

·论著·

重组人促红细胞生成素联合预见性双侧去骨瓣减压术对重型颅脑损伤的疗效

杨杨,毛更生,宋玥娇,田荣,聂庆彬,孙剑

作者单位

中国人民解放军总医院第三医学中心
神经血管外科

北京 100039

收稿日期

2018-12-21

通讯作者

毛更生

mclxmgs@126.com

摘要 目的:探讨重组人促红细胞生成素联合预见性双侧去骨瓣减压术治疗重型颅脑损伤的疗效。**方法:**重型颅脑损伤患者98例随机分为观察组和对照组,各49例。在基础治疗的基础上,对照组采取预见性双侧去骨瓣减压术治疗,观察组采取重组人促红细胞生成素联合预见性双侧去骨瓣减压术治疗。比较治疗前、后,2组血清S-100 β 蛋白、NSE水平,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分及随访6个月后的格拉斯哥预后量表(GOS)评分。**结果:**治疗后2组NIHSS评分均较治疗前降低,且观察组较对照组低,GCS评分均较治疗前提高,且观察组较对照组高(均 $P<0.05$);2组血清S-100 β 蛋白、NSE水平均较治疗前降低,且观察组较对照组低(均 $P<0.05$);治疗后随访6个月,观察组GOS评分为5分和4分的患者多于对照组($P<0.05$)。**结论:**采用重组人促红细胞生成素联合预见性双侧去骨瓣减压术治疗重型颅脑损伤患者能显著降低患者神经功能损伤及昏迷程度,改善患者预后。

关键词 重型颅脑损伤;重组人促红细胞生成素;预见性双侧去骨瓣减压术;预后;神经功能

中图分类号 R741;R741.02;R741.05;R651.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.06.003

杨杨,毛更生,宋玥娇,等.重组人促红细胞生成素联合预见性双侧去骨瓣减压术对重型颅脑损伤的疗效[J].神经损伤与功能重建,2019,14(6):278-280,298.

Effects of Recombinant Human Erythropoietin Combined with Predictive Bilateral Decompressive Craniectomy in Patients with Severe Craniocerebral Injury YANG Yang, MAO Geng-sheng, SONG Yue-jiao, TIAN Rong, NIE Qing-bin, SUN Jian. Department of Neurovascular surgery, Chinese Armed Police General Hospital, Beijing 100039, China

Abstract Objective: To investigate the therapeutic effect of recombinant human erythropoietin combined with predictive bilateral decompressive craniectomy in patients with severe craniocerebral injury. **Methods:** In this study, 98 patients with severe craniocerebral injury were randomly divided into the observation group and control group with 49 patients per group. On top of basic treatment, the control group was treated with predictive bilateral decompressive craniectomy and the observation group with recombinant human erythropoietin combined with predictive bilateral decompressive craniectomy. The expression level of related indexes of serum nerve injury [S-100 β protein and neuron specific enolase (NSE)] and degree of neurological impairment (NIHSS score) and coma (GCS score) before and after treatment were compared between the two groups. After 6 months, the prognosis (GOS) of the two groups was compared. **Results:** NIHSS scores of the two groups after treatment were lower than those before treatment, and scores of the observation group were lower than those of the control group. After treatment, GCS scores of both groups were higher than those before treatment with the observation group showing higher scores than the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of S-100 β protein and NSE of the two groups were lower than those before treatment, and levels in the observation group were lower than those in the control group (all $P<0.05$). Six months after treatment, the number of patients in the observation group with a GOS of 5 or 4 was greater than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Recombinant human erythropoietin combined with predictive bilateral decompressive craniectomy in the treatment of patients with severe craniocerebral injury can significantly reduce the degree of neurological impairment and coma in patients and improve their prognosis.

