

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.03.025

艾司洛尔联合右美托咪定对重型颅脑创伤术后颅内压波动和脑脊液生物标志物的影响*

张荣业,董涛,刘朋鑫,张林光,陈丽颖,张荣静[△]

(河北省秦皇岛市第一医院,河北 秦皇岛 066000)

摘要:目的 探讨术后联用艾司洛尔和右美托咪定对重型颅脑创伤患者颅内压波动和脑脊液神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑活性肽 100 β 蛋白(S100 β)水平的影响。方法 回顾性分析医院 2020 年 1 月至 2021 年 6 月收治的行去骨瓣减压术后的重型颅脑创伤患者 138 例,按治疗用药的不同分为 A 组(78 例,右美托咪定)和 B 组(60 例,艾司洛尔+右美托咪定),均治疗 7 d。结果 两组患者的给药方案与时间对颅内压相关指标、脑脊液 NSE、S100 β 及谷氨酸(Glu)均存在交互作用($P < 0.05$),给药方案与时间对颅内压相关指标、脑脊液 NSE、S100 β 及谷氨酸(Glu)主效应均显著($P < 0.05$)。术毕,两组患者颅内压平均值无显著差异($P > 0.05$);治疗后第 1,3,7 天,B 组的颅内压、颅内压波动值、平均颅内压波幅均显著低于 A 组($P < 0.05$),脑灌注压显著高于 A 组($P < 0.05$)。治疗后第 7 天,两组脑电图异常程度均较前减轻,但组间无显著差异($P > 0.05$)。治疗后第 1,3,7 天,B 组 NSE,S100 β ,Glu 均显著低于 A 组($P < 0.05$)。治疗后第 14 天,B 组患者格拉斯哥昏迷量表(GCS)和格拉斯哥预后量表(GOS)评分均显著高于 A 组($P < 0.05$);出院后 6 个月,两组患者 GCS 和 GOS 评分均无显著差异($P > 0.05$)。A 组和 B 组不良反应发生率相当(24.36% 比 25.00%, $P > 0.05$)。结论 艾司洛尔联合右美托咪定能降低重型颅脑创伤患者术后的颅内压,改善脑电异常,降低脑脊液 NSE,S100 β ,Glu 水平,改善短期预后,且安全性良好。

关键词: 重型颅脑创伤;艾司洛尔;右美托咪定;颅内压;神经元特异性烯醇化酶;脑活性肽 100 β 蛋白

中图分类号:R969.4;R972⁺.2 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2023)03-0105-05

Effects of Esmolol Combined with Dexmedetomidine on Intracranial Pressure Fluctuation and Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Patients with Severe Traumatic Brain Injury After Surgery

ZHANG Rongye,DONG Tao,LIU Pengxin,ZHANG Linguang,CHEN Liying,ZHANG Rongjing
(First Hospital of Qinhuangdao,Qinhuangdao,Hebei,China 066000)

Abstract: Objective To investigate the effect of esmolol combined with dexmedetomidine on the intracranial pressure fluctuation, neuron-specific enolase (NSE) and brain active peptide 100 β protein (S100 β) levels in the cerebrospinal fluid of patients with severe traumatic brain injury after surgery. **Methods** A total of 138 patients with severe traumatic brain injury after the decompressive craniectomy admitted to the hospital from January 2020 to June 2021 were retrospectively analyzed and divided into the group A (78 cases, treated with dexmedetomidine) and the group B (60 cases, treated with esmolol + dexmedetomidine) according to the different drugs. Both groups were treated for 7 d. **Results** There was an interaction between the administration scheme and time in the two groups on the intracranial pressure-related indexes, NSE, S100 β and glutamate (Glu) in the cerebrospinal fluid ($P < 0.05$), and the administration scheme and time had significant major effects on the above indexes ($P < 0.05$). After the surgery, the mean intracranial pressure in the group B was similar to that in the group A ($P > 0.05$). On the first, third and seventh days after treatment, the intracranial pressure, intracranial pressure fluctuation and mean intracranial pressure wave amplitude (MWA) in the group B were significantly lower than those in the group A ($P < 0.05$), and the cerebral perfusion pressure (CPP) in the group B was significantly higher than that in the group A ($P < 0.05$). On the seventh day after treatment,

