

高压氧对重型颅脑外伤患者血清和肽素的影响

杨中鑫, 刘海波, 范英俊, 曾加祥, 张列, 王恩任*
成都医学院第一附属医院神经外科, 成都 610500

摘 要:目的 探讨高压氧对重型颅脑外伤患者血清和肽素水平的影响及临床意义。方法 选取重型颅脑损伤患者 76 例, 随机将其分为对照组及研究组, 研究组在对照组基础上予以高压氧治疗。比较研究组在高压氧治疗后、对照组于常规治疗后第 1、2、3 周结束次日血清和肽素水平; 比较两组患者治疗后 GCS 评分变化。结果 高压氧治疗作用下, 与对照组相比较研究组患者血清和肽素水平在高压氧治疗后第 1、2、3 周结束时均降低 ($P < 0.05$)。治疗 3 周后两组患者的 GCS 评分均较治疗前提高 ($P < 0.05$), 高压氧组患者 GCS 评分提高更加明显 ($P < 0.05$)。结论 高压氧治疗能降低重型颅脑外伤患者血清和肽素水平并促进重型颅脑外伤患者康复, 高压氧治疗有助于重型颅脑外伤患者康复可能与高压氧治疗下患者血清和肽素水平降低相关。

关键词: 重型颅脑外伤; 高压氧; 和肽素; 康复

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.03.009

Effect of hyperbaric oxygen therapy on serum copeptin in patients with severe traumatic brain injury

YANG Zhong-xin, LIU Hai-bo, FAN Yin-jun, ZENG Jia-xiang, ZHANG Lie, WANG En-ren. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, 610500, China

Corresponding author: WANG En-ren, E-mail: wangenne123456@q163.com

Abstract: Objective To investigate the effect of hyperbaric oxygen (HBO) therapy on serum copeptin level in patients with severe traumatic brain injury and its clinical significance. **Methods** A total of 76 patients with severe traumatic brain injury were randomly divided into control group and experimental group. The patients in the experimental group were given HBO therapy in addition to the conventional treatment in the control group. The two groups were compared in terms of serum copeptin level at weeks 1, 2, and 3 of HBO therapy or conventional treatment and change in Glasgow Coma Scale (GCS) score after treatment. **Results** Compared with the control group, the experimental group had a significant reduction in serum copeptin level at weeks 1, 2, and 3 of HBO therapy ($P < 0.05$). After 3 weeks of treatment, both groups had a significant increase in GCS score ($P < 0.05$), and the experimental group had a significantly greater increase than the control group ($aP < 0.05$). **Conclusions** In patients with severe traumatic brain injury, HBO therapy can reduce serum copeptin level and promote rehabilitation, and the rehabilitation of such patients promoted by HBO therapy may be associated with the reduction in serum copeptin level after HBO therapy.

Key words: Severe traumatic brain injury; Hyperbaric oxygen therapy; Copeptin; Rehabilitation

重型颅脑损伤是一种常见且多发创伤, 其致死率及致残率很高。近年研究显示血清和肽素 (copeptin) 含量与颅脑损伤后神经功能损伤程度及预后密切相关^[1, 2], 目前高压氧治疗对脑外伤患者

的康复提供了一种有效的方法, 尽管高压氧治疗是非急性期重型颅脑损伤患者一种重要的治疗手段, 但相关机制仍不清楚, 例如: 高压氧治疗对颅脑损伤患者血清和肽素是否有影响及有何影响; 能否通

收稿日期: 2017-12-10; 修回日期: 2018-04-13

作者简介: 杨中鑫 (1987-), 男, 医师, 硕士。主要从事颅脑损伤与脑血管病的基础与临床。

通信作者: 王恩任 (1966-), 男, 主任医师, 硕士; 主要从事脑血管病与颅内肿瘤的基础与临床; E-mail: wangenne123456@q163.com。

