

· 论 著 · DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.15.008

乌司他丁联合右美托咪定对重型颅脑损伤术后患者 认知功能及血清 S100B、NSE 的影响*

马悦茗¹, 欧阳丽芬¹, 龚志翔¹, 何青云¹, 李建斌², 王龙海¹, 董双虎¹, 康 骏¹

江西省中西医结合医院: 1. 重症医学科; 2. 神经外科, 江西南昌 330000

摘要:目的 探讨乌司他丁联合右美托咪定对重型颅脑损伤术后患者认知功能及血清 S100 钙结合蛋白 B(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)的影响。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 9 月江西省中西医结合医院收治的 80 例重型颅脑损伤手术患者作为研究对象,按照随机数字表法将其分为对照组和试验组,每组 40 例。对照组采取常规治疗,试验组在对照组基础上采取乌司他丁联合右美托咪定治疗。比较两组术前和术后 1、3、7 d 的血清 S100B、NSE 水平,以及术后入 ICU 时和术后 3、7 d 的认知功能[简易精神状态检查(MMSE)、蒙特利尔认知量表(MoCA)]评分及用药期间不良反应的发生情况。结果 术后 1、3、7 d,两组血清 S100B、NSE 水平低于术前,且试验组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。术后 3、7 d,两组 MMSE 评分、MoCA 评分高于术后入 ICU 时,且试验组高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 乌司他丁联合右美托咪定可改善重型颅脑损伤术后患者的血清 S100B、NSE 水平,提高患者的认知功能,且不会增加患者的不良反应。

关键词: 重型颅脑损伤; 乌司他丁; 右美托咪定; 认知功能; S100 钙结合蛋白 B; 神经元特异性烯醇化酶

中图法分类号: R614

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)15-2174-04

Effects of ulinastatin combined with dexmedetomidine on cognitive function and serum S100B, NSE in patients with severe craniocerebral injury after surgery*

MA Yueming¹, OUYANG Lifeng¹, GONG Zhixiang¹, HE Qingyun¹, LI Jianbin²,
WANG Longhai¹, DONG Shuanghu¹, KANG Jun¹1. Department of Critical Care Medical; 2. Department of Neurosurgery, Jiangxi Province Integrated
Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Nanchang, Jiangxi 330000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of ulinastatin combined with dexmedetomidine on cognitive function, serum S100 calcium binding protein B (S100B), and neuron specific enolase (NSE) in patients with severe craniocerebral injury after surgery. **Methods** From January 2021 to September 2022, 80 patients with severe craniocerebral injury after surgery admitted to Jiangxi Province Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital were randomly divided into control group and experimental group, 40 cases in each group. The control group received routine treatment, while the experimental group received ulinastatin combined with dexmedetomidine treatment on the basis of the control group. The levels of S100B and NSE before operation and on the 1st day, 3rd day and 7th day postoperatively, as well as the cognitive function [mini mental state examination (MMSE), montreal cognitive assessment (MoCA)] scores at admission to the ICU and on the 3rd day and 7th days postoperatively, and the adverse reactions during medication were compared between the two groups. **Results** On the 1st day, 3rd day, and 7th day after surgery, the serum S100B and NSE levels in the two groups were lower than those before surgery, and the serum S100B and NSE levels in the experimental group were lower than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). On the 3rd day and 7th day after surgery, the MMSE scores and MoCA scores in the two groups were higher than those at admission to ICU after surgery, and the MMSE scores and MoCA scores in the experimental group were higher than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$).

* 基金项目: 江西省卫生健康委员会科技计划项目(202311244)。

作者简介: 马悦茗, 女, 主治医师, 主要从事重症医学方面的研究。

There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Ulinastatin combined with dexmedetomidine can improve the levels of serum S100B and NSE in patients with severe craniocerebral injury after surgery, and improve their cognitive function, without increasing adverse reactions.