*基金项目:河北省秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目[202101A109]。

第一作者:张荣业,女,大学本科,初级检验师,研究方向为医学检验,(电子信箱)jiaobug5442@163.com。

[△]通信作者:张荣静,女,硕士研究生,主管护师,研究方向为神经外科疾病,(电子信箱)469269924@qq.com。

- 联合检测诊断急诊发热患儿重症感染的价值[J]. 热带医学杂志,2022,22(8):1105-1108.
- [17] 杜青,陈林,贺炜,等. 黄精多糖对 RAW 264.7 细胞活性及炎症因子 TNF- α 、IL-6、iNOS 表达的影响[J]. 中成药,2022,44(8):2676-2679.
- [18] 牛凯旋,吴淑璐,刘成,等. 血清淀粉样蛋白 A 和白细胞介素-6 对脓毒症诊断及病情严重程度评估的临床价值[J]. 中华全科医学,2022,20(9):1484-1487.
- [19] 沙前坤,谭小平,张佼,等. 虎黄烧伤搽剂对小鼠烫伤 MRSA 感染模型中 miR-155、miR-146a 及炎症因子的影响[J]. 中药材,2020,43(11):2768-2772.
- (收稿日期:2022-06-09;修回日期:2022-09-23)

the electroencephalogram (EEG) abnormality in the two groups alleviated, but that in the group B was similar to that in the group A ($P > 0.05$). On the first, third and seventh days after treatment, NSE, S100 β and Glu levels in the group B were significantly lower than those in the group A ($P < 0.05$). On the 14th day after treatment, the scores of Glasgow Coma Scale (GCS) and Glasgow Outcome Scale (GOS) in the group B were significantly higher than those in the group A ($P < 0.05$). In the sixth month after discharge, the scores of GCS and GOS in the group B were similar to those in the group A ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions in the group A was similar to that in the group B (24.36% vs. 25.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** Esmolol combined with dexmedetomidine can reduce the intracranial pressure, improve EEG abnormality, reduce the NSE, S100 β and Glu levels in cerebrospinal fluid, improve the short-term prognosis of patients with severe traumatic brain injury after surgery, and it has good safety.

Key words: severe traumatic brain injury; esmolol; dexmedetomidine; intracranial pressure; neuron-specific enolase; brain active peptide 100 β protein

重型颅脑创伤(sTBI)是指格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分为3~8分,死亡率高,病残率高^[1]。患者颅脑损伤后,各种机制引发颅内压升高,经额颞顶去大骨瓣手术,并清除坏死组织、颅内血肿能有效降低死亡率和改善神经预后^[2],但仍有许多患者遭受继发性损伤,包括缺血缺氧性损伤、脑水肿、颅内压升高、脑积水,升高了脑功能障碍和神经系统疾病发病率^[3]。因此,sTBI患者的脑监护和保护至关重要。右美托咪定是一种选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂,通常用于临床麻醉和重症监护中的抗焦虑、镇静和镇痛,对sTBI患者具有脑保护作用^[4]。艾司洛尔为脑保护剂,可有效降低sTBI患者的死亡率,联合常规治疗有利于神经功能的恢复,改善预后^[5]。两药联用在sTBI患者围术期的治疗中具有一定效果,但仍有待研究^[6]。本研究中回顾性分析了术后联用艾司洛尔和右美托咪对sTBI患者颅内压波动和脑脊液生物标志物水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《重型颅脑创伤治疗指南(第四版)》诊断标准^[7];颅脑外伤史;脑部CT诊断明确;入院时GCS评分为3~8分;术后复查CT无需再次手术;术后立即监测颅内压(ICP)、有创动脉压等监测;开颅后24 h内转入ICU;定期完成脑电图检测、脑脊液取样。本研究方案获医院医学伦理委员会批准(批件号为QHD2019-003),患者家属签署知情同意书。

排除标准:收缩压(SBP) < 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa);对治疗药物过敏;对本研究中所用药物存在禁忌证;严重肝肾功能不全;术后24 h内死亡;病情变化调整治疗方案。

病例选择与分组:选取我院2020年1月至2021年6月收治的sTBI患者138例,按治疗用药的不同分为A组(78例)和B组(60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

