

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170723.007

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170723.2122.014.html>

高压氧联合药物治疗对高血压脑出血康复期脑血流特征、神经损伤程度及神经细胞因子的影响

龙 勇,曾 春[✉],唐 爽,幸文利,康 东,王 娟

(四川省遂宁市中心医院神经外科,四川 遂宁 629000)

[摘要] **目的:**探讨高压氧联合药物治疗对高血压脑出血康复期脑血流特征、神经损伤程度及神经细胞因子的影响。**方法:**收集在本院接受治疗、处于康复期的高血压脑出血患者 215 例,回顾治疗方案并分为接受常规治疗的对照组 109 例、接受高压氧辅助治疗的观察组 106 例,均持续治疗 1 月。对比两组患者治疗前后神经功能及神经营养状态的差异。**结果:**治疗前,两组患者的脑血管动力学指标水平,神经损伤指标、氨基酸类神经递质、神经营养因子含量的差异无统计学意义。治疗 1 月后,两组患者 Vmean、Qmean 的水平以及血清中 GABA、Gly、BDNF、NGF、NTF 的含量均高于治疗前,R、Wv 的水平以及血清中 S100B、GEAP、NSE、Glu、Asp 的含量均低于治疗前且观察组患者 Vmean、Qmean 的水平以及血清中 GABA、Gly、BDNF、NGF、NTF 的含量均高于对照组,R、Wv 的水平以及血清中 S100B、GEAP、NSE、Glu、Asp 的含量均低于对照组。**结论:**高压氧辅助治疗可有效减轻高血压脑出血康复期患者的神经损伤,优化神经营养状态。

[关键词] 高血压脑出血;高压氧;神经功能;神经营养

[中图分类号] R743.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-1995-04

Effect of hyperbaric oxygen combined with drug therapy on cerebral blood flow characteristics, nerve injury and nerve cytokines in the convalescence of hypertensive cerebral hemorrhage

LONG Yong, ZENG Chun[✉], TANG Shuang, XING Wen-li, KANG Dong, WANG Juan

(Department of Neurosurgery, Suining Central Hospital of Sichuan Province, Suining 629000)

[Foundation Project]: This study was supported by Project of Sichuan Provincial Health Department (140106).

[Author]: LONG Yong (1980-), Male, Lezhi Sichuan, M.M., Associate chief physician, Tel:18080709597, E-mail: Longyifan520@sohu.com.

[Correspondence to]: ZENG Chun, Tel: 18008258220.

Received: 2017-07-13 Revised: 2017-07-24

JHMC, 2017;23(14):1995-1998

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To study the effect of hyperbaric oxygen combined with drug therapy on cerebral blood flow characteristics, nerve injury and nerve cytokines in the convalescence of hypertensive cerebral hemorrhage. **Methods:** A total of 215 patients who were in convalescence of hypertension cerebral hemorrhage and treated in our hospital were collected and divided into the control group ($n=109$) who received conventional therapy and the observation group ($n=106$) who received adjuvant hyperbaric oxygen therapy after therapeutic plans were reviewed, and both therapies lasted for 1 month. The differences in nerve function and neurotrophic state were compared between the two groups of patients before and after treatment. **Results:**

[基金项目] 四川省卫生厅课题(140106)

[作者简介] 龙勇(1980-),男,四川乐至人,硕士研究生,副主任医师,电话:18080709597,E-mail: Longyifan520@sohu.com.

[通讯作者] 曾春,电话:18008258220.

[收稿日期] 2017-07-13 **[修回日期]** 2017-07-24 **网络出版时间:**2017-07-23 21:22:55

Before treatment, there was no significant difference in the levels of cerebral hemodynamic index levels as well as nerve injury index, amino acid neurotransmitter and neurotrophic factor contents between the two groups of patients. After 1 month of treatment, V_{mean} and Q_{mean} levels as well as serum GABA, Gly, BDNF, NGF and NTF contents of both groups of patients were higher than those before treatment, while R and W_v levels as well as serum S100B, GEAP, NSE, Glu and Asp contents were lower than those before treatment. V_{mean} and Q_{mean} levels as well as serum GABA, Gly, BDNF, NGF and NTF contents of observation group were higher than those of control group, while R and W_v levels as well as serum S100B, GEAP, NSE, Glu and Asp contents of observation group were lower than those of control group. **Conclusion:** Adjuvant hyperbaric oxygen therapy can effectively reduce the nerve injury and optimize the neurotrophic state of patients in the convalescence of hypertensive cerebral hemorrhage.

