

- mitochondrial calcium overload [J]. Cell Calcium, 2012, 51 (5): 402-410
- [22] ZHOU Y, FANG L, JIANG L, et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39738. DOI: 10.1371/journal.pone.0039738.
- [23] PRASAD M, MATTESON EL, HERRMANN J, et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women [J]. Hypertension, 2017, 69(2): 236-242.
- [24] SUN MJ, LI BH, LONG CY, et al. Association between serum uric acid levels and cerebral white matter lesions in Chinese individuals [J]. Int J Neurosci, 2016, 126(12): 1103-1111.
- [25] 杨得奖, 谭彧, 刘兴媛, 等. 急性缺血性卒中患者血尿酸水平与脑白质病变的相关性研究 [J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(2): 94-99.
- [26] 陈军, 李君良, 符家武. 脑小血管病患者中血清尿酸水平与临床症状及脑白质高信号的相关性 [J]. 广东医学, 2017, 38(21): 3318-3320.
- [27] 朱杰琳, 宋雪珠, 贺丽萍, 等. 脑梗死伴发脑白质疏松症与血清尿酸的相关性研究 [J]. 中国实用医药, 2016, 11(18): 53-54.
- [28] 祖赛, 窦志杰, 卢丹丹, 等. 非急性脑卒中患者脑白质疏松程度与血尿酸水平的相关性研究 [J]. 医学信息, 2018, 31(5): 101-102.
- [29] LEE JJ, LEE EY, LEE SB, et al. Impact of white matter lesions on depression in the patients with Alzheimer's disease [J]. Psychiatry Investig, 2015, 12(4): 516-522.

(收稿日期: 2019-02-12, 修回日期: 2019-05-31)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.012

◇ 心脑血管疾病 ◇

## 纳美芬联合高压氧对急性重型颅脑损伤血清 S100 $\beta$ 蛋白、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 、丙二醛及乳酸水平的影响

宋丹

作者单位: 安阳市人民医院神经外科, 河南 安阳 455000

**摘要:**目的 观察急性重型颅脑损伤病人采用纳美芬联合高压氧对其血清 S100 $\beta$  蛋白、缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )、丙二醛 (MDA) 及乳酸水平的影响及疗效。方法 采用随机数字表法将 2015 年 2 月至 2018 年 2 月在安阳市人民医院接受治疗的 92 例急性重型颅脑损伤病人分为对照组 (46 例) 和观察组 (46 例)。对照组病人采用常规治疗联合高压氧疗法, 观察组病人在对照组基础上增加纳美芬治疗 (纳美芬 0.4~0.6 mg 加入 250 mL 生理盐水中静脉注射, 1 次/天)。两组均持续治疗 4 周。评估两组临床疗效情况, 并对比治疗前、治疗 4 周后格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分, 记录血清 S100 $\beta$  蛋白、HIF-1 $\alpha$ 、MDA 和乳酸水平差异。分析 92 例病人治疗前后上述血清学指标与 GCS 评分变化情况的相关性。结果 两组病人治疗 4 周后与治疗前比较, GCS 评分显著升高, 而血清 S100 $\beta$  蛋白、HIF-1 $\alpha$ 、MDA 及乳酸水平均显著下降, 且同期观察组较对照组变化更显著 (均  $P < 0.05$ )。治疗 4 周后观察组总有效率为 89.13%, 显著高于对照组的 71.14% ( $P < 0.05$ )。92 例病人治疗前后血清 S100 $\beta$  蛋白、HIF-1 $\alpha$ 、MDA 及乳酸变化差值与 GCS 评分变化差值呈显著负相关性 ( $r = -0.646, -0.704, -0.574, -0.725, P < 0.05$ )。结论 纳美芬联合高压氧能显著降低急性重型颅脑损伤病人的血清 S100 $\beta$  蛋白、HIF-1 $\alpha$ 、MDA 及乳酸水平, 病人昏迷程度显著改善, 较单一的高压氧疗组效果更为明显。