过影响患者和肽素从而促进神经功能康复目前尚缺乏相关报道。基于此本研究拟比较常规治疗与高压氧治疗对重型颅脑损伤患者血清和肽素水平变化的影响,讨论高压氧治疗能否通过降低重型颅脑损伤患者血清和肽素水平从而促进患者的康复。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择2014年1月至2016年9月在我院神经外科住院治疗的重型颅脑外伤(GCS:6-8分)患者76例,其中男性45例,女性31例,年龄29~65岁;车祸伤54例,高处坠落伤22例;原发昏迷患者53例,伤后意识恶化昏迷患者23例;弥散性轴索损伤4例,急性硬膜下血肿合并脑挫裂伤32例,硬膜外血肿12例,脑挫裂伤伴蛛网膜下腔出血28例;硬膜外血肿清除术8例,脑内血肿清除术16例,开颅血肿清除术+去骨瓣减压术及气管切开术28例,余24例因无手术指征均保守治疗。按照治疗方法分为对照组(未经高压氧治疗)38例和研究组(高压氧舱治疗组)38例。所有高压氧治疗者签订治疗知情同意书。收集同期相近年龄健康体检者32例作为对照组,男性18例,女性14例,年龄(43±14)岁。治疗组及对照组与健康对照组年龄、性别组成差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组与对照组昏迷与否、GCS评分差异无统计学意义($P>0.05$);具有可比性。见表1

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	男/女	昏迷(例)	GCS评分
健康对照组	32	43±14	18/14	0	15
对照组	38	44.9±15.3	23/15	38	6.3±1.5
研究组	38	47.2±15.5	21/17	38	6.5±1.4

1.2 入选标准

(1)年龄18~70周岁;(2)经颅脑CT检查明确诊断并且由1名副主任医师审核该诊断。

1.3 排除标准

(1)生命体征不稳定者;(2)颅底骨折伴脑脊液漏患者;(3)严重感染、严重心、肺、肝、肾功能障碍患者;(4)存在高压氧治疗禁忌患者。

1.4 治疗方法

(1)对照组:患者经入院后7~14天急性期治疗生命体征平稳后行常规治疗,包括:①药物治疗,如脱水、抗感染、改善细胞代谢及改善脑循环药物等。②医院康复治疗。中医治疗包括针灸及按摩。康复训练包括站立训练、坐站转换、抗痉挛模式及站立平衡训练;作业治疗等。根据患者意识、参与能力,循序渐进持续治疗3周。(2)研究组:在对照组治疗基础上行高压氧治疗。高压氧治疗方案:采用3舱7门高压氧舱,舱压为0.2MPa,升压25min,稳定吸纯氧60min,减压30min。气管切开患者采用直排吸氧,非气管切开患者采用面罩吸氧。每天1次,15d为1疗程,休息2d继续下一个疗程直至2个疗程高压氧治疗结束。

1.5 血清和肽素水平检测及GCS评分观测

研究组与对照组均于高压氧治疗开始前1天清晨,研究组于高压氧治疗后、对照组于常规治疗后第1、2、3周结束次日清晨采静脉血4ml,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝塑料管中,4℃、3000r/min离心,10min,收集血浆于-30℃保存。用ELISA方法检测血清和肽素浓度,试剂盒购自上海丰翔生物科技有限公司,所有操作步骤均严格按照说明书进行,结果以pmol/L表示。在高压氧治疗前及治疗后第3周结束时分别评估两组患者的GCS评分。

2 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件包进行数据处理和分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,a=0.05为检测水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

高压氧治疗前对照组与研究组患者和肽素水平均明显高于健康体检者($P<0.05$);两组患者在高压氧治疗前一天血清和肽素水平差异不具有统计学意义($P>0.05$),与对照组相比较研究组患者血清和肽素水平在高压氧治疗后第1、2、3周结束时均降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表 2 研究组及对照组患者血清和肽素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别		<i>n</i>	HBO 治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 3 周
和肽素 pmol/L	研究组	38	15.21 ± 3.7 *	9.42 ± 1.9	6.32 ± 1.3	4.98 ± 1.1
	对照组	38	15.19 ± 3.5 *	14.75 ± 2.4	10.85 ± 2.1	8.14 ± 1.7
<i>t</i> 值	健康对照组	32	3.65 ± 1.08	—	—	—
<i>P</i> 值			0.02	10.73	9.81	9.62
			0.94	0.03	0.01	0.02