Key words severe craniocerebral injury; recombinant human erythropoietin; predictive bilateral decompressive craniectomy; prognosis; nerve function

颅脑损伤为神经外科常见疾病,可引起脑血管与神经组织损伤,继发脑水肿、脑缺血等病理改变,致残及致死率较高^[1-3]。预见性双侧去骨瓣减压术可有效降低颅内压,缓解脑水肿,改善患者临床症状^[4]。但有研究

指出,减压术后,损伤的脑组织仍会产生继发性病理改变,需采取进一步辅助治疗^[5]。重组人促红细胞生成素与天然分离的促红细胞生成素氨基酸序列相同,能加速红细胞形成,改善局部微循环,增强神经元存活能

力,抑制细胞凋亡,减轻炎症反应,抑制颅脑损伤后继发性病理损害^[6,7]。本研究首次将重组人促红细胞生成素联合预见性双侧去骨瓣减压术治疗方案应用于重型颅脑损伤患者,探究其对患者神经功能缺损程度、昏迷程度、神经损伤及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2013年7月至2017年7月收治的重型颅脑损伤患者98例,其中男56例,女42例;年龄22~75岁,平均(43.04±6.75)岁;致伤原因:重物砸伤17例,高处坠落22例,交通事故59例;损伤类型:脑挫裂伤20例,急性硬膜下血肿33例,急性硬膜外血肿45例。按随机数字表法将全部患者分为观察组和对照组,各49例。2组性别、致伤原因、年龄、损伤类型等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

本研究纳入标准:符合《外科学》^[8]中重型颅脑损伤临床诊断标准,且通过CT检查证实;受伤至入院时间2~6 h;格拉斯哥昏迷评分量表得分(Glasgow coma scale, GCS)≤8分;患者家属知晓本研究并签订同意书。本研究排除标准:合并免疫系统疾病、精神系统疾病、凝血功能障碍者;合并肝、肾、心、肺等脏器功能严重异常者;严重缺铁及伴有铁代谢障碍者;既往有颅脑手术与颅脑外伤史者;存在预见性双侧去骨瓣减压术治疗禁忌及对重组人促红细胞生成素过敏者。

1.2 方法

1.2.1 治疗 2组入院后均采取吸氧、降温、脱水降颅压、止血、营养支持、预防感染、纠正水电解质紊乱等常规治疗。于此基础上,对照组采取预见性双侧去骨瓣减压术治疗:首先对先出现脑疝或肿胀较严重侧采取标准大骨瓣减压+颅内血肿清除术,尽可能将减压窗咬低至中颅窝底,打开侧裂池,放出脑脊液;而后处理对侧;最后以颞肌筋膜对硬脑膜施行减张缝合。观察组采取重组人促红细胞生成素(山西威奇达光明制药有限公司,国药准字:S20053102)联合预见性双侧去骨瓣减压术治疗:预见性双侧去骨瓣减压术方法与对照组一致,同时于术后第1、3、6、9、12天分别予以6000 IU重组人促红细胞生成素,皮下注射,1次/d。

1.2.2 指标检测 ①血清S-100β蛋白、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平测定:于治疗前、后,采集清晨空腹静脉血4 mL,提取血清,酶联免疫吸附法测定血清S-100β蛋白、NSE水平,试剂盒购于武汉博士德生物科技有限公司。②于治疗前、后,

采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评价患者神经功能缺损程度^[9]。③于治疗前、后,采用格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评价患者昏迷程度。④以电话及入院复查等方式随访6个月,采用格拉斯哥预后量表(Glasgow outcome score, GOS)评价2组预后^[10]。

1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0软件处理数据。符合正态分布以及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均数 t 检验,组内比较行配对 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NIHSS及GCS评分

治疗前2组NIHSS、GCS评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组NIHSS评分均较治疗前降低,且观察组较对照组低,GCS评分均较治疗前提高,且观察组较对照组高(均 $P<0.05$),见表2。

2.2 血清S-100β蛋白、NSE水平

治疗前2组血清S-100β蛋白、NSE水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组血清S-100β蛋白、NSE水平均较治疗前降低,且观察组较对照组低($P<0.05$),见表3。

2.3 预后情况

治疗后随访6个月,无失访病例。治疗后观察组评分为5分和4分患者共36例(73.47%),高于对照组的26例(53.06%)($P<0.05$),见表4。

3 讨论

颅脑损伤后,受伤侧脑部常出现血供不足和血液回流障碍,引起脑水肿及颅内血肿,造成颅内压异常升高,易形成脑疝^[11-13]。预见性双侧去骨瓣减压术能于短时间内清除坏死脑组织与颅内血肿,迅速降低颅内压,降低脑疝发生风险,且可实现大脑两侧平衡降压,防止因两侧压力不均致使脑中线产生偏移^[14]。但减压术后损伤脑组织仍会出现继发性病理改变^[15]。故在减压术后需采取进一步辅助治疗措施以减轻继发性病理损害。

