

· 临床研究 ·

高压氧治疗对重型颅脑损伤患者全身炎症反应的影响

谭敏 彭华 段军伟 唐晓平

【摘要】目的 探讨高压氧(HBO)对重型颅脑损伤患者全身炎症反应的影响及可能机制。**方法** 将 70 例重型颅脑损伤患者分为常规组及 HBO 组,2 组均给予常规治疗(包括手术、降颅内压、营养脑细胞、抗感染及营养支持等),HBO 组患者于病情稳定后辅以 HBO 治疗;另选取性别、年龄与之相匹配的 20 例健康体检者作为正常对照组。分别于伤后 1,7,14 及 21 d 时抽取常规组和 HBO 组患者静脉血,检查 C 反应蛋白(CRP)水平,采用酶联免疫吸附法测定血清白介素-6(IL-6)水平,并于上述各时间点对 2 组患者进行序贯器官衰竭评分(SOFA)及格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分,逐日判定有无全身炎症反应综合征(SIRS)发生。**结果** 重型颅脑损伤可导致患者血清 IL-6、CRP 水平明显升高,经 HBO 治疗后,HBO 组患者各时间点 IL-6、CRP 水平均显著低于常规组($P < 0.01$ 或 0.05),SIRS 发生率及持续时间也明显低于常规组($P < 0.05$ 或 0.01),伤后 14 d 及 21 d 时 SOFA 分值显著低于常规组($P < 0.01$),伤后 21 d 时 GCS 评分明显高于常规组($P < 0.01$);发生 SIRS 的患者其 IL-6 及 CRP 水平、SOFA 分值在各时间点均明显高于未发生 SIRS 患者,GCS 评分均明显低于未发生 SIRS 患者($P < 0.01$)。**结论** HBO 治疗能抑制 IL-6 的产生与释放,从而减轻脑损伤后全身炎症状态,保护重要器官功能,提高临床疗效。

【关键词】 高压氧; 重型颅脑损伤; 全身炎症反应综合征; 白介素-6; C 反应蛋白

Effects of hyperbaric oxygen on the systemic inflammation response in patients with severe traumatic brain injury TAN Min, PENG Hua, DUAN Jun-wei, TANG Xiao-ping. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: TANG Xiao-ping, Email: tangxiaoping1971@126.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of hyperbaric oxygen (HBO) on the systemic inflammation response in patients with severe traumatic brain injury (TBI), and to explore HBO therapy mechanisms. **Methods** Seventy patients with severe TBI were randomly divided into a routine treatment group (RT group, $n = 35$) and an HBO group ($n = 35$). All patients received conventional treatment, but the HBO group received additional early HBO therapy. Twenty age-and sex-matched normal subjects were recruited and served as normal controls. Serum interleukin-6 (IL-6) was measured by ELISA, and C reactive protein (CRP) was also measured on days 1, 7, 14 and 21 after injury. Sequential organ failure assessments (SOFAs) and Glasgow coma scale (GCS) scores were evaluated at the same time points. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was assessed daily. **Results** The concentrations of serum IL-6 and CRP increased obviously following TBI, but patients in the HBO group exhibited significantly lower levels at each time point than those in the RT group. In the HBO group fewer cases of SIRS developed, and they had a significantly shorter average duration than those in the RT group. The average SOFA score in the HBO group was significantly lower than that of the RT group at days 14 and 21 after injury, and the GCS scores had improved significantly more by day 21. Compared with the patients who were free of SIRS, the patients with SIRS showed higher levels of IL-6 and CRP, higher SOFA scores as well as lower GCS scores (all differences statistically significant). **Conclusions** HBO therapy can attenuate systemic inflammation after TBI, protect the functions of important organs and improve clinical outcomes. Decreasing the level of IL-6 may contribute to the effectiveness of HBO.

【Key words】 Hyperbaric oxygen; Brain injury; Systemic inflammatory response syndrome; Interleukin-6; C reactive protein

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.02.012

基金项目:四川省教育厅自然科学重点项目(07za186);四川省医学重点建设学科基金(川卫办发[2007]407号)

作者单位:637000 南充,川北医学院附属医院神经内科

通信作者:唐晓平;Email:tangxiaoping1971@126.com

炎症是导致创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)继发性脑损害的重要原因,据相关文献报道,急性颅脑损伤 36 h 后即可伴发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),病情