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

项目	A组(n=78)	B组(n=60)	χ^2/t 值	P值
性别(男/女,例)	60/18	45/15	0.069	0.793
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	38.25 \pm 3.36	39.21 \pm 3.29	1.679	0.095
创伤类型(例)	闭合性	44	1.331	0.249
	开放性	16		
脑损伤部位(例)	额叶	26	0.319	0.997
	颞叶	18		
	顶叶	4		
	基底节区	4		
	枕叶	4		
	小脑	4		
受伤至入院时间($\bar{X} \pm s$,h)	16.13 \pm 1.56	15.93 \pm 1.63	0.732	0.465
GCS评分($\bar{X} \pm s$,分)	5.62 \pm 1.56	5.58 \pm 1.32	0.159	0.873
心率($\bar{X} \pm s$,次/分)	99.21 \pm 23.29	103.04 \pm 25.01	0.927	0.355
收缩压($\bar{X} \pm s$,mmHg)	136.45 \pm 30.77	139.77 \pm 32.09	0.616	0.538

1.2 方法

围术期按《重型颅脑创伤治疗指南(第四版)》^[7]进行监测评估,两组患者均在符合手术适应证后行去骨瓣减压术,术中清除血肿和坏死脑组织,经额部皮质穿刺侧脑室额角,置入带脑室引流的颅内压传感器。术后送入ICU,持续引流脑脊液,除给予患者药物脑保护治疗外,根据患者情况给予营养支持、预防感染和深静脉血栓癫痫及通气治疗。

A组患者予右美托咪定注射液(湖南科伦制药有限公司,国药准字H20183150,规格为每支1 mL:100 μ g) 1 μ g / (kg·h)持续静脉泵入10 min,进入镇静状态后,予0.2~0.7 μ g / (kg·h)泵入,每日2次,疗程为7 d。B组患者予右美托咪定+艾司洛尔注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H19991059,规格为每支10 mL:0.1 g)以1 mg / kg的剂量于30 s内完成静脉注射,后续予0.15 mg / (kg·min)持续静脉泵入,每日2次,疗程为7 d。

表2 两组患者治疗前后颅内压指数比较($\bar{X} \pm s$, mmHg)

Tab. 2 Comparison of intracranial pressure indexes between the two groups before and after treatment ($\bar{X} \pm s$, mmHg)

组别	颅内压				颅内压波动值			MWA			
	治疗前	治疗后第1天	治疗后第3天	治疗后第7天	0~1 d	1~3 d	3~7 d	治疗前	治疗后第1天	治疗后第3天	治疗后第7天
A组(n=78)	23.83±2.76	18.62±2.69 ^a	17.15±3.36 _a	14.21±4.68 ^a	4.63±0.85	4.86±0.81	5.94±0.37	2.95±1.36	3.56±1.47 ^a	2.98±1.52 ^a	3.12±2.06 ^a
B组(n=60)	23.21±2.95	13.84±3.14 ^{ab}	14.59±3.28 ^{ab}	9.95±3.26 ^{ab}	2.24±0.83 ^b	2.63±0.86 ^b	2.83±0.61 ^b	2.86±0.51	2.13±1.30 ^{ab}	1.91±0.63 ^{ab}	2.01±0.90 ^{ab}
F值	$F_{\text{时间}}=324.759, F_{\text{组间}}=104.599, F_{\text{交互}}=13.796$				$F_{\text{时间}}=151.376, F_{\text{组间}}=134.000, F_{\text{交互}}=202.084$			$F_{\text{时间}}=3.091, F_{\text{组间}}=108.910, F_{\text{交互}}=1.110$			
P值	$P_{\text{时间}} < 0.01, P_{\text{组间}} < 0.01, P_{\text{交互}} < 0.01$				$P_{\text{时间}} < 0.01, P_{\text{组间}} = 0.045, P_{\text{交互}} < 0.01$			$P_{\text{时间}} = 0.029, P_{\text{组间}} < 0.01, P_{\text{交互}} = 0.347$			

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与A组同时点比较,^b $P < 0.05$ 。表3至表6同。

Note: Compared with those before treatment, ^a $P < 0.05$; Compared with those in the group A at the same time point, ^b $P < 0.05$ (for Tab. 2-6).

