

神经节苷酯钠对急性重症颅脑损伤患者凝血功能和炎症因子的影响

深圳市宝安区松岗人民医院 詹世钦 马文斌 李旭 赵万里*, 深圳 518105

摘要 目的:探讨神经节苷酯钠对重症颅脑损伤的疗效,并分析其对患者凝血功能和炎症因子的影响。方法:选取重症颅脑损伤患者 86 例,随机分为对照组与观察组。对照组患者采用常规治疗,连续治疗 8 周;观察组在此基础上,加用神经节苷酯钠注射液,100 mg/d 静脉滴注,2 周后改为 40 mg/d,持续治疗 6 周。比较 2 组患者治疗前、后炎症因子和凝血功能的变化及疗效。结果:治疗后,2 组患者降钙素基因相关肽(CGRP)水平均显著升高,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、内皮素(ET-1)水平均显著降低(均 $P < 0.05$);且观察组 CGRP 水平高于对照组,TNF- α 、ET-1 水平低于对照组(均 $P < 0.05$)。治疗后,2 组患者凝血酶时间(TT)均显著降低,纤维蛋白原(FBI)水平显著升高(均 $P < 0.05$),而血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)均未发生显著改变(均 $P > 0.05$);治疗后,观察组患者 TT 显著低于对照组,且 FBI 水平显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。观察组患者预后良好率显著高于对照组(48.8% vs 20.9%, $P < 0.05$)。结论:神经节苷酯钠对改善重症颅脑损伤患者预后可能有益,且利于患者炎症反应的控制及凝血功能的恢复,值得临床推广使用。

关键词 神经节苷酯钠; 重症颅脑损伤; 炎症因子; 凝血功能

中图分类号 R651.1⁺5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20180521

近些年,颅内损伤病例呈现显著、持续增长趋势,而重型颅脑损伤患者的病死率高达 30% ~ 58%^[1]。重型颅脑损伤死亡主要由脑水肿、自由基及神经细胞钙离子超载等继发性脑病理改变引发^[2]。神经节苷酯钠增强神经细胞膜上的酶活性,减轻神经细胞水肿,促进神经细胞的再生以及轴突、突触的生长,有效降低肿瘤坏死因子(TNF- α)、血浆神经肽 Y 及血清内皮素-1(ET-1)等水平,预防继发性损伤并改善重型颅脑损伤患者预后^[3,4]。本文旨在探究神经节苷酯钠对重症颅脑损伤的疗效,分析其对患者凝血功能和炎症因子的影响。

资料与方法

一般资料 选取 2015 年 1 月 ~ 2017 年 4 月松岗人民医院收治的 86 例重症颅脑损伤患者为研究对象。入选标准:①经 CT 或 MRI 确诊为颅脑损伤;②年龄 18 ~ 60 岁,且入院前无明显重要脏器的器质性病变;③受伤至入院时间在 12 h 内,格拉斯哥昏迷评分(GCS) ≤ 8 分,且生存期 > 2 周。排除重要脏

器损伤者以及休克表现者。入选患者家属均签署知情同意书,且本研究获得医院伦理委员会审批通过。利用随机数字表法将入选患者随机分为对照组与观察组,各 43 例。2 组患者的一般资料比较无统计学差异,具有可比性,见表 1。

方法 对照组患者采用静脉滴注 5 mL/kg 20% 的甘露醇(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字 H11020861) + 0.4 mg/kg 的呋塞米(山西云鹏制药有限公司,国药准字 H34020909) + 8 mg 纳洛酮(北京华素制药股份有限公司,国药准字 H10970084) + 20 mL 醒脑静注射液(陕西步长制药有限公司,国药准字 Z41020664) + 1 kU 注射用血凝酶(山东北大高科华泰制药有限公司,国药准字 H20010541)治疗,连续治疗 8 周,其中甘露醇在 30 min 内滴注完成。观察组在此基础上,加用 100 mg/d 神经节苷酯钠注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20093712),静脉滴注,治疗 2 周后,改为 40 mg/d 持续治疗 6 周。

观察指标及疗效判定 分别于治疗前和治疗后 2 周的清晨,抽取患者空腹外周静脉血 2 mL,采用放

表 1 2 组患者一般资料

组别	例	年龄 (岁)	性别		BMI (kg/m ²)	HR (次/min)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	GCS 评分 (分)
			男	女					
对照组	43	46.5 $\pm$ 5.2	28	15	20.6 $\pm$ 3.4	80.7 $\pm$ 8.8	117.9 $\pm$ 15.4	86.2 $\pm$ 5.8	5.4 $\pm$ 0.4
观察组	43	46.9 $\pm$ 5.4	29	14	21.1 $\pm$ 3.6	80.1 $\pm$ 9.0	119.8 $\pm$ 16.1	86.9 $\pm$ 5.4	5.4 $\pm$ 0.4

