

- 析[J]. 中国实用眼科杂志, 2003, 21(10): 781-783.
- 3 Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, et al. Age-related differences in the normal human cornea; a laser scanning in vivo confocal microscopy study[J]. Br J Ophthalmol, 2007, 91(9): 1165-1169.
- 4 何守志. 白内障及其现代手术治疗[M]. 北京: 人民军医出版社, 1993: 37-38.
- 5 刘琳, 马翔. 角膜内皮影响因素分析[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(1): 121-123.
- 6 侯艳丽, 王艳玲. 白内障术前患者角膜内皮细胞减少原因的探讨[J]. 首都医科大学学报, 2010, 31(2): 48-50.
- [收稿日期 2010-07-23][本文编辑 宋卓孙 韦颖]

临床研究 · 论著

依达拉奉联合早期高压氧疗对急性脑梗死患者血清 S-100 β 和 NSE 水平及 NIHSS 评分的影响

李绍发, 梁柯, 李登星, 黄志志

作者单位: 533000 广西, 百色市人民医院神经内科

作者简介: 李绍发(1976-), 男, 在职研究生, 主治医师, 研究方向: 脑血管病。E-mail: lishaofa88@sina.com

[摘要] **目的** 研究依达拉奉联合早期高压氧疗对急性脑梗死(ACI)患者血清 S-100 β 和神经特异性烯醇酶(NSE)水平和 NIHSS 评分的影响。**方法** 120 例急性脑梗死患者随机分为依达拉奉治疗组 60 例和常规治疗组 60 例(予常规抗血小板聚集、改善脑循环、营养脑细胞等治疗), 依达拉奉治疗组在常规治疗的基础上予依达拉奉注射液及早期高压氧疗。两组均于治疗前、治疗后第 3、7 和 14 天检测静脉血中 S-100 β 蛋白和神经特异性烯醇酶(NSE)的水平变化, 治疗后第 7、14、28 天用美国国立卫生院神经功能缺损评分量表(National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)评分并进行疗效评定。**结果** 依达拉奉组 S-100 β 蛋白、NSE 水平和 NIHSS 评分在治疗后均明显低于常规治疗组, 疗效明显优于常规治疗组, 差异有统计学意义。**结论** 依达拉奉联合早期高压氧疗可明显降低急性脑梗死患者血液中 S-100 β 蛋白和 NSE 水平, 治疗后 NIHSS 评分明显低于常规治疗组, 疗效明显优于常规治疗组。

[关键词] 急性脑梗死; 依达拉奉; 高压氧疗; S-100 β 蛋白; 神经元特异性烯醇酶

[中图分类号] R 743.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)03-0220-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.03.10

Influence of combination of edaravone with early hyperbaric oxygen therapy on serum levels of S-100 β , NSE and NIHSS score of the patients with acute cerebral infarction LI Shao-fa, LIANG Ke, LI Deng-xing, et al. The People's Hospital of Baise City, Guangxi 533000, China

[Abstract] **Objective** To study the influence of the combination of edaravone with early hyperbaric oxygen therapy on serum levels of S-100 β , neuro-specific endolase (NSE) and NIHSS score of the patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** One hundred and twenty patients with ACI were randomly divided into two groups. Sixty patients in the controlled group were treated with routine regimen which was composed of inhibiting platelet aggregation, improving brain blood flow and metabolism of brain cells, etc. And 60 patients in the edaravone group were treated with edaravone combined with hyperbaric oxygen on the basis of routine regimen. Serum levels of S-100 β and NSE were detected on the 3rd, 7th, 14th day after treatment. Otherwise, curative effect was evaluated with NIHSS score on the 7th, 14th, 28th day after treatment. **Results** Serum levels of S-100 β and NSE, and NIHSS score in the patients of the edaravone group were obviously lower than those in the patients of controlled group. **Conclusion** The combination of edaravone with hyperbaric oxygen therapy can apparently lower serum levels of S-100 β , NSE and NIHSS score in patients with ACI, and bring a better clinical outcome, as compared with the controlled group.