**关键词:** 颅脑损伤; 纳美芬; 高压氧; S100 蛋白质类; 缺氧诱导因子 1,  $\alpha$  亚基; 丙二醛; 乳酸

## Effects of nalmefene combined with hyperbaric oxygen therapy on serum levels of S100 $\beta$ protein, hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , malondialdehyde and lactate in acute severe craniocerebral injury

SONG Dan

Author Affiliation: Department of Neurosurgery, Anyang People's Hospital, Anyang, Henan 455000, China

**Abstract: Objective** To explore the effects and efficacy of nalmefene combined with hyperbaric oxygen therapy on serum levels of S100 $\beta$  protein, hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), malondialdehyde (MDA) and lactate in patients with acute severe craniocerebral injury. **Methods** 92 cases of patients with acute severe craniocerebral injury treated in Anyang People's Hospital from February 2015 to February 2018 were divided into control group (46 cases) and observation group (46 cases) according to the random number table method. Control group was given conventional therapy combined with hyperbaric oxygen therapy, and observation group was given intravenously nalmefene on the basis of control group (0.4-0.6 mg of nalmefene was added to 250 mL of normal sa-

line for intravenous injection, once a day), and the two groups were continuously treated for 4 weeks. The clinical efficacy was evaluated in the two groups. The Glasgow Coma Scale (GCS) score was compared before treatment and after 4 w of treatment. The differences of serum S100 $\beta$  protein, HIF-1 $\alpha$ , MDA and lactate were recorded. The correlation between above serological indicators and changes of GCS score before and after treatment was analyzed among the 92 patients. **Results** After 4 w of treatment, the GCS score in the two groups was significantly increased compared with that before treatment while the levels of serum S100 $\beta$  protein, HIF-1 $\alpha$ , MDA and lactate were significantly decreased, and the changes in observation group were more significant than those in control group (all  $P < 0.05$ ). After 4 w of treatment, the total effective rate in observation group was significantly higher than that in control group (89.13% vs. 71.14%) ( $P < 0.05$ ). The differences of serum S100 $\beta$  protein, HIF-1 $\alpha$ , MDA and lactate before and after treatment among 92 patients were significantly negatively correlated with difference of GCS score ( $r = -0.646, -0.704, -0.574, -0.725, P < 0.05$ ). **Conclusion** Nalmefene combined with hyperbaric oxygen therapy can significantly reduce serum levels of S100 $\beta$  protein, HIF-1 $\alpha$ , MDA and lactate in patients with acute severe craniocerebral injury, and it has significantly improved coma degree of patients, and it has more obvious effects than the single hyperbaric oxygen therapy group.

**Key Words:** Craniocerebral trauma; Nalmefene; Hyperbaric oxygen; S100 proteins; Hypoxia-inducible factor 1,  $\alpha$  subunit; Malondialdehyde; Lactate

颅脑损伤是常见的外科疾病, 车祸、坠楼、自然灾害等意外事故是造成颅脑损伤主要原因<sup>[1]</sup>。此病致死率极高且治疗困难, 即使病人最终成功抢救也极易引发其它一系列并发症并导致残疾<sup>[2]</sup>, 因此需找到一种有效方法解决此难题。高压氧疗法临床上已经得到较广泛应用, 研究报道其能在一定程度上改善急性重型颅脑损伤病人临床症状<sup>[3]</sup>。纳美芬能透过血脑屏障与阿片受体结合产生拮抗作用, 对神经、呼吸和心血管等生理功能起一定调节作用, 临床上还被用于脑保护、心力衰竭等疾病治疗<sup>[4]</sup>。目前已有一些研究报道纳美芬联合高压氧疗对急性重型颅脑损伤病人有较好疗效<sup>[5]</sup>, 但是其机制尚不明确。因此本研究就纳美芬联合高压氧疗对急性重型颅脑损伤病人血清 S100 $\beta$  蛋白、缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )、丙二醛 (MDA) 及乳酸水平的影响进行探究, 希望对其治疗机制有进一步了解。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 2 月至 2018 年 2 月在安阳市人民医院接受治疗的 92 例急性重型颅脑损伤病人, 按随机数字表法分为对照组和观察组各 46 例。纳入标准: ①经 CT、MRI 诊断为急性重型颅脑损伤; ②年龄  $> 18$  岁; ③格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分  $< 9$  分; ④病人或其近亲属知情同意, 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。排除标准: ①合并恶性肿瘤或重要脏器功能不全; ②颅脑原发性疾病; ③严重胸、腹、脊柱等重大损伤; ④凝血障碍。对照组: 男 28 例, 女 18 例; 年龄范围为 24~66 岁, 年龄  $(42.91 \pm 7.23)$  岁; 入院时 GCS 评分  $(7.22 \pm 0.81)$  分; 开放性损伤 27 例, 闭合性损伤 19 例; 局部性损伤 22 例, 弥漫性损伤 24 例。观察组: 男 30 例,

