

重度颅脑损伤患者术后应用重组人促红细胞生成素对血清 VEGF、NSE 水平及脑血管痉挛的影响

易 琼¹, 孙文琳¹, 方大钊^{2*}

(1. 南京医科大学附属淮安第一医院康复医学科, 江苏 淮安 223300;

2. 南京医科大学附属淮安第一医院神经外科)

摘要: **目的** 探讨重度颅脑损伤患者术后应用重组人促红细胞生成素(r-HuEPO)对血清血管内皮因子(VEGF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平及脑血管痉挛的影响。**方法** 将 86 例重度颅脑损伤患者分为对照组与观察组各 43 例,两组均接受手术治疗,术后对照组予常规治疗,观察组应用 r-HuEPO 治疗。比较两组患者治疗前后外周血 VEGF、NSE、S100B 蛋白(S-100B)水平及格拉斯哥昏迷指数评分(GCS)及格拉斯哥预后评分(GOS)的变化,并采用经颅多普勒超声(TCD)监测患者脑血流,统计脑血管痉挛发生率。**结果** 治疗 2 周,两组 NSE、VEGF、S-100B 水平及大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)、大脑后动脉(PCA)、基底动脉(BA)、椎动脉(VA)血流量均降低,观察组降低幅度高于对照组($P<0.05$)。治疗 2 周,两组 GCS、GOS 评分均上升,观察组上升幅度高于对照组($P<0.05$)。观察组术后脑血管痉挛发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 重度颅脑损伤患者术后采用 r-HuEPO 干预,可下调 NSE、VEGF、S-100 β 蛋白表达,减轻脑血管损伤程度,降低脑血管痉挛发生率。

关键词: 颅脑损伤; 重组人促红细胞生成素; 脑血管痉挛

中图分类号:R651.15 文献标识码:A

Effect of recombinant human erythropoietin on serum VEGF, NSE levels and cerebral vasospasm in patients with severe craniocerebral injury after operation

YI Qiong, SUN Wenlin, FANG Dazhao

(Huai'an First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University Rehabilitation medicine,
Huai'an 223300, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To explore the effect of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) on serum vascular endothelial growth factor (VEGF), neuron specific enolase (NSE) levels and cerebral vasospasm in patients with severe craniocerebral injury after operation. **Methods** Eighty-six patients with severe craniocerebral injury were divided into the control group and the observation group with 43 cases in each group. After operation, the control group received routine treatment, while the observation group was treated with r-HuEPO. The changes of peripheral blood VEGF, NSE and S100B protein (S-100B) levels, Glasgow coma score (GCS) and Glasgow outcome score (GOS) before and after treatment were compared between the two groups. The cerebral blood flow was monitored by transcranial Doppler ultrasound (TCD), and the incidence of cerebral vasospasm was statistically analyzed.

Results After 2 weeks of treatment, NSE, VEGF and S-100B levels, the anterior cerebral artery (ACA), middle cerebral artery (MCA), posterior cerebral artery (PCA), basilar artery (BA) and vertebral artery (VA) blood flow rate were decreased, and the decreased range in observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After 2 weeks of treatment, GCS and GOS scores were increased, and the increased range in observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The incidence rate of cerebral vasospasm in the observation group after operation was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The application of r-HuEPO intervention can downregulate the expression of NSE, VEGF and S-100 protein, reduce the degree of cerebral vascular injury and reduce the incidence of cerebral vasospasm in patients with craniocerebral injury.

Key words: craniocerebral injury; recombinant human erythropoietin; cerebral vasospasm