[Key words] Acute cerebral infarction; Edaravone; Hyperbaric oxygen therapy; S-100 β ; Neuro-specific endolase

脑血管病是当今威胁人类的三大疾病之一,发病率高、死亡率高和致残率高,其中 80% ~ 90% 为缺血性卒中,因此,缺血性脑卒中病人及时早期治疗是提高脑卒中治愈率、降低致残率的关键。近年来的研究显示,S-100 β 蛋白和 NSE 是评估脑损伤的特异性血液神经生化标志物,S-100 β 蛋白是神经胶质细胞损伤的标志蛋白,神经特异性烯醇酶(NSE)是神经元损伤的标志酶,血清 S-100 β 蛋白和 NSE 测定两者相结合不仅可以反映脑损伤的程度、病情的动态变化及提示预后,还可以作为评价疗效和选择治疗方案的重要指标。本组研究观察依达拉奉联合早期高压氧疗对急性脑梗死(ACI)患者血清 S-100 β 和 NSE 的影响及疗效,并与常规治疗组比较,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2008-01 ~ 2010-07 我院收治的 ACI 患者 120 例,起病后 6 ~ 72 h 内入院,临床诊断符合《1995 年全国第四届脑血管病会议诊断急性缺血性卒中》标准。并经头颅 CT 或 MRI 明确诊断;排除近期外伤、感染、严重心、肺、肝、肾等损害;无严重精神疾病及其他脑部器质性病变,无使用依达拉奉和进行高压氧疗的过敏体质或禁忌证者。将入选的 ACI 患者随机分为两组:(1)依达拉奉治疗组 60 例,男 35 例,女 25 例,年龄 47 ~ 80 (63 ± 7.10) 岁;小面积脑梗死 28 例,中等面积脑梗死 18 例,大面积脑梗死 14 例;NIHSS 评分(13.10 ± 4.22)分。(2)常规治疗组 60 例,男 34 例,女 26 例,年龄 48 ~ 78 岁(62 ± 7.21)岁;小面积脑梗死 30 例,中等面积脑梗死 17 例,大面积脑梗死 13 例;NIHSS 评分(12.89 ± 4.36)分。两组在性别、年龄、病程、脑梗死部位、梗死灶面积及 NIHSS 评分上差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。

1.2 用药方法 常规治疗组根据病情给予抗血小板、改善脑循环、营养脑细胞等常规治疗;依达拉奉治疗组在常规治疗的基础上予依达拉奉注射液(商品名:必存,南京先声东元制药有限公司生产)一次 30 mg 加入生理盐水 100 ml 中静滴,30 min 内滴完,2 次/d,连用 14 d,在发病 72 h 内开始使用;高压氧疗 1 次/d,110 min/次,10 d 为一疗程,在发病 24 h 内进行。

1.3 检测方法 所有患者均在入院后治疗前及治疗后第 3、7、14 天分别抽取清晨空腹静脉血 4 ml,离

心后取上清液,分离血清后分装 2 管,置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存待测。S-100 β 蛋白和 NSE 的检测均采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定,试剂盒均由瑞典 CanAg 公司提供,酶标仪由美国 Bio2Rad 公司提供。具体操作方法严格按说明书要求进行。

1.4 疗效评价 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)分别对依达拉奉治疗组和常规治疗组患者在治疗前及治疗后第 7、14、28 天进行评定。疗效评价参照 1995 年全国第四届脑血管病会议制定的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》,根据神经功能缺损积分值的减少(功能改善)进行评定。神经功能改善率% = (治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。临床疗效判定标准为(1)基本痊愈:功能缺损评分减少 91% ~ 100%。(2)显著进步:功能缺损评分减少 46% ~ 90%。(3)进步:功能缺损评分减少 18% ~ 45%。(4)无变化:功能缺损评分减少或增加 $< 18\%$ 。(5)恶化:功能缺损评分增加 $> 18\%$ 。(6)死亡。ACI 患者于治疗前和治疗后第 7、14、28 天分别进行 NIHSS 评分及治疗后第 28 天进行疗效评定;治疗第 60 天后进行 Barthel 指数(BI)评分。