女 16 例; 年龄范围为 25~66 岁, 年龄  $(43.28 \pm 7.12)$  岁; 入院时 GCS 评分  $(7.30 \pm 0.73)$  分; 开放性损伤 25 例, 闭合性损伤 21 例; 局部性损伤 26 例, 弥漫性损伤 20 例。两组病人一般资料比较均差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 治疗方法** 对照组病人采用脱水、降颅压、抗感染、营养支持等常规治疗, 并联合高压氧疗法。病人于 SHC2200/6000-4/2 型医用高压氧舱 (上海七零一所杨园高压氧舱有限公司), 在 2 个大气压强下吸氧 90 min, 每吸氧 30 min 中间暂停 10 min 再继续吸氧。观察组病人在对照组基础上增加 0.4~0.6 mg 纳美芬 (北京四环制药有限公司; 批号 141049、160732) 加入 250 mL 生理盐水中静脉注射, 1 次/天。两组均持续治疗 4 周。

**1.3 检测方法** 于治疗前、治疗 4 周时常规采集两组病人晨起空腹静脉血 5 mL (非抗凝), 按照试剂盒使用说明书, 采用酶联免疫吸附法检测血清 S100 $\beta$  蛋白、HIF-1 $\alpha$  水平, 采用比色法测定 MDA 及乳酸水平。

## 1.4 评估标准

**1.4.1 病人意识障碍程度评估标准**<sup>[6]</sup> 采用 GCS 评估病人意识障碍程度, 量表包括睁眼反应 (1~4 分)、语言反应 (1~5 分) 和肢体运动 (1~6 分) 三方面, 满分 15 分, 表示无意识障碍; 12~14 分为轻度意识障碍; 9~11 分为中度意识障碍; 8 分以下为昏迷; 分数越低表明昏迷程度越深, 意识障碍越严重。

**1.4.2 疗效评价标准**<sup>[7]</sup> 显效: 临床症状消失, 意识恢复正常, 生活能自理; 有效: 临床症状减轻, 意识基本正常, 生活基本能自理; 无效: 临床症状未改善, 意识障碍较严重, 无自理能力甚至死亡。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。

**1.5 观察指标** 观察两组病人治疗4周后疗效,治疗前、治疗4周后GCS评分,记录血清S100 $\beta$ 蛋白、HIF-1 $\alpha$ 、MDA、乳酸水平。分析92例病人治疗前后上述血清学指标与GCS评分变化情况的相关性。

**1.6 统计学方法** 采用SPSS 19.0对数据进行统计学分析。计量资料均通过正态性检验,组间比较采用成组 $t$ 检验,组内比较采用配对 $t$ 检验。分类资料:无序分类资料采用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用非参数Mann-Whitney  $U$ 检验。92例病人治疗前后上述血清学指标与GCS评分变化情况的相关性采用Pearson相关性分析法分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。所有检验均为双侧检验。

