

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.34.021

## 局部亚低温对脑梗死患者的脑保护机制的临床研究

胡 晓,代永庆,陈士新,周林裕

(陕西省汉中市三二〇一医院神经外科 723000)

**[摘要]** 目的 探讨局部亚低温治疗对于急性脑梗死的保护机制。方法 选择急性脑梗死患者 90 例,随机分为亚低温治疗组 45 例,常规治疗组 45 例。分别测定治疗前及治疗后第 3、7、14 天时两组患者血清中血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的水平。结果 (1)常规治疗组、亚低温治疗组治疗前 hs-CRP、NSE、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  水平明显高于健康对照组( $P < 0.05$ );常规治疗组与亚低温治疗组治疗前 hs-CRP、NSE、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。 (2)两组经治疗后,血清 NSE、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平呈下降趋势;hs-CRP、IL-10 水平先上升后下降。与常规治疗组相比,亚低温治疗组患者血清 hs-CRP、NSE、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平在治疗 7、14 d 后显著降低( $P < 0.05$ );亚低温治疗组患者血清 IL-10 水平在治疗 3、7 d 后显著高于常规治疗组( $P < 0.05$ )。结论 亚低温治疗可显著减轻脑梗死后的炎症反应,发挥其脑保护作用。

**[关键词]** 脑梗死;细胞因子类;C 反应蛋白质;白细胞介素类;亚低温

**[中图分类号]** R743

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)34-4817-03

## Clinical research and mechanism of local mild hypothermia in treatment of acute cerebral

Hu Xiao, Dai Yongqing, Chen Shixin, Zhou Linyu

(Department of Neurosurgery, Hanzhong Three Two Zero one Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the levels of serum hs-CRP, NSE, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in patients with acute cerebral infarction treated with local mild hypothermia therapy and conventional drugs. And to observe the therapeutic effect of local mild hypothermia on acute cerebral infarction and to explore the protective mechanism of mild hypothermia on cerebral ischemia. **Methods** 90 patients with acute cerebral infarction were randomly divided into 45 cases of mild hypothermia treatment group and 45 cases of conventional treatment group. The contents of hs-CRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 and NSE were measured in two groups of patients with before treatment and after treatment 3, 7, 14 days respectively. **Results** (1) The clinical effect of two groups of patients treated with mild hypothermia for 14 days was significantly better than that of the conventional treatment group ( $P < 0.05$ ). (2) Before treatment, the levels of serum hs-CRP, NSE, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in acute cerebral infarction patients were significantly higher than those in normal group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference in the level of serum hs-CRP, NSE, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in the conventional treatment group and mild hypothermia group ( $P > 0.05$ ). (3) After treatment, the levels of NSE, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 and hs-CRP were decreased in the two groups; Levels of IL-10 and hs-CRP rose after a fall. Compared with the conventional treatment group, the serum levels of hs-CRP, NSE, IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  were significantly decreased in the treatment group for 7 days and 14 days ( $P < 0.05$ ); The serum level of IL-10 in the treatment group was significantly higher than that in the conventional treatment group for 3 days and 7 days ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Local mild hypothermia therapy can significantly reduce the inflammatory response after cerebral infarction, play a protective role in the brain.

**[Key words]** brain infarction; cytokines; C-reactive protein; interleukins; mild hypothermia

脑梗死属于常见的脑血管病,有着较高的病死率和致残率,严重危害了人类的身体健康。随着急性脑梗死发病机制的深入研究,一些致炎细胞因子的作用逐渐被人们了解。在发生急性脑梗死时炎症和免疫反应起着极其重要的作用,外周血中一些致炎细胞因子的水平升高<sup>[1-2]</sup>。低温治疗具有神经组织的保护作用,可以防止及减轻脑损伤。本研究通过对急性脑梗死患者血清中血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平的变化,探讨亚低温对脑缺血性损害神经保护作用的可能机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 7 月至 2015 年 7 月在本院神经

内科住院的急性脑梗死患者 90 例,其中男 52 例,女 38 例。将所有患者随机分为局部亚低温治疗组和常规治疗组。局部亚低温组共有患者 45 例,其中男 25 例,女 20 例;年龄(64 $\pm$ 14)岁;常规治疗组共有患者 45 例,其中男 27 例,女 18 例;年龄(63 $\pm$ 12)岁;另选取同期在本院健康体检者 20 例,年龄(63 $\pm$ 12)岁,作为健康对照组。入选标准:(1)所有入选病例均符合全国第四届脑血管病学术会议在 1995 年制定的脑梗死诊断标准;(2)所有病例均经头颅 CT 或 MRI 扫描;患者;(3)发病时间不超过 24 h;(4)第一次发病或没有后遗症的再发者;(5)入院时 NIHSS 评分大于 4 分。

