

· 短篇论著 ·

重组人促红细胞生成素对颅脑创伤患者血清 NSE、S-100 β 及 IL-10 的影响

潘轲 邓氏强 刘浏

【摘要】 目的 探讨重组人促红细胞生成素(R-huEPO)对颅脑创伤患者血清NSE、S-100 β 、IL-10的影响。方法 纳入40例颅脑创伤患者,随机分为治疗组和对照组各20例,均给予常规颅脑创伤治疗,治疗组在此基础上给予R-huEPO皮下注射治疗,比较两组治疗后的外周血清NSE、S-100 β 、IL-10含量及格拉斯哥昏迷(GCS)评分。结果 治疗组GCS评分较治疗前显著升高($P < 0.01$)并高于对照组($P < 0.05$);治疗组血清NSE、S-100 β 含量显著降低且低于对照组($P < 0.05$),血清IL-10含量降低而程度小于对照组($P < 0.05$);外周血清NSE、S-100 β 含量与GCS评分呈负相关。结论 NSE、S-100 β 及IL-10与颅脑创伤患者的神经损害密切相关。R-huEPO可抑制过度炎症反应,减轻颅脑创伤患者继发病理损伤,具有神经保护作用。

【关键词】 颅脑损伤; 红细胞生成素,重组; 神经元特异性烯醇化酶; S100蛋白质类; 白细胞介素10

颅脑创伤及继发的病理损害对神经造成严重损伤。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)在多项动物及临床实验中被证明对神经具有保护作用^[1-2]。本研究观察重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, R-huEPO)对颅脑创伤患者外周血神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、S-100 β 及白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)的含量的影响,对R-huEPO神经保护作用及机制进行初步探讨。

一、资料与方法

1. 一般资料:选择住院治疗的颅脑创伤患者40例,男31例,女9例,年龄21~61岁,平均(41.1 \pm 11.3)岁。均经头颅CT诊断,符合纳入标准:(1)创伤后24h内入院;(2)格拉斯哥昏迷评分(GCS)3~10分;(3)无颅脑损伤、高血压、糖尿病史;(4)无凝血功能障碍;(5)肝肾功能正常。其中脑挫伤14例,颅内血肿15例,蛛网膜下腔出血6例,原发性脑干损伤5例。随机分为治疗组和对照组各20例,两组年龄、性别、GCS评分、损伤类型等差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2. 治疗方法:所有患者均于入院当日给予及时的颅脑创伤常规治疗,包括生命监护、脱水降颅压、止血、抗感染、激素治疗、纠正水电解质平衡紊乱及局部亚低温治疗等,必要时进行手术治疗;治疗组在此基础上在入院当日开始,隔两日1次,即治疗1、4、7、10、13d给予R-huEPO(环尔博,北京四环生物制药有限公司,批号:国药准字S20000022,型号2500 IU/支)皮下注射,7500 IU/次,共2周。

3. 检测方法:所有患者均于治疗前及治疗2、5、8、11、14d清晨空腹抽取肘静脉血5ml,于肝素抗凝管中,水平离心1500 r/min,10 min,离心半径15 cm,取血清于-70℃冻存备

测。使用美国伯腾仪器有限公司生产的Synergy H1多功能酶标仪,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中NSE、S-100 β 、IL-10含量,NSE、S-100 β 及IL-10试剂盒均由美国ADL公司生产购于上海逸峰生物科技有限公司。同时采用GCS量表对患者进行评分。

4. 统计学处理:数据采用SPSS 16.0软件包进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,两变量间关系采用Pearson直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

二、结果

1. 两组GCS评分变化比较:治疗后两组GCS评分均开始升高,均由平均评分在重度昏迷升至中度昏迷。治疗组治疗5、8、11、14d GCS评分均较治疗前显著提高($P < 0.01$);治疗组治疗8、11、14d GCS评分均显著高于对照组($P < 0.05$),见表1。

2. 两组血清NSE含量水平动态比较:治疗期间两组血清NSE含量水平呈下降趋势;治疗8、11、14d治疗组血清NSE含量均显著低于对照组($P < 0.05$);治疗14d两组血清NSE含量均显著低于治疗前($P < 0.01$),而治疗组基本降至正常值,见表2。