颅脑损伤多由外界暴力因素作用于头部所致脑膜、颅骨、脑组织机械变形所引起的脑血管及神经组织损伤、神经纤维断裂及功能受损,可继发脑缺血、脑水肿等病理改变^[1]。脑血管痉挛则为脑外伤后常见的严重并发症,是导致颅脑损伤患者致残、致死的主要原因。重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, r-HuEPO)系与天然分离促红细胞生成素有相同氨基酸序列的糖蛋白类型,与其具备相似的生物学活性,可促进红细胞生成,有营养神经特性,同时具备抗炎症、抗细胞凋亡作用。近年来,有研究^[2]发现,脑外伤患者术后营养 r-HuEPO 可发挥有效的神经保护作用,可促进神经细胞再生,减轻脑水肿,降低脑损害。为探讨重度颅脑损伤患者术后应用 r-HuEPO 对血管内皮因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)及脑血管痉挛的影响,本文对本院收治的 86 例患者展开了对照研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2013 年 8 月~2016 年 4 月本院收治的 86 例重度颅脑损伤患者。纳入标准:年龄>18 岁;颅脑创伤至入院时间<3 h;经临床及影像学确诊为重型颅脑损伤;格拉斯哥昏迷指数评分(Glasgow Coma Scale, GCS)≤8 分;无手术禁忌证;家属知情且自愿签署研究同意书。排除标准:合并心肝肾肺脏器官衰竭或功能障碍者;铁代谢障碍或严重缺铁者;血红蛋白超过 130 g/L 者;合并严重精神疾病者;合并凝血功能障碍或全身免疫性疾病者;过敏体质。按照随机数字表法将患者分为对照组与观察组各 43 例。对照组男 28 例,女 15 例;年龄 20~69 岁,平均 43.7±5.2 岁;致伤原因:交通事故伤 28 例,重物砸伤 6 例,高空坠落伤 9 例;损伤类型:硬膜外血肿 13 例,脑挫裂伤 15 例,颅内血肿 7 例,硬膜下血肿 8 例。观察组男 27 例,女 16 例;年龄 21~68 岁,平均 43.3±5.5 岁;致伤原因:交通事故伤 27 例,重物砸伤 6 例,高空坠落伤 10 例;损伤类型:硬膜外血肿 12 例,脑挫裂伤 16 例,颅内血肿 6 例,硬膜下血肿 9 例。两组性别、年龄、致伤原因、损伤类型等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。

1.2 方法 两组入院后均予切开气管辅助机械通气,予抗感染、止血、脱水、纠正水电解质紊乱、预防感染、营养支持等对症处理,并根据患者颅脑损伤

类型进行血肿清除术与去骨瓣减压术处理。对照组手术前后均予以常规对症处理,观察组在对照组基础上加用 r-HuEPO(上海科华生物药业有限公司,批号 20040804)治疗,术后第 1、第 3、第 6、第 9、第 12 天均经皮下注射 r-HuEPO 6000IU,5 次为 1 个疗程,共治疗 1 个疗程。

1.3 观察指标 两组均于治疗前、治疗 2 周后采集外周空腹静脉血,采用酶联免疫法(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA)测定血清 NSE、S100B 蛋白(Soluble protein-100B, S-100B)水平,采用双抗体夹心 ELISA 测定血 VEGF 水平,试剂盒购自武汉博士德生物科技有限公司,严格参照试剂说明进行操作。治疗前、治疗 2 周均采用 GCS 表^[3]及格拉斯哥预后评分(Glasgow Prognosis Score, GOS)^[4]评定患者神经功能的改善情况。GCS 表包括肢体运动、语言反应、睁眼反应三个方面,轻度损伤:13~15 分;中度:9~12 分;重度:3~8 分;GOS 表共 1~5 分,1 分:死亡;2 分:植物生存或仅有最小反应;3 分:重度残疾,日常生活需照料;4 分:轻度残疾,可独立生活,可在保护下工作;5 分:恢复较好,可正常生活,仅有轻度缺陷。治疗前、治疗 2 周作经颅多普勒超声(Transcranial Doppler, TCD)检查,测定患者大脑前动脉(Anterior Cerebral artery, ACA)、大脑中动脉(Middle Cerebral Artery, MCA)、大脑后动脉(Posterior Cerebral Artery, PCA)、基底动脉(Basilar artery, BA)、椎动脉(Vertebral artery, VA)血流速度,统计两组患者脑血管痉挛发生率。

1.4 脑血管痉挛诊断标准^[5] ACA、MCA 脑血流平均流速(Mean Velocity, Vm)超过 120 cm/s 或 VA、BA Vm 超过 80 cm/s;轻度脑血管痉挛:ACA、MCA、Vm 为 120~140 cm/s;中度:140~200 cm/s;重度:>200 cm/s。

1.5 统计学分析 采用 SPSS20.0 软件分析数据,实验室指标及各量表评分采用($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验,脑血管痉挛发生率采用构成比(%)表示,进行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血 VEGF、NSE、S-100B 水平比较 治疗前,两组血 VEGF、NSE、S-100B 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 2 周,两组上述各指标均降低,观察组降低幅度高于对照组($P<0.05$),

见表 1。

表 1 两组治疗前后血 VEGF、NSE、S-100B 水平比较

组别	时间	VEGF(ng/L)	NSE(μg/mL)	S-100B(μg/mL)
观察组	治疗前	282.26±45.26	35.97±4.68	2.02±0.33
	治疗 2 周	165.12±20.35 ^{ab}	15.38±4.75 ^{ab}	0.64±0.12 ^{ab}
对照组	治疗前	282.31±46.87	36.98±5.16	2.04±0.35
	治疗 2 周	200.74±21.74 ^a	24.33±3.12 ^a	1.14±0.34 ^a