1.3 观察指标

颅内压:利用F10型一次性使用脑室外引流装置(天津市塑料研究有限公司,国械注准20183661698)测量治疗前后的颅内压、颅内压波动值、平均颅内压波幅(MWA)。平卧时成人颅内压持续超过15 mmHg,即为颅内高压,颅内压越高,预后越差^[1]。

脑灌注压(CPP):利用PM-8000 Express型生命体征病人监护仪(深圳市迈瑞生物医疗电子股份有限公司,国食药监械<准>字2009第3210690号)记录平均动脉压(MAP),计算CPP。CPP = MAP - ICP。CPP决定脑血流量,为脑流入血流和流出血流的压力差。CPP < 50 mmHg致脑缺血,控制目标为60~70 mmHg^[8]。

脑电图:利用AE-2020A型脑电图机(广州美伦安迪电子科技有限公司,粤械注准20182071132)记录治疗前和治疗第7天的脑电图。根据脑电图诊断标准^[9],分为正常、轻度异常、中度异常和重度异常脑电图。

生物标志物:利用神经元特异性烯醇化酶(NSE)定量测定试剂盒(上海透景生命科技股份有限公司,国械注准20153401807)以化学发光法测定NSE的水平,利用脑活性肽100β蛋白(S100β)检测试剂盒(南京美宁康诚生物科技有限公司,苏械注准20182401533)以荧光层析法测定S100β的水平,采用高效液相色谱法定量检测脑脊液谷氨酸(Glu)。NSE和S100β水平越高,表明脑损伤越严重^[10]。Glu水平越高,表明脑兴奋性毒性越强^[11]。

预后:采用GCS评估治疗前后的创伤严重程度,3~8分为sTBI,评分越低,表明创伤程度越严重。出院后6个月随访,采用格拉斯哥预后量表(GOS)评估患者的预后,分5级,评分为5分为恢复良好,1分为死亡。评分越低,表明预后越差^[12]。

不良反应:统计治疗期间低血压、心动过缓、谵妄等发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;重

复测量资料比较采用双因素重复测量方差分析;组间两两比较采用SNK-q检验;非参数等级资料行秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颅内压

经重复测量方差分析, $P < 0.01$ 不符合球形检验。给药分组与时间在颅内压和颅内压波动值上均存在交互作用($P < 0.01$);给药分组与评估时间在颅内压、颅内压波动值、MWA上主效应显著($P < 0.01$)。治疗后第1,3,7天,A组和B组颅内压和MWA均较治疗前显著下降($P < 0.05$);B组在用药后各个时间点的颅内压和MWA均显著低于A组($P < 0.05$);在颅内压检测各个时间段内,B组颅内压波动值均显著低于A组($P < 0.05$)。详见表2。

2.2 脑灌注压

经重复测量方差分析, $P = 0.175$ 符合球形检验。给药方案与时间在CPP上存在交互作用($P < 0.01$);给药方案与评估时间在CPP上主效应显著($P < 0.01$)。治疗后第1,3,7天,A组和B组均较治疗前显著升高($P < 0.05$);且B组在用药后各时间点的CPP均显著高于A组($P < 0.05$)。B组在用药后各时间点的CPP均值均在目标范围内。详见表3。

表3 两组患者治疗前后CPP比较($\bar{X} \pm s$, mmHg)

Tab. 3 Comparison of CPP between the two groups before and after treatment ($\bar{X} \pm s$, mmHg)

组别	治疗前	治疗后第1天	治疗后第3天	治疗后第7天
A组(n=78)	47.16±10.62	51.75±13.15 ^a	62.47±13.99 ^a	57.18±18.9 ^a
B组(n=60)	49.51±11.21	61.50±7.86 ^{ab}	65.77±6.59 ^{ab}	63.12±6.81 ^{ab}
F值	$F_{\text{时间}}=44.478, F_{\text{组间}}=22.222, F_{\text{交互}}=6.415$			
P值	$P_{\text{时间}} < 0.01, P_{\text{组间}} < 0.01, P_{\text{交互}} < 0.01$			

2.3 脑电图

治疗前,两组患者脑电图多数为中、重度异常,差异无统计学意义($P < 0.05$)。A组、B组用药前后均有显著差异($Z = 2.473, 3.477, P = 0.014, < 0.001$);治疗后第7天,两组脑电图以轻、中度异常为主,但组间无显著

差异($P > 0.05$)。详见表4。

表4 两组患者脑电图比较[例(%)]