**1.2 亚低温治疗** 亚低温组除接受常规药物治疗外,在刚入院时就立即进行头部局部亚低温治疗,采用 HGT-200IV 型亚

表 1 治疗前各组急性脑梗死患者指标与健康对照组的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	hs-CRP(mg/L)	NSE( $\mu$ g/L)	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)
健康对照组	20	3.31 $\pm$ 1.28	4.03 $\pm$ 1.32	6.32 $\pm$ 1.17	5.34 $\pm$ 1.13	3.32 $\pm$ 0.78	0.85 $\pm$ 0.24
常规组	45	5.13 $\pm$ 1.23 <sup>a</sup>	26.37 $\pm$ 7.21 <sup>a</sup>	183.19 $\pm$ 25.17 <sup>a</sup>	116.43 $\pm$ 12.76 <sup>a</sup>	24.62 $\pm$ 5.23 <sup>a</sup>	1.78 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>
亚低温组	45	5.46 $\pm$ 1.57 <sup>a</sup>	26.48 $\pm$ 7.32 <sup>a</sup>	184.20 $\pm$ 24.23 <sup>a</sup>	114.32 $\pm$ 12.23 <sup>a</sup>	25.67 $\pm$ 5.12 <sup>a</sup>	1.76 $\pm$ 0.49 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与健康对照组比较。

低温治疗仪,冰帽温度设置为 $-2 \sim 4^{\circ}\text{C}$ ,脑温维持在 $33 \sim 35^{\circ}\text{C}$ ,共进行干预治疗 $5 \sim 7$  d。脑温观察:采用红外线耳温计测量鼓膜温,使鼓膜温度保持在 $33 \sim 35^{\circ}\text{C}$ ;每天测量2次直至观察结束。

**1.3 观察指标及神经功能评分** 两组患者均于治疗前抽取静脉血及治疗后第3、7、14天清晨,抽取空腹静脉血,离心后分离血清,用BD公司的流式细胞分析仪,采用流式细胞微球芯片捕获技术(CBA技术)测定血清中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10的水平;用罗氏公司的罗氏E601全自动化学发光免疫分析仪,采用电化学发光法测定血清中NSE的水平;用Omlipo<sup>TM</sup>特定蛋白分析仪,采用增强免疫比浊法测定血清中hs-CRP的水平。两组均分别在治疗前及治疗后第7、14、30天应用NIHSS评分量表进行评分。

**1.4 统计学处理** 所有数据采用SPSS16.0统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 $t$ 检验,计数资料用率表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前各组指标比较** 常规治疗组、亚低温治疗组治疗前hs-CRP、NSE、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平高于健康对照组( $P < 0.05$ );常规治疗组与亚低温治疗组治疗前hs-CRP、NSE、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平无明显差异( $P > 0.05$ ),见表1。

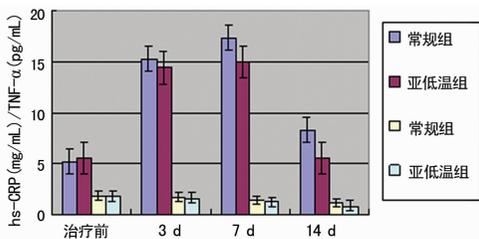


图 1 常规组与亚低温组治疗前后 Hs-CRP 及 TNF- $\alpha$  比较

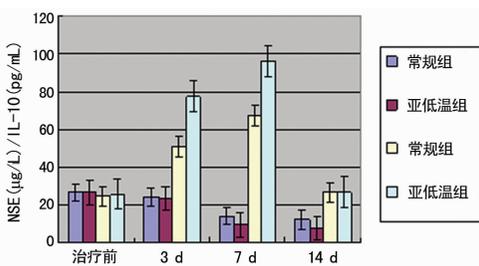


图 2 常规组与亚低温组治疗前后 NSE 及 IL-10 比较

**2.2 治疗后各组指标比较** 两组经治疗后,血清NSE、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平呈下降趋势;hs-CRP、IL-10水平先上升后下降。与常规治疗组相比,亚低温治疗组患者血清hs-CRP、NSE、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平在治疗7、14 d后显著降低( $P < 0.05$ );亚低温治疗组患者血清IL-10水平在治疗3、7 d后显著