## 2 结果

**2.1 两组治疗后疗效对比** 治疗4周后,观察组无效病人例数明显低于对照组,治疗总有效率高于对照组( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组急性重型颅脑损伤92例疗效比较/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	46	16(34.78)	17(36.96)	13(28.26)	33(71.74)
观察组	46	22(47.83)	19(41.30)	5(10.87)	41(89.13) <sup>a</sup>
$\chi^2$ 值		1.614	0.183	4.420	4.420
$P$ 值		1.121	0.669	0.036	0.036

观察组治疗过程中出现2例死亡病人,对照组出现5例死亡病人,两组数据间差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.392, P = 0.238$ )。

**2.2 两组治疗前后意识障碍程度评估结果比较** 治疗4周后,两组存活者GCS评分较治疗前显著升高,且观察组高于同期对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

**2.3 两组治疗前后血清生化指标结果比较** 治疗4周后,两组存活者血清S100 $\beta$ 蛋白、HIF-1 $\alpha$ 、MDA及乳酸水平均较治疗前显著下降,且观察组低于同期对照组(均 $P < 0.05$ ),见表2。

**2.4 急性重型颅脑损伤92例治疗前后血清生化指标与GCS评分变化情况相关性分析** 92例病人治疗前后血清S100 $\beta$ 蛋白、HIF-1 $\alpha$ 、MDA及乳酸变化差值与GCS评分变化差值呈负相关性( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 急性重型颅脑损伤92例治疗前后血清生化指标GCS与评分变化情况相关性分析/ $\bar{r} \pm s$

统计值	S100 $\beta$ 蛋白	HIF-1 $\alpha$	MDA	乳酸
$r$ 值	-0.646	-0.704	-0.574	-0.725
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000

## 3 讨论

我国每年因颅脑损伤住院治疗人群数不胜数,虽然有一系列治疗和康复方案用于医治颅脑损伤,但是目前还没有一种特别高效的方式能够在较短时间内取得一定疗效,因而造成医院资源的紧张以及病人医疗保健支出的沉重负担。血清中S100 $\beta$ 蛋白、HIF-1 $\alpha$ 、MDA及乳酸水平能在一定程度上反应急性重型颅脑损伤病人病情严重程度<sup>[8]</sup>。基于此,本研究主要探究纳美芬联合高压氧疗法对急性重型颅脑损伤病人血清S100 $\beta$ 蛋白、HIF-1 $\alpha$ 、MDA及乳酸水平的影响,进而分析其疗效和可能的作用机制。

颅脑损伤病人最主要一个临床特征是呈昏迷状态,且其昏迷程度与颅脑损伤严重程度呈正相关关系<sup>[9]</sup>,因此本研究采用GCS量表对两组病人治疗前、治疗4周后昏迷程度作出评价。结果发现治疗4周后两组病人GCS评分均较治疗前显著升高,且联合治疗组病人上升幅度更大,表明经纳美芬联合高压氧治疗的病人昏迷程度改善更明显。分析其原因在于高压氧疗法能在较短时间内供给病人足够的氧气,有利于机体各项生理活动正常开展以及营