严重时甚至引发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),增加了 TBI 患者的致残率及死亡率^[1]。大量临床研究证实,高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗可显著提高 TBI 患者预后;相关动物实验也表明 HBO 可抑制炎性细胞向脑创伤组织处浸润,降低脑组织内肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-6(interleukin-6)、IL-8、IL-10 的表达^[2]。目前关于 HBO 对重型 TBI 患者全身炎症反应的影响鲜见报道,本研究通过观察早期 HBO 治疗对重型 TBI 患者血清 IL-6、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、SIRS 存在情况及序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)的影响,分析 HBO 是否通过抑制 TBI 患者全身炎症反应而发挥治疗作用。现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2009 年 2 月至 2010 年 3 月间在川北医学院附属医院神经外科治疗的严重闭合性颅脑损伤患者 70 例,均经临床及 CT 检查确诊,入选患者格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分为 5~8 分,年龄 18~60 岁,均于伤后 24 h 内入院,患者既往体健,无重要脏器器质性病变、内分泌及免疫系统疾病,不伴有严重的胸腹部复合伤,入院前 1 周无感染性疾病发生;排除妊娠及哺乳期妇女。采用随机数字表法将上述患者分为常规组及 HBO 组,每组 35 例。常规组男 24 例,女 11 例;年龄(38.3 ± 10.5)岁;CT 检查证实:广泛性脑挫裂伤 9 例,广泛性脑挫裂伤合并颅内血肿 19 例,原发性脑干损伤 3 例,弥漫性轴索损伤 4 例;其中行手术治疗 15 例。HBO 组男 26 例,女 9 例;年龄(38.4 ± 10.3)岁;广泛性脑挫裂伤 7 例,广泛性脑挫裂伤合并颅内血肿 20 例,原发性脑干损伤 4 例,弥漫性轴索损伤 4 例;其中行手术治疗 17 例。2 组患者身体一般情况及病情经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。另外本研究同期选取性别、年龄与上述患者相匹配的 20 例健康体检者纳入正常对照组,其中男 14 例,女 6 例;年龄(37.5 ± 10.6)岁。

二、治疗措施

2 组患者入院后均给予脱水、降颅内压、营养脑细胞、抗感染、保护胃肠黏膜、营养支持等常规治疗;对于幕上血肿 > 30 ml、中线结构移位 > 1 cm、幕下血肿 > 10 ml 或保守治疗过程中病情恶化者,均在全身麻醉情况下及时进行开颅血肿清除及去骨瓣减压术治疗。

HBO 组患者待病情稳定后,在上述治疗基础上辅以 HBO 治疗,采用国产单人高压氧舱,以压缩纯氧加

压至 0.2 MPa,舱内加压时间持续 20 min,稳压后患者吸氧 20 min,然后逐渐减压 20 min 后患者出舱,每天治疗 1 次,治疗 10 次为 1 个疗程,均治疗 2 个以上疗程。

三、检测指标

2 组患者均于伤后 1, 7, 14 及 21 d 时清晨抽取空腹静脉血 4~5 ml,其中 2 ml 用于血清 CRP 及相关指标测定;余下 2 ml 静脉血于室温环境下放置 1 h 后,以 3000 转/min 离心 10 min,留取上清液置于 -80 °C 低温冰箱内保存,应用酶联免疫吸附法检测血清 IL-6 水平。正常对照组于入选后次日清晨采血 1 次,按上述方法测定 IL-6 水平。本研究所用检测试剂购于上海吉泰生物制品有限公司,整个检测过程均严格按照试剂盒说明书进行。

另外,2 组患者分别于上述时间点进行 SOFA 及 GCS 评分,逐日记录 SIRS 状态。SIRS 按照 1992 年美国胸科医师协会和危重症医学会共同制订的标准进行诊断:①体温 > 38 °C 或 < 36 °C;②心率 > 90 次/min;③呼吸 > 20 次/min 或 CO_2 分压 < 32 mmHg;④白细胞 $> 12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $< 4 \times 10^9/\text{L}$ 或出现 10% 以上的不成熟细胞;每符合一项计 1 分,总分为 0~4 分,符合其中 2 项或 2 项以上者即定义为 SIRS^[3]。SOFA 按照欧洲危重病医学会制订的标准进行评分,包括呼吸(动脉血氧分压/吸入氧浓度)、血液(血小板计数)、肝脏(血清总胆红素)、心血管(低血压状态)、神经(GCS 评分)及肾脏(血清肌酐)六大系统,按功能损害程度每项分别计 0~4 分,总分为 0~24 分^[4]。

四、统计学分析

本研所得计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.5 版统计学软件包进行数据分析,计量资料比较采用 t 检验及 F 检验,计数资料比较选用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、2 组患者各时间点血清 IL-6、CRP 水平及 SOFA、GCS 评分比较

