

• 临床研究 •

## 亚低温对急重型颅脑损伤患者脑脊液中 S-100B 蛋白和血糖水平及预后的影响

张溢华<sup>1</sup>, 许民辉<sup>2</sup>, 徐伦山<sup>2</sup>, 邱俊<sup>3</sup>, 周继红<sup>3</sup>, 江涌<sup>1</sup>, 陈礼刚<sup>1△</sup>

(1. 泸州医学院附属医院神经外科, 四川泸州 646000; 2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经外科, 重庆 400042; 3. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所第四研究室/创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆 400042)

**摘要:**目的 观察亚低温治疗对急重型颅脑损伤患者脑脊液中 S-100B 蛋白水平和血糖以及预后的影响, 并探讨其治疗意义。方法 将 46 例急性重型颅脑损伤的患者随机分为亚低温组和常规组。亚低温组在常规治疗的基础上, 予亚低温治疗, 直肠温度维持在 33~35℃, 根据病情维持 3~5 d。所有患者于治疗前及治疗后第 2、4、6 天动态检测脑脊液中 S-100B 蛋白及血糖水平。3 个月后对患者行格拉斯哥预后评分(GOS 评分)。结果 亚低温治疗后脑脊液 S-100B 蛋白及血糖水平与常规组相比差异有统计学意义, GOS 评分亚低温组明显优于常规组( $P < 0.05$ )。结论 早期亚低温治疗能显著降低急性重型颅脑损伤患者脑脊液中 S-100B 蛋白水平, 改善糖代谢紊乱, 从而改善患者预后。

**关键词:** 颅脑损伤; 亚低温; S100 蛋白质类; 血糖

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.33.009

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)33-3486-02

### Influence of mild hypothermia therapy on cerebrospinal fluid S-100B protein level and serum levels of blood glucose and prognosis in acute severe brain injury patients

Zhang Yihua<sup>1</sup>, Xu Minhui<sup>2</sup>, Xu Lunshan<sup>2</sup>, Qiu Jun<sup>3</sup>, Zhou Jihong<sup>3</sup>, Jiang Yong<sup>1</sup>, Chen Ligang<sup>1△</sup>

(1. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Neurosurgery, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military University, Chongqing 400042, China; 3. State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury/No. 4 Research Department, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**Abstract:** Objective To observe the effect of mild hypothermia on cerebrospinal fluid S-100B protein level and serum levels of blood glucose and prognosis in acute severe brain injury patients, and to explore its role in treatment of acute severe brain injury.

**Methods** A total of 46 patients with acute severe brain injuries were randomly divided into mild hypothermia group and general group. The patients in mild hypothermia group were treated with hypothermia besides routine treatment, with maintenance of rectal temperature at 33—35℃ for 3—5 days. S-100B and blood glucose were measured in all patients before the treatment and at 2nd, 4th, 6th day after the treatment. Prognosis was evaluated with GOS at 3 months. **Results** S-100B and blood glucose level in the mild hypothermia group were lower than those in the general group after the treatment, there was significant difference between the two groups. GOS of treatment group was better than that of general group at 3 months ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Early use of mild hypothermia can decrease concentration of S-100B protein in cerebrospinal fluid and blood glucose so as to improve prognosis.

**Key words:** craniocerebral trauma; hypothermia; S100 proteins; blood glucose

创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是神经外科常见的急重症, 其致死率、致残率居各类创伤之首<sup>[1]</sup>。研究证明, 亚低温能显著降低重型颅脑损伤患者死残率<sup>[2]</sup>, 但目前就亚低温治疗急重症 TBI 患者的作用机制还不是十分清楚, 本研究通过检测急重型颅脑损伤患者伤后血糖及脑脊液 S-100B 蛋白水平变化, 探讨亚低温在急性重型颅脑损伤治疗中的治疗机制及意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本组 46 例重型颅脑损伤患者均于伤后 6 h 急诊入院, 排除多发伤、多器官功能衰竭, 以及心、肝、肾及内分泌功能障碍患者。入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS 评分)3~8 分。按随机数字表法分为亚低温组和常规组。亚低温组 23 例, 其中男 16 例, 女 7 例; 年龄 15~62 岁, 平均(41±8.6)岁; 颅内血肿 13 例, 广泛脑挫裂伤伴颅内血肿 10 例; 开颅手术 8 例, 保守治疗 15 例。常规组 23 例, 其中男 19 例, 女 4 例; 年龄 13~59 岁, 平均(44±7.3)岁; 颅内血肿 8 例, 广泛脑挫裂伤伴

