

黄芪注射液对急性重型颅脑损伤患者血清神经元特异性烯醇化酶、髓鞘碱性蛋白和 S100 蛋白 B 含量的影响

李迎国, 杨喜氏, 唐宗椿, 王晓峰

(陕西省宝鸡市解放军第三医院, 陕西 宝鸡 721004)

【摘要】 目的: 观察复方黄芪注射液对急性重型颅脑损伤患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)和 S100 蛋白 B(S100B)含量的影响。方法: 将 196 例急性重型颅脑损伤患者随机分成常规治疗组和黄芪治疗组两组。黄芪治疗组在脱水、抗感染、器官功能支持、营养神经、预防并发症等常规治疗基础上加用黄芪注射液治疗。于入院时和治疗后 4、7 和 10 d 分别测定患者血清 NSE、MBP 和 S100B 浓度; 并于入院时及入院 1 周和 2 周进行格拉斯哥昏迷评分(GCS), 3 个月后进行格拉斯哥预后评分(GOS)以观察远期疗效。结果: 治疗后黄芪治疗组血清 NSE、MBP 和 S100B 均低于常规治疗组, 差异均有统计学意义[(14.62±3.38)μg/L 比 (21.54±5.68)μg/L, (7.52±1.06)mg/L 比 (10.21±2.01)mg/L, (0.90±0.28)μg/L 比 (1.20±0.34)μg/L, P 均<0.05]。黄芪治疗组在入院时 GCS 评分与常规治疗组比较差异无统计学意义[(5.7±2.0)分比 (5.5±2.8)分, P >0.05], 但入院 1 周和 2 周的 GCS 及治疗 3 个月后的 GOS 均显著高于常规治疗组[(9.8±2.6)分比 (7.2±2.1)分, (10.6±3.0)分比 (7.8±2.2)分, (4.8±1.0)分比 (3.6±0.8)分, P 均<0.05]。结论: 黄芪能降低急性重型颅脑损伤患者血清 NSE、MBP 和 S100B 含量, 并表现出明显的临床治疗效果。

【关键词】 黄芪注射液; 颅脑损伤, 重型, 急性; 神经元特异性烯醇化酶; 髓鞘碱性蛋白; S100 蛋白 B

中图分类号: R285.6; R651.15 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2007)06-0337-03

Effects of astragalus mongholicus injection (黄芪注射液) on concentrations of neuron-specific enolase, myelin basic protein and S100 protein B in cases with acute severe craniocerebral injury LI Ying-guo, YANG Xi-min, TANG Zong-chun, WANG Xiao-feng. Department of Neurosurgery, The Third Hospital of PLA, Baoji 721004, Shanxi, China

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of complex prescription astragalus mongholicus injection (复方黄芪注射液) on the serum concentrations of neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and S100 protein B (S100B) in cases with acute severe craniocerebral injury. **Methods:** One hundred and ninety-six patients with acute severe craniocerebral injury were randomly divided into two groups. The treated group was treated with complex prescription astragalus mongholicus injection plus conventional treatments including dehydration, antibiotics, organ functional support, nerve nutrition, prevention of complication, etc; the control group was treated with conventional treatments alone. The concentrations of NSE, MBP and S100B in plasma at admission and at 4, 7 and 10 days after treatment were determined; the Glasgow coma score (GCS) at admission and at 1 week and 2 weeks after hospitalization and the Glasgow outcome scale (GOS) after 3 months were compared to observe the long-term efficacy in the patients. **Results:** After treatment, the concentrations of serum NSE, MBP and S100B in the treatment group were all lower than those in the control group, the differences being significant [NSE (14.62±3.38)μg/L vs. (21.54±5.68) μg/L, MBP (7.52±1.06) mg/L vs. (10.21±2.01) mg/L, S100B (0.90±0.28) μg/L vs. (1.20±0.34) μg/L, all P <0.05]. Before treatment, the GCSs of patients in the two groups had no statistical difference [(5.7±2.0) score vs. (5.5±2.8) score, P >0.05]; the GCSs of the patients at 1 week, 2 weeks and GOS at 3 months after treatment in the complex prescription astragalus mongholicus injection group were significantly higher than those in the control group [GCS, 1 week (9.8±2.6) score vs. (7.2±2.1) score, 2 weeks (10.6±3.0) score vs. (7.8±2.2) score; GOS, 3 months after treatment (4.8±1.0) score vs. (3.6±0.8) score, all P <0.05]. **Conclusion:** Complex prescription astragalus mongholicus injection can alleviate the plasma concentrations of NSE, MBP and S100B in cases with acute severe craniocerebral injury and markedly improve the clinical therapeutic effects.