2 组患者各时间点血清 IL-6、CRP 水平及 SOFA、GCS 评分详见表 1。表中数据显示,与正常对照组比较,常规组 IL-6 水平在伤后 1, 7, 14 及 21 d 时均显著升高(均 $P < 0.05$ 或 0.01);HBO 组 IL-6 水平在伤后 1, 7 及 14 d 时亦显著升高(均 $P < 0.05$ 或 0.01),伤后 21 d 时基本恢复至正常水平;进一步分析发现,HBO 组在伤后 7, 14 及 21 d 时,其 IL-6、CRP 水平均明显低于常规组(均 $P < 0.05$ 或 0.01);伤后 14 及 21 d 时,其 SOFA 分值显著低于常规组(均 $P < 0.01$);伤后 21 d 时,其 GCS 分值显著高于常规组($P < 0.01$)。

表 1 2 组患者各时间点血清 IL-6、CRP 水平及 SOFA、GCS 分值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6 (pg/ml)	CRP (mg/L)	SOFA 评分 (分)	GCS 评分 (分)
正常对照组	20	88.06 ± 20.47	—	—	—
HBO 组					
伤后 1 d	35	101.84 ± 19.02 ^a	43.49 ± 11.87	6.06 ± 1.53	6.51 ± 0.98
伤后 7 d	35	267.51 ± 18.21 ^{bd}	35.16 ± 8.49 ^c	4.63 ± 1.46	7.20 ± 1.37
伤后 14 d	35	100.78 ± 13.93 ^{ad}	16.02 ± 5.62 ^d	2.97 ± 1.18 ^d	9.49 ± 2.05
伤后 21 d	35	90.58 ± 14.21 ^c	9.36 ± 4.61 ^d	2.40 ± 0.98 ^d	10.80 ± 1.83 ^d
常规组					
伤后 1 d	35	101.42 ± 19.08 ^a	44.25 ± 10.83	5.86 ± 1.57	6.60 ± 0.91
伤后 7 d	35	287.84 ± 14.42 ^b	40.81 ± 9.87	5.06 ± 1.45	6.97 ± 1.15
伤后 14 d	35	122.39 ± 14.28 ^b	26.36 ± 7.37	3.97 ± 1.27	8.74 ± 1.99
伤后 21 d	35	99.32 ± 12.27 ^a	19.12 ± 6.40	3.37 ± 1.33	9.54 ± 1.88

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与常规组相应时间点比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

二、2 组患者 SIRS 发生率及持续时间比较

HBO 组共有 16 例患者发生 SIRS,持续时间为 (5.75 ± 1.92)d;常规组共有 26 例发生 SIRS,持续时间为 (8.23 ± 3.02)d。2 组患者 SIRS 发病人数及持续时间分别经 χ^2 检验及独立样本 t 检验后,发现组间差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

三、SIRS 对患者血清 IL-6、CRP 水平及 SOFA、GCS 评分的影响

根据患者在治疗期间是否发生 SIRS 将其分为 SIRS 组及非 SIRS 组,发现 SIRS 组患者在各时间点其血清 IL-6、CRP 水平及 SOFA 评分均明显高于非 SIRS 组患者,GCS 评分在各时间点均明显低于非 SIRS 组患者,具体数据详见表 2

表 2 SIRS 对 TBI 患者血清 IL-6、CRP 水平及 SOFA、GCS 评分的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6 (pg/ml)	CRP (mg/L)	SOFA 评分 (分)	GCS 评分 (分)
SIRS 组	42				
伤后 1 d		109.76 ± 16.20 ^a	49.20 ± 9.64 ^a	6.83 ± 1.17 ^a	6.00 ± 0.70 ^a
伤后 7 d		289.02 ± 12.60 ^a	43.53 ± 7.43 ^a	5.71 ± 0.97 ^a	6.33 ± 0.75 ^a
伤后 14 d		123.10 ± 11.40 ^a	25.91 ± 7.18 ^a	4.29 ± 0.89 ^a	7.83 ± 1.21 ^a
伤后 21 d		102.45 ± 10.36 ^a	18.25 ± 6.45 ^a	3.64 ± 0.98 ^a	8.88 ± 1.25 ^a
非 SIRS 组	28				
伤后 1 d		89.45 ± 16.09	35.86 ± 8.60	4.64 ± 1.00	7.43 ± 0.50
伤后 7 d		260.65 ± 14.30	29.66 ± 5.55	3.57 ± 0.96	8.21 ± 1.00
伤后 14 d		94.30 ± 9.50	14.10 ± 4.39	2.25 ± 0.80	11.04 ± 1.43
伤后 21 d		83.70 ± 10.56	8.23 ± 3.79	1.75 ± 0.59	12.11 ± 0.92

