

甲泼尼龙对放射性脑水肿患者血清 AQP4 及外周血 EPCs 水平的影响

于颖波, 张建生[△], 王君红, 刘 晨

陕西省西安市鄠邑区人民医院神经外科, 陕西西安 710300

摘要:目的 探讨甲泼尼龙治疗放射性脑水肿患者的效果及对患者外周血内皮祖细胞(EPCs)的影响。方法 选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月该院收治的 168 例放射性脑水肿患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组与研究组,每组 84 例。两组患者均行常规治疗,对照组联合应用地塞米松治疗,研究组联合应用甲泼尼龙治疗。比较两组放射性脑水肿患者在入院第 1 天及治疗 7 d 后的颅内压、24 h 出入量差及脑水肿体积,比较两组患者入院第 1 天及治疗 14、28 d 后的外周血 EPCs、血清水通道蛋白 4(AQP4)水平,比较两组患者入院第 1 天及治疗 2、4、6 周后的卒中量表(NIHSS)评分。结果 治疗 7 d 后,研究组患者颅内压及脑水肿体积明显低于对照组患者,24 h 出入量差明显高于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 14、28 d 后,研究组患者外周血 EPCs 水平明显高于对照组患者,血清 AQP4 水平明显低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 2、4、6 周后,研究组 NIHSS 评分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 放射性脑水肿患者治疗的过程中,联合应用甲泼尼龙可提高患者外周血 EPCs 水平,缩小脑水肿体积、降低颅内压。

关键词:放射性脑水肿; 甲泼尼龙; 内皮祖细胞; 水通道蛋白 4; 卒中量表

中图分类号:R739.41;R454.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)14-2060-03

光子刀、伽玛刀是目前临床治疗颅内肿瘤的常用立体定向放疗手段,上述两种方式不仅能够对肿瘤患者颅内的肿瘤靶病灶进行精确地破坏性照射,还不会对病灶组织周围的重要结构造成损伤,在临床使用过程中具有疗效显著、创伤小等优点。然而,患者在放疗过程中可能出现各种迟发性的临床症状,其中发生率最高的一种就是放射性脑水肿,同时也限制了立体定向放疗在临床中的广泛应用^[1]。临床治疗放射性脑水肿患者的主要方法为使用糖皮质激素,本院在对放射性脑水肿患者进行治疗的过程中,应用甲泼尼龙的效果更为理想,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月本院收治的 168 例放射性脑水肿患者为研究对象。纳入标准:(1)患者均为接受定向立体放疗的肿瘤患者;(2)患者均在放疗中出现不同程度的头晕、头痛及恶心;(3)经头颅 CT 确诊为放射性脑水肿;(4)年龄 28~73 岁;(5)患者或家属均自愿参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并内分泌系统障碍者;(2)合并哺乳期及孕期女性;(3)合并凝血系统障碍者;(4)合并其他原因导致的脑水肿者;(5)合并肾功能障碍的患者;(6)不愿配合研究的患者。按照随机数字表法分为研究组与对照组,每组 84 例。研究组患者年龄 28~73 岁,平均(45.9±2.6)岁;男 48 例,女 36

例;平均病程(2.6±1.9)年;良性肿瘤 53 例,恶性肿瘤 31 例。对照组患者年龄 28~73 岁,平均(46.7±2.1)岁;男 52 例,女 32 例;平均病程(2.3±1.6)年;良性肿瘤 60 例,恶性肿瘤 24 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经过本院伦理委员会批准后进行。

1.2 方法 两组患者均接受常规治疗,主要包括利尿、抗炎、脱水、营养神经、抗应激性溃疡等;发生昏迷的患者及时给予吸氧、调节电解质、导尿、雾化等相关治疗,定期对两组患者进行头颅 CT 和血常规检测^[2]。对照组在常规治疗基础上,联合应用地塞米松(广西万德药业股份有限公司,国药准字 H20113234)治疗,20 mg/d,静脉滴注,7 d 为 1 个疗程,连续治疗 4 个疗程^[3]。研究组在常规治疗基础上,联合应用甲泼尼龙(国药准字:H20080284)治疗。依据不同患者的体质量,按照 30 mg/(kg·d)计算实际用量。使用冲击疗法将所需用量的甲泼尼龙与 0.9%的氯化钠溶液进行混合后,静脉滴注,30 min 内滴注完成。前 2 d 为每 6 小时 1 次,2 d 后为每 12 小时 1 次,每次 60 mg,7 d 为 1 个疗程,连续治疗 4 个疗程^[4]。

