临床研究 文章编号:0253-3626(2010)05-0759-03

亚低温治疗对重型颅脑创伤患者脑脊液中细胞因子水平的影响

石滴坚,程泽沛,冯怡墨,曾龙威
(重庆市第三人民医院神经外科,重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨亚低温治疗对重型颅脑损伤患者(Severe traumatic brain injury,STBI)脑脊液中肿瘤坏死因子-α(Tumornecr osis factor alpha,TNF-α)、白介素 6(Interleukin-6,IL-6)及白介素 8(Interleukin-8,IL-8)的影响及临床意义。方法:选择符合条件的 STBI 共 40 例者(格拉斯哥评分(Glasgow Coma Scale score,GCS)≤8 分,伤后 6 h 内入院)随机分为亚低温组和常温对照组各 20 例,采用放射免疫法检测亚低温治疗前后不同时段脑脊液(Cerebrospinal fluid,CSF)中 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平的变化。结果:亚低温治疗组 STBI 血清 IL-6、IL-8 及 TNF-α 浓度较常规治疗组明显降低($P<0.05$)。结论:亚低温治疗 STBI 通过细胞因子的水平,减少了患者多器官功能障碍综合征(Multiple organfailure,MODS)的发生,降低了死亡率,改善了临床预后。

【关键词】脑损伤;低温;细胞因子
【中图图书分类法分类号】R651 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-10-20

Effect of moderate hypothermia on inflammatory cytokines levels in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury

SHI Di-jian, et al
(*Department of Neurosurgery, the Third People's Hospital of Chongqing*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effect of moderate hypothermia on tumor necrosis factor alpha (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) and intedeukin-8(IL-8)in cerebrospinal fluid(CSF)of patients with severe traumatic brain injury(STBI) and its clinical significance. *Methods*: Forty patients with severe traumatic brain injury were randomly divided into hypothermic group and control group. Inclusion criteria included Glasgow Coma Scale (GCS)score ≤8 and time of after injury to on admission must be within 6 hours. TNF-α, IL-6, IL-8concentrations of CSF were tested before and after hypothermic therapy by radioimmunoassay. *Results*: Levels of serum TNF-α, IL-6 and IL-8 were decreased more significantly in the moderate hypothermia group than the control group ($P<0.05$). *Conclusion*: Moderate hypothermia can decrease cytokines levels in patients with severe brain injury and hence reduce incidence of multiple organ dysfunction syndrome, the mortality and improve the clinical prognosis of STBI.

【Key words】Brain injuries; Moderate hypothermia; Cytokine

作者介绍:石滴坚(1977-),男,主治医师,
研究方向:颅脑创伤外科。

[6] San Román J A, Sanz-Ruiz R, Ortega J R, et al. Safety and predictors of complications with a new accelerated dobutamine stress echocardiography protocol[J]. Journal of the American Society of Echocardiography, 2008,21(1):53-57.

[7] 贾锋鹏,雷 寒,覃 数,等.窦性心率震荡与心率变异相关性研究[J].重庆医科大学学报,2007,32(8):843-847.

[8] Otasevic P, Alexsandar D, Milana T, et al. Head-to-head comparison of indices of left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy: Five-year follow up[J]. HEART, 2006, 92(9):1253-1258.

[9] Shan Y, Villarraga H R, Pislaru C, et al. Quantitative assessment of strain and strain rate by velocity vector imaging during dobutamine stress echocardiography to predict outcome in patients with left bundle branch Block[J]. Journal of the American Society of Echocardiography, 2009, 22(11):1212-1219.

[10] Ioannides M, Yiangou K, Christodoulides T, et al. Acute myocardial infarction during a dobutamine stress echocardiography, in a patient with angiographically normal coronaries[J]. International Journal of Cardiology, 2008,130(1):e44-e46.

[11] 吴 强,张雪松,刘相飞,等.多普勒组织成像评价择期与急诊血运重建对急性心肌梗死患者左心室收缩和舒张功能的影响[J].中国循环杂志,2009,24(2):93-97.

(责任编辑:冉明会)

脑创伤(Traumatic brain injury,TBI),尤其重型颅脑外伤(Severe traumatic brain injury,STBI)是人类创伤死亡的最重要的病因,是人类健康的严重威胁,因此其已成为神经外科领域研究的重点和难点。随着近年来研究的深入,炎性细胞因子的作用也越来越被重视。细胞因子作为体内重要的炎性介质,参与多种病生理过程,STBI 后的多种病理生理改变,尤其是全身炎症反应综合征(Systemic inflanatory response syndrome,SIRS)和多器官功能障碍(Multiple organfailure,MODS)等严重并发症的发生都与炎性细胞因子的大量分泌有关[1]。本研究通过检测 STBI 患者亚低温治疗前后脑脊液中炎性细胞因子水平的变化,探讨亚低温治疗对其变化趋势及其对疾病临床转归的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例均为我院 2004 年 7 月至 2009 年 4 月在我科病房住院治疗的 STBI 患者 40 例,所有患者皆行头颅 CT 扫描明确诊断,入院时 4 分 < 格拉斯哥评分(Glasgow coma scale score,GCS)≤8 分,伤后 6 h 内入院。除外合并其他脏器损伤和伴发其他系统并发症。40 例中患者中男 23 例,女 17 例,年龄 16 ~ 67 岁,年龄中位数 48 岁。随机数字表法把患者分为亚低温组和常温对照组各 20 例,其中,其中硬膜外血肿(A)13 例,硬膜下血肿(B)20 例,实质内血肿(C)11 例,脑挫裂伤(D)24 例,弥漫性轴索损伤 20 例(E)。两组患者年龄、性别、GCS 评分及疾病分类差异无统计学意义(见表 1)。

