

# 健脑益智胶囊对外伤性脑出血患者血清人髓鞘碱性蛋白含量的影响

范小璇, 赵晓平, 梁格婷, 周振国, 柏鲁宁

(陕西中医学院附属医院, 陕西 咸阳 712000)



**[摘要]** 目的 观察健脑益智胶囊对外伤性脑出血患者外周血清人髓鞘碱性蛋白(MBP)含量的影响。方法 将54例外伤性脑出血患者随机分为3 d组、7 d组和对照组,在常规治疗的基础之上,3 d组和7 d组分别于受伤后第3天和第7天给予口服或鼻饲健脑益智胶囊。分别于入院后3 d 7 d 10 d 14 d测定患者外周血清MBP的含量并进行比较。结果 3 d组与对照组比较,第7天、第10天外周血清MBP含量明显降低( $P < 0.05$ );7 d组与对照组比较,第10天外周血清MBP含量明显降低( $P < 0.05$ )。结论 健脑益智胶囊早期使用能降低外周血清MBP含量,说明健脑益智胶囊对外伤性脑出血患者有明显的治疗作用。

**[关键词]** 外伤性脑出血;健脑益智胶囊;血清人髓鞘碱性蛋白;继发性损伤

**[中图分类号]** R743.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8849(2011)04-0400-03

Effects of Jiannao Yizhi capsule on serum human myelin basic protein content

in Patients with traumatic brain hemorrhage

Fan Xiaoxuan Zhao Xiaoping Liang Geting Zhou Zhenguo Bai Luning

(The Affiliated Hospital of Shaanxi College of Traditional Chinese Medicine Xianyang 712000 Shaanxi China)

**Abstract:** Objective It is to observe the effect of Jiannao Yizhi capsule on serum human myelin basic protein (MBP) content in patients with traumatic brain hemorrhage. Methods 54 cases of patients with traumatic brain hemorrhage were randomly divided into 3 d group, 7 d group and control group. 3 d group and 7 d group were given Jiannao Yizhi capsule by oral use or nasal feeding in three days and seven days after injury respectively on the basis of normal treatment. Results The content of peripheral serum MBP of the patients was determined and compared in 3 d, 7 d, 10 d and 14 d after hospitalization. Compared with that in control group, peripheral serum MBP contents in 7 th day and 10 th day were obviously lower ( $P < 0.05$ ). Compared with that in control group, the content in 7 d group was obviously lower ( $P < 0.05$ ). Conclusion The early use of Jiannao Yizhi capsule can decrease the content of peripheral serum MBP content, this indicates that it has a significant treating function on the patients with traumatic brain hemorrhage.

**Key words:** traumatic brain hemorrhage; Jiannao Yizhi capsule; serum human myelin basic protein; secondary injury

随着交通及各项社会建设事业的发展,颅脑损伤的发生率逐年增高,现已成为发达国家青少年致死的首位病因。对于颅脑损伤特别是外伤性脑出血的患者,受伤后血脑屏障的损害程度、脑水肿的治疗情况以及神经细胞的功能修复情况等因素直接影响和制约着患者的预后,而目前的情况又不尽如人意,许多学者正在为提高临床疗效做着很大的努力和探索。笔者观察了健脑益智胶囊对外伤后血脑屏障的影响,现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 本研究入选患者54例,男42例,女12例;年龄20~57(39.4±10.4)岁;受伤原因:车祸伤31例,坠落伤7例,摔伤6例,钝器打伤10例;入院诊断(每个单项诊断分别计):硬膜外血肿13例,硬膜下血肿5例,脑挫裂伤29

例,蛛网膜下腔出血9例,脑内血肿20例,颅骨骨折14例,弥漫性轴索损伤6例。患者有明确外伤史,受伤后24 h入院,CT显示颅内明确出血,入院时意识状况(GCS)评分3~12分,既往无高血压、心脏病、糖尿病史及神经系统疾病史。排除住院时间短于14 d者,患者或家属拒绝腰椎穿刺者,治疗过程中出现神经系统感染者,肝肾功能严重障碍者,用药过程中出现消化道出血者。将患者随机分为3 d组、7 d组、对照组,每组18例,3组性别、年龄、受伤原因、伤情等均无显著性差异,具有可比性。