颅内血肿 15 例; 开颅手术 9 例, 保守治疗 14 例。两组患者年龄、性别、GCS 评分、各类损伤的比例差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** (1)常规组: 患者在入院后均采取药物等对症支持的常规治疗, 包括: 维持呼吸道通畅、吸氧、降颅压、营养支持, 给予神经营养药、促醒等治疗; 监测血糖, 肾功能, 维持水、电解质的平衡及防治各种并发症。(2)亚低温组: 患者在上述常规治疗的基础上, 辅以亚低温进行治疗, 并且均于入院之后 8 h 之内进行, 方法为治疗中采用电子冰毯+冰帽+冬眠合剂, 根据具体情况选用药物和用量, 使肛温维持在 33~35℃, 持续时间 3~5 d。

**1.2.2 观察指标** 治疗前、后第 2、4、6 天收集患者脑脊液及外周血液, 并分别检测脑脊液中 S-100B 蛋白及血糖水平。治疗 3 个月后进行格拉斯哥预后评分(GOS 评分)。

**1.3 统计学处理** 所有数据均采用 SPSS13.0 统计软件来进

△ 通讯作者, Tel: (0830)3165460; E-mail: chengligang\_cool@163.com。

行处理。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;两组患者 GOS 评分采用秩和检验;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脑脊液中 S-100B 蛋白和血糖水平变化 治疗前两组患者脑脊液中 S-100B 蛋白水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗前两组患者血糖水平均高于正常值,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。予亚低温治疗后,随着时间的延长,脑脊液中 S-100B 蛋白及血糖水平逐渐下降,从治疗第 2 天开始,与常规组相同时间点相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1、2。

| 表 1 两组患者脑脊液中 S-100B 蛋白水平动态变化( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL, $n = 23$ ) |           |            |            |            |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|------------|------------|------------|
| 组别                                                                | 治疗前       | 治疗后        |            |            |
|                                                                   |           | 2 d        | 4 d        | 6 d        |
| 亚低温组                                                              | 2.35±0.28 | 2.12±0.24* | 1.85±0.18* | 1.52±0.15* |
| 常规组                                                               | 2.33±0.29 | 2.41±0.22  | 1.49±0.21  | 1.25±0.17  |

\* :  $P < 0.05$ ,与常规组相同时间点比较。

| 表 2 两组患者血糖水平动态变化( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L, $n = 23$ ) |            |            |            |            |
|--------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| 组别                                                     | 治疗前        | 治疗后        |            |            |
|                                                        |            | 2 d        | 4 d        | 6 d        |
| 亚低温组                                                   | 10.15±2.28 | 7.50±1.24* | 6.52±1.18* | 5.96±2.15* |
| 常规组                                                    | 10.20±2.21 | 9.26±1.22  | 7.87±1.89  | 7.36±2.17  |

\* :  $P < 0.05$ ,与常规组相同时间点比较。

2.2 两组患者 3 个月后 GOS 评分 亚低温组为  $4.11 \pm 1.58$ ,常规组为  $2.98 \pm 1.66$ ,亚低温组显著高于常规组( $P < 0.05$ )。

3 讨 论

亚低温治疗重型颅脑损伤已有 10 余年历史,大多数国内外前瞻性临床研究结果令人满意<sup>[3-5]</sup>。Bratton 等<sup>[6]</sup>报道了 354 例颅脑损伤患者接受亚低温治疗,结果提示亚低温治疗患者预后率比对照组增加 46%。亚低温脑保护的确切机制尚不十分清楚,可能与以下因素有关:降低脑组织耗氧量,减少脑组织乳酸堆积;降低伤后血脑屏障的通透性,减轻脑水肿;减轻伤后脑组织的炎性反应;抑制兴奋性氨基酸、乙酰胆碱、儿茶酚胺等内源性毒性物质对脑细胞的损害;减少钙离子内流,阻断钙离子对神经元的毒性作用<sup>[3,7-8]</sup>。为进一步了解亚低温脑保护作用,本研究中通过检测急重型颅脑损伤患者脑脊液中 S-100B 和血糖水平变化。

