

脑出血应用乌司他丁前后血清超敏 C 反应蛋白与神经元特异性烯醇化酶水平的变化及意义

黄海滨(中国人民解放军第一零五医院神经内科,合肥 230031)

【摘要】目的 探讨脑出血应用乌司他丁前后血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平的变化及意义。**方法** 以 2012 年 1 月至 2014 年 1 月中国人民解放军第一零五医院收治的 100 例脑出血患者为研究对象,分为对照组和观察组,各 50 例,检测患者治疗前后血清 hs-CRP 和 NSE 水平,并采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价患者治疗前后的临床结果,进行比较分析。**结果** 观察组患者的治愈率和治疗总有效率分别为 40.0%、94.0%,对照组分别为 24.0%、74.0%,前者均高于后者,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组患者血清 hs-CRP 和 NSE 水平均比对照组低,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组患者血清 hs-CRP 和 NSE 改善程度均比对照组明显,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后第 2、3 周观察组患者的 NIHSS 评分低于对照组,且治疗后观察组患者的 NIHSS 评分改善程度比对照组明显,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 脑出血应用乌司他丁能够有效降低患者血清 hs-CRP、NSE 水平,从而减轻脑损伤程度,值得临床推广应用。

【关键词】 脑出血; 乌司他丁; 超敏 C 反应蛋白; 神经元特异性烯醇化酶

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.05.022 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)05-0636-03

Changes and significance of serum hs-CRP and neuron-specific enolase before and after using ulinastatin in treatment of cerebral hemorrhage HUANG Hai-bin (Department of Neurology, 105 Hospital of PLA, Hefei, Anhui 230031, China)

【Abstract】Objective To investigate the changes and significance of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and neuron-specific enolase (NSE) before and after using ulinastatin in the treatment of cerebral hemorrhage. **Methods** 100 cases of cerebral hemorrhage in our hospital from Jan. 2012 to Jan. 2014 were taken as the research subjects and randomly divided into the control group and the observation group, 50 cases in each group. The changes of hs-CRP and NSE levels before and after treatment were detected and the clinical outcomes were evaluated by using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) for conducting the comparative analysis. **Results** The cure rate and the total effective rate in the observation group were 40.0% and 94.0% respectively, which were significantly higher than 24.0% and 74.0% in the control group, with statistical difference ($P < 0.05$); the improvement degree of serum hs-CRP and NSE levels after treatment in the observation group were more significant than the control group, with statistical difference ($P < 0.05$); the NIHSS scores in 2, 3 weeks after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group, moreover the improvement degree of the NIHSS scores in the observation group was more significant than that in the control group, with statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Ulinastatin could effectively reduce the serum hs-CRP and NSE levels in the treatment of cerebral hemorrhage, thus significantly reduce the brain damage degree and deserves to be clinically promoted and applied.

【Key words】 cerebral hemorrhage; ulinastatin; high-sensitivity C-reactive protein; neuron-specific enolase

脑出血指脑实质内出血,具有较高的致残率和病死率,其预后较差,对人类健康造成了严重的威胁^[1]。相关医学研究证实,脑出血后出血部位及血肿周围组织表达多种炎性因子,继发的一系列炎性反应是脑出血后多种病理生理过程的基础^[2]。因此,如何采取有效的措施控制脑出血后继发的炎性反应,将脑损伤减轻到最低限度成为了临床研究的热点。血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)属于急性期反应的一种炎性标志物,能够有效地预测脑出血患者的预后^[3]。而神经元特异性烯醇化酶(NSE)属于一种特异血清标记物,能够有效地评估脑损伤^[4]。乌司他丁能够有效地改善脑出血患者的微循环,明显减轻器官损伤,同时能够对炎症级联反应进行有效的抑制^[5]。本研究对 2012 年 1 月至 2014 年 1 月本院收治的 100 例脑出血患者的临