时间	组别	正常	轻度异常	中度异常	重度异常
治疗前	A组($n=78$)	3(3.85)	15(19.23)	45(57.69)	15(19.23)
	B组($n=60$)	3(5.00)	9(35.00)	30(50.00)	18(30.00)
	Z值		1.152		
	P值		0.249		
治疗后第7天	A组($n=78$)	10(12.82)	20(25.64) ^a	40(51.28) ^a	8(10.26) ^a
	B组($n=60$)	12(20.00)	17(28.33) ^a	23(38.33) ^a	8(13.33) ^a
	Z值		0.907		
	P值		0.365		

2.4 生物标志物

经重复测量方差分析, $P < 0.01$ 不符合球形检验。给药方案与时间对脑脊液中的NSE, S100 β , Glu存在交互作用($P < 0.05$);给药分组与评估时间在脑脊液中的NSE, S100 β , Glu显主效应($P < 0.01$)。治疗后第1, 3, 7天, A组和B组脑脊液中的NSE, S100 β , Glu均较治疗前显著下降($P < 0.05$); B组NSE, S100 β , Glu均显著低于A组($P < 0.05$)。详见表5。

2.5 预后评分

治疗前,两组患者GCS评分差异不显著($P > 0.05$);治疗后第14天,两组患者GCS评分均显著升高($P < 0.05$),且B组显著高于A组($P < 0.05$),B组GOS评分显著高于A组($P < 0.05$)。出院后6个月,两组患者的GCS和GOS评分均无显著差异($P > 0.05$)。详见表6。

2.6 不良反应

两组不良反应发生率比较,差异不显著($P > 0.05$)。详见表7。

3 讨论

sTBI除物理打击造成的脑组织坏死、颅内血肿外,还会继发引起脑缺血缺氧、兴奋性毒性作用、颅内高压等病理生理反应,可能导致患者神经功能障碍和预后不良。研究表明,右美托咪定的神经保护功能与多种机制有关,包括神经递质调节、炎症反应、氧化应激、凋亡途径和其他细胞信号通路^[13]。本研究中分析sTBI患者术后联合应用艾司洛尔和右美托咪定的疗效。

表5 两组患者治疗前后脑脊液生物标志物水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of biomarker levels in the cerebrospinal fluid between the two groups before and after treatment ($\bar{X} \pm s$)

组别	NSE($\mu\text{g/L}$)				S100 β ($\mu\text{g/L}$)				Glu($\mu\text{mol/L}$)			
	治疗前	治疗后第1天	治疗后第3天	治疗后第7天	治疗前	治疗后第1天	治疗后第3天	治疗后第7天	治疗前	治疗后第1天	治疗后第3天	治疗后第7天
A组($n=78$)	51.27 \pm 14.66	47.68 \pm 14.13 ^a	34.16 \pm 9.72 ^a	19.57 \pm 7.83 ^a	2.87 \pm 0.17	2.25 \pm 0.09 ^a	1.96 \pm 0.16 ^a	1.22 \pm 0.09 ^a	12.45 \pm 6.55	10.32 \pm 4.56 ^a	6.32 \pm 3.18 ^a	4.87 \pm 2.05 ^a
B组($n=60$)	51.25 \pm 13.99	42.25 \pm 8.48 ^{ab}	28.93 \pm 8.38 ^{ab}	16.21 \pm 6.92 ^{ab}	2.79 \pm 0.18	2.06 \pm 0.13 ^{ab}	1.47 \pm 0.15 ^{ab}	1.11 \pm 0.09 ^{ab}	12.32 \pm 7.74	8.26 \pm 5.55 ^{ab}	3.12 \pm 2.15 ^{ab}	1.99 \pm 1.29 ^{ab}
F值	$F_{\text{时间}} = 355.059, F_{\text{组间}} = 4.338, F_{\text{交互}} = 6.376$				$F_{\text{时间}} = 4.095.849, F_{\text{组间}} = 345.947, F_{\text{交互}} = 51.452$				$F_{\text{时间}} = 158.862, F_{\text{组间}} = 30.967, F_{\text{交互}} = 2.763$			
P值	$P_{\text{时间}} < 0.01, P_{\text{组间}} = 0.039, P_{\text{交互}} < 0.01$				$P_{\text{时间}} < 0.01, P_{\text{组间}} < 0.01, P_{\text{交互}} < 0.01$				$P_{\text{时间}} < 0.01, P_{\text{组间}} < 0.01, P_{\text{交互}} = 0.045$			

表6 两组患者GCS和GOS评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 6 Comparison of GCS and GOS scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