研究表明,S-100B 蛋白作为中枢神经系统的特异性标志物,可用于作为评估中枢神经系统损伤的有效指标<sup>[9]</sup>,血清 S-100B 蛋白对颅脑损伤有高度的敏感性和特异性,其水平变化与临床症状、体征及影像学改变密切相关<sup>[10]</sup>。重型颅脑损伤后患者血清 S-100B 蛋白与颅脑损伤严重程度呈正相关。傅小君等<sup>[11]</sup>指出血清 S-100B 蛋白水平越高,脑损伤越严重,预后越差。本研究发现亚低温治疗组能明显降低脑脊液中 S-100B 蛋白水平,改善患者预后,其可能与亚低温能调控脑损伤后蛋白质表达,减轻 S-100B 蛋白介导的炎症反应,通过抑制钙离子释放,抑制钙调蛋白的磷酸化,并通过改善脑组织氧供,抑制炎症级联反应,从而发挥脑保护作用。

颅脑损伤可导致严重的全身代谢紊乱,高血糖是颅脑损伤后常见的并发症之一。颅脑损伤后高血糖主要与机体应激反应有关,伤后机体肾上腺皮质激素分泌增多,糖合成和糖原分解代谢亢进。本组研究中伤后即出现血糖紊乱患者,予亚低温治疗后第 2 天患者血糖开始下降,这可能是通过亚低温减轻下丘脑-垂体轴的损伤来改善糖代谢紊乱、稳定血糖水平。

通过本组研究,作者认为亚低温治疗急性重型颅脑损伤效果确切,这与亚低温能够降低脑组织 S-100B 蛋白的过量表达,改善糖代谢紊乱,从而减轻继发性脑损伤有关。本研究认为,急重型 TBI 患者无手术指征或手术后应早期行亚低温治疗,以减轻继发性重型颅脑损伤,改善预后。

参考文献:

[1] Pounder RE,Ng D. The prevalence of Helicobacter Pylori infection in different countries[J]. Aliment Pharmacol Ther,1995,9(2):33-40.

[2] 江基尧.现代颅脑损伤学[M].3版.上海:第二军医大学出版社,2010:743.

[3] Nagel S,Su Y,Horstmann S. Minocycline and hypothermia for reperfusion injury after focal cerebral ischemia in the rat; effects on BBB breakdown and MMP expression in the acute and subacute phase[J]. Brain Res,2008,1188:198-206.

[4] Clifton GL,Drever P,Valadka A,et al. Multicenter trial of early hypothermia in severe brain injury[J]. J Neurotrauma,2009,26(3):393-397.

[5] 陈溶容.50 例重型颅脑损伤患者早期局部亚低温治疗的疗效观察[J]. 重庆医学,2009,38(13):1616-1617.

[6] Bratton SL,Chestnut RM,Ghajar J,et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. III. Prophylactic hypothermia[J]. J Neurotrauma,2007,24 Suppl 1:S21-25.

[7] Sinclair HL,Andrews PJ. Bench-to bedside review: Hypothermia in traumatic brain injury[J]. Crit Care,2010,14(1):204.

[8] Shimohata T,Zhao H,Steinberg GK. Epsilon PKC may contribute to the protective effect of hypothermia in a rat focal cerebral ischemia model[J]. Stroke,2007,38(2):375-380.

[9] Erickson JA,Grenache DG. Comparison of three assays for quantifying S-100B in serum[J]. Clin Chim Acta,2011,20(23/24):2122-2127.

[10] Korfias S,Stranjalis G,Papadimitriou A,et al. Serum S-100B protein as a biochemical marker of brain injury: a review of current concepts[J]. Curr Med Chem,2006,13(30):3719-3731.

[11] 傅小君,许信龙,陈再峰,等.亚低温对急性重型颅脑损伤患者血清 S-100B 的影响[J]. 中华创伤杂志,2009,25(6):514-516.