注:与非 SIRS 组相应时间点比较,^a $P < 0.01$

讨 论

在临床治疗中发现,SIRS 可伴随重型颅脑损伤整个病程阶段,如在受创伤打击早期,患者下丘脑-垂体-肾上腺轴即被激活,促肾上腺皮质激素、儿茶酚胺类等一系列激素释放,直接导致患者心率和呼吸加快、体温

升高、白细胞增多;同时机体免疫系统激活,产生大量致炎因子,不仅使机体早期发生严重 SIRS,还能诱导免疫细胞 (特别是中性粒细胞) 向受损组织迁移、浸润,进一步加重受损组织病情;而随后的继发性损伤 (如缺血-再灌注损伤、手术刺激、细菌感染等) 以及免疫功能麻痹等使 SIRS 病情持续存在,严重时可导致 MODS 发生,甚至死亡^[5]。相关文献报道,急性脑损伤患者的 SIRS 发生率可高达 61%,且 GCS 评分越低,病情越重,SIRS 发生率越高,而 MODS 的发生率及死亡率与 SIRS 呈正相关^[6]。因此,早期判断有无 SIRS 发生、并采取积极措施有效阻止 SIRS 进程是控制颅脑损伤患者病情恶性发展的关键环节之一。

IL-6 是受 TNF- α 及 IL-1 诱导,由 T 细胞、单核巨噬细胞等分泌的创伤后早期炎症反应最强诱导因子之一,它能调节淋巴细胞生长及分化,激活自然杀伤细胞与中性粒细胞,还能介导肝脏急性时相反应。IL-6 不仅能在创伤后 1 h 内即从血液中检出,持续时间也比 TNF- α 及 IL-1 长,且其浓度高低与炎症状态严重程度密切相关,因此临床常将其作为反映炎症程度的重要参考指标^[5,7]。CRP 是受致炎因子刺激,由肝脏产生的一种急性时相反应蛋白,该指标也是全身炎症反应的重要标记物之一,成人体内正常值一般 < 8 mg/L,通过联合观察 IL-6 及 CRP 水平可以准确反映脑损伤严重程度^[7]。SOFA 是欧洲危重病医学会提出的可以反映各器官功能损害情况的评分方法,通过大样本临床调查证实,危急重症患者病死率随 SOFA 分值升高而上升^[4]。因此本研究通过联合观察以上指标,以便尽可能准确地反映患者炎症状态及 SIRS 对患者预后的影响。结果显示,重型 TBI 可导致患者血清 IL-6、CRP 水平在伤后 1 d 时即显著升高,其中 IL-6 持续增高至伤后 7 d 时并达到峰值,随后呈下降趋势,但即使至伤后 21 d 时,患者 IL-6 及 CRP 水平均仍显著高于正常对照组水平;进一步分析发现,伴发 SIRS 的患者其血清 IL-6 及 CRP 水平、SOFA 分值在各时相点均明显高于非 SIRS 患者,GCS 评分则较非 SIRS 患者明显偏低,表明 SIRS 可对脑损伤患者预后产生严重不良影响。

大量关于 HBO 的临床研究证实,HBO 治疗能直接增加机体组织氧供,改善缺血半暗带区代谢水平,降低颅内压,促进侧支循环建立,提高过氧化物歧化酶活性,促进机体氧自由基清除,抑制神经细胞凋亡,对神经组织具有明显保护作用,且 HBO 治疗时间越早、疗效越佳^[8]。本研究前期实验发现 TBI 患者外周血白细胞、中核粒细胞升高程度及持续时间与病情密切相关^[9];而包长顺等^[2]通过动物实验发现 HBO 可抑制中性粒细胞向脑创伤病灶浸润、聚集,并能降低脑组织中 TNF- α 、IL-6、IL-8 及 IL-10 表达;于芳等^[10]报道

HBO 可显著降低缺血缺氧性脑病患儿血浆及脑脊液中 IL-6、TNF- α 水平;国外近期研究也发现 HBO 预处理及 HBO 治疗均能显著降低由内毒素诱发的体温增高,分析其可能机制包括:HBO 能抑制下丘脑谷氨酸-羟基-前列腺素 E2 途径及降低血清 IL-6 水平^[11]。本研究也得到类似结果,如 HBO 组患者经相应治疗后,其各时相点血清 IL-6、CRP 水平均明显低于常规组,并相对较快地回落至正常水平;伤后 14 及 21 d 时,HBO 组 SOFA 分值显著低于常规组;伤后 21 d 时,HBO 组 GCS 评分明显高于常规组;而且 HBO 组中发生 SIRS 病例数及持续时间均明显优于常规组。