1.2 方法

1.2.1 入院后立即或于术后行脑室外引流,引流后 2 h 开始亚低温治疗。亚低温前 1 h、亚低温后 1 h、亚低温后 12 h、亚低温后 24 h 和复温后 24 h 等 5 个时段分别获取脑脊液 3 ~ 5 ml,静置 30 min,以 -4℃和 4 000 r/min 速度离心 10 min,取上清液 -70℃冻存待检[2]。采用放射免疫分析法测定 IL-6、IL-8 及 TNF-α 浓度(试剂盒购自北京东亚免疫技术研究所)。对照组按相同时段留取脑脊液,用同种方法测定。

1.2.2 降温方法采用冰毯机降温同时辅以冬眠肌松合剂持续静脉滴注,避免躁动和肌颤影响降温疗效,必要时行气管切开,呼吸机辅助呼吸。冬眠肌松合剂成份:生理盐水 100 ml+ 吗啡 100 mg 或生理盐水 100 ml+ 维库溴铵 100 mg,使患者肛温保持在 33℃ ~ 35℃。监测颅内压,亚低温持续时间为颅内压正常后再维持 24 h,复温采取自然复温法,每 6h 左右复温 1℃。

1.2.3 格拉斯哥预后评分(Glasgow outame scale,GOS)评分伤后 2 ~ 3 个月时进行。GOS 评分分级:恢复良好为 5 分,中等残废为 4 分,严重残废为 3 分,持续植物状态为 2 分,死亡为 1 分。

1.3 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用两样本比较的 t 检验,重复测量数据采用两个重复测量因素的方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。均采用 SPSS11.0 统计软件包分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 亚低温组与对照组间 IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平有显著差异($P<0.05$),对照组高于亚低温组;LSD 多重比较不同时间点水平 IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平有显著差异,亚低温后 12 ~ 24 h,亚低温组 TNF-α、IL-6 水平降低明显,并持续至复温后 24 h;亚低温 24 h 后开始 IL-8 水平降低明显,持续至复温后 24 h。对照组 IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平下降较为缓慢。见表 2。

2.2 亚低温组并发 MODS 5 例(25%),对照组并发 MODS 12 例(60%),两组比较,亚低温组显著低于对照组($P<0.05$),

表 1 两组患者一般情况

组别	年龄	性别(男/女)	GCS 评分	疾病分类				
				A	B	C	D	E
亚低温组	57.30 ± 10.54	11/9	6.25 ± 1.18	7	10	6	10	9
对照组	58.35 ± 12.83	12/8	6.60 ± 1.52	6	10	5	14	11

表 2 两组患者亚低温前、后脑脊液中细胞因子含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	项目	亚低温前 1 h 或同时点	亚低温后 1 h 或同时点	亚低温后 12 h 或同时点	亚低温后或 24 h 同时点	复温后 24 h 或同时点
亚低温	IL-6(ng/L)	251.15 ± 62.32	223.34 ± 87.45	173.75 ± 52.80	107.40 ± 37.52	87.37 ± 28.25
	IL-8(ng/L)	323.42 ± 79.70	301.83 ± 81.32	277.64 ± 74.21	158.76 ± 62.54	98.75 ± 41.67
	TNF-α (μg/L)	4.31 ± 0.63	4.17 ± 0.74	3.22 ± 0.41	2.47 ± 0.25	1.33 ± 0.18
对照组	IL-6(ng/L)	238.41 ± 57.91	245.62 ± 73.43	297.16 ± 82.12	316.23 ± 79.81	327.79 ± 81.35
	IL-8(ng/L)	323.46 ± 79.73	321.18 ± 88.20	292.34 ± 77.42	314.55 ± 82.23	275.80 ± 64.92
	TNF-α (μg/L)	4.24 ± 0.71	4.15 ± 0.68	4.31 ± 0.80	3.73 ± 0.46	3.50 ± 0.33

表 3 2 组患者临床效果比较

组别	MODS(例,%)	死亡(例,%)	GOS 评分($\bar{x} \pm s$)
亚低温组	5(25%)	1(5%)	4.15 ± 0.42
对照组	12(60%)*	6(30%)*	2.40 ± 0.34*