床资料进行了统计分析,以探讨脑出血应用乌司他丁前后血清 hs-CRP、NSE 水平的变化及意义。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2014 年 1 月本院收治的脑出血患者 100 例,所有患者均接受保守治疗,脑出血量均在 60 mL 以内;排除已经接受手术治疗,有肌病、肝病、脑干出血等,以及需要服用血管活性药物的患者^[6]。依据随机数字表法将所有患者分为观察组和对照组,各 50 例。观察组中男 32 例、女 18 例;年龄 47~72 岁,平均(58.3±8.2)岁;出血量 38~55 mL,平均(46.2±7.4)mL;基底节出血 45 例,脑叶出血 5 例。对照组中男 30 例、女 20 例;年龄 42~71 岁,平均(56.9±7.4)岁;出血量 35~57 mL,平均(47.8±7.9)mL;基底节出血

46 例,脑叶出血 4 例。两组患者性别、年龄、出血量及出血部位等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者给予内科保守治疗,让患者保持绝对的卧床休息,营造安静的病房环境,给予患者吸氧,保持呼吸道通畅,运用脱水机降低患者的颅内压,对继发性脑水肿进行有效的预防,采取降压、降糖、调脂治疗,并对电解质进行有效的补充,对体液平衡进行有效的维持等,同时对并发症进行恰当的处理^[7]。观察组患者在内科保守治疗的基础上加用乌司他丁治疗,静脉滴注 20 万 U 乌司他丁注射液+20 mL 生理盐水,每日 3 次,2 周为 1 个疗程^[8]。

1.2.2 血清 hs-CRP 和 NSE 的测定 分别于治疗前、治疗后 1 周采集所有患者静脉血 2 mL,抗凝后送实验室检测,2 000 r/min,离心 10 min,提取上层血清,装入环氧树脂(EP)管,置于-20 ℃的冰箱中保存待测。运用免疫比浊法对 hs-CRP 进行测定,运用酶联免疫吸附试验(ELISA)对 NSE 进行测定^[9]。

1.2.3 观察指标 治疗前和治疗后第 3 天及第 1、2、3 周运用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS) 分别对患者的临床结果进行评分。

1.2.4 疗效评定标准 患者的恶心呕吐等临床症状完全消失,头颅电子计算机断层扫描(CT)复查表明血肿完全吸收为治愈;患者的临床症状基本缓解,头颅 CT 复查表明血肿大部分吸收为显效;患者的临床症状有所好转,头颅 CT 复查表明血肿部分吸收为有效;患者的临床症状并没有得到丝毫改善,甚至有加重的迹象,头颅 CT 复查表明血肿没有被吸收,甚至有明显扩大的迹象为无效^[10]。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/患者总例数×100%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计学软件进行数据处理和统计学分析,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;偏态分布的计量资料以中位数和四分位数间距表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的临床疗效比较 观察组患者的治愈率和治疗总有效率分别为 40.0%、94.0%,对照组分别为 24.0%、74.0%。观察组患者的治愈率和治疗总有效率均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的临床疗效比较[n(%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	50	20(40.0)	17(34.0)	10(20.0)	3(6.0)	47(94.0)
对照组	50	12(24.0)	16(32.0)	9(18.0)	13(26.0)	37(74.0)

2.2 两组患者治疗前后血清 hs-CRP 和 NSE 水平比较 治疗前两组患者血清 hs-CRP 和 NSE 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者血清 hs-CRP 和 NSE 水平均较对照组低,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。并且治疗后观察组患者血清 hs-CRP 和 NSE 的改善程度均较对照组明显,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 hs-CRP 和 NSE 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	hs-CRP(mg/L)		NSE(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	39.6±11.3	8.7±4.5 ^a	89.7±21.5	43.6±11.7 ^a
对照组	50	36.7±10.1	16.9±7.2	92.1±23.0	61.7±13.9

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 观察组患者血清 hs-CRP、NSE 水平与治疗前出血量的关系 观察组治疗前不同出血量的患者治疗后第 3 天血清 hs-CRP、NSE 水平均较治疗后第 1 天升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗前出血量超过 30 mL 的患者,治疗后第 7 天血清 hs-CRP、NSE 水平均比治疗后第 1 天高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 观察组患者血清 hs-CRP、NSE 水平与治疗前出血量的关系($\bar{x}\pm s$)

