

• 论著 •

亚低温联合依达拉奉对重型颅脑创伤患者脑脊液肿瘤坏死因子-α 及白细胞介素-6 表达的影响

赵明亮, 杨细平, 田竺, 侯志勇, 张赛
(武警后勤学院附属医院脑科中心, 天津 300162)

【摘要】 目的 研究亚低温联合依达拉奉对重型颅脑创伤(sTBI)患者脑脊液肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 及白细胞介素-6 (IL-6) 表达及预后的影响。方法 采用前瞻性随机对照研究方法,将武警后勤学院附属医院脑科中心收治的 77 例 sTBI 患者按随机数字表法分为对照组 (38 例) 及治疗组 (39 例)。对照组给予脱水降颅压、营养脑神经、抗感染、呼吸机辅助呼吸及维持水电解质平衡等常规治疗,治疗组均于伤后 24 h 内在常规治疗基础上接受亚低温及依达拉奉治疗。采用放射免疫法测定两组患者不同时间点脑脊液 TNF-α 及 IL-6 含量,同时监测患者的颅内压 (ICP) 变化,并于伤后 6 个月根据格拉斯哥预后评分 (GOS) 判断预后。结果 与对照组比较,伤后 1 d 治疗组患者脑脊液 TNF-α 及 IL-6 水平比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),伤后 3 d 明显升高,7 d 开始下降,14 达谷值,且治疗组的降低程度较对照组更显著 [TNF-α (μg/L): 2.43 ± 0.39 比 3.12 ± 0.47 , IL-6 (ng/L): 83.53 ± 11.48 比 101.69 ± 13.64 ,均 $P < 0.01$];两组治疗前 ICP 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),伤后 1 d 两组患者 ICP 逐渐升高,至伤后 3 d 达峰值,7 d 开始下降,且以治疗组下降更显著 [mmHg (1 mmHg=0.133 kPa): 14.88 ± 3.73 比 21.76 ± 4.78 , $P < 0.01$]。治疗组预后良好率较对照组明显升高 [35.9% (14/39) 比 21.1% (8/38), $P < 0.05$],病死率较对照组明显降低 [28.2% (11/39) 比 42.1% (16/38), $P < 0.05$]。结论 亚低温联合依达拉奉可明显降低 sTBI 患者脑脊液 TNF-α 及 IL-6 表达水平,降低 ICP,促进神经功能恢复,改善预后。

【关键词】 颅脑创伤,重型; 亚低温; 依达拉奉; 肿瘤坏死因子-α; 白细胞介素-6

Effects of mild hypothermia combined with edaravone on expressions of tumor necrosis factor-α and interleukin-6 in cerebrospinal fluid of patients with severe traumatic brain injury Zhao Mingliang, Yang Xiping, Tian Zhu, Hou Zhiyong, Zhang Sai. Center for Neurology and Neurosurgery, Affiliated Hospital of Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China
Corresponding author: Zhao Mingliang, Email: physolar@sohu.com