组别	GCS			GOS	
	治疗前	治疗后第14天	出院后6个月	治疗后第14天	出院后6个月
A组($n=78$)	5.62 \pm 1.56	6.12 \pm 1.42 ^a	9.74 \pm 2.34 ^a	3.38 \pm 1.37	3.96 \pm 1.39
B组($n=60$)	5.58 \pm 1.32	7.77 \pm 1.23 ^a	10.56 \pm 2.58 ^a	4.17 \pm 1.34	4.22 \pm 1.33
t值	0.159	7.166	1.952	3.390	1.110
P值	0.873	<0.01	0.053	<0.01	0.269

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]

组别	低血压	心动过缓	谵妄	合计
A组($n=78$)	10(12.82)	8(10.26)	1(1.28)	19(24.36)
B组($n=60$)	8(13.33)	7(11.67)	0(0)	15(25.00)
χ^2 值				0.008
P值				0.931

颅内高压是脑损伤患者死亡和残疾的常见原因,维持正常的颅内压和CPP以防止继发性脑损伤是治疗的重点。本研究中单用右美托咪定的患者颅内压、颅内压波动值、MWA均较治疗前显著降低;CPP比治疗前显著升高,而联合用药的效果更好;两组患者脑电异常较治疗前显著减轻,但治疗后无显著差异。颅内压波动值和MWA可反映患者颅内代偿储备容积及脑组织顺应性^[14]。CPP反映脑血流量,可评估脑血管调节功能^[15]。推测联合用药的作用机制可能是,右美托咪定通过激活神经突触后膜 α_2 受体来抑制疼痛信号的上调,发挥镇静、镇痛作用,抑制术后躁动增加的胸前内压力,降低癫痫异常发电的高氧代谢率。艾司洛尔通过阻断 β_1 受体与右美托咪定协同降低脑内儿茶酚胺水平,抑制血管收缩和颅内压升高;同时扩张外周血管,改善心脏顺应性和胸外受压产生的每搏量,控制MAP和CPP,保持血流动力学稳定,降低颅内压。右美托咪定为临床上明确能降低颅内压的镇静药^[13]。虽然艾司洛尔的脑保护机制仍不明确,但其能降低sTBI患者的死亡率和减轻不良预后,且建议无禁忌证的TBI患者使用 β 阻滞剂^[16],与本研究结论相符。

本研究中,治疗后第1,3,7天,A组和B组脑脊液中NSE,S100 β ,Glu水平均较治疗前显著下降($P < 0.05$);且B组上述时间点的NSE,S100 β ,Glu均显著低于A组($P < 0.05$)。NSE是神经元的标志酶,S100 β 是神经胶质细胞的标志蛋白,两者异常升高反映神经细胞损伤严重和预后不良^[17]。Glu可作用脑细胞表面谷氨酸受体,激发细胞损伤或死亡,正常情况下,主要通过神经元和神经胶质细胞高亲和摄取系统主动重摄取,在谷氨酸转运蛋白作用下迅速灭活。脑脊液Glu升高,提示脑内Glu大量释放或重摄取作用受阻,导致兴奋毒性^[18]。右美托咪定通过与神经元的 α_2 受体结合,调节受体对谷氨酸的敏感性和减少释放,抑制电压依赖性钙通道及活化蛋白酶,减少Glu重摄取。通过增强谷氨酸转运蛋白表达,谷氨酸转运蛋白通过神经元和神经胶质细胞的再摄取从突触间隙和额外的突触位点中去除Glu^[19]。 β_1 受体阻滞剂促进神经元 Na^+ , K^+ -ATP酶重吸收细胞外 K^+ ^[20],膜超极化,抑制突触前Glu的释放。本研究结果显示,两药可能通过减少神经细胞损坏,减轻Glu重摄取受阻,同时通过细胞离子通道减少Glu的释放、活化的蛋白激酶而减少Glu。随Glu的减少降低兴奋毒性,保护脑神经。

本研究中,两组患者不良反应发生率无显著差异。治疗后第14天,两组患者的GCS和GOS评分均显著升高($P < 0.05$),且B组显著高于A组, ($P < 0.05$)。出院后6个月,两组患者的GCS和GOS评分均无显著差异($P > 0.05$)。表明联合用药能改善短期预后,比单用药效果更佳,且不增加不良反应,但长期预后改善效果相当。原因可能与上述药物能调整颅内压、CPP、脑电异常、脑生物标志物释放机制有关。