3. 两组血清S-100 β 含量水平动态比较:治疗期间两组血清S-100 β 含量水平呈下降趋势,治疗8、11、14d治疗组血清S-100 β 含量显著均显著低于对照组($P < 0.05$);治疗14d两组血清S-100 β 含量均较治疗前显著下降($P < 0.01$),见表3。

4. 两组血清IL-10含量水平动态比较:治疗前两组血清IL-10均高表达,两组均呈下降趋势,治疗8、11、14d治疗组血清IL-10含量降低程度显著低于对照组($P < 0.05$),见表4。

5. 血清NSE、S-100 β 含量与病情程度的关系:经Pearson相关系数分析,血清NSE、S-100 β 含量与GCS评分呈负相关

表1 两组颅脑创伤患者 GCS 评分变化比较(分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗 2 d | 治疗 5 d | 治疗 8 d | 治疗 11 d | 治疗 14 d |
|-----|----|-----------|-----------|------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 治疗组 | 20 | 6.7 ± 1.4 | 7.1 ± 1.4 | 8.1 ± 1.3 ^a | 9.3 ± 1.5 ^{ab} | 10.6 ± 1.5 ^{ab} | 11.9 ± 1.7 ^{ab} |
| 对照组 | 20 | 6.6 ± 1.5 | 7.0 ± 1.3 | 7.5 ± 1.5 | 8.1 ± 1.6 | 8.8 ± 1.3 | 9.2 ± 1.6 |

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

表2 两组颅脑创伤患者血清 NES 含量水平动态比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗 2 d | 治疗 5 d | 治疗 8 d | 治疗 11 d | 治疗 14 d |
|-----|----|------------|------------|------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 治疗组 | 20 | 27.3 ± 5.2 | 27.2 ± 4.9 | 25.4 ± 6.4 | 22.8 ± 7.3 ^a | 18.3 ± 6.3 ^a | 16.6 ± 3.4 ^{ab} |
| 对照组 | 20 | 27.1 ± 4.9 | 26.7 ± 5.3 | 26.3 ± 6.7 | 25.9 ± 8.4 | 24.7 ± 7.8 | 22.8 ± 5.6 ^b |

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与治疗前比较,^b $P < 0.01$

表3 两组颅脑创伤患者血清 S-100 β 含量水平动态比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗 2 d | 治疗 5 d | 治疗 8 d | 治疗 11 d | 治疗 14 d |
|-----|----|--------------|--------------|--------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 治疗组 | 20 | 380.3 ± 71.3 | 378.9 ± 67.8 | 351.5 ± 71.4 | 256.4 ± 68.2 ^a | 210.5 ± 57.3 ^a | 178.5 ± 55.2 ^{ab} |
| 对照组 | 20 | 379.8 ± 69.8 | 376.8 ± 66.7 | 359.3 ± 68.9 | 338.5 ± 75.3 | 311.9 ± 69.2 | 282.5 ± 63.3 ^b |

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与治疗前比较,^b $P < 0.01$

表4 两组颅脑创伤患者血清 IL-10 含量水平动态比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗 2 d | 治疗 5 d | 治疗 8 d | 治疗 11 d | 治疗 14 d |
|-----|----|------------|------------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 治疗组 | 20 | 64.6 ± 7.8 | 60.3 ± 6.2 | 53.8 ± 5.8 | 59.9 ± 5.3 ^a | 52.3 ± 5.7 ^a | 38.3 ± 4.4 ^b |
| 对照组 | 20 | 63.2 ± 8.2 | 59.2 ± 6.4 | 51.3 ± 5.8 | 38.9 ± 4.2 | 28.4 ± 3.4 | 20.2 ± 2.3 |