【Key words】 astragalus mongholicus injection; acute severe craniocerebral injury; neuron-specific enolase; myelin basic protein; S100 protein B

以往的研究表明,黄芪对创伤性颅脑损伤有较好的脑保护作用^[1]。神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)和 S100 蛋白 B(S100B)是近几年发现的用于评估脑损伤的特异性血清标记物,这些标志物在血清中的含量不仅可以反映颅脑损伤程度和提示预后,还可以作为评价疗效和选择治疗方案的重要指标^[2-3]。本研究观察复方黄芪注射液对急性重型颅脑损伤患者血清 NSE、MBP 和 S100B 含量的影响,以期黄芪用于临床颅脑损伤的治疗提供更充分的依据。

1 资料与方法

1.1 入选标准:年龄 18~55 岁,性别不拘,从受伤至入院时间 < 24 h;格拉斯哥昏迷评分(GCS)6~8 分;头颅 CT 证实有脑挫裂伤、蛛网膜下腔出血、颅内血肿等一种或几种病理征象;不合并其他系统或器官的疾病或损伤。

1.2 一般资料:选择 2004 年 6 月—2006 年 6 月本院 196 例急性重型颅脑损伤住院患者,按随机原则分为常规治疗组和黄芪治疗组。黄芪治疗组 98 例中男 52 例,女 46 例;平均年龄(41.3±15.5)岁;受伤至入院平均时间为(8.8±6.3)h;致伤原因:车祸伤 33 例,坠落伤 14 例,打击伤 26 例,其他损伤 25 例;入院时 GCS 3~5 分者 40 例,6~8 分者 58 例;颅内血肿量 16~85 ml,平均(54.5±26.3)ml;48 例(占 50%)行开颅手术。常规治疗组 98 例中男 48 例,女 50 例;平均年龄(40.6±18.5)岁;受伤至入院平均时间为(10.2±5.4)h;致伤原因:车祸伤 28 例,坠落伤 21 例,打击伤 17 例,其他损伤 32 例;入院时 GCS 3~5 分者 43 例,6~8 分者 55 例;颅内血肿量 15~83 ml,平均(55.8±28.7)ml;50 例(占 51%)行开颅手术。96 例 18~58 岁的健康查体者作为对照组,其中男 56 例,女 40 例。3 组检测对象一般资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),有可比性。

1.3 治疗方法:常规治疗组行脱水、抗感染、器官功能支持、营养神经、预防并发症等常规治疗,有手术

指征者行手术治疗;黄芪治疗组在上述治疗的基础上,患者入院后即以复方黄芪注射液静脉滴注,用药期间注意记录不良反应。

1.4 观察指标及方法:采集所有受试者外周静脉血,离心收集血清,置于 -70 °C 冰箱保存。

1.4.1 血清 NSE 浓度:取患者入院时和治疗后 4 d 血标本,用酶联免疫法测定血清 NSE 浓度,试剂由南京建成生物工程公司生产。

1.4.2 血清 MBP 浓度:取患者入院时和治疗后 7 d 血标本,用酶联免疫法测定血清 MBP 浓度,试剂由美国 Sigma 公司提供。

1.4.3 血清 S100B 浓度:取患者入院时和治疗后 10 d 血标本,用酶联免疫法测定血清 S100B 浓度,试剂由美国 Sigma 公司提供。

1.4.4 GCS 和格拉斯哥预后评分(GOS):记录患者入院时、入院 1 周和 2 周时的 GCS,以及 3 个月时的 GOS 评估。

1.5 统计学处理:所有资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间两样本均数比较采用 t 检验,组内比较采用配对资料 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 NSE、MBP 和 S100B 含量比较(表 1):入院时两治疗组患者血清 NSE、MBP 和 S100B 含量比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),但明显高于对照组(P 均 < 0.05);黄芪治疗组治疗后 4 d 血清 NSE、治疗后 7 d 血清 MBP、治疗后 10 d 血清 S100B 含量均显著低于常规治疗组(P 均 < 0.05),表明黄芪能够降低急性重型颅脑损伤患者急性期血清 NSE、MBP 和 S100B 的水平。