1.5 统计学方法 应用 SPSS17.0 软件包进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同时点和单位组间比较采用重复测量数据方差分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后各时点血清 S-100 β 蛋白和 NSE 含量变化的比较 经重复测量数据方差分析给出了球形检验结果, $P = 0.185 > 0.05$,满足了协方差矩阵球对称的条件,不需要对结果进行校正。依达拉奉组与常规治疗组治疗后第 3、7、14 天血清 S-100 β 水平存在差异,均呈下降趋势($F_{\text{时点}} = 10.361, P < 0.01$),差异有统计学意义;两组间血清 S-100 β 水平存在差异,依达拉奉组低于常规治疗组($F_{\text{单位}} = 5.781, P < 0.05$),差异有统计学意义。依达拉奉组与常规治疗组治疗后第 3、7、14 天血清 NSE 水平存在差异,均呈下降趋势($F_{\text{时点}} = 9.455, P < 0.01$),差异有统计学意义;两组间血清 NSE 水平存在差异,依达拉奉组低于常规治疗组($F_{\text{单位}} = 5.433, P < 0.05$),差异有统计学意义。见表 1。

表1 两组治疗前后各时点血清 S-100β 蛋白和 NSE 含量变化的比较[$(\bar{x} \pm s)$, ng/ml]

组 别	例数	S-100β				NSE			
		治疗前	治疗后第3天	治疗后第7天	治疗后第14天	治疗前	治疗后第3天	治疗后第7天	治疗后第14天
依达拉奉治疗组	60	1.65 ± 0.23	1.24 ± 0.19	0.81 ± 0.21	0.42 ± 0.17	20.31 ± 2.27	18.14 ± 1.26	10.47 ± 1.37	7.26 ± 1.43
常规治疗组	60	1.71 ± 0.20	1.40 ± 0.22	1.02 ± 0.26	0.76 ± 0.15	19.83 ± 2.19	19.01 ± 1.33	14.25 ± 1.29	11.12 ± 1.50
F 与 P	-	$F_{\text{时点}} = 10.361 P < 0.01$; $F_{\text{单位}} = 5.781 P < 0.05$				$F_{\text{时点}} = 9.455 P < 0.01$; $F_{\text{单位}} = 5.433 P < 0.05$			

2.2 两组各时点神经功能评分比较 经重复测量数据方差分析给出了球形检验结果, $P = 0.212 > 0.05$, 满足了协方差矩阵球对称的条件, 不需要对结果进行校正。依达拉奉组与常规治疗组治疗后第3、7、14天NIHSS评分水平存在差异, 均呈下降趋势

($F_{\text{时点}} = 8.213, P < 0.01$), 差异有统计学意义; 两组间NIHSS评分水平存在差异, 依达拉奉组低于常规治疗组($F_{\text{单位}} = 7.652, P < 0.05$), 差异有统计学意义。见表2。

表2 两组各时点神经功能评分比较[$(\bar{x} \pm s)$, 分]

组 别	例数	治疗前	治疗后第7天	治疗后第14天	治疗后第28天
依达拉奉治疗组	60	13.10 ± 6.22	10.23 ± 4.23	9.12 ± 3.58	5.46 ± 3.45
常规治疗组	60	12.89 ± 5.36	11.90 ± 3.21	10.65 ± 3.12	7.78 ± 5.36
F 与 P	-	$F_{\text{时点}} = 8.213 P < 0.01$; $F_{\text{单位}} = 7.652 P < 0.01$			

2.3 两组治疗后第28天临床疗效比较 总有效率 = 基本痊愈 + 显著进步 + 进步, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组治疗后第28天临床疗效比较

组 别	例数	基本痊愈	显著进步	进步	无效	恶化	总有效率 (%)
依达拉奉治疗组	60	9	35	7	8	1	85.0
常规治疗组	60	3	22	15	17	3	66.7
Zc/χ^2	-	-3.490					5.502
P	-	0.000					0.019