与治疗前比较, a: $P < 0.05$; 与对照组相同时间比较, b: $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后 GCS、GOS 评分比较 治疗前, 两组 GCS、GOS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 2 周, 两组 GCS、GOS 评分均上升, 观察组上升幅度高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗前后 GCS、GOS 评分比较(分)

组别	时间	GCS	GOS
观察组	治疗前	7.01±0.88	3.21±0.36
	治疗 2 周	10.82±1.44 ^{ab}	4.77±0.15 ^{ab}
对照组	治疗前	7.03±0.91	3.22±0.35
	治疗 2 周	8.72±2.36 ^a	4.13±0.07 ^a

与治疗前比较, a: $P < 0.05$; 与对照组比较, b: $P < 0.05$

2.3 两组治疗前后脑血流速率比较 治疗前, 两组 MCA、ACA、PCA、BA、VA 血流速率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 2 周, 两组 MCA、ACA、PCA、BA、VA 血流速率均降低, 观察组降低幅度高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组治疗前后脑血流速率比较(cm/s)

组别	时间	MCA	ACA	PCA	BA	VA
观察组	治疗前	125.61±30.25	97.15±7.25	90.22±7.15	67.31±4.36	70.12±6.24
	治疗 2 周	102.12±20.15 ^{ab}	85.21±3.47 ^{ab}	73.22±10.25 ^{ab}	60.21±5.41 ^{ab}	61.23±8.33 ^{ab}
对照组	治疗前	126.63±30.21	97.18±7.23	90.21±7.21	67.32±4.35	70.15±6.15
	治疗 2 周	111.11±16.26 ^a	92.26±4.14 ^a	77.41±9.32 ^a	63.32±3.27 ^a	64.12±5.17 ^a

与治疗前比较, a: $P < 0.05$; 与对照组比较, b: $P < 0.05$

2.4 两组治疗 2 周脑血管痉挛发生率及程度比较 观察组脑血管痉挛总发生率高于对照组 ($\chi^2 = 5.472, P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组治疗 2 周脑血管痉挛发生率及程度比较(例, %)

组别	发生率	轻度	中度	重度
观察组	5(11.63) ^a	4(9.30)	1(2.33)	0(0)
对照组	14(32.56)	9(20.93)	4(9.30)	1(2.33)

与对照组比较, a: $P < 0.05$

3 讨 论

颅脑创伤时患者脑组织受到外力直接撞击作用, 引起颅内压变化, 造成脑代谢、脑血流、脑灌注发生一系列改变, 引起脑水肿, 导致神经细胞呈缺氧、缺血性损伤, 且重度颅脑损伤患者其免疫系统激活, 大量炎症介质释放, 可进一步破坏脑血管结构, 加重颅脑损伤程度^[6]。且缺氧缺血再灌注损伤及急性炎症反应均参与重度颅脑损伤的病理过程。

VEGF 是脑缺氧应答反馈调节机制的关键因子, 脑组织创伤缺氧时, VEGF 表达上调, 氧含量正

常时, 且表达下调, 趋向正常。尹建芳等^[7]发现, 脑梗死患者其血浆 VEGF 水平较正常健康人明显上调, 且其在脑梗死早期即上调, 2 周内均维持较高水平。同时肖以磊等^[8]表示, 脑缺血可诱导 VEGF 及其受体表达。其认为 VEGF 为脑缺血后机体自身的内源性防御机制。本研究发现, 重度颅脑创伤患者其治疗前 VEGF 表达处于较高水平, 与上述结论一致。NSE 则为糖酵解过程中产生的催化酶, 其存在于神经内分泌细胞及神经元细胞胞浆内, 且在脑组织损伤后, 血脑屏障、神经元细胞膜完整性被破坏, NSE 释放进入血液, 导致血 NSE 水平上调, 且其与颅脑损伤程度呈正相关, 即颅脑损伤程度越高, 血管屏障受损越严重, 血清 NSE 表达水平越高。因此, 目前多将 NSE 作为评估颅脑损伤程度的有效定量指标。本研究发现, 治疗前重度颅脑损伤患者血 NSE 表达水平较高, 与范文超等^[9]报道相符。S-100B 蛋白则为脑组织分离的亚细胞成分, 其存在于中枢神经系统、周围神经系统的 Schwann 细胞及神经胶质细胞内, 系神经损伤的特异性生化标志物, 敏感度、特异性较高, 颅脑组织受损时 S100-B 蛋白表达水平增加。