*$P<0.05$

见表 3。

2.3 亚低温组有 1 例死亡,死亡率为 5%,对照组有 6 例死亡,死亡率为 30%,亚低温组的死亡率明显低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 GOS:伤后 2~3 个月亚低温组 GOS 评分为(4.15 ± 0.42)分,对照组为(2.40 ± 0.34)分,亚低温组明显高于对照组($P<0.05$),见表 3。

3 讨 论

自 20 世纪 90 年代以来,亚低温疗法显著降低了 STBI 的死亡率,明显改善了 STBI 的临床预后。亚低温通过何种机制改善 STBI 的预后已有许多探索,其中炎性细胞因子的作用越来越被重视。颅脑损伤患者伤后机体免疫功能常常发生紊乱,出现创伤后炎症反应,机体产生大量细胞因子,发生 SIRS。细胞因子的释放是机体的一种防御反应,有利于清除体内异物和病原体以及创伤后机体组织的修复,但细胞因子的释放过于激烈会导致机体毛细血管内皮细胞损伤、毛细血管通透性增加、组织细胞受损,进而引起远离原病灶的脑组织及其他组织器官发生严重损害,并可导致 MODS[3]。IL-6 是颅脑创伤后早期出现的炎性细胞因子,刺激星形细胞合成神经生长因子,促进神经细胞生长和分化,并在中枢神经系统再生修复过程中起重要作用;且具有协同加强 IL-1、TNF-α 和 IL-8 的作用,STBI 后 IL-6 大量分泌并随脑脊液分布于蛛网膜下腔,通过级联及协同作用,没有受伤的脑组织也受到炎性介质损害,产生弥漫性脑水肿,扩大并加重脑组织缺血、缺氧[4]并导致继发性脑损害。Westermann 等[5]证实,IL-8 作为一种重要的中性粒细胞趋化因子参与了继发性脑损害的发生。Gourin 等[6]发现,STBI 后内皮细胞产生的 TNF-α 可导致白细胞的聚集和脑血管功能紊乱,加重脑水肿。相关研究发表明 STBI 患者伤后脑脊液中 TNF-α、IL-6 及 IL-8 水平均可迅速增高,并远远超出正常值水平[6~9]。因此,有效地降低 STBI 体内细胞因子水平、调控炎症反应、阻断其发展,是防治颅脑损伤后并发 MODS,降低病死率,改善预后的关键。本研究发现亚低温组患者在给予低温治疗 12 h 后,6、IL-8 及 TNF-α 水平即开始下降,整个低温过程直至复温阶段均保持在较低水平且有下降趋势。对照组相同时段 TNF-α 及 IL-8 保持较高水平,IL-6 水平则呈持续增高趋势。而亚低温治疗组 MODS 发生率及死亡率明显低于对照组,2~3 个月后随访病人,予亚低温治疗的患者 GOS 显著高于对照组,提示脑脊液中 IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平的改变与临床预后有关。综上所述,笔者认为,亚低温可通过降低 STBI 脑脊液中细胞因子水平、降低 STBI MODS 发生率和死亡率,改善其临床预后。

参 考 文 献

[1] Chen J,Zhou Y P,Rong X Z.An experimental study on systemic inflammatory response syndrome induced by subeschar tissue fluid[J]. Burns, 2000,26:149-155.

[2] 洪 健,张 赛,只达石. 亚低温治疗对重型颅脑创伤患者脑脊液中 IL-6 水平的影响[J]. 天津医药,2004,32(5):285-287.

[3] 秦宗和, 方玉明. 亚低温对重型颅脑伤患者血清细胞因子的影响[J]. 中华创伤杂志,2006,22(4):243-245.

[4] Fisher SM .Increased post traumatic survival of neurons in ventricular fluid IL-6 levels[J].Neuroimmunol,2001,119:1-9.

[5] Westermann S,Vollmar B,Thodacius H,et al.Surface cooling inhibits tumor necrosis factor-α induced microvascular perfusion failure, leukocyte adhesion,and apoptosis in the striated muscle[J].Surgery,1999, 126:881-889.

[6] Courin C G.Shackford S R.Production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta by human cerebral microvascular endothelium after percussive trauma[J].J Trauma,1997,42:1101-1107.

[7] Gebhard F,Pfetsch H,Steinbach G,et al.Interleukin-6 is an early marker of injury severity following major trauma on humans[J]. Arch Sury, 2000,135:291-295.

[8] 陈 东. 亚低温对重型颅脑创伤患者脑脊液中 IL-8 含量的影响. 天津医药,2007,35(7):497-499.

[9] 翟 碹,梁 平,夏佐中,等. 脑创伤性鼠红细胞免疫功能的变化[J]. 重庆医科大学学报,2009,34(5):529-532.

(责任编辑:关蕴良)