综上所述,艾司洛尔联合右美托咪定可有效降低sTBI术后患者的颅内压及其波动,改善脑组织顺应性和脑血管调节功能,降低脑脊液NSE,S100 β ,Glu水平,保护脑神经,改善短期预后,且安全性较好。

参考文献

- [1] 中国医师协会神经外科医师分会,中国神经创伤专家委员会. 中国颅脑创伤颅内压监测专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2011,27(10):1073-1074.
- [2] 徐 琰,刘伟明,刘佰运. 2016年美国《重型颅脑创伤治疗指南(第四版)》解读[J]. 中华神经外科杂志,2017,33(1):8-11.
- [3] MCKEE AC, DANESHVAR DH. The neuropathology of traumatic brain injury[J]. Handb Clin Neurol, 2015, 127:45-66.
- [4] 胡雅姣,李 羽. 右美托咪定在神经外科麻醉中的应用与研究进展[J]. 中国药业,2019,28(15):96-99.
- [5] 黄 典,江 洪,张 磊. 艾司洛尔治疗重型颅脑损伤合并脑心综合征的临床效果观察[J]. 广西医学,2020,42(16):2088-2091.
- [6] 徐 丽,张玉坤,吴 江,等. 艾司洛尔联合右美托咪定对重型颅脑创伤患者去骨瓣减压术后脑代谢及预后的影响[J]. 天津医药,2020,48(11):1069-1073.
- [7] CARNEY N, TOTTEN AM, O'REILLY C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition[J]. Neurosurgery, 2017, 80(1):6-15.
- [8] FORGACS PB, CONTE MM, FRIDMAN EA, et al. Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following[J]. Ann Neurol, 2014, 76(6):869-879.
- [9] 中华医学会神经外科学分会,中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症管理专家共识(2020版)[J]. 中华医学杂志, 2020,100(19):1443-1458.
- [10] THELIN EP, JEPSSON E, FROSTELL A, et al. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity [J]. Critical Care, 2016, 20(1):1-15.
- [11] 李春艳,赵洪庆,杨 蕙,等. 谷氨酸兴奋毒性及其调节剂的研究进展[J]. 中国药理学通报,2022,38(5):645-649.
- [12] 徐学友,曾 茜,杨振宇,等. 贵州省颅脑创伤临床特点:附1931例病例分析[J]. 中国现代神经疾病杂志,2021,21(3):197-203.
- [13] UNCHITI K, LEURCHARUSMEE P, SAMERCHUA A, et al. The potential role of dexmedetomidine on neuroprotection and its possible mechanisms: Evidence from *in vitro* and *in vivo* studies[J]. Eur J Neurosci, 2021, 54(9):7006-7047.
- [14] 刘鹏飞,冯军峰,王伟丰. 镇痛镇静治疗对重型颅脑创伤患者颅内压的影响[J]. 中华神经外科杂志,2020,36(10):1026-1029.
- [15] SHI XH, LI M. Autoregulation of the cerebral blood flow and the optimal cerebral perfusion pressure [J]. Chin J Emerg Med, 2016, 25(12):1223-1225.
- [16] ALALI AS, MUKHERJEE K, MCCREDIE VA, et al. Beta-blockers and Traumatic Brain Injury: A Systematic Review, Meta-analysis, and Eastern Association for the Surgery of Trauma Guideline[J]. Ann Surg, 2017, 266(6):952-961.
- [17] WANG KK, YANG Z, ZHU T, et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2018, 18(2):165-180.
- [18] 姚 静,夏丹豪,杨凌飞,等. 脊髓小脑共济失调3型患者脑脊液及血浆中 γ -氨基丁酸和谷氨酸水平检测[J]. 郑州大学学报(医学版),2020,55(2):4.
- [19] BURLACU CC, NEAG MA, MITRE AO, et al. The Role of miRNAs in Dexmedetomidine's Neuroprotective Effects against Brain Disorders[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10):5452.
- [20] SONG D, XU J, DU T, et al. Inhibition of brain swelling after ischemia-reperfusion by β -adrenergic antagonists: correlation with increased K^+ and decreased Ca^{2+} concentrations in extracellular fluid [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(13):873590.

(收稿日期:2022-07-13;修回日期:2022-10-21)