注:HBO 治疗前研究组和对照组与健康对照组比较 * $P < 0.05$ 。

治疗前两组患者的 GCS 评分值差异不具有统计学意义($P > 0.05$),高压氧治疗第 3 周结束时两组患者的 GCS 评分均较治疗前显著提高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),与对照组相比较研究组患者 GCS 提高更加明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 GCS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前(GCS)	治疗后(GCS)
研究组	38	6.5 ± 1.4	11.3 ± 2.1 ^a
对照组	38	6.3 ± 1.5	10.4 ± 2.3 ^a
<i>t</i> 值		0.6	1.78
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$ 。

4 讨论

重型颅脑损伤患者在严重创伤后机体出现一系列应激反应,和肽素可以反应其应激程度。研究表明和肽素在尿崩症、肺部感染、心肌梗死、缺血及出血性脑卒中等疾病诊断、预后判断方面有重要的临床意义^[3-6]。和肽素是精氨酸加压素原羧基末端的部分肽段与精氨酸加压素有共同前体,在体内与精氨酸加压素等量合成和释放^[7],精氨酸加压素作为体内重要的应激激素标志物对机体渗透压调节、血流动力学稳定性维持及中枢神经系统调节具有重要意义^[8]。和肽素在血清中稳定性优于精氨酸加压素,同时检测方便、快速,因此被作为精氨酸加压素的理想替代物^[9]。

本次研究对 76 例重型颅脑损伤患者进行观察,治疗前对照组与研究组患者血清和肽素水平均明显高于健康体检者(* $P < 0.05$);但两组间和肽素水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。这一研究结果与徐伟军等^[10]报道和肽素在重型颅脑外伤患者中明显升高相吻合。Yang 等^[11]一项研究发现血清和肽素与颅脑创伤后凝血功能障碍及迟发性、进展性水肿增加密切相关。国外研究显示血清和肽

素浓度与颅脑损伤严重程度正相关,并且是不良预后和死亡的独立预测因素^[12]。特别是受伤后 6h 内血清和肽素增加速率与治疗死亡死亡率呈正相关^[13]。但目前和肽素在重型颅脑外伤后对其造成损伤机制尚不清楚,可能的原因包括^[1]:①重型颅脑外伤后,精氨酸加压素系统和下丘脑-垂体-肾上腺素轴被过度激活,引起和肽素及其他神经内分泌因子在伤后短时间内大量增加导致呼吸、消化、循环等系统功能紊乱甚至演变为多器官功能衰竭;②神经-内分泌系统的被激活诱发机体自身调节失衡,导致免疫-炎症调控网络被激活,从而导致甚至加重脑组织缺血、缺氧等一系列继发性损伤;③重型颅脑损伤后血清和肽素水平异常增高致凝血功能障碍导致原发性或继发性出血增加^[11]。

目前诸多康复治疗中高压氧舱治疗被广泛用于颅脑外伤后脑功能康复。本研究采用高压氧治疗,对照组及研究组患者均为神经外科急性治疗期结束且生命体征平稳者。研究结果显示,在高压氧治疗后 1、2、3 周后,研究组较对照组血清和肽素水平明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),其结果表明高压氧治疗能显著降低重型颅脑损伤患者血清和肽素水平,对患者意识障碍具有较好改善作用,对重型颅脑损伤患者康复具有较好的临床疗效。这一研究结果与国内外报道高压氧治疗能有效改善颅脑损伤患者功能障碍一致^[14, 15]。但高压氧治疗作用机理并不完全明确,可能包括:高压氧快速提高脑组织的氧含量及储氧量,增加氧弥散距离,减少脑组织缺氧改变。以达到更快、更好地让患者恢复正常神经功能,从而减少脑部损伤^[16]。此外高压氧能促进脑组织侧枝循环建立和病变血管及早恢复,保护损伤脑组织周围“缺血半暗带区”的细胞功能从而尽快纠正脑组织缺血改变^[15]。本次研究中高压氧治疗显著降低重型颅脑损伤患者血清和肽素水平,其可能机制:①高压氧治疗通过钝化或阻断抗利尿激素系统和下丘脑-垂体-

肾上腺素轴的过度激活^[17],减少和肽素及其他神经内分泌因子的分泌,从而促进受损神经康复或减少其他系统并发症;②高压氧作为一种良性应激来增加机体对应激的耐受能力,提高机体应激反应阈值、减轻重型颅脑损伤状态下应激反应,减少包含和肽素在内的应激激素分泌,下调炎性因子的作用从而促进神经功能康复^[18,19];③高压氧治疗加快机体内环境稳态平衡的重新建立,降低下丘脑-垂体-肾上腺素轴的兴奋性,缩短重型颅脑损伤后机体应激状态进程从而降低和肽素的水平^[20,21]。