治疗前出血量(mL)	n	hs-CRP(mg/L)			NSE(ng/mL)		
		第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 1 天	第 3 天	第 7 天
<15	25	4.98±1.12	7.83±2.18 ^a	5.09±1.21	13.83±3.91	23.12±6.73 ^b	12.84±5.43
15~30	14	5.91±1.63	9.56±3.25 ^a	6.35±1.36	18.42±4.82	28.27±8.78 ^b	19.95±6.56
>30	11	6.32±1.67	11.24±3.92 ^a	7.67±2.47 ^a	22.45±6.93	32.74±10.22 ^b	24.94±8.33 ^b

注:与治疗前第 1 天血清 hs-CRP 水平比较,^a $P<0.05$;与治疗前第 1 天血清 NSE 水平比较,^b $P<0.05$ 。

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

组别	n	治疗前	治疗后			
			第 3 天	第 1 周	第 2 周	第 3 周
观察组	50	15.58±4.43	16.00±5.02	13.84±6.00	9.11±4.47 ^a	6.79±3.55 ^a
对照组	50	15.53±5.01	17.12±5.66	16.59±4.89	13.00±6.78	10.59±6.05

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较 两组患者治疗前、治疗后第 3 天、治疗后第 1 周的 NIHSS 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后第 2、3 周观察组患者的 NIHSS 评分低于对照组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

并且治疗后观察组患者的 NIHSS 评分改善程度比对照组明显,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

3 讨 论

相关医学研究表明,脑出血患者的预后受血肿周围组织继发的一系列病理生理损伤直接而深刻的影响。其中炎症反应是最主要的变化,由补体、纤维蛋白降解产物等诱发产生,多种应急激素会在炎症反应和抗炎反应无法保持动态平衡的情况下被释放出来,造成内皮细胞及内脏组织器官缺血再灌注损伤的发生,最终引发炎症的“瀑布效应”。Meta 分析表明,脑出血后血肿周围继发的水肿及神经损伤直接影响着脑出血患者的预后,产生严重的不良影响。因此,为了能够更好地把握患者

的病情及预后,需要对疾病发生后的炎症反应进行有效的监测和控制^[11]。

CRP 参与脑出血的病理生理过程,脑出血急性期 CRP 水平会明显提升,且其血清表达水平及出血量会随着血肿周围水肿程度的上升而增加,降低而减少^[12]。与 CRP 相比,hs-CRP 更为敏感,且患者的性别、年龄、贫血等因素均不会对其造成影响,健康人血清 hs-CRP 水平极低。乌司他丁属于一种糖蛋白和人体内源性抑炎物质,能够有效地抑制蛋白酶,其分泌主体为肝脏,代谢后进入尿液,能够和丝氨酸蛋白酶、粒细胞弹性蛋白酶、糜蛋白酶等多种酶类有机结合,从而对酶的活性进行有效的抑制,并促进其降解。同时,乌司他丁还能够使溶酶体膜稳定,有效地抑制体内多种蛋白酶,清除氧自由基,对机体的过度炎症反应进行有效的抑制,将组织细胞的损伤减轻到最低限度,对组织循环灌注进行切实有效的改善^[13]。本研究结果表明,治疗前两组患者血清 hs-CRP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者血清 hs-CRP 水平较对照组低($P<0.05$),且治疗后观察组患者血清 hs-CRP 的改善程度比对照组明显($P<0.05$),充分说明了乌司他丁能够有效地抵抗脑出血后的炎症反应。

NSE 属于一种脑损伤生化标志物,具有较高的敏感性和特异,在神经元的胞质中特异性地存在,在脑中的水平最高,脊髓中次之,在周围神经节中水平最低。细胞膜的完整性在神经元损伤后遭到破坏,NSE 能够从损伤的神经元内向细胞外漏出,进而进入人体循环^[14]。有学者对脑损伤患者血浆 NSE 水平进行了动态监测,发现患者的临床预后受血浆 NSE 水平的影响^[15]。本研究结果表明,治疗前两组患者血清 NSE 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组患者血清 NSE 水平比对照组低($P<0.05$),且治疗后观察组患者血清 NSE 的改善程度比对照组明显($P<0.05$),充分说明了乌司他丁能够对脑出血后造成的脑损伤进行更为明显的保护。本研究结果还表明,观察组患者治愈率(40.0%)和治疗总有效率(94.0%)均比对照组高($P<0.05$),充分说明了乌司他丁可能通过抗炎作用切实有效地改善脑出血患者的预后。