**1.2 治疗方法** 昏迷者入院24 h内均给予留置胃管。所有患者入院后进行常规脱水、抗感染、营养支持治疗,所用药物中没有机制类似的中药制剂。3 d组自伤后第3天开始用健脑益智胶囊(陕西中医学院附属医院制剂中心提供,成分是水蛭、石菖蒲、郁金、白茅根、葛根,每粒胶囊含生药0.5 g)治疗,7 d组自伤后第7天开始用健脑益智胶囊,对照组不用中药。给药剂量按每12 kg体质量1粒计算,最多不超过5粒/次,用50

**[作者简介]** 范小璇(1979-)男,硕士,主要从事神经外科疾病的中西医结合治疗工作。

**[基金项目]** 陕西省教育厅自然科学基金资助项目(08JK276)

mL温水送服, 3次/d能进食者口服, 不能进食者鼻饲。

**1.3 测定指标** 患者发病后每天进行 GCS评分。采集所有患者第 3、7、10、14 天外周静脉血, 用酶联免疫法测定血清人髓鞘碱性蛋白 (MBP) 浓度 (试剂由美国 Sigma 公司提供) 并检测肝肾功能 (简单评估)。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 13.0 软件进行分析与检验, 各组计量资料数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 对多组计量资料样本均数的比较采用方差分析和  $\chi^2$  检验, 检验标准为  $P < 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 患者入院各时点 GCS 评分比较** 第 7 天, 3 d 组较对照组、7 d 组 GCS 评分明显提高 ( $P < 0.05$ ); 7 d 组与对照组 GCS 评分无显著性差异 ( $P > 0.05$ ); 第 10 天, 3 d 组和 7 d 组 GCS 评分明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 第 14 天, 各组患者 GCS 评分无明显差别 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组各时点 GCS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$  分)

组别	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天
3 d 组	8.5 ± 3.6	10.2 ± 3.7	12.2 ± 3.1	14.5 ± 1.0 <sup>②</sup>	14.0 ± 1.4
7 d 组	8.6 ± 2.8	10.3 ± 3.3	11.6 ± 3.4 <sup>①</sup>	12.9 ± 2.9 <sup>②</sup>	13.3 ± 2.4
对照组	8.3 ± 3.1	10.6 ± 3.4	10.9 ± 3.6 <sup>①</sup>	10.8 ± 4.3	11.8 ± 4.4

注: ①与 3 d 组比较,  $P < 0.05$ ; ②与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

**2.2 各组血清 MBP 含量比较** 第 7 天, 3 d 组较对照组、7 d 组外周血清中 MBP 含量均明显降低 ( $P < 0.05$ ); 7 d 组与对照组比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ ); 第 10 天和第 14 天, 3 d 组、7 d 组血清中 MBP 含量较对照组低 ( $P < 0.05$ ); 第 14 天, 3 d 组与 7 d 组比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 3 组各时点血清 MBP 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$  mg/L)

组别	第 3 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天
3 d 组	17.64 ± 5.11	11.37 ± 3.61	6.83 ± 3.12 <sup>②</sup>	4.69 ± 2.94 <sup>②</sup>
7 d 组	16.32 ± 4.02	14.27 ± 4.51 <sup>①</sup>	8.38 ± 3.62 <sup>②</sup>	5.62 ± 3.11 <sup>②</sup>
对照组	16.97 ± 4.34	14.13 ± 4.47 <sup>①</sup>	11.28 ± 4.14	6.48 ± 3.06

注: ①与 3 d 组比较,  $P < 0.05$ ; ②与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

**2.3 各组治疗过程中各时点肝肾功能比较** 见表 3。

表 3 3 组肝肾功能异常情况比较 例

组别	指标	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天
3 d 组	肝功能异常	2	3	1	2	1
	肾功能异常	1	3	1	2	1
7 d 组	肝功能异常	3	4	2	2	2
	肾功能异常	1	2	1	2	2
对照组	肝功能异常	2	2	2	2	2
	肾功能异常	2	2	2	2	2

## 3 讨论

颅脑损伤无论是平时还是战时, 都是最常见的损伤。随着社会现代化进程的加快, 现代化交通工具的应用和普及, 颅脑损伤导致的死残率已处于所有损伤的第一位, 成为青少年致死的首位原因。而对于外伤性脑出血的患者, 导致死亡的主要原因是受伤后的继发性损伤。

