

· 论 著 ·

乌司他丁在重型颅脑损伤治疗中的作用

吴 然 杨 堃

【摘要】目的 探讨乌司他丁在重型颅脑损伤治疗中的作用。**方法** 回顾性分析 2016 年 7 月至 2018 年 8 月收治的符合标准的 102 例重型颅脑损伤的临床资料,按治疗方式分为对照组(50 例)和观察组(52 例)。两组均给予常规治疗,观察组辅以乌司他丁治疗。**结果** 观察组多脏器功能障碍综合征发生率和受伤 28 d 病死率均显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组颈总动脉血流量、血管特性阻抗和动态阻力等脑血流参数水平、白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α 、C-反应蛋白、 β -内啡肽、强啡肽-13、神经元特异性烯醇化酶等神经功能指标、纤维蛋白原降解产物和 D-二聚体等纤溶指标均明显改善($P<0.05$),而且观察组均显著优于对照组($P<0.05$)。**结论** 乌司他丁治疗重型颅脑损伤可有效改善脑血流参数,抑制炎症反应,促进神经功能恢复,改善凝血状态,提高疗效。

【关键词】 重型颅脑损伤;乌司他丁;多器官衰竭;疗效

【文章编号】 1009-153X(2019)10-0595-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1*5

Therapeutic effect of ulinastatin on patients with severe craniocerebral injury

WU Ran, YANG Kun. Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital, Hainan Medical College, Haikou 570000, China

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of ulinastatin on the patients with severe craniocerebral injury (sCCI). **Methods** Of 102 patients with sCCI, 50 (control group) were routinely treated and 52 (observed group) were treated by ulinastatin on the basis of the routine treatment. The mean carotid blood flow (Qmean); cerebrovascular characteristic impedance (Zc) and dynamic resistance (DR) of the carotid common arteries were determined by color Doppler ultrasound and the inflammatory reactive factors including the serum levels of interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C reactive protein (CRP) and neurological function indexes including B-endorphin (B-ED); porcine dynorphin A-13 (DynA-13) and neuron specific enolase (NSE) were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) before and 10 days after the treatment in all the patients, in whom the serum levels of fibrin degradation products (FDP) and D-Dimer (D-D) were determined by ELISA before and 7 days after the treatment. The occurrence rates of systemic inflammatory reaction syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and death rate 28 days after the treatment were compared between both the groups. **Results** The Qmean, Zc, DR, serum levels of the inflammatory reactive factors and neurological function indexes were significantly improved in both groups 10 days after the treatment compared with those before the treatment ($P<0.05$). The above-mentioned parameters were significantly better in the observed group than those in the control group 10 days after the treatment ($P<0.05$). The serum FDP and D-D levels in the two groups decreased significantly after the treatment compared with those before the treatment 7 days after the treatment ($P<0.05$). The serum levels of FDP and D-D were significantly lower in the observed group than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of MODS and death rate 28 days after the treatment were significantly lower in the observed group than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusions** The curative effects of ulinastatin on sCCI are good because it can effectively improve cerebral blood flow parameters, inhibit inflammatory response, promote the recovery of neurological function and improve coagulation state in the patients with sCCI. Therefore ulinastatin is worthy of clinical spread

【Key words】 Severe craniocerebral injury; Ulinastatin; Multiple organ dysfunction; Curative effect

重型颅脑损伤病死率、致残率均较高^[1]。颅脑损伤后释放过量炎症因子,并扩散至其他脏器,引发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等,甚至导致病人

死亡^[2]。乌司他丁是肝脏分泌的一种酸性糖蛋白,可抑制溶酶体和炎症介质释放,清除自由基;同时,能够抑制多种水解酶活性,具有抗炎、改善微循环和减轻组织损伤的作用^[3]。本文探讨乌司他丁治疗重型颅脑损伤的疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①颅脑损伤后 24 h 内入院;②CT 证实颅脑损伤;③入院 GCS 评分 3~8 分;④