[KEY WORDS] Hypertensive cerebral hemorrhage; Hyperbaric oxygen; Nerve function; Neurotrophs

高血压脑出血是高血压的最严重并发症,也是临床脑出血的最主要病因之一,早期手术治疗清除血肿是最佳治疗方式,但康复期患者神经功能恢复程度与保守治疗方案的选择密切相关^[1,2]。降颅压、抗感染、神经营养药物均是高血压脑出血康复期的常规治疗手段,有助于神经功能修复,但仍有部分患者出现神经功能严重损伤且修复障碍,需加入其他辅助治疗手段以扩大疗效。高压氧是目前神经损伤性疾病治疗的重要方法之一,通过提高氧分压来改善颅脑血液循环,从而实现修复损伤血管、促进神经功能恢复的作用^[3-5]。本次研究将高压氧作为辅助手段用于临床高血压脑出血康复期的治疗,具体分析了高压氧联合药物治疗对高血压脑出血康复期脑血流特征、神经损伤程度及神经细胞因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2013 年 1 月~2017 年 1 月间在本院接受治疗、处于康复期的高血压脑出血患者 215 例,患者家属知情同意。回顾治疗方案,入组患者被分为接受常规治疗的对照组 109 例、接受高压氧辅助治疗的观察组 106 例,对照组中男性 59 例,女性 50 例,年龄 48~72 岁;观察组中男性 56 例,女性 50 例,年龄 46~74 岁。两组患者的性别、年龄差异不显著($P > 0.05$),且已获医院伦理委员会批准。

入组标准:(1)头颅 CT 确诊高血压脑出血,且已完成手术治疗;(2)既往无脑外伤史;(3)完成所有治疗、临床数据完整。排除标准:(1)既往高压氧治疗史;(2)术后再出血再次手术者;(3)术后早期死亡;(4)伴阿尔兹海默症、帕金森等神经异常性疾病。

1.2 治疗方法

对照组患者接受高血压脑出血康复期常规治疗,包括降颅压、抗感染、神经保护营养等。观察组患者接受常规治疗+高压氧辅助治疗,具体如下:高压氧舱(烟台朗格高压氧舱有限公司,规格型号 LYC),加压、减压各 20 min,稳压 80

min,压力设置为 0.2 MPa,1 次/d,连续治疗 1 月。

1.3 观察指标

1.3.1 脑血管动力学指标 治疗前、治疗 1 月后,采用脑血管血液动力学分析仪测定两组患者的脑血管动力学指标水平,包括平均流速(V_{mean})、平均血流量(Q_{mean})、外周阻力(R)、脉搏波波速(W_v)。

1.3.2 神经损伤指标 治疗前、治疗 1 月后,抽取两组患者的空腹肘静脉血 2.0 mL,抗凝后低速离心取上层血清,采用放射免疫法检测其中神经损伤指标的含量,包括 S100B 蛋白(S100B)、胶质纤维酸性蛋白(GEAP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)。

1.3.3 氨基酸类神经递质 治疗前、治疗 1 月后,以相同方式获取两组患者的空腹血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定其中氨基酸类神经递质的含量,包括谷氨酸(Glu)、 γ -氨基丁酸(GABA)、甘氨酸(Gly)、天冬氨酸(Asp)。

1.3.4 神经营养因子 治疗前、治疗 1 月后,以相同方式获取两组患者的空腹血清,采用 ELISA 检测血清中神经营养因子的含量,包括脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)、神经营养因子(NTF)。

1.4 统计学处理

统计软件选择 SPSS20.0。脑血管动力学指标、神经损伤指标、氨基酸类神经递质、神经营养因子等计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,统计值 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 脑血管动力学指标