重组人促红细胞生成素可促进红细胞生成,提高血液循环内红细胞容积,提升血氧含量,改善机体微循环,减少细胞凋亡;且可影响细胞存活、分化、增殖及再生;同时可对内皮细胞产生作用,抑制炎症因子表达,缓解其对机体造成的损伤^[16-18];此外,其还能激活细胞外信号调节激酶,减少自由基诱导的线粒体细胞释放

表1 2组一般资料比较

组别	例数	男/女	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	致伤原因/[例(%)]				损伤类型/[例(%)]	
				重物砸伤	高处坠落	交通事故	脑挫裂伤	急性硬膜下血肿	急性硬膜外血肿
对照组	49	27/22	43.26±6.52	9(18.37)	10(20.41)	30(61.22)	9(18.37)	16(32.65)	24(48.98)
观察组	49	29/20	42.81±7.09	8(16.33)	12(24.49)	29(59.18)	11(22.45)	17(34.69)	21(42.86)

表2 2组NIHSS及GCS评分情况对比(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NIHSS评分		GCS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	21.16±3.84	13.52±2.84 ^①	6.82±1.03	9.85±1.90 ^①
观察组	49	20.75±3.62	11.09±2.37 ^{①②}	6.75±1.14	11.96±1.75 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

表3 2组血清S-100β蛋白、NSE水平比较($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	S-100β蛋白		NSE	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	2.02±0.37	1.13±0.27 ^①	35.96±4.35	24.74±3.01 ^①
观察组	49	2.08±0.32	0.65±0.14 ^{①②}	36.27±4.28	16.28±2.65 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

表4 2组GOS评分比较[例(%)]

组别	例数	5分	4分	3分	2分	1分
对照组	49	16(32.65)	10(20.41)	11(22.45)	7(14.29)	5(10.20)
观察组	49	24(48.98)	12(24.49)	7(14.29)	4(8.16)	2(4.08)

量,缓解脑挫伤造成的脑组织水肿,有效保护脑部神经元,抑制颅脑损伤后继发性病理损害^[19]。本研究结果显示,观察组疗程结束后NIHSS评分、GCS评分及治疗后6个月预后情况均优于对照组($P<0.05$)。表明应用重组人促红细胞生成素联合预见性双侧去骨瓣减压术治疗可明显降低患者神经功能损伤及昏迷程度,改善患者预后。

S-100β蛋白、NSE均为重要的神经损伤标志物。NSE存在于神经元细胞和神经内分泌细胞胞浆中,在脑组织受损后神经元细胞膜与血脑屏障完整性受到破坏,致使NSE侵入血液循环,造成血清NSE升高,且表达水平和颅脑损伤程度呈显著正相关^[20];S-100β蛋白在颅脑组织受损时其表达水平可显著升高,病情缓解后水平降低^[21]。本研究结果显示,治疗后观察组血清S-100β蛋白、NSE水平均低于对照组($P<0.05$)。亦表明采用重组人促红细胞生成素联合预见性双侧去骨瓣减压术治疗可降低患者血清S-100B蛋白、NSE水平,减轻其神经功能损伤。

综上所述,采用重组人促红细胞生成素联合预见性双侧去骨瓣减压术治疗重型颅脑损伤患者能显著降低患者神经功能损伤及昏迷程度,改善患者预后。但其具体机制有待进一步研究。

参考文献

[1] Xu G, Hu B, Chen G, et al. Analysis of blood trace elements and biochemical indexes levels in severe craniocerebral trauma adults with Glasgow Coma Scale and injury severity score[J]. Biol Trace Elem Res, 2015, 164: 192-197.

[2] 王首杰,高国栋,秦怀洲.标准去大骨瓣开颅减压术治疗重型颅脑损伤临床疗效观察[J].神经损伤与功能重建,2014,9:498-500.

[3] Daoud H, Alharfi I, Alhelali I, et al. Brain injury biomarkers as outcome predictors in pediatric severe traumatic brain injury[J]. Neurocrit Care, 2014, 20:427-435.