病人及家属知情同意,并签署知情同意书。排除标准:①近期发生神经系统感染;②肝肾功能严重损伤;③自身炎症综合征。

回顾性分析2016年7月至2018年8月收治的符合标准的102例重型颅脑损伤的临床资料,按治疗方式分为对照组(50例)和观察组(52例)。对照组男27例,女23例;年龄20~61岁,平均(29.7±7.5)岁;入院GCS评分(6.6±1.8)分,6~8分21例,3~5分29例;并发脑疝4例,符合手术条件19例;摔伤13例,坠落伤13例,交通事故伤21例,打击伤3例;硬膜外血肿23例,硬膜下血肿11例,硬膜外、下混合血肿8例,脑内血肿5例,侧脑室血肿3例,平均血肿量(54.6±7.2)ml。观察组男24例,女28例;年龄19~61岁,平均(29.5±1.8)岁;入院GCS评分(6.6±1.7)分,6~8分22例,3~5分30例;并发脑疝5例,符合手术条件21例;摔伤14例,坠落伤12例,交通事故伤22例,打击伤4例;硬膜外血肿24例,硬膜下血肿13例,硬膜外、下混合血肿7例,脑内血肿5例,侧脑室血肿3例,平均血肿量(54.8±7.3)ml。两组基线资料无显著差异($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 对照组病人入院后给予基础治疗,包括控制体温,持续高热病人采用亚低温治疗;控制血糖,糖代谢紊乱病人泵入适量胰岛素治疗;维持电解质平衡和血流动力学稳定,维持正常动脉血氧饱和度,呼吸衰竭病人及时给予有创呼吸支持治疗;出血或贫血病人酌情输注新鲜冰冻血浆或浓缩红细胞;并适当镇定镇痛。符合手术条件的病人及时给予血肿清除术和/或去骨瓣减压术治疗,行脱水降颅内压、营养神经及止血处理,严格控制感染发生。

观察组在对照组基础上加用乌司他丁治疗。乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H19990134)使用方法:入院后第1天开始,将 4×10^5 U乌司他丁溶于100 ml生理盐水中,静脉滴注,每日2次,连续治疗1周。

1.3 疗效评价 治疗前、治疗后10 d采用彩色多普勒声像仪检测两组病人颈总动脉血流流量(mean blood flow, Qmean)、血管特性阻抗(cerebrovascular characteristic impedance, Zc)和动态阻力(dynamic resistance, DR)。

治疗前、治疗后10 d采集两组病人空腹静脉血10 ml,3 000转/min离心15 min,-20℃低温保存,采用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和C-反应蛋白(C reactive

protein, CRP)、 β -内啡肽(β -endorphin、 β -EP)、强啡肽-13(porcine dynorphin A-13, DynA1-13)和神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)。

治疗前、治疗后7 d采集两组病人空腹肘静脉血2 ml,3 000转/min离心10 min,采用免疫比浊法检测血清纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation products, FDP)和D-二聚体(D-dimer, DD)。

比较两组病人治疗后SIRS、MODS发生率和受伤28 d病死率。

1.4 统计学处理 采用SPSS 21.0软件进行分析;计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行t检验;计数资料用 χ^2 检验; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后脑血流参数比较 治疗前,两组Qmean、Zc和DR均无显著差异($P>0.05$);治疗后,两组上述指标均明显改善($P<0.05$),且观察组显著优于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗前后炎症反应指标比较 治疗前,两组血清IL-1、IL-6、TNF- α 和CRP等炎症反应指标无显著差异($P>0.05$);治疗后,两组上述指标均显著降低($P<0.05$),且观察组指标明显低于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.3 两组治疗前后神经系统指标比较 治疗前,两组血清 β -EP、DynA1-13和NSE等均无显著差异($P>0.05$);治疗后,两组上述指标均显著降低($P<0.05$),且观察组均明显低于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.4 两组治疗前后血清FDP和D-D水平比较 治疗前,两组血清FDP、D-D水平无显著差异($P>0.05$);治疗后,两组血清FDP、D-D水平显著下降($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.5 两组SIRS、MODS发生率和受伤28 d病死率比较 观察组MODS发生率(30.77%, 16/52)和受伤28 d病死率(26.92%, 14/52)均显著低于对照组[分别为(50.00%, 25/50)、(46.00%, 23/50); $P<0.05$]。观察组SIRS发生率(88.46%, 46/52)与对照组(90.00%, 45/50)无显著差异($P>0.05$)。

3 讨论

颅脑损伤会激活中性粒细胞、血管内皮细胞,释放过量炎症因子,使体内抗炎因子与促炎因子失衡,可导致SIRS、MODS^[4,5];因此,清除炎症介质是治疗重型颅脑损伤的重要组成部分。促炎因子主要包括IL-1、IL-6、TNF- α 和CRP等,颅脑损伤会使IL-6和