以上结果均提示,通过早期联合 HBO 治疗 TBI 能抑制炎症细胞因子(如 IL-6、CRP 等)产生及释放,从而降低 SIRS 发生率并发挥脑保护作用,可有效抑制脑损伤后全身炎症状态,减轻继发性脑损伤,保护重要器官功能,促进患者意识恢复,从而提高患者生存率及生活质量。

参 考 文 献

- [1] 杭春华,史继新.急性脑损伤后的全身炎症反应综合征.医学研究生学报,2003,16:714-717.
- [2] 包长顺,夏佐中,王强,等.高压氧治疗对大鼠重度脑创伤后炎症反应的影响.中华物理医学与康复杂志,2005,27:266-268.

- [3] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee; definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest, 1992, 101: 1644-1655.
- [4] Kajdacsy B, Amaral AC, Andrade FM, et al. Use of the sequential organ failure assessment score as a severity score. Intensive Care Med, 2005, 31: 243-249.
- [5] Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. Injury, 2007, 38: 1336-1345.
- [6] 邱炳辉,方陆雄,漆松涛,等.急性颅脑损伤并全身炎症反应综合征的预后分析.中华急诊医学杂志,2007,16:147-150.
- [7] Nylén ES, Alarifi AA. Humoral markers of severity and prognosis of critical illness. Best Pract Res Clin Endoc Met, 2001, 15: 553-573.
- [8] Zhang JH, Lo T, Mychaskiw G, et al. Mechanisms of hyperbaric oxygen and neuroprotection in stroke. Pathophysiology, 2005, 12: 63-77.
- [9] 唐晓平,唐文国,苟章洋,等.颅脑损伤后外周白细胞和中性粒细胞的变化及其与继发性脑损伤的关系.中华神经外科杂志,2007,23:38.
- [10] 于方,林汉华,张怡娟,等.高压氧对新生儿缺血缺氧性脑病血浆和脑脊液中 IL-6、TNF- α 的影响.中华物理医学与康复杂志,2002,24:539-540.
- [11] Niu KC, Huang WT, Lin MT, et al. Hyperbaric oxygen causes both antiinflammation and antipyresis in rabbits. Eur J Pharmacol, 2009, 606: 240-245.

(修回日期:2010-10-19)

(本文编辑:易 浩)

系统康复治疗对颈前路术后轴性症状的影响

张鹏 申勇 曹俊明 杨大龙 丁文元 徐佳欣 张奎

【摘要】目的 观察手术前、后系统康复治疗对脊髓型颈椎病患者行颈椎前路手术后颈部轴性症状(AS)的影响。**方法** 共选取 102 例脊髓型颈椎病患者,采用随机数字表法将其分为康复组及对照组,2 组患者均给予颈椎前路手术治疗,康复组患者于手术前、后给予系统康复治疗。于术前、术后 3、6、12 及 24 个月时采用日本整形外科学会(JOA)评分对 2 组患者脊髓功能进行评定,并对比 2 组患者在各随访时间点的 AS 发生率及病情程度。**结果** 2 组患者经手术治疗后,发现其脊髓功能均较治疗前明显改善($P < 0.05$),且组间差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 3 个月时 2 组患者 AS 发生率组间差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 6、12 及 24 个月时康复组患者 AS 发生率明显低于对照组水平($P < 0.05$)。**结论** 手术前、后辅以系统康复治疗有助于颈椎前路术后患者 AS 病情缓解,但对于 AS 的预防作用有待提高。

【关键词】 康复; 轴性症状; 脊髓型颈椎病; 颈椎前路手术

颈椎前路减压融合术是治疗颈椎病的经典术式,其临床疗效已得到公认^[1],但有部分患者术后出现不同程度颈后部正中或两侧棘突旁疼痛等颈部轴性症状(axial symptom, AS)^[2],成

为影响术后康复的主要因素,日益受到临床关注。本研究对我科行颈前路椎间融合术的颈椎病患者进行前瞻性观察,分析系统康复治疗对 AS 的影响。现报道如下。

资料与方法

一、临床对象

共选取 2005 年 6 月至 2007 年 11 月间在我科行颈椎前路

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.02.013

基金项目:河北省卫生厅重点资助项目(20090124)

作者单位:050051 石家庄,河北医科大学第三医院脊柱外科

通信作者:申勇, Email: shenyongspine@yahoo.com.cn