Key words: severe craniocerebral injury; ulinastatin; dexmetomidine; cognitive function; S100 calcium binding protein B; neuron specific enolase

重型颅脑损伤会导致患者意识模糊、昏迷,且病情变化较快,具有较高的致残率、致死率^[1]。目前,手术是治疗重型颅脑损伤的常用方式,可有效降低患者颅内压,挽救患者生命,但术后受损的脑组织会发生水肿,炎症反应、免疫应答的发生也会导致脑水肿进一步加重,加速神经细胞变性坏死,甚至诱发多器官衰竭,需联合其他药物治疗^[2]。右美托咪定可选择性兴奋 α_2 -肾上腺素受体,发挥镇静作用,并能抑制炎症因子分泌,减轻神经元损伤程度,在重症患者中应用广泛^[3]。乌司他丁为蛋白酶抑制剂,可清除氧自由基,抑制炎症介质释放,改善患者因手术引发的蛋白代谢异常、免疫功能下降,常用于颅脑损伤治疗中^[4]。基于此,本研究旨在探讨乌司他丁联合右美托咪定对重型颅脑损伤术后患者认知功能及血清 S100 钙结合蛋白 B(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 9 月江西省中西医结合医院收治的 80 例重型颅脑损伤手术患者作为研究对象,并按照随机数字表法将其分为对照组和试验组,每组 40 例。纳入标准:(1)经 CT、磁共振成像(MRI)确诊为急性重型颅脑损伤;(2)格拉斯哥昏迷评分(GCS)^[5] ≤ 8 分;(3)可耐受本研究所用药物,且能全程配合。排除标准:(1)严重复合伤,如胸腔镜出血、失血性休克等;(2)伴有严重器质性疾病者;(3)妊娠或哺乳期患者;(4)合并脑部肿瘤者。对照组中男 26 例,女 14 例;年龄 38~69 岁,平均(44.58 \pm 4.46)岁;发病至治疗时间 3~11 h,平均(7.52 \pm 0.76)h;受伤类型:高空坠落 8 例,车祸 19 例,暴力伤害 13 例。试验组中男 25 例,女 15 例;年龄 37~69 岁,平均(44.54 \pm 4.45)岁;发病至治疗时间 3~12 h,平均(7.49 \pm 0.75)h;受伤类型:高空坠落 9 例,车祸 20 例,暴力伤害 11 例。两组性别、年龄、发病至治疗时间、受伤类型比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准。患者及其家属知情同意。

1.2 方法 对照组采用常规治疗,包括脱水降颅压、止血、抗感染、保持呼吸道通畅、维持水电解质平衡等。试验组在对照组基础上给予乌司他丁(广东天普

生化医药股份有限公司,国药准字 H19990133,规格:5 万 U)联合右美托咪定(湖南科伦制药有限公司,国药准字 H20183150,规格:1 mL:100 μ g)治疗,将 40 万 U 的乌司他丁溶于 100 mL 生理盐水中,静脉滴注,每天 2 次,连续治疗 7 d;以 0.5 μ g/kg 剂量微量泵入右美托咪定,每天 1 次,连续治疗 7 d。