2.4 治疗前后 Barthel 指数比较 治疗60d后, 依达拉奉组BI指数为(87.11 ± 11.54), 明显高于常规治疗组的(67.34 ± 12.72) ($t = 9.31, P < 0.01$), 差异有统计学意义。

2.5 安全性分析 依达拉奉组有3例肌酐轻度升高($< 140 \mu\text{mol/L}$), 治疗结束后自行回复正常, 4例出现一过性听力下降, 其余病人无明显不良反应。

3 讨论

3.1 S100蛋白是一种酸性钙结合蛋白, 分子量为21 kDa, 生物半衰期为2 h。由两个亚单位组成, 即S100a和S-100β, 其中S-100β为神经组织所特有, 主要由活化的星形胶质细胞产生, 生理量时具有神经生长因子样作用, 作用于神经元及其生长环境, 影响神经系统的发生、发展。然而, 实验表明, 细胞外S-100β蛋白在高浓度状态下对神经组织具有不良

影响, 在体外可诱导神经元和神经胶质细胞凋亡^[1]。急性脑梗死S-100β蛋白表达升高的机理可能为: (1) 脑梗死引起中枢神经系统部分坏死, 同时组织水肿压迫引起中枢神经损伤, 使S-100β蛋白过度表达, 通过血脑屏障引起外周血S-100β蛋白水平的升高。(2) 脑梗死引起脑组织急速缺血、缺氧, 导致部分脑组织及邻近的神经细胞的急剧损伤、坏死。为了使受损的神经细胞及早得到修复, 机体大量表达S-100β蛋白, 造成脑脊液和血液中S-100β蛋白升高。急性脑梗死患者血清S-100β蛋白水平明显升高, 且S-100β蛋白水平可作为预测ACI患者病情严重程度及预后的生化指标^[2]。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是一种二聚体蛋白, 特异性地存在于神经元和神经内分泌细胞中, 占脑内全部可溶性蛋白的1.5%, 正常脑脊液中含量甚微。当脑缺血导致神经元损伤时细胞膜的完整性受到破坏, 胞质中NSE漏出到细胞外, 导致脑脊液中NSE活性升高, 是神经元损伤的标志酶, 且为最灵敏的生化指标^[3]。NSE与卒中、癫痫、脑损伤等中枢神经系统疾病密切相关, 其水平变化能反映神经元损伤程度及疾病预后^[4]。何娅等^[5]研究发现检测血中的NSE活性可以早期诊断并评价脑损伤的程度。由于S-100β蛋白、NSE在脑内分布的差异, 因此在中枢神经系统疾病中, 两者结合可以比较全面地反映脑组织的损害情况, 血清S-100β蛋白和NSE测定两

者相结合不仅可以反映脑损伤的程度、病情的动态变化及提示预后,还可以作为评价疗效和选择治疗方案的重要指标^[6,7]。

3.2 依达拉奉是一种新型强效的羟自由基清除剂,机理研究成果显示,依达拉奉分子量小,具有亲脂基团,血脑屏障的通透性高达 60%,可在脑内达到有效治疗浓度,通过抑制黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶的活化,刺激前列环素的生成,减少炎性介质白三烯的产生,降低羟自由基的浓度,从而减少缺血半暗带发展成脑梗死,抑制迟发性神经元死亡;依达拉奉可清除自由基,抑制脂质过氧化,从而抑制脑细胞、血管内皮细胞、神经细胞的氧化损伤,可阻止脑水肿和脑梗塞的进展,改善神经功能障碍^[8-10]。