高于常规治疗组( $P < 0.05$ ),见图1~3。

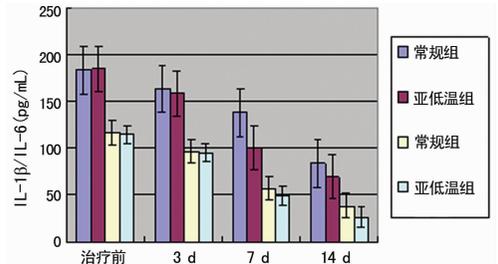


图 3 常规组及亚低温组治疗前后 IL-1 $\beta$  比较

**2.3 神经功能评分** 治疗14 d后两组NIHSS评分比治疗前显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图4。

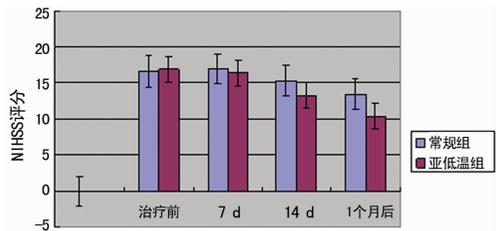


图 4 常规治疗组和亚低温组治疗前后 NIHSS 评分

**2.4 亚低温治疗的不良反应** 治疗组有3例患者出现寒颤,应用亚冬眠处理后症状得到缓解,另有2例患者血小板轻度减少,其他患者均没有不良反应发生。

## 3 讨论

急性脑梗死是临床上较为常见一种脑血管疾病,其发病机制是由于各种原因使得脑供血血管发生闭塞,从而使得血管供应区产生脑功能损害和神经症状。脑梗死的治疗受到其超早期时间窗的限制,因此在超早期、急性期对其进行治疗显得极其重要。近年来大量实验和临床研究表明,梗死区的炎症反应在急性脑梗死中发挥着重要作用。急性脑梗死患者血清炎症因子表达水平的高低与患者病情严重程度、预后等密切相关。hs-CRP是一种急性时相蛋白,是一种非常重要的炎症因子,具有免疫调节功能,其可以增强巨噬细胞的吞噬功能,促进单核细胞表达受体以及其他功能。有研究表明,血浆hs-CRP水平增高是缺血性脑卒中的独立危险因素<sup>[3]</sup>。研究结果显示,急性脑梗死发生后,患者外周血hs-CRP在6~8 h后逐渐升高,1~2 d后可达高峰,持续时间约为7 d左右,并且会在2~4周后慢慢恢复到病前水平<sup>[4]</sup>。一般梗死区面积越大,hs-CRP水平也会越高,随着病情的好转hs-CRP水平也会下降<sup>[5]</sup>。因此,其可作为急性脑梗死病治疗效果和预后判断的重要指标之一。在本研究中,与健康对照组比较,急性脑梗死患者血清中hs-CRP水平明显升高( $P < 0.05$ ),分别采用亚低温和常规方法治疗,在治疗的前7 d两组患者血清hs-CRP水平都呈升高趋势,治疗14 d后hs-CRP水平呈下降趋势,并且在治疗后7、14 d

亚低温治疗组的 hs-CRP 水平明显低于常规治疗组 ( $P < 0.05$ ), 与文献[6-7]报道相一致。说明脑局部亚低温治疗可以有效抑制炎症因子的释放。

一直以来, NSE 都被认为是神经元和神经内分泌细胞产生的重要标志物之一。因其比较容易释放, 使得脑组织损伤后, 检测患者血清或脑脊液中 NSE 水平的变化成为可能<sup>[8-9]</sup>。因此, NSE 是一个能够反映脑实质损害的敏感性非常高的指标<sup>[10]</sup>。在本研究中, 刚入院时急性脑梗死患者血清 NSE 水平明显高于健康对照组 ( $P < 0.05$ ), 分别采用亚低温和常规方法治疗进行治疗, NSE 水平呈下降趋势 ( $P < 0.05$ ), 说明亚低温治疗能够缓解急性脑梗死后神经细胞的损伤, 起到保护神经的作用。

IL-1 $\beta$  是一种很强的致炎因子, 其能够促进炎症反应。当发生脑梗死时, IL-1 $\beta$  能够促使内皮细胞增殖, 使得内皮细胞产生黏附分子, 进而诱导白细胞受体产生, 促进白细胞附壁、浸润。白细胞黏附到血管壁后移行到内皮细胞下, 通过周期性释放胞浆素使血管内促凝因子增加, 最终会导致血栓的形成。此外, 它还可以间接降低脑血流, 加重脑梗死症状。李志等<sup>[11]</sup>测定急性脑卒中患者的血清中 IL-1 $\beta$  比健康对照组显著增高。IL-1 $\beta$  在缺血性脑损伤的发生发展中起重要作用<sup>[12]</sup>。本研究结果显示, 治疗前急性脑梗死患者血清 IL-1 $\beta$  水平明显高于健康对照组 ( $P < 0.05$ ); 分别采用亚低温和常规方法治疗进行治疗, IL-1 $\beta$  水平呈下降趋势, 在亚低温治疗组患者血清 IL-1 $\beta$  下降明显 ( $P < 0.05$ ), 说明亚低温治疗能够抑制 IL-1 $\beta$  的生成, 从而起到保护脑组织的作用。

