

高压氧联合床旁康复训练对重型颅脑损伤患者神经功能恢复的影响

任秀国 刘艳洁 王海玲

首都医科大学附属北京朝阳医院内镜中心, 北京 100020

通信作者: 王海玲, Email: 1973whl@sina.com

【摘要】 目的 观察高压氧(HBO)联合床旁康复训练对重型创伤性颅脑损伤(TBI)患者神经功能恢复的影响。方法 采用随机数字表法将 56 例重型 TBI 患者分为 HBO 组及对照组, 每组 28 例。对照组患者给予常规治疗及床旁康复训练, HBO 组患者在此基础上辅以 HBO 干预, 每天治疗 1 次, 治疗 10 次为 1 个疗程。于治疗前、治疗 1 个疗程及 2 个疗程后采用格拉斯哥昏迷量表(GCS)对 2 组患者进行疗效评定, 同时检测对比 2 组患者血清中胶质神经纤维酸性蛋白(GFAP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)含量, 详细记录治疗期间 2 组患者并发症发生情况。结果 治疗 1 个疗程及 2 个疗程后, 2 组患者 GCS 评分均较治疗前明显提高($P < 0.05$), 并且上述时间点 HBO 组 GCS 评分[分别为(9.03±1.24)分和(14.39±1.32)分]亦显著优于对照组水平($P < 0.05$)。治疗 1 个疗程及 2 个疗程后, 2 组患者血清中 GFAP、NSE 含量均较治疗前持续降低($P < 0.05$), 并且上述时间点 HBO 组血清中 GFAP 及 NSE 含量亦显著低于对照组水平($P < 0.05$)。治疗期间 HBO 组并发症发生率(28.6%)较对照组(60.7%)显著降低($P < 0.05$)。结论 在床旁康复训练基础上辅以 HBO 干预, 能显著减轻重症 TBI 患者神经元损伤, 促进神经功能恢复, 抑制并发症发生, 对改善 TBI 患者预后具有重要作用。

【关键词】 高压氧; 床旁康复训练; 重型颅脑损伤; 胶质神经纤维酸性蛋白; 神经元特异性烯醇化酶

DOI: 10.3760/cma.j.cn421666-20240122-00078

创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是由暴力作用于头部造成的结构性损伤或生理性破坏, 其致残率和致死率均较高, 并且随着建筑业及交通行业的迅猛发展, TBI 的发病率也随之增长, 给患者及其家庭带来沉重的心理和经济负担^[1]。TBI 发生后病情进展迅速, 可引起弥漫性轴突损伤和其他脑组织病理性改变, 造成脑功能异常, 严重时危及患者生命。去骨瓣减压术和颅内血肿清除术能快速解除 TBI 患者脑组织受压, 但对受损神经功能的改善作用不显著^[2]。高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)能降低患者颅内压, 增加血氧含量, 从而改善脑组织氧供及脑代谢, 减轻神经元损伤, 促进神经功能恢复, 现已广泛应用于 TBI 临床治疗^[3-4]。相关研究表明, 重症 TBI 患者术后多伴有不同程度的意识障碍、心肺系统及运动功能障碍, 而早期介入康复干预能促进患者脑功能重组, 加速患者受损神经功能恢复^[5]。基于此, 本研究联合采用 HBO 及床旁康复训练对重型 TBI 患者进行干预, 并观察对患者临床症状、并发症以及脑损伤生物标志物胶质神经纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)含量的影响, 获得满意

康复疗效。

对象与方法

一、对象与分组

患者纳入标准包括: ①年龄 18~70 岁; ②有明确的颅脑外伤史, 且经急诊头颅 CT 检查确诊, 符合重型颅脑损伤的诊断标准^[6]; ③入院时患者格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分 3~8 分; ④未合并其他严重复合伤; ⑤患者及家属对本研究知晓并签署知情同意书。患者排除标准包括: ①有 HBO 治疗禁忌证或无法耐受 HBO 治疗; ②伴有心、肝、肺、肾等重要脏器功能不全; ③患有恶性肿瘤、精神疾病等; ④既往有神经系统疾病或脑外伤等情况。选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月期间在我院治疗且符合上述标准的 56 例重症 TBI 患者作为观察对象, 采用随机数字表法将其分为 HBO 组及对照组, 每组 28 例。2 组患者一般资料情况(详见表 1)经统计学比较, 发现组间差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

本研究经首都医科大学附属北京朝阳医院医学伦理学委员会审批(2017-科-433)。

表 1 入选时 2 组患者基线资料比较

组别	例数	性别		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	术前脑疝 [例(%)]	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	吸烟 [例(%)]	饮酒 [例(%)]
		男	女						
对照组	28	20	8	45.3±13.0	17(60.7)	9(32.1)	2(7.1)	10(35.7)	8(28.6)
HBO 组	28	19	9	46.1±15.3	19(67.9)	7(25.0)	6(21.4)	10(35.7)	7(25.0)
P 值		0.771		0.830	0.577	0.554	0.127	1.000	0.763