【Abstract】 Objective To study the effect of mild hypothermia combined with edaravone on the expressions of tumor necrosis factor - α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with severe traumatic brain injury (sTBI) and on their prognoses. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. Seventy-seven patients in the Center for Neurology and Neurosurgery of Affiliated Hospital of Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces were randomly assigned into control group (38 cases) and treatment group (39 cases) according to random number table. All the patients were treated with routine treatments such as dehydration of intracranial pressure (ICP), neural nutrition, anti-infection, mechanical ventilation and maintenance of water and electrolyte balance in control group, while in treatment group, the patients received mild hypothermia combined with edaravone on the basis of routine treatment within 24 hours after injury. The contents of TNF-α and IL-6 in CSF were measured by radio-immunoassay (RIA) at different time points in both groups. In the meantime, the ICP was also measured. The prognosis was evaluated after 6 months of injury according to Glasgow outcome scale (GOS). **Results** Compared to control group, in the treatment group, the expression levels of TNF-α and IL-6 in CSF had no significant difference (both $P > 0.05$) on the 1st day after injury, but they were significantly increased on the 3rd day after injury, began to decline on the 7th day, and reached to the valley value on the 14th day after injury, the degree of descent in treatment group being more significant than that in control group [TNF-α (μg/L): 2.43 ± 0.39 vs. 3.12 ± 0.47 , IL-6 (ng/L): 83.53 ± 11.48 vs. 101.69 ± 13.64 , both $P < 0.01$]. Before the treatment, the level of ICP in treatment group had no significant difference from that of control group ($P > 0.05$), but it was gradually increased on the 1st day after injury in both groups, it reached the peak value on the 3rd day after injury, and began to decline on the 7th day after injury, the degree of descent being more significant in treatment group [mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa): 14.88 ± 3.73 vs. 21.76 ± 4.78 , $P < 0.01$]. The favorable prognosis rate was significantly higher [35.9% (14/39) vs. 21.1% (8/38), $P < 0.05$], and the mortality was obviously lower in treatment group than those of control group [28.2% (11) vs. 42.1% (16), $P < 0.05$]. **Conclusion** In patients with sTBI, mild hypothermia combined with edaravone can protect brain tissue through alleviating high ICP and decreasing the expression levels of TNF-α and IL-6 in CSF, resulting in promoting the recovery of nerve functions and improving prognosis.

【Key words】 Severe traumatic brain injury ; Mild hypothermia ; Edaravone ; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-6

重型颅脑创伤 (sTBI) 具有高致死率及致残率, 文献报道 sTBI 患者的病死率约为 30% ~ 50%, 严重威胁着人类生命, 如何提高 sTBI 患者的救治水平是当今医学界亟待解决的问题^[1-3]。除外伤导致的直接损伤之外, sTBI 后的继发性损伤仍可持续数分钟至数天, 有效治疗和缓解继发性损伤被认为是 sTBI 治疗的关键^[2,4]。本研究采用亚低温联合依达拉奉对 sTBI 患者进行治疗, 取得了很好的效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 采用前瞻性随机对照研究方法, 选择 2011 年 6 月至 2012 年 8 月在本院脑科中心重症监护病房 (ICU) 收治的 sTBI 患者 77 例, 入选标准: ① 年龄 15 ~ 65 岁, 性别不限; ② 无血流动力学异常及其他器官严重创伤; ③ 伤后 24 h 内入院, 入院后 6 h 内无死亡; ④ 格拉斯哥昏迷评分 (GCS) \leq 8 分; ⑤ 入院后行头颅 CT 或 MRI 明确诊断; ⑥ 受伤前无神经系统及其他系统疾病史。将患者按随机数字表法分为对照组 (38 例) 和治疗组 (39 例)。对照组中男性 20 例, 女性 18 例; 年龄 17 ~ 59 岁, 平均 (36.8 \pm 11.9) 岁; 治疗组中男性 20 例, 女性 19 例; 年龄 18 ~ 60 岁, 平均 (37.2 \pm 13.5) 岁。两组患者性别、年龄均衡, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 有可比性。

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有治疗取得患者或家属的知情同意。

1.2 治疗方法^[5]: 对照组给予脱水降低颅内压 (ICP)、营养脑神经、抗感染、呼吸机辅助呼吸以及维持水和电解质平衡等常规治疗, 治疗组在对照组常规治疗基础上进行亚低温治疗, 并给予依达拉奉 30 mg 静脉滴注 (静滴), 每 12 h 1 次, 连用 14 d。降温方法: 将患者置于冰毯 (美国 CSZ 公司) 上降温, 给予吗啡 100 mg 及维库溴铵 40 mg 各加生理盐水 50 mL 持续微量泵泵入, 药物用量和速度根据患者