3.3 高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)的作用机理主要体现在以下几方面:(1)具有提高血氧分压及血氧含量,提高组织氧贮备,提高组织内毛细血管氧的弥散能力,从而迅速改善脑细胞的缺氧状态;(2)提高血脑屏障的完整性,使脑血流量下降。液体从血管内的外渗情况也随之减少,纠正缺氧状态,使乳酸生成减少,脑组织能量代谢恢复,脑神经细胞的肿胀减轻;(3)使血细胞容积减少,增加红细胞变形能力,使红细胞通过狭窄毛细血管的能力增加,降低血液的黏滞度,减轻血小板的聚集,促进血栓的溶解吸收,改善了微循环状态,有利于缺氧脑区血液循环的恢复;(4)促进侧支循环的形成,使脑神经细胞的功能得以恢复。新的研究进展还发现高压氧能显著提高脑组织神经节苷脂(Gangliosides, Gls)含量,抑制兴奋性氨基酸的过度释放,抑制一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的活性,抑制中性粒细胞浸润,增强机体抗自由基的能力,减少再灌注迟发性神经元死亡^[11]。凌云等^[12]研究认为对脑梗死患者发病早期给予高压氧与常规治疗同步进行,贯穿于治疗的始终,显示出较好的临床疗效。

3.4 本组研究显示,依达拉奉治疗组治疗后各时点血清 S-100 β 蛋白和 NSE 水平呈下降趋势,差异有统计学意义;组间比较提示依达拉奉治疗组较常规治疗组血清 S-100 β 蛋白和 NSE 水平下降更明显,差异有统计学意义,提示依达拉奉联合早期高压氧疗可明显降低急性脑梗死患者血液中 S-100 β 蛋白和 NSE 水平,具有脑保护作用。依达拉奉治疗组治疗后各时点 NIHSS 评分呈下降趋势,差异有统计学

意义;组间比较提示依达拉奉治疗组较常规治疗组 NIHSS 评分下降更明显,差异有统计学意义。治疗后第 28 天临床疗效比较治疗组明显优于对照组($P < 0.01$),治疗后第 60 天的 BI 指数明显好于常规治疗组($P < 0.01$)。提示依达拉奉联合早期高压氧疗可明显改善神经功能和提高远期疗效。因此我们得出结论:依达拉奉联合早期高压氧疗可以降低 ACI 患者的血清 S-100 β 蛋白和 NSE 水平,具有脑细胞保护作用,且能改善 ACI 患者的神经功能和提高远期疗效。

参考文献

- 1 Zimmer DB, Chaplin J, Baldwin A, et al. S100-mediated signal transduction in the nervous system and neurological diseases[J]. Cell Mol Biol, 2005, 51(2): 201-214.
- 2 万婷玉, 张巧俊, 袁海峰, 等. 急性脑梗死患者血清 S-100 β 蛋白和 C 反应蛋白含量变化的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2007, 20(1): 56-58.
- 3 Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, et al. Neuron-specific enolase in patients with neurocysticercosis[J]. J Neurol Sci, 2004, 217(1): 31-35.
- 4 Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, et al. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders[J]. Braz J Med Biol Res, 2004, 37(1): 19-26.
- 5 何 娅, 张桂莲, 苏清华, 等. 脑卒中患者血清神经元特异性烯醇化酶动态变化及其临床意义[J]. 临床神经病学杂志, 2003, 16(3): 143-145.
- 6 Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 1997, 28(10): 1956-1960.
- 7 王 锐, 陈立杰, 姜 华. 脑梗死患者外周血 S-100b 与 NSE 变化的临床意义[J]. 中国伤残医学, 2009, 17(3): 5-8.
- 8 Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters[J]. Cerebrovasc Dis, 2003, 15(3): 222-229.
- 9 张 明, 徐丽君, 邓丽影, 等. 依达拉奉注射液治疗急性脑梗死疗效及安全性随机双盲多中心研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(2): 105-108.
- 10 王 蔚, 印卫兵, 柏建岭, 等. 依达拉奉临床应用的安全性评价[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(7): 486-489.
- 11 陈晓明, 张志强. 高压氧治疗缺血性脑血管病机制的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(8): 766-768.
- 12 凌 云, 泉新臣, 石军峰, 等. 高压氧治疗脑梗死的疗效观察[J]. 临床神经病学杂志, 2007, 20(6): 422.

[收稿日期 2010-08-02][本文编辑 韦挥德 吕文娟]