二、干预方法

对照组患者给予常规治疗及床旁康复训练, HBO 组患者在此基础上辅以 HBO 干预, 具体治疗内容如下。

1. 常规治疗: 主要包括吸氧、手术处理、抗感染、脱水、营养脑神经等治疗。

2. 床旁康复训练: 遵照循序渐进原则进行床旁训练, 如早期协助患者调整舒适体位, 每 2 小时为患者翻身 1 次并变换体位; 对患者肘、踝等关节进行被动训练; 根据患者喜好经常播放轻柔音乐, 同时让家属多陪伴并积极交流。后期待患者神志恢复后, 可进行认知功能强化训练, 并鼓励患者自主进食、穿衣及洗脸等; 指导其进行床上坐位训练、关节活动度(如屈曲、外展、内收等)训练, 当条件允许时可以让患者进行床旁蹬车训练, 每天训练 2 次, 每次持续约 20 min; 根据恢复情况可尝试让患者下床行走并逐渐增加活动量, 指导其进行床旁站立平衡训练, 每天训练 2 次, 每次持续约 20 min。

3. HBO 治疗: 采用潍坊华信氧业有限公司生产的三舱七门多人空气加压氧舱, 升压时间 30 min, 在 2 ATA 下患者稳压连续吸氧 60 min, 其中无气管切开患者以 2 级供氧方式进行面罩吸氧, 气管切开患者以 1 级供氧方式给予头罩开放吸氧, 减压时间 25 min 至患者出舱。上述 HBO 治疗每天 1 次, 治疗 10 次为 1 个疗程。待第 1 疗程结束后休息 5~7 d 再进行第 2 疗程治疗, 共吸氧 20 次。

三、疗效评定方法

于治疗前、治疗 1 个疗程及 2 个疗程后采用 GCS 量表评估 2 组患者病情, 该量表评定内容包括睁眼反应、语言反应及运动反应共 3 个维度, 总分 15 分, 如患者得分 15 分表示意识正常, 12~14 分表示轻度昏迷, 9~11 分表示中度昏迷, <8 分表示重度昏迷, 4~7 分提示患者预后极差, 3 分及以下提示患者无法存活^[7]; 本研究同时于上述时间点分别采集 2 组患者外周静脉血 4 ml, 经离心 10 min 后取血清, 置于 -80 °C 冰箱内保存待测, 参照试剂盒说明书相关要求, 采用酶联免疫吸附技术(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测患者血清中 GFAP 及 NSE 含量; 详细记录观察期间 2 组患者肺部感染、脑积水、压疮、下肢静脉血栓以及症状性癫痫等并发症发生情况。

四、统计学方法

本研究采用 SPSS 23.0 版统计学软件包进行数据分析, 符合正态分布且方差齐性的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内治疗前、后比较采用配对样本 *t* 检验; 计数资料以例数或率表示, 采用 χ^2 检验进行比较, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

治疗前, 2 组患者 GCS 评分组间差异无统计学意义($P > 0.05$); 经治疗 1 个疗程、2 个疗程后, 发现 2 组患者 GCS 评分均较治疗前持续改善($P < 0.05$), 并且上述时间点 HBO 组患者 GCS 评分亦显著优于对照组水平, 组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据见表 2。

表 2 治疗前、后 2 组患者 GCS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后
对照组	28	6.25±1.48	8.32±1.31 ^a	11.89±1.47 ^a
HBO 组	28	5.64±1.34	9.03±1.24 ^{ab}	14.39±1.32 ^{ab}

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组相同时间点比较, ^b $P < 0.05$

治疗前, 2 组患者血清中 GFAP 及 NSE 含量组间差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 1 个疗程后, 2 组患者血清中 GFAP 及 NSE 含量均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 并且 HBO 组 GFAP 及 NSE 含量亦显著低于同期对照组水平($P < 0.05$); 治疗 2 个疗程后, 2 组患者血清中 GFAP 及 NSE 含量均较治疗 1 个疗程时进一步降低($P < 0.05$), 并且此时 HBO 组 GFAP 及 NSE 含量仍显著低于同期对照组水平($P < 0.05$)。具体数据见表 3。

治疗期间 2 组患者并发症(包括肺部感染、脑积水、下肢静脉血栓及症状性癫痫等)发生情况详见表 4, 经统计学比较后发现, HBO 组并发症发生率较对照组显著降低, 组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