治疗前、治疗 1 月后,两组患者脑血管动力学指标 V_{mean} (cm/s)、 Q_{mean} (mL/s)、 R [kPa/(s·m)]、 W_v (m/s)的分析如下:两组患者治疗前 V_{mean} 、 Q_{mean} 、 R 、 W_v 水平的差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后 1 个月的 V_{mean} 、 Q_{mean} 水平显著升高, R 、 W_v 的水平显著降低($P < 0.05$),且与对照组患者治疗后 1 个月比较,观察组患者治疗后 1 个月 V_{mean} 、 Q_{mean} 的水平显著升高, R 、 W_v 的水平显著降低($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后的脑血管动力学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	Vmean	Qmean	R	Wv
对照组	109	治疗前	13.28±1.76	7.39±0.85	1902.71±230.58	17.92±2.11
		治疗 1 月后	14.79±1.85*	9.17±1.06*	1702.55±189.63*	13.18±1.64*
观察组	106	治疗前	13.19±1.69	7.41±0.87	1914.62±215.36	17.68±2.05
		治疗 1 月后	16.15±1.88* #	12.05±1.84* #	1407.31±158.64* #	9.53±1.14* #

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗 1 月后比较,# $P<0.05$ 。

2.2 神经损伤指标

治疗前、治疗 1 月后,两组患者血清中神经损伤指标 S100B、GEAP、NSE 的分析如下:两组患者治疗前血清中 S100B、GEAP、NSE 的含量无统计学差异($P>0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗 1 月后血清中 S100B、GEAP、NSE 的含量均显著降低($P<0.05$),且与对照组患者治疗 1 月后比较,观察组患者治疗 1 月后血清中 S100B、GEAP、NSE 的含量显著降低($P<0.05$)。见表 2。

2.3 氨基酸类神经递质

治疗前、治疗 1 月后,两组患者血清中氨基酸类神经递质 Glu、GABA、Gly、Asp 的分析如下:两组患者治疗前血清中 Glu、GABA、Gly、Asp 的含量无统计学差异($P>0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗 1 月后血清中 Glu、Asp 的含量

均显著降低,GABA、Gly 的含量均显著升高($P<0.05$),且与对照组患者治疗 1 月后比较,观察组患者治疗 1 月后血清中 Glu、Asp 的含量显著降低,GABA、Gly 的含量均显著升高($P<0.05$)。见表 3。

表 2 治疗前后血清中 S100B、GEAP、NSE 含量的变化($\text{ng/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	S100B	GEAP	NSE
对照组	109	治疗前	1.63±0.25	20.83±2.76	21.74±2.85
		治疗 1 月后	0.97±0.16*	12.19±1.68*	13.86±1.79*
观察组	106	治疗前	1.62±0.22	20.79±2.85	21.69±2.94
		治疗 1 月后	0.42±0.07* #	7.05±0.84* #	7.25±0.85* #

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗 1 月后比较,# $P<0.05$ 。

表 3 治疗前后血清中 Glu、GABA、Gly、Asp 含量的变化($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	Glu	GABA	Gly	Asp
对照组	109	治疗前	90.17±9.85	3.12±0.36	57.23±7.19	40.27±5.18
		治疗 1 月后	82.64±9.12*	3.46±0.39*	65.81±7.94*	32.19±4.52*
观察组	106	治疗前	90.54±9.36	3.15±0.34	57.64±7.05	40.56±5.27
		治疗 1 月后	70.35±8.27* #	3.98±0.45* #	72.47±8.81* #	21.53±2.84* #

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗 1 月后比较,# $P<0.05$ 。

2.4 神经营养因子

治疗前、治疗 1 月后,两组患者血清中神经营养因子 BDNF(pg/mL)、NGF(pg/mL)、NTF(ng/mL)的分析如下:两组患者治疗前血清中 BDNF、NGF、NTF 的含量无统计学差异($P>0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗 1 月后血清中 BDNF、NGF、NTF 的含量均显著升高($P<0.05$),且与对照组患者治疗 1 月后比较,观察组患者治疗 1 月后血清中 BDNF、NGF、NTF 的含量显著升高($P<0.05$)。见表 4。