表2 两组急性重型颅脑损伤存活者治疗前后血清生化指标水平及GCS评分比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	数例	S100 $\beta$ 蛋白/( $\mu\text{g/L}$ )	HIF-1 $\alpha$ /( $\mu\text{g/L}$ )	MDA/( $\mu\text{mol/L}$ )	乳酸/( $\text{mmol/L}$ )	GCS评分/分	
对照组	41						
治疗前		1.03 $\pm$ 0.20	379.42 $\pm$ 30.92	4.95 $\pm$ 0.75	6.20 $\pm$ 1.15	7.22 $\pm$ 0.81	
治疗后		0.73 $\pm$ 0.14	334.40 $\pm$ 27.86	3.89 $\pm$ 0.71	2.57 $\pm$ 0.78	10.41 $\pm$ 2.31	
差值		-0.30 $\pm$ 0.35	-45.02 $\pm$ 22.38	-1.06 $\pm$ 0.82	-3.63 $\pm$ 0.78	3.19 $\pm$ 1.48	
配对 $t$ , $P$ 值		5.488,0.000	12.881,0.000	8.277,0.000	29.799,0.000	13.801,0.000	
观察组	44						
治疗前		1.08 $\pm$ 0.24	383.65 $\pm$ 28.25	4.87 $\pm$ 0.73	6.37 $\pm$ 1.02	7.30 $\pm$ 0.73	
治疗后		0.42 $\pm$ 0.17	295.78 $\pm$ 25.37	3.13 $\pm$ 0.75	1.65 $\pm$ 0.61	12.72 $\pm$ 1.61	
差值		-0.66 $\pm$ 0.47	-87.87 $\pm$ 21.81	-1.74 $\pm$ 0.79	-4.72 $\pm$ 0.89	5.42 $\pm$ 1.37	
配对 $t$ , $P$ 值		9.315,0.000	26.725,0.000	14.610,0.000	35.179,0.000	26.242,0.000	
两组比较							
(成组 $t$ , $P$ 值)		治疗前	1.039,0.302	0.659,0.512	0.498,0.620	0.722,0.472	0.479,0.633
		治疗后	9.139,0.000	6.689,0.000	4.790,0.000	6.080,0.000	5.379,0.000

营养物质吸收<sup>[10]</sup>,使病人摆脱昏迷状态。纳美芬在此治疗基础上进一步对缺血缺氧相关因子进行调节和消除,从而使病人病情恢复更理想。

S100 $\beta$  蛋白是颅脑损伤典型的一个生化标志物,研究发现颅脑损伤通常伴随有一些炎症反应,使得炎症因子表达水平超出正常范围,星形细胞在小胶质细胞分泌的白细胞介素-1的强烈刺激下活化、增殖,产生大量S100 $\beta$  蛋白<sup>[11]</sup>。HIF-1 $\alpha$  是一种缺氧诱导因子,与脑出血的发生和发展息息相关,其在低氧环境下会发挥转录调节作用,保护脑组织不受损伤,然而在脑组织极度缺血缺氧条件下会过表达,造成细胞凋亡<sup>[12]</sup>。陈明锐等<sup>[13]</sup>研究还显示,HIF-1 $\alpha$  在脑损伤后表达量升高可能与脑水肿相关,其能够调控下游一系列与缺氧、炎症等相关靶基因的转录与表达,也可能对脑组织和神经系统产生一定保护作用。MDA 是生物体内自由基与脂质发生过氧化反应得到的终产物,含量越高表明系统过氧化程度以及受损程度越深<sup>[14]</sup>。急性重型颅脑损伤病人机体由于各系统陷入衰竭导致组织缺血缺氧,会引起乳酸浓度升高<sup>[15]</sup>,因此临床检测乳酸浓度可用于判断疾病严重程度和预后情况。本研究发现 92 例病人治疗前后血清 S100 $\beta$  蛋白、HIF-1 $\alpha$ 、MDA 及乳酸水平与 GCS 评分变化呈显著负相关性,显示上述指标水平升高与病人昏迷程度加重密切相关。高压氧治疗对缓解病情有积极意义,其可通过快速为脑组织供氧减轻因脑组织缺血引起的缺氧和脑水肿,还可通过改善脑循环和脑代谢促进血脑屏障和神经功能恢复<sup>[16]</sup>。纳美芬作为一种阿片受体拮抗剂,能够阻碍阿片肽引发的低血压、呼吸不顺等一系列加深脑组织损伤的不良反<sup>[17]</sup>,从而改善病人病情。本研究发现纳美芬联合高压氧疗法疗效比单一高压氧疗法更好,且观察组血清 S100 $\beta$  蛋白、HIF-1 $\alpha$ 、MDA 及乳酸水平与 GCS 评分改善情况均优于对照组,表明纳美芬联合高压氧疗法对进一步提升疗效,改善病人昏迷程度有一定帮助。

综上所述,纳美芬和高压氧疗法能改善病人脑水肿等临床症状,缓解病人炎症反应和脑组织缺血缺氧情况,对急性重型颅脑损伤病人的治疗效果优于单一高压氧疗法。

### 参考文献

[1] 张溢华,邱俊,王昊,等.338083例颅脑损伤流行病学特点分析

[J].创伤外科杂志,2016,18(6):328-330.