心率、体温、肌张力及血压等指标进行调节, 在保持患者生命体征平稳、无肌颤、无躁动前提下, 使直肠温度在 2 ~ 4 h 内降至 35 $^{\circ}\text{C}$ 以下。治疗组于伤后开始亚低温治疗, 时间为 2 ~ 20 h, 平均 (10.3 \pm 8.5) h; 使直肠温度维持在 33 ~ 35 $^{\circ}\text{C}$, 平均 (34.2 \pm 1.1) $^{\circ}\text{C}$; 亚低温治疗维持 1 ~ 7 d, 平均 (68.6 \pm 23.2) h。ICP 降至正常后 24 h, 采用自然复温方法 (每 4 ~ 6 h 复温 1 $^{\circ}\text{C}$) 终止亚低温治疗, 在 12 ~ 18 h 后将患者直肠温度恢复至 36.5 ~ 37.5 $^{\circ}\text{C}$ 。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 两组 TNF- α 及 IL-6 水平的测定: 于伤后 1、3、7、14 d 的 07:00 通过脑室外引流管留取脑脊液 5 mL, 离心分离上清液, 样品转存于 -70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待测。测定前将样本置于室温中复融, 混匀后离心取上清液测定。采用放射免疫法检测, 用自动放射免疫分析仪 (中国科技大学中佳公司) 及 γ -放射免疫计数器 (GC-1200 型, 中国科技大学中佳公司) 测定 TNF- α 和 IL-6 的含量, 试剂盒均由美迪科生物技术有限公司提供, 批内及批间变异系数 $< 10\%$, 分别以 $\mu\text{g/L}$ 、 ng/L 表示。

1.3.2 两组 ICP 测定及预后比较: 所有患者入院后均行脑室外引流术及气管切开术, 术后动态监测 ICP、血压、心率、呼吸和血氧饱和度等指标, 每 6 ~ 24 h 取股动脉血行血气分析。伤后 6 个月根据格拉斯哥预后评分 (GOS) 评估患者预后, 分为良好、中残、重残、植物生存、死亡。

1.4 统计学方法: 采用 SPSS 13.0 软件进行数据分析统计, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者脑脊液中 TNF- α 及 IL-6 含量比较 (表 1): 在伤后 1 d, 两组患者脑脊液中 TNF- α 及 IL-6 含量比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),

表 1 两组患者脑脊液中 TNF- α 、IL-6 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)				IL-6 (ng/L)			
		伤后 1 d	伤后 3 d	伤后 7 d	伤后 14 d	伤后 1 d	伤后 3 d	伤后 7 d	伤后 14 d
对照组	38	14.17 \pm 2.53	18.87 \pm 3.88	11.02 \pm 1.59	3.12 \pm 0.47	198.43 \pm 23.49	243.72 \pm 30.43	168.08 \pm 21.12	101.69 \pm 13.64
治疗组	39	13.23 \pm 2.32	17.12 \pm 3.49	7.69 \pm 1.34	2.43 \pm 0.39	190.34 \pm 25.46	212.67 \pm 28.12	129.35 \pm 16.24	83.53 \pm 11.48
t 值		-1.700	-2.082	-9.947	-7.018	-1.448	-4.652	-9.035	-6.327
P 值		0.097	0.044	0.000	0.000	0.156	0.000	0.000	0.000

两组伤后 3 d 均明显升高,7 d 时开始下降,14 d 达谷值,且治疗组降低程度较对照组更为显著 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.2 两组患者治疗前后 ICP 比较 (表 2):两组患者治疗前 ICP 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),伤后 1 d 起两组 ICP 均逐渐升高,至伤后 3 d 达峰值,7 d 时开始下降,且以治疗组下降更为显著 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 两组患者不同时间点 ICP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	ICP (mmHg)			
		治疗前	伤后 1 d	伤后 3 d	伤后 7 d
对照组	38	18.53 ± 4.83	23.04 ± 4.98	28.79 ± 5.28	21.76 ± 4.78
治疗组	39	17.96 ± 4.56	20.13 ± 5.12	24.49 ± 5.43	14.88 ± 3.73
<i>t</i> 值		-0.533	-2.527	-3.522	-7.052
<i>P</i> 值		0.597	0.016	0.001	0.000