1.3 观察指标 (1)血清 S100B、NSE:抽取患者术前及术后 1、3、7 d 的空腹静脉血 10 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 10 cm,取血清,采用酶联免疫吸附试验检测两组患者的血清 S100B、NSE 水平,试剂盒分别购自上海初态生物科技有限公司、上海博湖生物科技有限公司。(2)认知功能:采用简易精神状态检查(MMSE)^[6]、蒙特利尔认知量表(MoCA)^[7]评估两组患者术后入重症监护室时(ICU)及术后 3、7 d 的认知功能。MMSE 量表含注意力、定向力、记忆力、计算力、语言与回忆等 5 项内容,总分 30 分,得分越高,表示认知功能越好。MoCA 量表可对患者记忆、语言、注意与集中等 8 个领域 11 项内容进行评分,总分 30 分, < 26 分为有认知损害,得分越低,认知功能越差。(3)不良反应:统计并比较两组患者术后用药期间的瘙痒、恶心、腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组间多时点计量资料比较采用方差分析;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 S100B、NSE 水平比较 术前,两组血清 S100B、NSE 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 1、3、7 d,两组血清 S100B、NSE 水平低于术前,且试验组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组认知功能评分比较 术后入 ICU 时,两组 MMSE 评分、MoCA 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 3、7 d,两组 MMSE 评分、MoCA 评分高于术后入 ICU 时,且试验组高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应总 发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 两组不同时点的血清 S100B、NSE 水平比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	n	S100B				NSE			
		术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
试验组	40	1.95±0.20	1.35±0.14 ^a	1.01±0.11 ^{ab}	0.49±0.04 ^{abc}	25.68±2.61	21.57±2.19 ^a	17.68±1.77 ^{ab}	14.21±1.43 ^{abc}
对照组	40	1.96±0.21	1.59±0.16 ^a	1.34±0.14 ^{ab}	0.57±0.06 ^{abc}	25.71±2.62	23.05±2.31 ^a	19.14±1.92 ^{ab}	16.02±1.61 ^{abc}
t		-0.218	-7.140	-11.722	-7.017	-0.051	-2.941	-3.536	-5.316
P		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	0.04	0.01	<0.01

注:与同组术前比较,^a $P<0.05$;与同组术后 1 d 比较,^b $P<0.05$;与同组术后 3 d 比较,^c $P<0.05$ 。

表 2 两组不同时点的认知功能评分比较($\bar{x}\pm s, \text{分}$)

组别	n	MMSE 评分			MoCA 评分		
		术后入 ICU 时	术后 3 d	术后 7 d	术后入 ICU 时	术后 3 d	术后 7 d
试验组	40	19.04±1.93	22.65±2.27 ^a	24.55±2.43 ^{ab}	18.05±1.07	23.15±2.33 ^a	26.37±2.64 ^{ab}
对照组	40	18.21±1.84	20.06±2.05 ^a	22.68±2.27 ^{ab}	18.07±1.08	20.42±2.05 ^a	24.62±2.45 ^{ab}
t		1.969	5.356	3.557	-0.083	5.564	3.073
P		>0.05	<0.01	0.04	>0.05	<0.01	<0.01

注:与同组术后入 ICU 时比较,^a $P<0.05$;与同组术后 3 d 比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	瘙痒	恶心	腹泻	总发生
试验组	40	2(5.00)	2(5.00)	1(2.50)	5(12.50)
对照组	40	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	3(7.50)
χ^2					0.139
P					0.710

3 讨 论

重型颅脑损伤的发生与外力暴击、交通事故、坠落等有关,如不尽早治疗,将会导致患者残疾或病死^[8]。目前,临床多通过手术治疗该疾病,但术后 3~5 d 为细胞水肿高峰期,容易导致患者颅内压升高,脑氧代谢率降低,神经细胞受损严重,需采取合适的药物进行对症治疗,以改善患者的预后^[9]。右美托咪定、乌司他丁均可用于重型颅脑损伤患者术后治疗,效果显著,但有关上述 2 种药物联合治疗重型颅脑损伤的效果仍需进一步研究。

S100B 广泛分布于神经胶质细胞中,当脑组织发生损伤时,其会经过异常的血脑屏障进入血液中,导致血清 S100B 水平异常升高^[10];NSE 为神经元损伤的典型标志物,健康状态时含量极低,当脑组织缺氧、缺血时,其可以诱导神经元变性、坏死,血脑屏障受损,导致血液中的 NSE 水平升高^[11]。本研究结果显示,术后 1、3、7 d,试验组血清 S100B、NSE 水平低于对照组,说明乌司他丁联合右美托咪定可改善重型颅脑损伤术后患者的血清 S100B、NSE 水平。分析原因在于右美托咪定可以选择性兴奋中枢孤束核突触后