- [2] 李春伟,伊志强,李良.重型创伤性颅脑损伤的治疗进展[J].中国微创外科杂志,2016,16(7):656-660.
- [3] SHANDLEY S, WOLF EG, SCHUBERT-KAPPAN CM, et al. Increased circulating stem cells and better cognitive performance in traumatic brain injury subjects following hyperbaric oxygen therapy[J]. Undersea Hyperb Med, 2017, 44(3): 257-269.
- [4] 徐锦龙,马卫成,陈武,等.纳美芬治疗急性重度颅脑损伤疗效和安全性的系统评价[J].中国药物应用与监测,2016,13(1):7-10.
- [5] 韩东,宋伟,夏国庆,等.纳洛酮和纳美芬与高压氧联合治疗急性重型颅脑损伤疗效观察[J].中国继续医学教育,2016,8(6):170-171.
- [6] 刘振兴,白祥琰,刘显灼,等.全面无反应性量表评分和格拉斯哥昏迷量表评分对脑创伤患者早期预后预测作用的Meta分析[J].中国全科医学,2018,21(8):940-943.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:186-187.
- [8] 徐静,王绪山,李学忠,等.颅脑损伤的生化检测标志物研究进展[J].中国卫生检验杂志,2016,26(2):298-301.
- [9] 承军.电针刺激对重型颅脑损伤迁延性昏迷患者昏迷程度的影响及机制[J].山东医药,2016,56(12):61-62.
- [10] 王琰,李洁,郑洪佳.高压氧治疗在重型颅脑损伤的临床效果及多方机制综合分析[J].脑与神经疾病杂志,2016,24(7):439-442.
- [11] PARK SH, HWANG SK. Prognostic Value of serum levels of S100 calcium-binding protein b, neuron-specific enolase, and interleukin-6 in pediatric patients with traumatic brain injury[J]. World Neurosurg, 2018, 118: e534-542. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.06.234.
- [12] UMSCHWEIF G, ALEXANDROVICH AG, TREMBOLIER V, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is essential for spontaneous recovery from traumatic brain injury and is a key mediator of heat acclimation induced neuroprotection[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(4): 524-531.
- [13] 陈明锐,吴万福,薛兴森.探讨垂体前叶细胞缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )与脑组织神经生长因子(NGF)的表达水平在颅脑损伤中的临床意义[J].卒中与神经疾病,2018,25(3):318-320.
- [14] DARABI S, MOHAMMADI MT. Fullerene nanoparticles decrease ischaemia-induced brain injury and oedema through inhibition of oxidative damage and aquaporin-1 expression in ischaemic stroke[J]. Brain Inj, 2017, 31(8): 1142-1150.
- [15] 张承军,陈小艳,罗松,等.脑改良氧利用率、动静脉血乳酸差值监测对严重颅脑损伤患者的临床意义[J].创伤外科杂志,2017,19(12):929-931.
- [16] LONG Y, TAN J, NIE Y, et al. Hyperbaric oxygen therapy is safe and effective for the treatment of sleep disorders in children with cerebral palsy[J]. Neurological Research, 2017, 39(3): 239-247.
- [17] 周春丽,吴悠扬,李明强,等.盐酸纳美芬治疗急性颅脑损伤患者临床疗效及相关机制研究[J].河北医药,2017,39(15):2298-2300.

(收稿日期:2018-12-07,修回日期:2019-02-18)