* 通信作者:赵万里, E-mail:304364081@qq.com

射免疫分析法测定 TNF- α 、降钙素基因相关肽 (CGRP) 及 ET-1 等炎性指标;采用全自动凝血仪测定血小板计数 (PLT)、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT) 以及纤维蛋白原 (FIB) 等凝血功能指标。所有患者均随访观察 3 个月,比较 2 组患者的预后情况。根据颅脑损伤预后恢复情况分级方法^[5]将患者分为 I ~ V 级, I 级:死亡; II 级:长期昏迷或植物人; III 级:重度残疾,日常生活由他人照顾; IV 级:中度残疾,能够基本自理; V 级:恢复良好,能正常学习、工作。IV 级、V 级定义为预后良好。预后良好率 = (IV 级患者例数 + V 级患者例数) / 患者总例数 $\times 100\%$ 。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 t 检验,计数资料用百分数 (%) 表示,用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

炎性因子水平 治疗后 2 组患者 CGRP 水平均显著升高, TNF- α 、ET-1 水平均显著降低 (均 $P < 0.05$); 且观察组患者 CGRP 水平高于对照组患者, TNF- α 、ET-1 水平低于对照组 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 组患者炎性因子水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	TNF- α	CGRP	ET-1
对照组	43			
治疗前		3.0 $\pm$ 0.4	21.4 $\pm$ 3.0	84.7 $\pm$ 8.7
治疗后		1.5 $\pm$ 0.2 *	27.7 $\pm$ 3.5 *	63.3 $\pm$ 6.3 *
观察组	43			
治疗前		3.0 $\pm$ 0.3	21.7 $\pm$ 3.2	83.8 $\pm$ 8.2
治疗后		1.2 $\pm$ 0.1 **	38.2 $\pm$ 5.1 **	53.7 $\pm$ 6.0 **

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, # $P < 0.05$

凝血功能 治疗后 2 组患者 TT 均显著降低, FBI 水平均显著升高 (均 $P < 0.05$), 而 PLT、PT、APTT 均未发生显著改变 (均 $P > 0.05$); 治疗后观察组患者 TT 显著低于对照组, FBI 水平显著高于对照组 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

疗效 观察组患者预后良好率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

讨 论

重型颅脑损伤患者主要死因源于继发性脑病理改变, 如脑水肿、能量代谢障碍及钙离子超载等^[6]。神经节苷酯是一种含有唾液酸的糖神经鞘酯, 存在于中枢神经系统中, 是细胞膜的主要成分之一。研究指出, 神经节苷酯具有显著的促进神经细胞修复的功能, 其作用机制主要包括促进神经损伤后的修复再生、神经分化、突出及轴突的形成以及增强内源性神经生长因子等^[7,8]。对于重型颅脑损伤患者, CGRP、TNF- α 、ET-1 等炎性因子的水平及凝血功能与患者疾病严重程度有着密切联系。凝血功能紊乱与二次脑损伤的发生有重要联系, 且是影响患者预后的重要因素之一。有研究表明, 颅脑损伤程度越严重, ET-1、NPY 及 TNF- α 水平升高越显著, CGRP 则水平越低, 且患者的凝血功能紊乱越严重^[9]。因此, 对于重型颅脑损伤患者, 治疗药物能否显著改善患者的凝血功能并抑制炎症反应有着重要意义。

本文治疗后观察组患者 CGRP 水平高于对照组, 且 TNF- α 、ET-1 水平低于对照组, 说明神经节苷酯钠治疗的患者其炎性因子指标降低更显著, 炎症反应得到明显控制。本文观察组患者 TT 显著低

表 3 2 组患者凝血功能比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	PLT ($\times 10^9/L$)	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	FBI (g/L)
对照组	43					
治疗前		175.66 $\pm$ 33.35	11.34 $\pm$ 1.19	34.26 $\pm$ 4.35	20.02 $\pm$ 2.67	2.21 $\pm$ 0.48
治疗后		167.89 $\pm$ 27.79	10.68 $\pm$ 1.12	33.06 $\pm$ 4.89	15.89 $\pm$ 2.07 *	2.98 $\pm$ 0.67 *
观察组	43					
治疗前		175.42 $\pm$ 32.56	11.25 $\pm$ 1.17	34.55 $\pm$ 4.41	19.98 $\pm$ 2.58	2.25 $\pm$ 0.42
治疗后		168.25 $\pm$ 26.91	10.54 $\pm$ 1.03	33.59 $\pm$ 5.02	12.87 $\pm$ 1.86 **	4.51 $\pm$ 0.68 **

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, # $P < 0.05$

表 4 2 组患者疗效比较

组别	例	I 级 (例)	II 级 (例)	III 级 (例)	IV 级 (例)	V 级 (例)	良好率 (%)
对照组	43	4	18	12	5	4	20.9
观察组	43	1	12	9	12	9	48.8 *

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

(下转第 436 页)

中置换液量大,能过滤掉大分子的炎性介质,有助于减轻炎症反应^[14,15]。本研究中观察组治疗后 3 d 炎症因子及凝血功能情况均显著优于对照组,与文献报道相一致,进一步证实低分子肝素配合连续性血液净化对改善严重脓毒症患者症状有积极意义。