[4] 马忠科,陈文娟,王晓峰.预见性双侧去骨瓣减压术治疗重度颅脑损伤的疗效[J].宁夏医科大学学报,2015,37:941-944.

[5] 刘沛涛,周翔,王东兵,等.亚低温对重型颅脑损伤患者术后血清CRP、TNF-α脑氧摄取率及预后的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20:41-43.

[6] 郭春雨,姚洁民,陈俭,等.外源性重组人促红细胞生成素治疗重型颅脑损伤患者的疗效分析[J].广西医科大学学报,2016,33:497-499.

[7] 丁春龙,钱志远,李庆勇,等.重组人促红细胞生成素对大鼠颅脑损伤早期促血管新生的机制[J].中华实验外科杂志,2017,34:1293-1295.

[8] 陈孝平,汪建平.外科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:196-208.

[9] 魏红,楼银妹,方建.通窍利水醒脑组方联合高压氧治疗颅脑损伤患者的远期疗效观察[J].中华中医药学刊,2015,33:459-461.

[10] 张齐刚,周民,孙茂琦.丹参制剂用于重度颅脑损伤患者术后的临床观察[J].中国药房,2015,26:4537-4540.

[11] Honeybul S, Ho KM. Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury: the relationship between surgical complications and the prediction of an unfavourable outcome[J]. Injury, 2014, 45: 1332-1339.

[12] 陶宁,汪翼,杜柯君,等.亚低温治疗对重型颅脑损伤患者颅内压及脑血液化学指标的影响[J].海南医学院学报,2015,21:933-935.

[13] Xu G, Hu B, Chen G, et al. Analysis of blood trace elements and biochemical indexes levels in severe craniocerebral trauma adults with Glasgow Coma Scale and injury severity score[J]. Biol Trace Elem Res,

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

组别	例数	病耻感总分		内在病耻感		外在病耻感	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
NGT组	40	67.55±7.00	56.12±3.41 ^①	42.13±4.09	32.67±0.04 ^①	25.42±5.82	23.45±0.11 ^①
IOE组	40	68.27±2.31	51.84±1.44 ^{①②}	41.99±1.07	30.61±1.00 ^{①②}	26.28±1.21	21.23±0.11 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与NGT组比较,^② $P<0.05$

复。本研究结果显示,治疗后,2组患者生活质量均有提高,抑郁情绪和慢病病耻感均有降低,且IOE组生活质量高于NGT组、抑郁情绪和病耻感低于NGT组。分析其原因可能是:①吞咽功能长期不能改善的患者仍难以接受指南^[20]推荐的经皮内镜下胃造口喂养法,临床仍多采用NGT,但NGT存在置管痛苦、持续咽喉部刺激、胃管携带不便等问题,给长期留置的脑卒中患者带来生理和心理上的痛苦,产生病耻感。IOE在固定进餐时间,经口至食道,符合人体的进食心理及进食过程,痛苦小,顺应好,进食完毕后拔出,给脑卒中患者就餐、行动等日常生活带来极大的方便,提高了康复治疗的积极性,降低脑卒中患者病耻感。②NGT胃管留置于脑卒中患者脸部,胶布黏贴不便于脸部清洁,胃管留于咽喉处,社会交流不畅,加重社会孤立,也使脑卒中患者产生病耻感。IOE能使脑卒中患者保持面部清洁,言语交流更加顺畅,维护了脑卒中患者外表形象,加强了社会交流,有利于脑卒中患者个体重建^[21],降低脑卒中患者病耻感。

综上所述,IOE操作简单,符合进食的生理途径,置管痛苦少,患者接受度高,在加强营养支持和促进吞咽功能的恢复的同时,又能维护其外表形象,进一步加强患者与社会的交流,提高生活质量,减轻抑郁程度,因此在一定程度上降低脑卒中后吞咽障碍的的病耻感,值得广泛推荐。