表1 两组评估指标的比较

| 评估指标 | 观察组 | | 对照组 | |
|-------------|--------------|----------------------------|--------------|---------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| Qmean(ml/s) | 10.41±1.38 | 26.29±2.73 ^{*#} | 10.68±1.43 | 18.75±2.52 [*] |
| Zc | 252.83±19.64 | 182.63±16.85 ^{*#} | 251.96±19.37 | 196.07±18.39 [*] |
| DR(kpa·s/m) | 215.72±19.46 | 156.93±16.37 ^{*#} | 214.65±19.32 | 177.61±17.25 [*] |
| 血清IL-1 | 4.53±1.27 | 2.06±0.73 ^{*#} | 4.51±1.25 | 3.46±0.92 [*] |
| 血清IL-6 | 9.36±2.35 | 4.92±1.19 ^{*#} | 9.27±2.28 | 6.07±1.67 [*] |
| 血清TNF-α | 19.27±8.21 | 6.93±2.35 ^{*#} | 19.13±8.06 | 8.71±3.62 [*] |
| 血清CRP | 47.28±11.97 | 12.59±3.62 ^{*#} | 46.78±11.08 | 18.64±4.91 [*] |
| 血清β-内啡肽 | 227.42±21.16 | 152.27±10.65 ^{*#} | 224.53±20.56 | 174.45±12.94 [*] |
| 血清强啡肽-13 | 189.25±19.58 | 119.81±9.27 ^{*#} | 187.52±19.17 | 138.96±10.78 [*] |
| 血清NSE | 16.35±2.94 | 8.82±1.94 ^{*#} | 16.44±2.87 | 10.75±2.13 [*] |
| 血清DPP | 23.71±6.27 | 2.81±1.19 ^{*#} | 23.42±6.15 | 3.96±1.58 [*] |
| 血清DD | 6.23±1.83 | 0.95±0.46 ^{*#} | 6.12±1.81 | 1.61±0.83 [*] |

注:与治疗前相应值比,* $P<0.05$;与对照组相应值比,# $P<0.05$;Qmean. 颈总动脉血流量;Zc. 血管特性阻抗;DR. 动态阻力;IL-1. 白细胞介素-1;IL-6. 白细胞介素-6;TNF-α. 肿瘤坏死因子-α;CRP. C-反应蛋白;NSE. 神经元特异性烯醇化酶;DPP. 纤维蛋白原降解产物;DD. D-二聚体

TNF-α等促炎因子增加,进而介导IL-2、血小板等产生,加重脑损伤,增加SIRS和MODS的发生率,甚至导致病人死亡^[6]。CRP是一种急性相蛋白,常用于评价机体炎症反应程度^[7]。本文观察组治疗后炎症反应指标明显低于对照组,说明乌司他丁能够有效抑制炎症反应,清除炎症介质,减少组织损伤。

颅脑损伤后炎症介质会刺激脑血管收缩,出现损伤部位水肿和血流动力学异常,发生脑组织灌注不足,进而造成缺血性损伤,因此,改善脑血流也是治疗重型颅脑损伤的重点之一^[8]。Qmean、Zc和DR是反映组织灌注状态的脑血流参数。本文观察组治疗后脑血流参数水平显著优于对照组,表明乌司他丁治疗重型颅脑损伤可改善脑组织血流灌注和脑代谢。β-EP、DynA1-13和NSE是评价颅脑损伤后治疗效果的重要神经功能指标,是调节循环、呼吸和免疫等重要神经介质。颅脑损伤后血清β-EP、DynA1-13水平升高会造成脑组织损伤和水肿,进而加重病情。NSE反映脑组织损伤严重程度,颅脑受损后其分泌量会从细胞内大量释放^[9]。观察组治疗后血清β-EP、DynA1-13、NSE水平水平显著低于对照组,提示乌司他丁能更有效改善神经功能,减轻脑损伤。

血清FDP和D-D水平是评价人体内高凝状态、新鲜血栓的重要指标,对高凝状态疾病的预后评价具有重要意义。FDP是纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的降解产物,在机体纤溶亢进时升高^[10]。D-D是交联纤维蛋白降解产物,水平升高提示病人体内形

成纤维蛋白血栓及纤溶亢进^[11]。本文两组治疗后血清FDP、D-D水平显著下降,观察组显著低于对照组,表明乌司他丁可抑制炎症因子释放,减轻血管内皮和组织损伤,抑制机体纤溶系统激活,改善凝血状态。另外,本文观察组MODS发生率和受伤28d病死率均显著低于对照组,说明乌司他丁可有效抑制炎症反应,减轻脑组织损伤,减少MODS和死亡。

总之,乌司他丁治疗重型颅脑损伤可有效改善病人脑血流,抑制炎症反应,促进神经功能恢复,调节血清FDP和D-D水平,改善凝血状态,提高疗效。

【参考文献】

- [1] 李兵,胡世颀,王冰,等. 重度颅脑损伤合并多器官功能衰竭应用乌司他丁治疗效果的临床研究[J]. 陕西医学杂志,2015,44(12):1650-1652.
- [2] Li Z, Zou D, Zhang J, et al. Use of 3D reconstruction of emergency and postoperative craniocerebral CT images to explore craniocerebral trauma mechanism [J]. Forensic Sci Int, 2015, 255: 106-111.
- [3] 蔡金芳,黄秀英,王静恩. 乌司他丁治疗重症颅脑伤合并多脏器功能障碍临床观察[J]. 临床急诊杂志,2015,16(2):100-102.
- [4] 胡学安,胡世颀,吕超,等. 乌司他丁治疗颅脑外伤60例临床疗效观察[J]. 陕西医学杂志,2017,46:101-103.

(下转第601页)