2.2 治疗组 GCS 和 GOS 比较(表 2):入院时两治疗组间 GCS 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);黄芪治疗组入院后 1 周和 2 周的 GCS 显著升高,且显著高于常规治疗组,两组比较差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。而治疗 3 个月后黄芪治疗组 GOS 亦显著高于常规治疗组($P < 0.05$)。

表 1 3 组患者治疗前后血清 NSE、MBP 及 S100B 含量的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of concentrations of NSE, MBP and S100B before and after treatment in three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	NSE($\mu\text{g/L}$)		MBP(mg/L)		S100B($\mu\text{g/L}$)	
		入院时	治疗后 4 d	入院时	治疗后 7 d	入院时	治疗后 10 d
对照组	96	7.63±1.28		3.49±0.58		0.84±0.22	
常规治疗组	98	42.36±10.24*	21.54±5.68	16.32±4.02*	10.21±2.01	1.58±0.34*	1.20±0.34
黄芪治疗组	98	39.58±9.78*	14.62±3.38 [△]	17.64±5.11*	7.52±1.06 [△]	1.62±0.40*	0.90±0.28 [△]

注:与对照组比较:* $P < 0.05$;与常规治疗组比较:[△] $P < 0.05$;空白为无此项

基金项目:兰州军区医药卫生科研计划项目(LHX99-08)

作者简介:李迎国(1951-),男(汉族),宁夏回族自治区人,主任医师,主要研究方向为重型颅脑损伤的救治。

表 2 两个治疗组患者 GCS 及 GOS 比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of GCS and GOS between two treatment groups($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数 (例)	GCS			GOS
		入院时	入院 1 周	入院 2 周	
常规治疗组	98	5.5±2.8	7.2±2.1	7.8±2.2	3.6±0.8
黄芪治疗组	98	5.7±2.0	9.8±2.6 [△]	10.6±3.0 [△]	4.8±1.0 [△]

注:与常规治疗组比较;[△] $P < 0.05$

3 讨论

颅脑损伤后继发性脑损伤的发生机制较为复杂,目前的研究认为,颅脑损伤后脑微循环障碍、脑缺血/缺氧是引起创伤性脑水肿和继发性脑损伤的主要机制^[4]。另外,颅脑损伤后氧自由基的大量生成,及由一氧化氮合酶(NOS)介导产生的细胞内钙超载亦是导致继发性脑损伤的重要机制^[5]。

NSE 是主要存在于神经元细胞中的一种可溶性胞浆蛋白,是烯醇化酶的一聚体同工酶,普遍存在于生物体内的糖酵解代谢过程中,并已经成为神经元损伤的敏感标志物^[2,6]。MBP 是构成中枢神经系统髓鞘的一种碱性蛋白,与髓鞘脂质紧密结合,起着维持中枢神经系统髓鞘结构和功能稳定的作用,其血清含量的增高是急性脑实质损伤和脱髓鞘改变的特异性生化指标^[2,7]。急性颅脑损伤常引起神经元坏死、神经髓鞘崩解及血脑屏障破坏等原发性脑损伤,还可因伤后脑血流及脑细胞代谢变化、脑水肿形成和其他占位效应引起继发性脑损伤,这些因素可引起细胞膜完整性破坏,从而导致 NSE、MBP 进入血液循环。S100 蛋白是神经组织蛋白质的组成成分,其中 S100B 在脑组织的浓度极高,故可作为中枢神经系统疾病的生化检测标志物^[8]。当中枢神经系统受损后,S100B 可释放至脑脊液中,通过血脑屏障进入血液循环,并与炎症介质白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 同步增加^[9]。国内外资料均表明,急性颅脑损伤,特别是重型颅脑损伤后早期患者血清 NSE、MBP 和 S100B 水平明显升高,而且与脑损伤严重程度成正相关,还与预后密切相关^[2]。因此,NSE、MBP 和 S100B 已成为判断颅脑损伤程度及预后的特异性神经生化指标。以往的观点认为,由于蛋白降解作用,重型颅脑损伤后原发性脑损伤引起的血清 NSE、MBP 浓度升高在伤后 24 h 均应基本恢复^[9]。但本研究却发现,重型颅脑损伤患者伤后 4 d 血清 NSE 常持续较高水平,7~9 d 血清 MBP 和 S100B 常持续较高水平,因此我们认为,这可能与急性重型颅脑损伤后继发性脑损伤有关。