r-HuEPO 系由重组 DNA 技术产生的与天然 EPO 相同氨基酸序列的糖蛋白,两者生物学活性及作用机制相同。目前已有动物试验^[10]证实, r-HuEPO 具有促红细胞生成作用,同时具备神经营养活性,可明显增加红细胞生成量。且近年来发现, r-HuEPO 可抑制颅脑损伤后患者继发性病理损害,预防颅脑损伤术后脑血管痉挛^[11-12]。本文观察组采用 r-HuEPO 治疗,对照组采用常规对症处理,结果发现观察组患者治疗 2 周 NSE、VEGF、S-100 β 蛋白水平均低于对照组,且患者脑损伤程度评分明显改善,同时其术后脑血管痉挛发生率及痉挛程度均低于对照组,与周路球等^[13]结论相符。考虑到可能与 r-HuEPO 以下作用有关。其一,其可通过作用于内皮细胞,下调炎症因子水平,减轻其对机体的炎症损伤;其二,其可促进红细胞生成,提高血氧水平,改善患者机体微循环,降低细胞凋亡率;其三,其可激活细胞外信号调节激酶,抑制自由基所诱导线粒体细胞释放,减轻脑挫伤所引起的脑组织水肿,保护脑部神经元;其四, r-HuEPO 可减轻脑缺血再灌注损伤;其五,其可影响细胞分化、再生、增殖及存活,且可调节脑血管收缩功能,降低血脑屏障通透性^[14]。

综上所述,在重度颅脑损伤患者术后采用 r-HuEPO 干预,可下调 NSE、VEGF、S-100B 蛋白表达,降低脑血管痉挛发生率,有其较高的临床应用价值。

参考文献:

- [1] 王红鑫,刘志雄,刘劲芳,等.盐酸纳美芬对急性创伤性颅脑损伤患者脑保护作用的临床研究[J].国际神经病学神经外科学杂志,2014,41(2):110-114.
- [2] 沈合春,钱志远,黄胜明,等.rhEPO 对大鼠颅脑损伤早期脑微血管内皮细胞紧密连接的保护作用[J].中国临床神经外科杂志,2011,16(1):30-33,36.
- [3] 陈炎,谢秋幼,楚淑芳,等.修改版昏迷恢复量表对意识障碍患者预后的评估价值[J].临床神经病学杂志,2014,27(5):370-371.
- [4] 张江,王大力,彭延波,等.7 种评分与急性脑梗死近期预后的相关性研究[J].山东医药,2011,51(36):34-36.
- [5] 华扬.实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学[M].北京:科学出版社,2002:17-24.
- [6] 潘轲,邓民强,刘浏,等.重组人促红细胞生成素对颅脑创伤患者血清 NSE、S-100 β 及 IL-10 的影响[J].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(1):204-206.
- [7] 尹建芳,曹建奎,杨敬辉,等.促红细胞生成素对急性创伤性颅脑损伤的疗效观察[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2012,7(5):445-448.
- [8] 肖以磊,李忠民,朱建新,等.rHu-EPO 治疗重型颅脑损伤患者 54 例疗效观察[J].中华神经医学杂志,2015,14(1):72-76.
- [9] 范文超,方健,秦峰,等.661 例颅脑损伤患者伤情特点和结局危险因素分析[J].中华创伤杂志,2012,28(7):584-587.
- [10] 李伟.创伤性颅脑损伤模型大鼠促红细胞生成素及其受体的表达及意义[J].中国老年学杂志,2014,34(3):730-731.
- [11] 熊思华,刘红梅,孙海晨,等.Epo/EpoR 系统与创伤性颅脑损伤的研究进展[J].创伤外科杂志,2012,14(1):86-89.
- [12] 钟志坚,吕加希.促红细胞生成素基因修饰脐带间充质干细胞移植颅脑损伤大鼠脑细胞形态及神经功能的恢复[J].中国组织工程研究,2012,16(6):1036-1040.
- [13] 周路球,马真,石小峰,等.颅脑损伤后促红细胞生成素的变化和意义[J].四川医学,2012,33(6):926-928.
- [14] 李迪彬,涂悦,程世翔,等.亚低温联合促红细胞生成素对颅脑创伤大鼠脑保护作用的研究[J].中华神经外科杂志,2015,31(4):381-385.

(本文编辑:蒋湘莲)