α_2 肾上腺素受体,降低血浆儿茶酚胺,促使脑血管舒张,改善脑部血供,保护脑组织;该药还可以减少兴奋性神经递质的释放量,提高机体对谷氨酸的吸收能力,减少谷氨酸的释放,减轻神经元损伤^[12-13]。右美托咪定还可以抑制神经级联反应及氧化应激反应,减轻脑损伤,改善血清 S100B、NSE 水平。乌司他丁可以抑制多种胰酶活性,阻碍中性粒细胞的过度激活,减轻炎症介质的释放,且能减少氧自由基的生成,进而减轻患者的脑神经功能损伤^[14]。乌司他丁还能抑制内皮素水平,缓解患者的脑血管痉挛状态,减轻血管内皮损伤,改善患者的血清 S100B、NSE 水平。

重型颅脑损伤会导致颅内压升高,脑部血流灌注减少,造成脑组织缺氧、缺血性损伤,加重脑神经细胞凋亡,从而导致认知功能障碍;且颅脑手术过程中麻醉药物、手术应激反应等也会损伤患者的认知功能,影响患者预后。本研究结果显示,术后 3、7 d,试验组 MMSE 评分、MoCA 评分高于对照组,说明乌司他丁联合右美托咪定可改善重型颅脑损伤术后患者的认知功能。分析其原因在于右美托咪定可提高重型颅脑损伤患者术后的脑部血液灌注量,抑制其神经细胞凋亡,减轻认知功能障碍。右美托咪定可抑制海马体中糖原和酶激酶-3 β /折叠反应调节蛋白-2 通路的激活来减少麻醉诱导所致的神经认知障碍;该药还能缓解线粒体膜氧化应激反应所引发的神经元损伤,减轻线粒体呼吸链酶 I、II、III 等活性的损伤,减轻患者的认知功能障碍^[15]。乌司他丁可减少生物脂质膜流动性,减轻细胞内溶酶体膜损伤,清除体内氧自由基,并

能阻碍巨噬细胞产生促炎症细胞因子,减轻脑部炎症反应,保护患者的脑功能^[16]。乌司他丁与右美托咪定联用可强化脑组织保护效果,减轻脑神经功能损伤,提高患者的认知功能。

本研究结果还显示,两组不良反应总发生率比较无明显差异,说明重型颅脑损伤术后患者在常规治疗基础上加用乌司他丁联合右美托咪定治疗不会显著增加其不良反应。分析其原因在于乌司他丁是从男性尿液中分离获得的糖蛋白,可以抑制炎症介质的释放,并能减轻因手术所致的免疫力低下等症状,利于患者康复。该药物经静脉注射后血浆浓度会快速下降,几乎可从所有组织中消除,不会在人体内蓄积,安全性较高。右美托咪定可完全被机体生物转化,输注人体后 24 h 内有 85% 的放射活性物质可通过尿液排出,合理应用的情况下不会对人体产生较大的危害。

综上所述,乌司他丁联合右美托咪定可改善重型颅脑损伤术后患者的血清 S100B、NSE 水平,提高患者的认知功能,且不会增加不良反应,安全性较高。但因研究者精力有限,未对乌司他丁联合右美托咪定治疗重型颅脑损伤术患者的不良反应进行深入研究,导致研究结果可能存在局限性,未来可对此展开做进一步研究,以便为重型颅脑损伤患者的治疗提供指导。