TBI 是全球范围内的公共健康问题之一。暴力等创伤能造成脑组织广泛挫伤、出血, 继而引发脑水肿, 颅内压升高、脑组织供血、供氧不足甚至脑疝形成等。目前研究发现 TBI 的病理、生理机制较复杂, 涉及能量代谢异常、钙超载、微循环障碍、炎症反应等病理过程, 另外与多种细胞因子及信号通路也具有密切联系^[8]。临床针对 TBI 的早期治疗手段主要包括手术、药物、亚低温干预等, 但幸存者多遗留有不同程度的意识、运动、言语及认知功能障碍, 严重影响其身心健康及生活质量^[9]。

目前研究指出, 给予 TBI 患者合适的刺激及外部干预, 能促进健侧脑组织功能重组及代偿, 减轻神经功能损伤及运动障碍程度, 有助于预防肌肉萎缩、关节挛缩等情况发生^[10]。此外有大量基础研究报道, HBO 能通过增加血氧分压, 抑制脂质过氧化和氧自由基产生, 减少兴奋性氨基酸释放及神经元凋亡, 减轻炎症反应程度, 对保护血脑屏障、促进神经轴突新生、改善

表 3 治疗前、后 2 组患者血清中 GFAP 及 NSE 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GFAP (pg/ml)			NSE (ng/ml)		
		治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后	治疗前	治疗 1 个疗程后	治疗 2 个疗程后
对照组	28	552.70±27.81	448.17±27.11 ^a	343.35±19.26 ^a	25.14±2.63	17.29±2.28 ^a	10.22±1.49 ^a
HBO 组	28	554.70±27.16	356.60±24.30 ^{ab}	254.66±17.92 ^{ab}	25.97±2.52	13.89±2.15 ^{ab}	6.21±1.47 ^{ab}

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组相同时间点比较, ^b $P < 0.05$

表 4 治疗期间 2 组患者并发症发生情况比较(例, %)

组别	例数	肺部感染	脑积水	下肢静脉血栓	症状性癫痫	并发症总发生率
对照组	28	7(25.0)	1(3.6)	8(28.6)	1(3.6)	17(60.7)
HBO 组	28	3(10.7)	1(2.9)	4(14.3)	0(0)	8(28.6) ^a

注: 与对照组相同指标比较, ^a $P < 0.05$

TBI 后受损神经功能具有重要作用^[11-13]。相关临床研究也证实 HBO 干预能显著促进 TBI 患者术后神经功能恢复,进一步提高康复疗效^[14-15]。与既往报道结果一致,本研究发现入选 TBI 患者经 HBO 及床旁康复训练后,其 GCS 评分较治疗前及同期对照组均明显提高,进一步证明 HBO 治疗能显著促进 TBI 患者神经功能恢复。

GFAP 是星形胶质细胞分化及反应性标记物之一,在正常人体血清中含量极低,但 TBI 患者血清中 GFAP 含量较高,且血清中 GFAP 含量与脑损伤程度具有正相关性,故 GFAP 不仅可作为监测脑损伤的敏感指标,还可用于评估 TBI 患者病情严重程度^[16]。NSE 是广泛存在于神经元胞体中的一种特异性糖代谢酶,也是神经元损伤的特异性敏感标志物之一。当脑组织受损后 NSE 从胞内释放并进入组织间隙,再通过受损的血脑屏障进入脑脊液和血液中,使血清中 NSE 含量显著升高,故血清 NSE 是反映神经元损伤及死亡的一个特异性指标,常用于评估神经元损伤的广泛性及严重程度^[17]。有多项研究表明,HBO 干预能显著降低 TBI 患者血清中 GFAP、NSE 及其他神经损伤因子含量,改善患者意识、认知及运动功能,促进受损神经功能恢复^[18-20]。本研究发现治疗前 2 组患者血清中 GFAP 及 NSE 含量组间差异均无统计学意义($P>0.05$),经治疗 1 个疗程、2 个疗程后,发现 2 组患者血清中 GFAP 及 NSE 含量均较治疗前持续降低($P<0.05$),并且 HBO 组血清中 GFAP、NSE 含量亦显著低于同期对照组水平($P<0.05$),提示在床旁康复训练基础上辅以 HBO 治疗能显著减轻重症 TBI 患者神经元损伤,促进受损神经功能恢复,其疗效明显优于单纯床旁康复训练。

重症 TBI 患者即使早期通过手术等方式挽救了生命,但病情仍较重,常遗留不同程度的神经功能缺损表现,同时还可能出现肺部感染、脑积水、下肢静脉血栓、症状性癫痫等并发症。本研究 HBO 组患者在治疗期间上述并发症发生率均较对照组明显降低($P<0.05$),这可能与 HBO 干预能提高全身组织氧合、改善免疫机能、增强抗感染、抗凝血功能有关。

综上所述,在早期床旁康复训练基础上辅以 HBO 干预,能显著降低重症 TBI 患者血清中 GFAP 及 NSE 含量,提高 GCS 评分,促进受损神经功能恢复,并抑制并发症发生,其疗效明显优于单纯早期床旁康复训练。需要指出的是,本研究还存在诸多不足,包括样本量较小且来源单一,HBO 治疗压力、时机及疗程待优化,未进行远期疗效随访等,后续研究将针对上述不足进一步完善。