注: 1 mmHg=0.133 kPa

2.3 两组患者预后比较 (表 3):治疗组恢复良好患者数较对照组明显增多 ($P < 0.05$);治疗组病死率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3 两组患者预后情况比较

组别	例数 (例)	预后 [% (例)]				
		良好	中残	重残	植物生存	死亡
对照组	38	21.1 (8)	18.4 (7)	7.9 (3)	10.5 (4)	42.1 (16)
治疗组	39	35.9 (14) ^a	15.4 (6)	12.8 (5)	7.7 (3)	28.2 (11) ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

3 讨论

目前关于 sTBI 的研究侧重于如何防治继发性脑损伤,sTBI 后出现的继发性脑损伤即“二次打击”是影响治疗和预后的重要原因,其主要包括脑组织缺血、缺氧、脑水肿、氧自由基超载、血脑屏障通透性改变及神经元细胞变性坏死等,炎症反应在这一过程中发挥重要作用^[2,6]。颅脑损伤(TBI)后由于神经细胞及局部血管等组织的破坏,使血中的巨噬细胞和白细胞浸润,星形细胞增生,小胶质细胞活跃,从而诱发各种细胞因子释放^[4,7]。sTBI 后出现的炎症反应是由多种细胞因子介导的级联反应过程,其中 TNF- α 及 IL-6 是主要的炎症细胞因子。TNF- α 及 IL-6 主要由血管内皮细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等合成和分泌,中枢神经系统中的小胶质细胞、星形细胞和神经元也可分泌表达。有研究表明,sTBI 后 TNF- α 及 IL-6 的表达明显增多^[8-11]。TNF- α 的生物学作用通过肿瘤坏死因子受体(TNFR)介导,在正常的脑组织中含有少量

TNF- α ,它对维持神经组织的分化、发育及信息传递均起重要作用。TBI 后由于 TNF- α 的大量表达与释放,从而导致单核/巨噬细胞和神经胶质细胞的激活、增殖及肥大,进一步通过细胞内信号途径使细胞凋亡和坏死^[12]。IL-6 是中枢神经系统调节机体损伤和防御的重要因子,在损伤、炎症反应及抗感染方面发挥着多种生物学作用,并且能影响神经细胞的分化及生长。正常情况下,脑组织 IL-6 的表达量很低,血清中一般检测不到,在 TBI 早期脑组织中的 IL-6 就可显著增高,可能参与激活并介导多种细胞活性物质的相互作用,从而加重继发性脑损伤^[11,13]。高水平的 TNF- α 及 IL-6 常提示中枢神经系统继发性损害严重,机体参与调节和清除炎症介质的能力下降,患者预后差^[14]。陆川等^[15]发现 TBI 后患者脑脊液 TNF- α 及 IL-6 含量均有不同程度升高,且与 TBI 的严重程度相关。TNF- α 及 IL-6 参与 TBI 后的病理生理过程,它们的高表达是脑损伤的结果^[16]。

因此,积极干预 sTBI 后 TNF- α 及 IL-6 的变化可以减轻继发性脑损伤,改善预后。既往大量研究表明,亚低温治疗可以保护血脑屏障、减轻脑水肿、降低 ICP,并促进受损神经元的轴索修复,减少神经元坏死,改善 sTBI 患者的神经功能缺损和预后^[17-20]。依达拉奉是一种新型氧自由基清除剂,亲脂性强,静脉给药后可迅速透过血脑屏障,有效清除脑内细胞毒性羟基基团^[21-23],降低次黄嘌呤氧化酶和黄嘌呤氧化酶的活性,减少炎症介质的生成,抑制病灶周围多形核白细胞的激活,并抑制其吞噬功能、减少呼吸爆发产生的氧自由基,对 TBI 后的继发性损伤发挥保护作用^[24-25]。以往研究报道,依达拉奉联合亚低温治疗脑出血、脑梗死可取得显著疗效,改善患者预后^[26-28]。本研究重点关注亚低温和依达拉奉联合治疗对 sTBI 的意义,并探讨其作用机制。