参考文献

- [1] 甘伟雄,黄海常,农胜德,等. 亚低温辅助大骨瓣开颅术对重型颅脑损伤患者颅内压,内皮功能及预后的影响[J]. 解放军预防医学杂志,2019,37(11):22-24.
- [2] 范宇召,李岫炜,洪军. 乌司他丁注射剂治疗老年重型颅脑损伤患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(3):203-227.
- [3] 汪文杰,鲁厚清. 右美托咪定对 ICU 颅脑损伤术后机械通气患者血流动力学及胃肠功能恢复的影响[J]. 实用医学杂志,2019,35(4):677-678.
- [4] 罗杰,陈谦学. 乌司他丁辅助低温控制性减压对重型颅脑损伤手术患者预后的影响[J]. 中国医药,2018,13(9):1328-1332.
- [5] KEBAPÇI A, DIKEÇ G, TOPÇU S. Interobserver reliability of Glasgow Coma Scale Scores for intensive care unit patients[J]. Crit Care Nurse,2020,40(4):e18-e26.
- [6] 周小炫,谢敏,陶静,等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. 中国康复医学杂志,2016,31(6):694-696.
- [7] 张立秀,刘雪琴. 蒙特利尔认知评估量表中文版的信效度研究[J]. 护理研究(上旬版),2007,21(31):2906-2907.
- [8] 程小兵,李欣洁,孙佳. 右美托咪定对颅脑外伤患者术后凝血功能及神经功能水平的影响[J]. 血栓与止血学,2021,27(1):118-119.
- [9] 李欣. 腰大池持续引流术联合骨瓣减压控制术治疗重型颅脑损伤患者并发症和预后的影响[J]. 空军医学杂志,2018,34(2):101-103.
- [10] 邱治春,王恩任. 早期高压氧治疗对中重型颅脑损伤患者临床预后及血清 NSE、S100B 的影响[J]. 临床外科杂志,2018,26(7):504-506.
- [11] 梁炯芳,高峰平,刘克洪. 颅脑损伤后患者血清神经元特异性烯醇化酶与 S100B 蛋白的动态性变化及意义[J]. 中华全科医学,2021,19(5):838-850.
- [12] 高见,张华,刘国成,等. 右美托咪定对重型颅脑损伤患者术后血清炎症因子和神经细胞因子水平及预后的影响[J]. 中国医药导报,2021,18(1):111-114.
- [13] 陈元良,徐丽丽,张磊,等. 乌司他丁联合右美托咪定对幕上肿瘤切除术患者氧化应激及 S100 β 和 NSE 的影响[J]. 中华全科医学,2018,16(1):41-43.
- [14] 陈焕林,张建华. 乌司他丁注射剂联合异丙托溴铵治疗颅脑损伤患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(16):1855-1858.
- [15] 胡雅娟,胡格吉胡. 右美托咪定改善术后早期认知功能障碍的研究[J]. 内蒙古医学院学报,2021,43(6):629-638.
- [16] 李军尧,李力军,刘利波. 乌司他丁对重型脑损伤患者中心静脉血乳酸水平及脑氧代谢的影响[J]. 解放军医药杂志,2018,30(8):87-90.

(收稿日期:2022-11-10 修回日期:2023-04-10)

(上接第 2173 页)

- [18] LIU H J, ZHANG A F, ZHAO N, et al. Role of miR-146a in enforcing effect of specific immunotherapy on allergic rhinitis [J]. Immunol Invest,2016,45(1):1-10.
- [19] WANG J, CUI Z, LIU L, et al. MiR-146a mimics attenuates murine allergic rhinitis by downregulating TLR4/ TRAF6/NF- κ B pathway [J]. Immunotherapy, 2019, 11(13):1095-1105.
- [20] ZHANG Y, YANG Y, GUO J, et al. miR-146a enhances regulatory T-cell differentiation and function in allergic rhinitis by targeting STAT5b[J]. Allergy, 2022, 77(2):550-558.
- [21] 王忠勋,杨超,曹永华. 变应性鼻炎患者外周血 PBMC 中 miR-146a 和 STAT5b 的表达及临床意义[J]. 海南医学, 2022,33(7):879-882.
- [22] DONATO R, CANNON B R, SORCI G, et al. Functions of S100 proteins[J]. Curr Mol Med,2013,13(1):24-57.
- [23] KVARNHAMMAR A M, RYDBERG C, JÄRNKRANT S M, et al. Diminished levels of nasal S100A7 (psoriasin) in seasonal allergic rhinitis; an effect mediated by Th2 cytokines[J]. Respir Res,2012,13(1):2.
- [24] 黄嫣然,王明,王成硕,等. 抗菌肽和抗菌蛋白在慢性鼻窦炎中的作用[J]. 临床耳鼻喉头颈外科杂志,2021,35(2):185-188.

(收稿日期:2022-10-09 修回日期:2023-03-05)