综上,和肽素可能参与了颅脑损伤病理生理过程;高压氧治疗有助于重型颅脑损伤患者功能康复,降低该类患者血清和肽素水平。高压氧治疗有助于重型颅脑外伤患者康复可能与高压氧治疗下血清和肽素水平降低相关。

参 考 文 献

- [1] 蔡华忠,张铁军,周加浩等. 脑外伤后血浆和肽素的变化及其临床意义[J]. 中国急救医学, 2014, 34(11):988-991.
- [2] Lin C, Wang N, Shen ZP, et al. Plasma copeptin concentration and outcome after pediatric traumatic brain injury[J]. *Peptides*, 2013, 42(4):43-47.
- [3] Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome--revisiting the direct and indirect water deprivation tests[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5):1506-1515.
- [4] 杨永凯,张帆,薛少华等. 血清和肽素、降钙素原对脑出血合并肺部感染早期诊断及判断预后的价值[J]. 重庆医学, 2015, 44(18):2483-2484,2487.
- [5] 汪云,曹金霞,姜建东等. 和肽素与急性脑梗死病情及近期预后的关系[J]. 重庆医学, 2014, 43(32):4335-4337.
- [6] Zweifel C, Katan M, Schuetz P, et al. Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *BMC Neurol*, 2010, 10(1):34-42.
- [7] Darzy KH, Dixit KC, Shalet SM, et al. Circadian secretion pattern of copeptin, the C-terminal vasopressin precursor fragment[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(7):1190-1191.
- [8] Dunser MW, Wenzel V, Mayr AJ, et al. Management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin[J]. *Drugs*, 2003, 63(3):237-256.
- [9] Fenske W, Allolio B. Clinical review: Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10):3426-3437.
- [10] 徐伟军,余功建,俞文华等. 血浆和肽素浓度与脑出血早期血肿扩大的相关分析[J]. 浙江创伤外科, 2014, 19(1):12-15.
- [11] Yang DB, Yu WH, Dong XQ, et al. Plasma copeptin level predicts acute traumatic coagulopathy and progressive hemorrhagic injury after traumatic brain injury[J]. *Peptides*, 2014, 58(8):26-29.
- [12] Choi K S, Cho Y, Jang B H, et al. Prognostic role of copeptin after traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *American Journal of Emergency Medicine*, 2017, 35(10):1444-1450.
- [13] Cavus U Y, Yildirim S, Gurer B, et al. The prognostic value of plasma Δ -copeptin levels in patients with isolated traumatic brain injury[J]. *European Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 2014, 40(3):373-378.
- [14] Cao H, Ju K, Zhong L, et al. Efficacy of hyperbaric oxygen treatment for depression in the convalescent stage following cerebral hemorrhage[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(6):1609-1612.
- [15] Li J, Liu W, Ding S, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against brain ischemia-reperfusion injury by upregulation of antioxidant enzymes in rats[J]. *Brain Res*, 2008, 1210(3):223-229.
- [16] 闫斐. 高压氧对重型颅脑损伤患者脑血流动力学及颅内压的影响研究[J]. 军事医学, 2014, 38(5):371-373.
- [17] 潘树义,杨晨,陈晓等. 高压氧对肾上腺素诱导的内耳损伤大鼠听力及下丘脑-垂体-肾上腺轴激素水平的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2014, 21(4):222-224.
- [18] 陈泽响. 高压氧治疗糖尿病周围神经病机制研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(5):479-483.
- [19] 米琨,郭强,桑文华,等. 高压氧对慢性应激抑郁模型大鼠行为及神经干细胞移植的影响[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(50):7557-7564.
- [20] 李洋洋,石路,吴楠宁等. 高压氧预处理对急性高海拔暴露体力负荷人体应激反应的作用[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33(10):731-734.
- [21] 刘雪华,李茁,杨晶,等. 高压氧治疗对急性脊髓损伤大鼠内质网应激凋亡的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2016, 23(5):372-377.