表 4 治疗前后血清中 BDNF、NGF、NTF 含量的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	BDNF	NGF	NTF
对照组	109	治疗前	5.12±0.59	74.28±9.14	2.89±0.34
		治疗 1 月后	7.84±0.93*	91.36±10.47*	3.56±0.47*
观察组	106	治疗前	5.09±0.54	74.31±9.05	2.91±0.35
		治疗 1 月后	11.65±1.89* #	124.28±15.79* #	5.27±0.68* #

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗 1 月后比较,# $P<0.05$ 。

3 讨论

高血压脑出血患者发病后可导致颅内压急剧升高,引起脑血流应激性减少及神经元缺血缺氧性损伤,在血肿清除术后仍可遗留不同程度的神经功能障碍,故术后治疗对于患者最终的神经康复至关重

要。康复期降颅压、抗感染、神经营养等治疗均属于基础手段,在一定程度上可加速患者的神经功能恢复,但是对于创伤严重的患者其作用存在局限性。高压氧治疗是指在超过一个大气压的环境中呼吸纯氧,其具体治疗机制如下:(1)提高氧分压、增加组织氧含量;(2)提高氧弥散;(3)减轻脑水肿、降低颅内压;(4)促进侧支循环形成、修复病变脑血管;(5)改善脑代谢、恢复脑功能^[6-8]。基于高压氧治疗对神经功能恢复的积极作用,该技术目前已经成功应用于多种脑部疾病,本次研究也将其作为辅助手段用于高血压脑出血恢复期患者的治疗。

高血压脑出血后最主要的脑部病理改变是脑血流动力学变化,包括血流量减少、血流阻力增大等,最终导致神经元血供不足及缺血缺氧,故检测患者的脑血流动力学指标水平可客观、准确反映患者的神经损伤及修复程度^[9,10]。本次研究对比两组患者的脑血流参数水平差异,发现:与对照组比较,观察组患者的 Vmean、Qmean 水平较高,R、Wv 水平较低。Vmean、Qmean 代表脑血流量,R、Wv 水平则与脑血管阻力呈正相关,上述结果说明高压氧辅助治疗可有效增加脑血流量并降低脑血管阻力,最终

增加脑血供,也宏观证实了高压氧治疗的可行性及高效性。

脑组织损伤后早期可出现多种神经特异性指标含量的血清学改变,其对脑损伤程度判断具有一定实用价值。S100B 是神经组织蛋白质的一种,由活化的星形胶质细胞产生,高浓度状态下对神经组织具有损伤作用,体外可诱导神经元凋亡^[11]。GEAP 是可以检测中枢神经功能的酸性蛋白,在神经损伤早期星形胶质细胞受损渗出,GEAP 融入细胞间隙并进入血脑屏障,其含量与神经损伤程度高度一致。NSE 是普遍存在的糖酵解代谢酶,对维持神经系统生理功能十分重要,当中枢神经系统损伤发生后 NSE 可迅速释放至脑脊液中,经受损的血脑屏障进入血液循环^[12]。本次研究对比两组患者血清中上述神经损伤指标含量的差异,发现:与对照组比较,观察组患者血清中 S100B、GEAP、NSE 的含量较低,证实高压氧辅助治疗可有效减少神经功能损伤。氨基酸类神经递质的表达也可随神经损伤进展而发生变化,其中兴奋性氨基酸 Glu、Asp 表达增加,抑制性氨基酸 Gly、GABA 表达减少^[13,14]。本次研究检测两者表达变化并发现:与对照组比较,观察组患者治疗后血清中兴奋性氨基酸 Glu、Asp 的含量较低,抑制性氨基酸 Gly、GABA 的含量较高,进一步证实高压氧辅助治疗在减轻神经损伤方面的肯定作用。

神经损伤的发生除了由缺血缺氧导致,还与神经营养因子的减少甚至缺失密切相关^[15]。BDNF、NGF、NTF 均是具有较强神经营养作用的因子,通过与相应受体结合、激活信号通路等促进神经细胞的增殖^[16]。研究发现在脑出血患者中普遍存在 BDNF、NGF、NTF 含量下降,其具体下降程度与脑损伤程度直接相关。本次研究对比两组患者血清中上述神经营养因子含量的差异,发现:与对照组比较,观察组患者治疗后血清中 BDNF、NGF、NTF 的含量较高,证实高压氧辅助治疗在减轻神经损伤的同时还可以增强神经营养作用,这也是其优化神经功能的重要途径。