1.3 观察指标 (1)症状改善,比较两组患者入院第 1 天和治疗 7 d 后的颅内压、24 h 出入量差及脑水肿体积^[5]。24 h 出入量差=(24 h 平均大小便量+呕吐物量+汗液量+引流液量)-(24 h 平均进食量+输

液量);脑水肿体积使用 CT 测量软件进行测量;颅内压应用专业的颅内压探测仪(型号:BJM428SOPHYSA)进行检测。(2)内皮祖细胞(EPCs):比较两组患者入院第 1 天后外周血 EPCs 水平的变化。在入院后第 1 天、治疗 14 d 后、治疗 28 d 后取两组脑水肿患者的静脉血液 3 mL,使用离心机 2 500 r/min 离心 15 min,取血清后,应用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司生产;型号:CytoFLEX)检测外周血 EPCs 水平^[6],严格按照使用说明书进行检测;实验室质控采用 Westgard 多规则,即 $12_s/13_s/22_s/R4_s/41_s/10X$ 。(3)血清水通道蛋白 4(AQP4):比较两组患者入院第 1 天后体内血清 AQP4 水平的变化。在入院后第 1 天、治疗 14 d 后、治疗 28 d 后取两组患者的静脉血 3 mL,使用离心机 2 500 r/min 离心 15 min,取血清后,应用 ELISA 检测血清 AQP4 水平^[7],试剂为上海贤绵生物科技有限公司生产,具体操作方

法严格按照说明书执行;实验室质控采用 Westgard 多规则,即 $12_s/13_s/22_s/R4_s/41_s/10X$ 。(4)卒中量表(NIHSS)评分:应用 NIHSS 评估量表在入院第 1 天,以及治疗 2、4、6 周后对两组患者进行评估,满分 42 分,得分越高提示脑水肿患者的神经损伤情况越严重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后各项症状改善情况 治疗 7 d 后,研究组患者颅内压及脑水肿体积明显低于对照组患者,24 h 出入量差明显高于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后各项症状改善情况($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	颅内压(mm H ₂ O)		24 h 出入量差(mL)		脑水肿体积(mL)	
		入院第 1 天	治疗 7 d 后	入院第 1 天	治疗 7 d 后	入院第 1 天	治疗 7 d 后
对照组	84	287.7±49.3	182.4±21.9	392.4±31.7	793.2±95.8	19.8±6.1	11.4±3.2
研究组	84	289.4±46.8	132.6±20.7	393.8±35.8	1 382.7±105.9	19.9±5.8	8.7±2.9
<i>t</i>		1.214	12.897	1.329	15.719	1.418	13.562
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组患者治疗前后外周血 EPCs 水平变化 治疗 14、28 d 后,研究组患者外周血 EPCs 水平均明显高于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后外周血 EPCs 水平变化($\bar{x} \pm s$,个/ 1×10^5 cells)

组别	<i>n</i>	入院第 1 天	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
对照组	84	17.4±3.1	21.7±3.2	23.7±4.1
研究组	84	17.5±2.9	23.9±3.9	29.9±4.2
<i>t</i>		1.527	12.598	13.629
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者治疗前后体内血清 AQP4 水平变化 治疗 14、28 d 后,研究组患者血清 AQP4 水平均明显低于对照组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后的 NIHSS 评分变化 治疗 2、4、6 周后,研究组 NIHSS 评分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后的 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	入院第 1 天	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗 6 周后
对照组	84	28.9±3.1	24.7±2.7	19.8±2.1	14.9±1.9
研究组	84	28.7±3.3	20.3±2.3	16.4±1.9	10.8±1.7
<i>t</i>		1.472	13.842	15.729	11.875
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

放射性脑水肿患者在临床中主要表现为以血管源为中心的血管源性脑水肿,主要原因是因为患者的血脑屏障因为射线照射而受到损坏,增加了脑部毛细血管的通透性,从而导致大分子的物质,如血浆等通过毛细血管壁而渗入到细胞外液中,直接改变细胞外

表 3 两组患者治疗前后体内血清 AQP4 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	入院第 1 天	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
对照组	84	1.6±0.4	1.3±0.5	1.1±0.3
研究组	84	1.7±0.3	1.0±0.7	0.7±0.2
<i>t</i>		1.827	14.572	12.716
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05

液中的渗透压而导致患者发生水钠潴留^[8]。

甲泼尼龙属于糖皮质激素类药物,使用全新技术合成,患者受伤之后使用甲泼尼龙进行辅助治疗能有效保护患者的脑部组织。与地塞米松相比,甲泼尼龙有以下两方面优点:(1)抗脂质过氧化作用更强,还能够对具有特异性的烯醇化酶活性进行有效抑制;甲泼尼龙的脂溶性更强,更容易穿透患者的血脑屏障而提高患者体内的有效血药浓度,进而发挥更强的抗炎作用^[9]。(2)代谢更快,不会对肾上腺皮质功能发生明显抑制,对下丘脑-垂体-肾上腺轴也不会发生明显的抑制作用^[10]。