参 考 文 献

- [1] 季骋远,王中,孙晓欧,等.盐酸纳美芬注射液用于治疗创伤性颅脑损伤的临床疗效观察[J].神经损伤与功能重建,2022,17(2):113-114. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200912.
- [2] Utsumi S, Okajima K, Amagasa S. Impact of intracranial pressure and invasive cerebral oxygenation monitoring in patients with severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. World Neurosurg, 2024, 13(24): 1426-1428. DOI: 10.1016/j.wneu.2024.08.057.
- [3] Susan RA, Paul GH. Systematic review and dosage analysis: hyperbaric oxygen therapy efficacy in the treatment of posttraumatic stress disorder[J]. Front Neurol, 2024, 15: 1360311. DOI: 10.3389/fneur.2024.1360311.
- [4] 中华医学会神经外科学分会.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(5):1443-1455. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200318-00818.

- [5] 邢靖松,李贞兰.中国创伤性颅脑损伤患者流行病学特点及康复治疗研究进展[J].中华物理医学与康复杂志,2022,44(9):844-847. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.09.021.
- [6] 谭翱.重型颅脑损伤的治疗进展[J].中华危重病急救医学杂志,2006,18(5):317-319.
- [7] 张蒙,杨健全,沈文宾,等.事件相关电位联合昏迷恢复量表对意识障碍患儿预后评估的临床应用研究[J].中国康复,2023,38(2):86-90. DOI: 10.3870/zgkf.2023.02.005.
- [8] Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 213-238. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.11.001.
- [9] 黄步哲,廖亮华,高丽君,等.高频与低频重复经颅磁刺激对脑外伤患者认知功能的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(5):329-331. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.05.003.
- [10] 王艳,李朝明,杨平亮,等.虚拟现实康复锻炼在创伤性颅脑损伤术后恢复中的应用研究[J].创伤外科杂志,2024,26(1):31-36. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2024.01.007.
- [11] Reem S, Katya D, Doron E, et al. Hyperbaric oxygen therapy alleviates memory and motor impairments following traumatic brain injury via the modulation of mitochondrial-dysfunction-induced neuronal apoptosis in rats[J]. Antioxidants, 2023, 12(12): 2034. DOI: 10.3390/antiox12122034.
- [12] Xiu GH, Li XL, Li Q, et al. Role of hyperbaric oxygen therapy in PDGF-BB-mediated astrogliosis in traumatic brain injury rats associated with ERK1/2 signaling pathway inhibition[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 99. DOI: 10.1186/s40001-023-01062-1.
- [13] 程海玲,吕精川.神经节苷脂联合高压氧对重型颅脑损伤患者术后脑血流及脑代谢的影响[J].神经损伤与功能重建,2022,17(12):809-812. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210662.
- [14] Wang HC, Wang PM, Lin YT, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on serum adhesion molecules, and serum oxidative stress in patients with acute traumatic brain injury[J]. J Pers Med, 2021, 11(10): 985. DOI: 10.3390/jpm11100985.
- [15] 高会新,时明慧,张帅,等.高压氧治疗对重症颅脑损伤患者外周血调节性 T 细胞的影响[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2019,27(4):439-443. DOI: 10.3760/cma.j.cn311847-20191209-00373.
- [16] Papa L, Brophy GM, Welch RD, et al. Time course and diagnostic accuracy of glial and neuronal blood biomarkers GFAP and UCH-11 in a large cohort of trauma patients with and without mild traumatic brain injury[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(5): 551-560. DOI: 10.1001/jama-neurol.2016.0039.
- [17] Harrington MG. Searching for a traumatic brain injury biomarker to aid clinical decision making in the emergency department[J]. EBioMedicine, 2020, 56: 102798. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102798.
- [18] Li D, He XQ, Li Y, et al. The effects of hyperbaric oxygen therapy on neuroprotection and recovery after brain resuscitation[J]. Int J Neurosci, 2024, 13: 1-7. DOI: 10.1080/00207454.2024.2346172.
- [19] Liu ZG, Wang XR, Wu ZY, et al. HBOT has a better cognitive outcome than NBH for patients with mild traumatic brain injury: a randomized controlled clinical trial[J]. Medicine, 2023, 102(37): e35215. DOI: 10.1097/MD.00000000000035215.
- [20] Chen YW, Wang L, You WJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy promotes consciousness, cognitive function, and prognosis recovery in patients following traumatic brain injury through various pathways[J]. Front Neurol, 2022, 13: 929386. DOI: 10.3389/fneur.2022.929386.

(修回日期:2024-10-16)

(本文编辑:易浩)