通过与常温组比较, 在改善预后方面亚低温组比常温组具有明显的优势, 两组患者的预后 NIHSS 评分差异有统计学意义。推测亚低温降低 hs-CRP、NSE、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  表达为亚低温减轻脑缺血性损害的神经保护作用机制之一。

总之, 亚低温治疗不同程度地改变了 hs-CRP、NSE、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  水平, 从而有效地减轻脑缺血性损伤。亚低温可作为脑缺血损伤时的神经保护措施, 治疗方法简单易行, 值得临床推广应用。

## 参考文献

[1] Aguilera G, Subburaju S, Young S, et al. The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress[J].

Prog Brain Res, 2008, 170(1): 29-39.

- [2] Barreca T, Gandolfo C, Corsini G, et al. Evaluation of the secretory pattern of plasma arginine vasopressin in stroke patients[J]. Cerebrovasc Dis, 2001, 11(2): 113-118.
- [3] Milhaud D, Thouvenot E, Heroum C, et al. Prolonged moderate hypothermia in massive hemispheric infarction: clinical experience[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2005, 17(1): 49-53.
- [4] Baslha BJ, Bowers JR. Atherosclerosis: an update[J]. Ann Heart J, 1996, 131(6): 1192.
- [5] 吕雅兵, 董爱勤, 李猛, 等. 血浆脂联素与超敏 C 反应蛋白在脑梗塞中的临床意义[J]. 脑与神经疾病杂志, 2008, 16(4): 477.
- [6] Huh PW, Belayev L, Zhao W. Comparative neuroprotective efficacy of prolonged moderate intras ischemic and postischemic hypothermia in focal cerebral ischemia[J]. J Neurosurg, 2000, 92(1): 91-99.
- [7] Schwab S. Therapy of severe ischemic stroke: breaking the conventional thinking[J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 20(2): 169-178.
- [8] Nagatsuna T, Nomura S, Suehiro E, et al. Systemic administration of argatroban reduces secondary brain damage in a rat model of intracerebral hemorrhage: histopathological assessment[J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 19(3): 192-200.
- [9] 邱全曜, 缪明永. 神经元特异性烯醇化酶[J]. 生命的化学, 2008, 28(4): 439-442.
- [10] Sawauchi S, Taya K, Murakami S, et al. Serum S-100B protein and neuron-specific enolase after traumatic brain injury[J]. No Shinkei Geka, 2005, 33(11): 1073-1080.
- [11] 李志, 刘卫红, 谢田刚, 等. 血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和 S-100B 蛋白对急性脑梗死患者预后评估的临床意义[J]. 大连医科大学学报, 2007, 5(29): 494-496.
- [12] Gong C, Hoff JT, Keep RF. Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat[J]. Brain Res, 2000, 871(1): 57-65.

(收稿日期: 2016-06-20 修回日期: 2016-09-05)

## 统计资料类型

统计资料共有 3 种类型: 计量资料、计数资料和等级资料。按变量值性质可将统计资料分为定量资料和定性资料。

定量资料又称计量资料, 指通过度量衡的方法, 测量每一个观察单位的某项研究指标的量的大小, 得到的一系列数据资料, 其特点为具有度量衡单位、多为连续性资料、可通过测量得到, 如身高、红细胞计数、某一物质在人体内的浓度等有一定单位的资料。

定性资料分为计数资料和等级资料。计数资料为将全体观测单位(受试对象)按某种性质或特征分组, 然后分别清点各组观察单位(受试对象)的个数, 其特点是没有度量衡单位, 多为间断性资料, 如某研究根据患者性别将受试对象分为男性组和女性组, 男性组有 72 例, 女性组有 70 例, 即为计数资料。等级资料是介于计量资料和计数资料之间的一种资料, 可通过半定量的方法测量, 其特点是每一个观察单位(受试对象)没有确切值, 各组之间仅有性质上的差别或程度上的不同, 如根据某种药物的治疗效果, 将患者分为治愈、好转、无效或死亡。