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

($P < 0.05$), GCS 评分越高即患者昏迷程度越轻,则血清 NSE、S-100 β 含量越低。

三、讨论

NSE 是糖酵解过程中一种可溶性催化酶,特异性存在于神经元及神经内分泌细胞细胞质。S-100 β 是一种广泛分布于神经胶质细胞的蛋白质,是神经胶质细胞的标记蛋白。颅脑创伤后炎症反应、氧自由基大量产生、脑部缺血再灌注等继发损伤导致神经元持续受损或坏死,神经元细胞质中的 NSE 及神经胶质细胞中的 S-100 β 被大量释放入血,透过受损的血脑屏障进入外周血液循环,且神经损伤愈重血脑屏障的透过率则愈高,透过的 NSE 和 S-100 β 量愈多^[3]。通过检测外周血中血清 NSE 和 S-100 β 含量可以特异性地反应颅内神经元及神经胶质细胞的损伤程度。本研究结果表明,治疗前血清 NSE 和 S-100 β 含量均显著升高,与文献报道相似^[4],治疗过程中逐渐下降,且与 GCS 评分呈负相关,GCS 评分越高血清 NSE 和 S-100 β 含量越低,证明血清 NSE 和 S-100 β 含量与颅脑创伤病情相关,能够反应神经损伤的程度。

EPO 因在红细胞生产是发挥促进作用而被认识。研究证实,中枢神经系统中存在 EPO 及其受体的基因表达,是中枢神经系统的内源性细胞因子,通过作用与 EPO 受体起神经营养和神经保护的作用^[5]。R-huEPO 是一种具有天然相同生物学活性的人工合成蛋白。多项动物实验均证实颅脑创伤后外源性 R-huEPO 可通过受损血脑屏障发挥其神经保护作用^[1]。而在临床实验中本研究 R-huEPO 在缺血脑梗死后 6 h 应用可显著减少梗死范围^[2]。张永红等^[6]在颅脑创

伤后 24 h 开始应用 R-huEPO,2 周后患者脑脊液中谷氨酸含量显著降低。本研究结果表明,应用 R-huEPO 的治疗组血清 NSE 和 S-100 β 含量下降较对照组显著,说明 R-huEPO 在颅脑创伤后能透过血脑屏障进入中枢神经系统起到神经保护作用,从而减少 NSE 和 S-100 β 的释放。IL-10 是由淋巴细胞和单核巨噬细胞产生的抗炎细胞因子,能够抑制 Th1 细胞功能,从而抑制 IL-2、TNF- α 等炎性细胞因子的产生,具有显著的抗炎作用。本研究结果表明,在治疗前两组 IL-10 均明显升高,这可能与创伤后机体代偿产生大量抗炎因子有关,治疗期间呈下降趋势,治疗组下降程度显著小于对照组,说明 R-huEPO 可能具有调高 IL-10 表达的作用,从而抑制过度炎症反应,进一步保护中枢神经。

本研究结果提示 R-huEPO 可有效降低外周血清 NSE 和 S-100 β 含量,对血清 IL-10 的表达可能具有调高的作用,抑制过度炎症反应,减轻颅脑创伤患者继发病理损伤,具有神经保护作用。

参 考 文 献

- [1] 汪君. 促红细胞生成素对大鼠脑损伤后神经保护作用的实验研究. 中国临床神经外科杂志, 2010, 15: 477-480.
- [2] 杨彦玲. 促红细胞生成素对缺血性脑损伤的保护作用. 中国急救医学, 2010, 30: 641-643.
- [3] Amer-Wählin I, Herbst A, Lindoff C. Brain-specific NSE and S-100 proteins in umbilical blood after normal delivery. Clin Chim

Acta, 2001, 304:57-63.

[4] Moritz S, Warnat J, Bele S, et al. The prognostic value of NSE and S100B from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg Anesthesiol, 2010, 22:21-31.

[5] 贾强, 只达石, 黄慧玲, 等. 促红细胞生成素及其受体在大鼠创伤性颅脑损伤模型中的表达及意义. 中华创伤杂志, 2011,

27:206-209.

[6] 张永红, 文新忠, 徐吉光, 等. 重组人促红细胞生成素对颅脑损伤患者的神经保护作用. 中华神经外科疾病研究杂志, 2008, 7:220-222.

(收稿日期:2011-09-08)

(本文编辑:郝锐)

潘轲, 邓民强, 刘浏. 重组人促红细胞生成素对颅脑创伤患者血清 NSE、S-100 β 及 IL-10 的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2012, 6(1):204-206.