本研究对 77 例 sTBI 患者进行了随机分组和对照研究,结果显示,两组患者伤后脑脊液 TNF- α 及 IL-6 含量开始逐渐上升,在伤后 3 d 达高峰,此后逐渐下降;伤后 1 d 两组患者脑脊液 TNF- α 及 IL-6 表达水平差异无统计学意义,伤后 3、7、14 d 治疗组脑脊液患者 TNF- α 及 IL-6 表达水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义,这说明亚低温联合依达拉奉治疗能减少脑损伤后炎症介质的产生,减轻 TBI 后的继发性损伤。治疗前及伤后 1 d 两组患者 ICP 差异无统计学意义,伤后 1 d 两组患者 ICP 逐渐升高,3 d 达到峰值,此后 ICP 逐渐下降,伤后

3 d 及 7 d 治疗组 ICP 均低于对照组,差异有统计学意义,伤后 7 d 治疗组 ICP 基本降至正常范围内。表明, TNF- α 及 IL-6 表达水平的变化基本与 TBI 后病理生理过程相符,伤后 3 d 是患者中枢神经系统应激反应的高峰期,也是脑水肿的高峰期,高水平的 TNF- α 及 IL-6 提示此时为继发性脑损伤最严重时期。本研究还发现,治疗组患者恢复良好率高于对照组,病死率则明显低于对照组,提示亚低温联合依达拉奉对 sTBI 有显著疗效。

综上所述,亚低温联合依达拉奉治疗能有效降低 sTBI 患者 ICP,提高患者脑脊液中 TNF- α 及 IL-6 的水平,从而抑制 sTBI 后炎症反应、减轻继发性脑损伤,对提高 sTBI 患者治愈率、降低死亡率具有重要意义。