参考文献

- 1 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志,2015,54(6):557-581.
- 2 张晨美,朱益飞. 连续血液净化在儿童严重脓毒症中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(6):412-415.
- 3 Yang M, Chen XM, Du XG, et al. Continuous blood purification ameliorates endothelial hyperpermeability in SAP patients with MODS by regulating tight junction proteins via ROCK[J]. Int J Artif Org, 2013,36(10):700-709.
- 4 问军锋. 连续性血液净化治疗腹腔感染和肺部感染引起脓毒症患者临床效果观察[J]. 临床肺科杂志,2017,22(2):307-309.
- 5 韩宇,高传玉,秦秉玉,等. 抗凝治疗对脓毒症凝血和炎症指标的影响及其意义[J]. 中华危重病急救医学,2015,27(2):102-105.
- 6 牛丽丹,张建新,郝同琴,等. 阿托伐他汀联合低分子肝素抗凝治疗对脓毒症患者的疗效观察[J]. 临床药物治疗杂志,2017,15(6):22-25.
- 7 李新,郑晓晶,崔巍,等. 低分子肝素对脓毒症患者血浆 TNF- α 、

- IL-6 及凝血功能的影响[J]. 疑难病杂志,2017,16(6):566-569.
- 8 赵梦雅,李昂,庄海舟,等. 监测严重脓毒症患者舌下微循环对病情严重程度及预后判定的临床意义[J]. 中国危重病急救医学,2012,24(3):158-161.
- 9 曾学英,廖雪莲,康焰,等. 脓毒症休克患者早期舌下微循环改变对器官功能衰竭的预测价值[J]. 四川大学学报(医学版),2016,47(4):574-579.
- 10 余追. 微循环障碍——脓毒症治疗的新靶点[J]. 微循环学杂志,2016,26(4):1-3.
- 11 Teboul JL, Duranteau J. Alteration of microcirculation in sepsis: A reality but how to go further? [J]. Crit care med,2012,40(5):1653-1654.
- 12 刘广明. 连续性血液净化联合低分子肝素对严重脓毒症患者炎症因子的清除及肾脏保护作用[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(3):44-46.
- 13 李卫刚,常莉,周平,等. 连续性血液净化联合低相对分子质量肝素治疗脓毒症时对凝血功能的影响[J]. 血栓与止血学,2015,21(4):249-250.
- 14 喻秋平,杨蕊文,叶兴文,等. 小剂量糖皮质激素对严重脓毒症患者血 CRP、CD64 指数和 HLA-DR 水平的影响[J]. 内科急危重症杂志,2017,23(4):312-314.
- 15 罗醒政,王涛,郭敏,等. 连续性血液净化对高降钙素原水平脓毒症患者的影响[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(2):113-115.

(2017-07-17 收稿 2018-03-26 修回)

(上接第 419 页)

于对照组患者,且 FBI 水平显著高于对照组患者,表明神经节苷酯钠治疗的患者其凝血功能恢复效果更为明显。而且,经神经节苷酯钠治疗的患者其预后良好率达 48.8%,表明神经节苷酯钠具有更好的临床疗效。分析其作用机制可能为:能够有效保护膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶的活性,帮助恢复离子平衡,防止细胞水肿;拮抗兴奋性氨基酸的毒性作用;阻碍细胞内钙聚集;抑制脂质过氧化反应,减少自由基损害,防止乳酸中毒,修复受损神经细胞膜,从而促进多种神经生长因子的表达,抑制炎症介质及细胞因子的表达,增强体液免疫应答并阻断神经细胞凋亡,以帮助患者改善预后。

参考文献

- 1 王征,骆勇,贾文钊,等. 急性颅脑疾病患者早期血流动力学监测对预后的影响[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(3):184-186.
- 2 Berger RP, Beers SR, Richichi R, et al. Serum biomarker concentrations and outcome after pediatric traumatic brain injury[J]. J Neuro-

trauma,2007,24(12):1793-8001.

- 3 Galanaud D, Perlberg V, Gupta R, et al. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma: a prospective multicenter cohort. [J]. Anesthesiology,2012,117(6):1300-1310.
- 4 费毅,王鹏程,陈宝智,等. 神经节苷脂注射液治疗重症颅脑损伤患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(4):294-296.
- 5 Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage [J]. Lancet,1975,1(7905):480.
- 6 温大平,崔健,王钢,等. 血清白蛋白水平变化与颅脑损伤程度的相关性分析[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(6):443-445.
- 7 孙敬伟,赵振林,黄富,等. 影响重型颅脑损伤患者预后的临床因素分析[J]. 中华神经医学杂志,2016,15(3):279-283.
- 8 李哲,王和强,刘兵,等. 单唾液酸四己糖神经节苷酯注射液对痉挛型脑性瘫痪的疗效[J]. 中国康复理论与实践,2015,21(3):341-343.
- 9 Schatz P, Hillary FG, Moelter ST, et al. Retrospective assessment of rehabilitation outcome after traumatic brain injury: development and utility of the functional independence level. [J]. J Head Trauma Rehabil,2002,17(6):510-25.

(2017-07-05 收稿 2018-07-10 修回)