AQP4 在脑水肿患者的形成及发展过程中发挥着重要作用,是临床最新发现的具有特异性转运功能的水分子细胞膜蛋白。患者发生脑水肿后脑组织相应发生缺氧、缺血、渗透压等变化,而这些胞外刺激因素会使 AQP4 得到激活,使其产生蛋白磷酸化,改变细胞膜的结构及通透性,致使细胞内发生水肿现象^[11]。本研究结果显示,治疗 7 d 后,研究组患者颅内压及脑水肿体积明显低于对照组患者,且 24 h 出入量差明显高于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 14、28 d 后研究组患者血清 AQP4 水平明显低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果充分证明,甲泼尼龙能够缓解脑水肿的临床症状,分析其机制可能是因为甲泼尼龙能够抑制患者体内的炎性反应,使溶酶体膜得到充分稳定,从而改善患者受损组织周围的微环境循环,降低脑脊液的产生和毛细血管的渗漏,降低体内血清 AQP4 的表达,进而缩小脑水肿体积。

EPCs 属于体内血管内皮细胞的前身细胞,参与血管性疾病的发生及发展,同时对疾病的预后具有十分重要的影响。相关动物实验结果也证实,在发生颅脑损伤后的血管新生及修复过程中 EPCs 发挥着重要的作用^[12]。本研究结果提示,治疗 14、28 d 后,研究组患者血液中的 EPCs 水平明显高于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明应用糖皮质激素类药物甲泼尼龙能够通过降低炎症因子水平而使患者外周血 EPCs 水平得到明显升高,从而使受损的血脑屏障得到稳定及修复,减轻患者的脑水肿体积。

综上所述,临床在对放射性脑水肿患者进行治疗的过程中,联合应用甲泼尼龙可提高患者外周血 EPCs 水平,缩小脑水肿体积,降低颅内压,可作为临床治疗放射性脑水肿患者的新方案。

参考文献

- [1] 李杰玉,林玉玲,金文波,等. 儿童糖尿病酮症酸中毒伴脑水肿临床特征和危险因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2016,24(5):451-454.
- [2] 许淑红,康辰,陈美灵,等. 大鼠脑缺血/再灌注后早期 AQP4 的动态表达及其与脑水肿关系的研究[J]. 中国药理学通报, 2016,32(10):1433-1441.
- [3] PIAZZA M, MUNASINGHE J, MURAYI R, et al. Simulating vasogenic brain edema using chronic VEGF infusion[J]. J Neurosurg, 2017,127(4):905-916.
- [4] 江金文,刘会云,李美华. AQP4 与创伤性脑水肿的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017,44(2):213-217.
- [5] TANG J, CHEN Q W, GUO J, et al. Minocycline attenuates neonatal Germinal-Matrix-Hemorrhage-Induced neuroinflammation and brain edema by activating cannabinoid receptor 2[J]. Mol Neurobiol, 2016,53(3):1935-1948.
- [6] 刘兴宇,甄艳凤,崔建忠,等. 高血压合并糖尿病患者脑出血后迟发性脑水肿与血清 MMP-9 水平的关系[J]. 山东医药, 2017,57(2):63-65.
- [7] LU K T, HUANG T C, TSAI Y H, et al. Transient receptor potential vanilloid type 4 channels mediate Na-K-Cl-co-transporter-induced brain edema after traumatic brain injury[J]. J Neurochem, 2017,140(5):718-727.
- [8] 吉晓天,周少珑. 丁苯酞联合醒脑静治疗高血压性脑出血的临床疗效及对脑水肿、血流参数的影响[J]. 中药药理与临床, 2017,26(1):186-189.
- [9] SHIMONY N, SHOFTY B, BEN HAROSH C, et al. Surgical resection of cerebral metastases leads to faster resolution of peritumoral edema than stereotactic radiosurgery: a volumetric analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2017,24(5):1392-1398.
- [10] 史晓玲,李昭,王雪君. 甲泼尼龙联合丙种球蛋白对病毒性脑炎重症患儿康复进程及不良反应发生率的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2017,18(7):804-806.
- [11] HANNING U, SPORNS P B, LEBIEDZ P A, et al. Automated assessment of early hypoxic brain edema in non-enhanced CT predicts outcome in patients after cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2016,104(S01):91-94.
- [12] 李丹,宋婷婷,杨琳,等. 甲泼尼龙冲击治疗睡眠中癫痫电持续状态的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016,31(15):1184-1187.