参考文献

[1] 凌风. 脑血管病理论与实践[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 23.
[2] Geeganage C, Beavan J, Ellender S, et al. Interventions, for dysphagia

and nutritional support in acute and subacutestroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 10: CD000323.
[3] Guillén-Solà A, Marco E, Martínez-Orfila J, et al. Usefulness of the volume-viscosity swallow test for screening dysphagia in subacute stroke patients in rehabilitation income[J]. NeuroRehabilitation, 2013, 33: 631-638.
[4] Mann G, Hankey GJ, Caameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months[J]. Stroke, 1999, 30: 744-748.
[5] 尹聪, 张淑芬, 杨冰香. 精神分裂症患者病耻感现状及相关因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 276-278.
[6] Sjögren K. Leisure after stroke[J]. Int Rehabil Med, 1982, 4: 80-87.
[7] 彭玉. 脑卒中吞咽障碍患者抑郁状态的相关危险因素分析与干预研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2016.
[8] 龚淑梅, 李国荣. 间歇性口胃管管饲法在脑卒中后吞咽障碍患者吞咽训练中的运用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 9: 23-25.
[9] 张艳丽, 崔颖. 间歇经口管饲对脑卒中所致吞咽障碍患者营养状况及吞咽功能的影响[J]. 中国康复, 2017, 32: 397-400.
[10] 李和平, 张博爱, 江泽, 等. 间歇经口至食管对运动神经元病所致吞咽障碍患者营养状况及肺部感染的影响[J]. 中华物理医学和康复杂志, 2016, 38: 602-604.
[11] 王留根, 范杰诚, 王建, 等. 间歇经口至食管管饲法对延髓背外侧综合征所致吞咽障碍病人的临床观察[J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24: 164-167.
[12] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29: 379-380.
[13] 曾西, 许予明. 实用吞咽障碍治疗技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 155.
[14] 李小寒, 尚少梅. 基础护理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 286-290.
[15] 大西幸子, 孙启良. 摄食-吞咽障碍康复实用技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 59-60.
[16] 雨帆. 心理测试[M]. 上海: 文汇出版社, 2008: 143-146.
[17] Rao D, Choi SW, Victorson D, et al. Measuring stigma acrossneurological conditions: the development of the stigma scale forchronic illness (SSCI)[J]. Qual Life Res, 2009, 18: 585-595.
[18] 邓翠玉. 慢性疾病病耻感量表的汉化及在脑卒中患者中的应用研究[D]. 天津:天津医科大学, 2017.
[19] 黄为民, 高展, 冉春风, 等. 早期介入运动疗法对脑卒中患者功能恢复的疗效评估[J]. 中国临床康复, 2003, 7: 3484-3485.
[20] 张通. 中国脑卒中康复治疗指南[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18: 301-318.
[21] 邓翠玉, 赵岳, 卢琦. 脑卒中患者病耻感的研究[J]. 中华护理杂志, 2016, 51: 733-737.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第280页)

2015, 164: 192-197.
[14] 徐勇, 林爱明, 刘佳骐, 等. 预见性与相继性双侧去骨瓣减压治疗重型颅脑损伤疗效的差异[J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, 19: 470-472.
[15] 刘涛, 宁波, 马宇洁. 局部亚低温联合尼莫地平防治重型颅脑损伤术后脑血管痉挛的疗效研究[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2016, 25: 29-33.
[16] 孙荣青, 朱丽超, 周新阁, 等. 重组人促红细胞生成素对颅脑损伤患者血清脑红蛋白、血红蛋白含量的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2014, 21: 257-260.
[17] Fang AY, Gonzalez FF, Sheldon RA, et al. Effects of combination therapy using hypothermia and erythropoietin in a rat model of neonatal hypoxia-ischemia[J]. Pediatr Res, 2013, 73: 12-17.

[18] Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Re: Erythropoietin ameliorates oxidative stress and tissue injury following renal ischemia/reperfusion in rat kidney and lung[J]. Med Princ Pract, 2014, 23: 95.
[19] 黄天志. 重组人促红细胞生成素治疗对重度颅脑损伤患者康复期血清学指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23: 1859-1862.
[20] 易琼, 孙文琳, 方大钊. 重度颅脑损伤患者术后应用重组人促红细胞生成素对血清 VEGF、NSE 水平及脑血管痉挛的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45: 401-404.
[21] 鲁增, 龙振海. 重组 EPO 辅助治疗对重度颅脑损伤患者神经功能恢复、炎症反应、红细胞糖代谢的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23: 213-216.

(本文编辑:唐颖馨)