经节苷脂治疗后 NSE, UCH-L1, S100 β , GFAP 等神经损伤因子水平显著降低,提示其具有神经元保护作用,其可能的作用机制有:用药后神经节苷脂钠可通过血脑屏障,通过其神经酰胺和唾液酸寡糖基团嵌入细胞膜,起到稳定细胞膜,改善细胞膜通透性,促进相关酶活性的恢复;稳定膜 Na⁺, K⁺ - ATP 酶及 Ca²⁺ - ATP 酶活性,避免膜内外离子失衡,改善细胞水肿^[14];抑制缺血缺氧引起的过氧化酶激活,抑制 Ca²⁺ 超载和乳酸过量堆积,拮抗神经损伤因子氨基酸等神经毒性物质和氧自由基产生,改善脑内氧化应激,稳定血流动力学^[15];另外,神经节苷脂还可通过促进 BDNF 及 NGF 等神经营养因子合成释放,促进神经纤维修复生长,稳定损伤神经元胞体膜,促进神经纤维的修复再生,从而起到神经重构作用^[6];调节 hs-CRP, TNF- α , IL-6 等炎症因子的合成释放,避免炎症反应的过度放大失衡,改善免疫紊乱,促进体液相关免疫球蛋白合成释放,平衡脑组织局部和机体全身的抗损伤反应^[16]。随访半年,观察组临床治愈率高于对照组 ($P < 0.05$),但两组不良反应发生率比较无显著差异 ($P > 0.05$),提示两种药物联合应用预后较好,治疗安全性较高。

综上所述,神经节苷脂钠联合复方甘露醇治疗急性重症颅脑损伤可有效减少神经损伤因子的表达,促进神经营养因子的合成活化,改善炎症介质及患者预后,安全性较高,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 曹 鹏,杜富明. 亚低温治疗急性重型颅脑损伤的临床研究[J]. 中国现代药物应用,2015,9(2): 151-152.
- [2] 周 婷,张 平,张 莉,等. 神经节苷酯钠治疗急性重症颅脑损伤的临床疗效研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(7): 582-584.
- [3] 冷成林. 盐酸纳美芬联合神经节苷脂钠对急性重症颅脑损伤患者血清 β -EP NSE 水平及凝血功能的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20(12): 57-59.
- [4] 文世宏. 等渗透剂量的 20% 甘露醇与 15% 高渗盐水治疗重型颅脑损伤合并颅内高压的效果观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,18(11): 58-59.
- [5] 费 毅,王鹏程,陈宝智,等. 神经节苷脂注射液治疗重症颅脑损伤患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(4): 294-296.
- [6] 李 明. 神经节苷酯钠辅助治疗对急性重症颅脑损伤患者神经损伤程度及细胞因子、体液免疫的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(1): 48-51.
- [7] Jennett B, Bond MJB, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage[J]. Lancet, 1975, 305(7905): 480-484.
- [8] 李广兴,张继伟. 影响急诊重型颅脑损伤死亡率的因素分析[J]. 军事医学,2015,14(2): 158-159.
- [9] Kim HJ, Magesh V, Lee JJ, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 increases cancer cell invasion by modulating hydrogen peroxide generated via NADPH oxidase 4[J]. Oncotarget, 2015, 6(18): 16287-16303.
- [10] Zheng L, Fan QM, Wei ZY. Serum S-100 β and NSE levels after off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15(1): 70-79.
- [11] Song IK, Kim HJ, Magesh V, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 plays a key role in angiogenesis by regulating hydrogen peroxide generated by NADPH oxidase 4[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495(1): 1567-1572.
- [12] Rodriguez-Vieitez E, Ni R, Gulyás B, et al. Astrocytosis precedes amyloid plaque deposition in Alzheimer APPsw transgenic mouse brain: a correlative positron emission tomography and in vitro imaging study[J]. Mol Imaging Biol, 2015, 42(7): 1119.
- [13] Bishop P, Dan R, Henley JM. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction[J]. Biochemical Journal, 2016, 473(16): 2453.
- [14] Ben Rejeb K, Lefebvre-De Vos D, Disquet IL, et al. Hydrogen peroxide produced by NADPH oxidases increases proline accumulation during salt or mannitol stress in Arabidopsis thaliana[J]. New Phytologist, 2015, 208(4): 1138.
- [15] Wang YP, Shen WZ, Chan ZL, et al. Endogenous Cytokinin Overproduction Modulates ROS Homeostasis and Decreases Salt Stress Resistance in Arabidopsis Thaliana[J]. Frontiers in Plant Science, 2015, 6(8): 132-137.
- [16] Tao F, Zhang L, McCarthy MJ, et al. Magnetic resonance imaging provides spatial resolution of Chilling Injury in Micro-Tom tomato (*Solanum lycopersicum*, L.) fruit[J]. Postharvest Biology and Technology, 2014, 97(97): 62-67.

(收稿日期:2017-12-28)

查询专线 (023)86592565 外联发行 (023)86592257