参考文献

- [1] 王存祖,谢江宁,许慧中,等. 重型颅脑外伤院前急救进展[J]. 中国危重病急救医学,2012,24(11):690-691.
- [2] 谭翔. 重型颅脑损伤的治疗进展[J]. 中国危重病急救医学,2006,18(5):317-319.
- [3] Mangat HS. Severe traumatic brain injury [J]. Continuum (Minneapolis),2012,18(3):532-546.
- [4] 李海玲,缪文丽,任红贤,等. 不同致病因素急性脑损伤昏迷患者脑电双频指数监测值的研究[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(3):174-176.
- [5] 梁晋,祝捷,李建国,等. 亚低温对重型颅脑损伤患者凝血功能及预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2014,21(1):18-21.
- [6] 孙荣青,史晓奕,杨宏富,等. 脑损伤程度与激活素 A 和 C-反应蛋白表达的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(11):681-685.
- [7] Serantes R, Arnalich F, Figueroa M, et al. Interleukin-1 beta enhances GABAA receptor cell-surface expression by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: relevance to sepsis-associated encephalopathy [J]. J Biol Chem,2006,281(21):14632-14643.
- [8] Ahn MJ, Sherwood ER, Prough DS, et al. The effects of traumatic brain injury on cerebral blood flow and brain tissue nitric oxide levels and cytokine expression [J]. J Neurotrauma,2004,21(10):1431-1442.
- [9] Hang CH, Shi JX, Li JS, et al. Expressions of intestinal NF-kappaB, TNF-alpha, and IL-6 following traumatic brain injury in rats [J]. J Surg Res,2005,123(2):188-193.
- [10] 罗显荣,罗旭坚,张永. 闭合性颅脑损伤患者血清白细胞介素-2、6 和 16 的变化及意义[J]. 中国危重病急救医学,2004,16(4):205.
- [11] 张赛,只达石,洪健. 重型颅脑创伤病人 CSF 中 IL-6 含量的变化及其临床意义[J]. 中华神经外科杂志,2004,20(4):311-314.
- [12] Quintana A, Giralt M, Rojas S, et al. Differential role of tumor necrosis factor receptors in mouse brain inflammatory responses in cryolesion brain injury [J]. J Neurosci Res,2005,82(5):701-716.
- [13] Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, et al. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? [J]. Arch Surg,2000,135(3):291-295.
- [14] Kabay B, Kocafe C, Baykal A, et al. Interleukin-10 gene transfer: prevention of multiple organ injury in a murine cecal ligation and puncture model of sepsis [J]. World J Surg,2007,31(1):105-115.
- [15] 陆川,孙军,陈献东,等. 颅脑损伤后脑脊液 TNF- α 、IL-6 的动态变化[J]. 浙江创伤外科,2008,13(3):191-194.
- [16] 杨细平,涂悦,张赛,等. 七叶皂苷钠对重型颅脑创伤患者脑脊液肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-6 表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2011,18(6):329-332.
- [17] Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system [J]. J Cereb Blood Flow Metab,2003,23(5):513-530.
- [18] Qiu WS, Liu WG, Shen H, et al. Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury [J]. Chin J Traumatol,2005,8(1):27-32.
- [19] 令狐海瑞,程世翔,涂悦,等. 亚低温干预对颅脑创伤大鼠 β -淀粉样蛋白前体蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2013,20(2):75-78.
- [20] Bouzat P, Francony G, Oddo M, et al. Therapeutic hypothermia for severe traumatic brain injury [J]. Ann Fr Anesth Reanim,2013,32(11):787-791.
- [21] Ding Q, Wei EQ, Zhang YJ, et al. Cysteinyl leukotriene receptor 1 is involved in N-methyl-D-aspartate-mediated neuronal injury in mice [J]. Acta Pharmacol Sin,2006,27(12):1526-1536.
- [22] 付江泉,王迪芬,刘辉. 神经生长因子和依达拉奉对缺血/再灌注损伤脑保护作用的比较研究[J]. 中国危重病急救医学,2010,22(4):226-229.
- [23] 姚娜,王迪芬,宋曦,等. 依达拉奉联合异丙酚预处理对大鼠离体脑皮质细胞缺血/再灌注损伤保护作用的研究[J]. 中国危重病急救医学,2012,24(5):286-289.
- [24] 王雪松,左宪华,王文红,等. 依达拉奉治疗急性高血压脑出血临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志,2010,17(3):182.
- [25] Amemiya S, Kamiya T, Nito C, et al. Anti-apoptotic and neuroprotective effects of edaravone following transient focal ischemia in rats [J]. Eur J Pharmacol,2005,516(2):125-130.
- [26] 周业旺,梁振业,宁世郁. 亚低温联合依达拉奉在急性大面积脑梗死治疗中的应用[J]. 广西医科大学学报,2011,28(1):138-139.
- [27] 黄中杰. 亚低温联合依达拉奉治疗脑出血 93 例临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2010,13(10):76-77.
- [28] 黄盘冰,陈华,王建辉,等. 局部亚低温联合依达拉奉治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(34):5254-5255,5258.

(收稿日期:2014-05-03)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅《中华危重病急救医学》杂志 CN 12-1430/R

2013 年《中国危重病急救医学》更名为《中华危重病急救医学》

中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊 中华医学会主办

全国各地邮局订阅,邮发代号:6-58 定价:每期 14 元 全年 168 元

2014 年以前的刊物可在本刊社邮购部购买,电话:022-23197150