黄芪始载于《神农本草经》,其味甘、性温,具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、敛疮生肌等功效。近年来,黄芪对神经组织作用的研究受到很大关注,有研究发现它能够明显缩小大鼠脑梗死体积^[10];并具有抗脑缺血/再灌注(I/R)损伤、增加脑组织能量代谢、调节免疫功能、改善微循环和抗自由基等作用^[5,11-12]。由于创伤性脑损伤后普遍出现脑血管痉挛期,发生与缺血性脑血管病相似的病理生理变化,所以黄芪同样也能应用于脑外伤的治疗。本研究结果显示,黄芪治疗组急性期血清 NSE(治疗 4 d)、MBP(治疗 7 d)和 S100B(治疗 10 d)浓度均明显低于常规治疗组,且黄芪治疗后 1 周和 2 周 GCS 及治疗后 3 个月 GOS 均明显高于常规治疗组,说明黄芪能降低重型颅脑损伤患者急性期血清 NSE、MBP 和 S100B 水平,改善其急性期意识状态及预后,证明黄芪确实能减轻急性重型颅脑损伤后继发性脑损伤,有较好的脑保护作用。其主要作用机制可能在于黄芪能够改善颅脑损伤后脑微循环,清除氧自由基和阻滞神经细胞钙超载。

参考文献:

- [1]邱永明,田鑫,罗其中,等.黄芪对创伤性窒息脑损害保护作用的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(4):195-197.
- [2]王晓明,张国元,许可,等.脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶、S-100B 蛋白和髓鞘碱性蛋白含量的变化[J].中国危重病急救医学,2005,17(9):572-573.
- [3]陈绍平,陈小兵,张国元,等.肺性脑病患者血清神经元特异性烯醇化酶和髓鞘碱性蛋白的测定[J].中国危重病急救医学,2004,16(3):186-187.
- [4]朱志安,陈鑫,马延斌,等.黄芪对大鼠脑外伤后脑组织线粒体酶活性影响的研究[J].临床神经病学杂志,2003,16(2):81-83.
- [5]唐宗椿,杨喜民,李拴德,等.黄芪对急性脑损伤后大鼠脑组织一氧化氮合酶活性影响的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10(4):232-233.
- [6]赖连枪,张俊,仪立志,等.经亚低温治疗的重型脑损伤患者外周血 NSE 的动态变化及临床意义[J].中华神经医学杂志,2006,5(7):713-715.
- [7]陈俊,何国厚,余绍祖.急性脑梗死患者 S-100、MBP 的检测及其临床关系的相关性研究[J].卒中与神经疾病,2005,12(1):24-27.
- [8]马宇洁,杨兴易,林兆奋,等.心肺复苏后大鼠血清神经元特异性烯醇化酶、S100B 蛋白对脑损伤诊断的价值[J].中华急诊医学杂志,2006,15(4):335-337.
- [9]宋景贵,刘卫芳.急性脑梗死患者 S100 蛋白 B 及炎症介质的变化[J].中国危重病急救医学,2007,19(6):371-372.
- [10]秦震,孙国华,张福林,等.黄芪干预大鼠实验性脑梗塞的研究[J].中国神经精神疾病杂志,1990,16(5):367-368.
- [11]王晓峰,李拴德,杨喜民,等.应用黄芪治疗重型颅脑损伤的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(1):38-40.
- [12]柯庆,邓常青.黄芪对沙土鼠脑缺血/再灌注损伤的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8(2):105-108.

(收稿日期:2007-07-31)

(本文编辑:李银平)