高血压脑出血恢复期患者接受高压氧辅助治疗,可有效减轻神经功能损伤并增强神经营养作用,可有效促进患者病情康复及最终脑功能的优化,是一种高效可行的治疗方式,值得在日后临床实践中推广应用。

参考文献

- Ding R, Lin C, Wei S, et al. Therapeutic Benefits of Mesenchymal Stromal Cells in a Rat Model of Hemoglobin-Induced Hypertensive Intracerebral Hemorrhage[J]. *Mol Cells*, 2017, 40(2): 133-142.
- Chen QH, Lin D, Yu QG, et al. Efficacy of lumbar cistern drainage combined with intrathecal antibiotherapy for the treatment of ventriculo-subarachnoid infections following surgery for hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. *Neurochirurgie*, 2017, 63(1): 13-16.
- Cui HJ, He HY, Yang AL, et al. Hyperbaric oxygen for experimental intracerebral haemorrhage: Systematic review and stratified meta-analysis[J]. *Brain Inj*, 2017, 31(4): 456-465.
- Qi Y, Ruan J, Wang M, et al. Effects of hyperbaric oxygen treatment on gastric cancer cell line SGC7901[J]. *Biomed Rep*, 2017, 6(4): 475-479.
- Gao ZX, Rao J, Li YH. Hyperbaric oxygen preconditioning improves postoperative cognitive dysfunction by reducing oxidant stress and inflammation[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(2): 329-336.
- Hu SL, Feng H, Xi GH. Hyperbaric oxygen therapy and preconditioning for ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Med Gas Res*, 2016, 6(4): 232-236.
- Huang L, Obenaus A, Hamer M, et al. Neuroprotective effect of hyperbaric oxygen therapy in a juvenile rat model of repetitive mild traumatic brain injury[J]. *Med Gas Res*, 2016, 6(4): 187-193.
- Hu Q, Manaenko A, Xu T, et al. Hyperbaric oxygen therapy for traumatic brain injury: bench-to bedside[J]. *Med Gas Res*, 2016, 6(2): 102-110.
- Batts SG, Mu TS, Uyehara-Lock JH, et al. ECMO Maintains Cerebral Blood Flow During Endotoxic Shock in Piglets [J]. *ASAIO J*, 2016, 62(6): 732-736.
- Seule M, Sikorski C, Sakowitz O, et al. Evaluation of a New Brain Tissue Probe for Intracranial Pressure, Temperature, and Cerebral Blood Flow Monitoring in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2016, 25(2): 193-200.
- Zhao J, Zhou C. The protective and hemodynamic effects of dexmedetomidine on hypertensive cerebral hemorrhage patients in the perioperative period[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5): 2903-2908.
- Tawk RG, Grewal SS, Heckman MG, et al. The Relationship Between Serum Neuron-Specific Enolase Levels and Severity of Bleeding and Functional Outcomes in Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage[J]. *Neurosurgery*, 2016, 78(4): 487-491.
- Zhang L, Jin J, Yao J, et al. Effects of Propofol on Excitatory and Inhibitory Amino Acid Neurotransmitter Balance in Rats with Neurogenic Pulmonary Edema Induced by Subarachnoid Hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2016, 24(3): 459-471.
- Guo X, Wei J, Gao L, et al. Hyperammonemic coma after craniotomy: Hepatic encephalopathy from upper gastrointestinal-hemorrhage or valproate side effect?: Case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(15): e6588.
- Lee WD, Wang KC, Tsai YF, et al. Subarachnoid Hemorrhage Promotes Proliferation, Differentiation, and Migration of Neural Stem Cells via BDNF Upregulation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0165460.
- Cho YS, Ko IG, Kim CJ, et al. A novel intracerebral hemorrhage-induced rat model of neurogenic voiding dysfunction: Analysis of lower urinary tract function[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2563-2569.