此外,本研究结果还显示,治疗前、治疗后第 3 天、治疗后第 1 周两组患者的 NIHSS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),而治疗后第 2、3 周观察组患者的 NIHSS 评分低于对照组($P<0.05$);且治疗后观察组患者的 NIHSS 评分的改善程度比对照组明显($P<0.05$),充分说明了神经元在脑出血早期即受损伤死亡,并平行于脑出血后脑水肿形成发展规律。乌司他丁能够通过抑制脑出血后的炎症反应促进患者脑水肿的改善,从而促进急性脑出血患者 NIHSS 神经功能评分的明显降低,为患者神经功能的有效恢复提供良好的前提条件,对患者脑组织进行有效的保护,将致死率降到最低限度^[16]。

总之,应用乌司他丁治疗脑出血能够有效地降低患者血清 hs-CRP、NSE 水平,从而减轻其脑损伤程度,值得在临床推广。

参考文献

[1] 刘振华,仇烈炜,杜怡峰,等. 炎症因子在出血后继发性脑

损伤中的作用机制研究进展[J]. 山东医药,2012,52(46):95-96.

- [2] 王广斌,季泰令. S100B 蛋白、NSE 作为脑损伤标志物的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2011,31(5):890-892.
- [3] 关泉峰,刘红,董可辉. 超敏 C 反应蛋白与脑卒中病变程度的相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志,2011,28(11):1028-1029.
- [4] 白利芬,赵开胜,刘赞. 超敏 C 反应蛋白增高在脑出血昏迷病人中的临床意义[J]. 现代检验医学杂志,2012,27(4):134-136.
- [5] 王盼,张熙,周波,等. 蒙特利尔认知评价量表(中文版)在轻度认知损害诊断及进展过程中的作用[J]. 中国现代神经疾病杂志,2012,12(2):193-197.
- [6] 胡晓芳,杨智,安殿梅,等. 急性脑出血患者炎症状态与 hs-CRP 和 NO 变化[J]. 中国公共卫生,2012,28(7):981-982.
- [7] 刘永云,李炳法,杨文东. 高血压脑出血患者血清 NSE、MMP-9 水平变化及其临床价值[J]. 医学检验与临床,2012,23(1):42-44.
- [8] 周焱峰,高广忠,鲁峻,等. 颅脑术后脑梗死 28 例临床分析[J]. 中国卫生产业,2012,9(23):138.
- [9] 王伟,刘涵,李晓泉,等. 蒙特利尔认知评估量表在脑出血后认知损害筛查中的应用[J]. 徐州医学院学报,2012,32(1):57-59.
- [10] 权文强,戴燕,万海英. 奥普 U2 金标法定量检测 C 反应蛋白项目性能评价[J]. 现代检验医学杂志,2012,27(4):98-100.
- [11] 崔华,胡亦新,范利,等. 老年高血压患者伴急性脑血管病诱发多器官功能衰竭与年龄的相关性研究:5 798 例分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2011,10(3):222-225.
- [12] 沈斌,杭春华. 炎症细胞因子在脑外伤继发性脑损害中的作用及研究进展[J]. 医学综述,2011,17(11):1621-1624.
- [13] 张全福,肖永红. 血清超敏 C 反应蛋白在老年高血压合并脑梗死病情进展中的变化[J]. 检验医学与临床,2012,9(21):2716-2717.
- [14] Kawanishi M, Kawai N, Nakamura T, et al. Effect of delayed mild brain hypothermia on edema formation after intracerebral hemorrhage in rats[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2008,17(4):187-1951.
- [15] Samadani U, Rohde V. A review of stereotaxy and lysis for intracranial hemorrhage[J]. Neurosurg Rev,2009,32(1):15-21.
- [16] Huy NT, Thao NT, Diep DT, et al. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis:a systemic review and meta-analysis[J]. Crit Care,2010,14(6):R240-R244.

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2014-12-20)