主要原因是受伤后的继发性损伤。

MBP 是构成中枢神经系统髓鞘的一种碱性蛋白, 与髓鞘脂质紧密结合, 起着维持中枢神经系统髓鞘结构和功能稳定的作用, 其血清含量的增高是急性脑实质损伤和脱髓鞘改变的特异性生化指标<sup>[1]</sup>。颅脑损伤常引起神经元的坏死、神经髓鞘的崩解及血脑屏障的破坏等原发性脑损伤, 还因伤后脑血流及脑细胞代谢变化、脑水肿形成和其他占位效应引起继发脑损害。这些因素可引起细胞膜完整性破坏, 从而导致 MBP 进入血液循环。国内外资料均表明, 急性颅脑损伤, 特别是外伤性脑出血, 伤后早期患者血清 MBP 水平明显升高, 且与脑损伤严重程度成正相关, 还与预后密切相关<sup>[1-3]</sup>。因此, MBP 成为判断颅脑损伤程度及预后的特异性神经生化指标。由于蛋白降解作用, 重型颅脑损伤后原发性脑损害引起的血清 MBP 浓度升高在伤后 24 h 均应基本恢复, 研究却发现, 血清 MBP 常持续较高水平 7~9 d 目前的研究认为这与颅脑损伤后继发性脑损害有关<sup>[1-2]</sup>。GCS 是国际公认的衡量颅脑损伤后昏迷程度的统一标准, 结合临床指标, MBP 亦可作为评价临床疗效的重要指标。

本研究结果表明, 应用健脑益智胶囊治疗后, 外周血清 MBP 含量与对照组相比有明显降低, 较早使用健脑益智胶囊能使外周血清 MBP 含量明显降低。笔者认为, 应用健脑益智胶囊后使外伤性脑出血患者周围血清 MBP 含量明显降低, 主要是其减轻了外伤性脑出血产生的继发性损伤的结果, 可能与以下因素有关: ①清除氧自由基, 抗自由基损伤作用。研究表明, 葛根和郁金使其具有清除氧自由基、发挥抗自由基损伤的作用<sup>[4-5]</sup>。前期实验研究表明: 健脑益智胶囊能降低脑出血后脑组织 MDA 的含量, 提高脑组织超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 减少自由基的损伤和血脑屏障通透性的增加。②抑制凝血酶的破坏作用。研究表明, 水蛭的主要成分水蛭素能够明显降低脑出血后血脑屏障开放的程度<sup>[6]</sup>, 通过特异性抑制凝血酶的作用, 可显著减轻早期的脑水肿, 早期应用既能使血块易于溶化吸收, 又可减少脑水肿的形成, 并可长期 (1~28 d) 改善神经功能缺损, 明显降低出血后致残率, 改善预后<sup>[7]</sup>。③改善微循环, 减少继发性缺血损伤。研究证明, 水蛭可以提高血液动物的血浆纤溶酶原激活物 (t-PA) 活性, 降低抑制物 (PAI) 的活性<sup>[8]</sup>, 具有抗凝作用。石菖蒲使脑组织内皮素含量明显下降, 降钙素基因含量明显升高, 有舒张脑血管, 改善脑供血作用<sup>[9]</sup>。④减轻再灌注损伤。研究表明, 葛根素能降低脑缺血再灌注大鼠低、中、高切变率, 全血黏度, 红细胞压积和血沉, 改善血液流变性, 有利于减轻血液流变学异常对脑组织的损伤<sup>[10]</sup>; 葛根素可能通过减轻星形胶质细胞肿胀而改善脑微循环; 葛根素还有扩张脑血管的作用, 可通过降低血流阻力、增加吻合支的血流量而改善大脑中动脉阻断后脑组织细胞的缺血状态, 减轻脑细胞的缺血再灌注损伤<sup>[11]</sup>, 并对急性脑缺血再灌注所致的脑细胞损伤具有保护作用。另有研究表明: 复方水蛭合剂可通过减少补体沉积, 对脑缺血再灌注的免疫损伤有保护作用, 且水蛭素本身不对脑 (下转第 414 页)

mal transition and therapeutic intervention in diabetic nephropathy [ J. Am J Nephrol 2010 31(1): 68—74

[ 11] Mason RM Connective tissue growth factor(CCN2), a pathogenic factor in diabetic nephropathy. What does it do? How does it do it? [ J. J Cell Commun Signal 2009 3(2): 95—104

[ 12] McLennan SV Wang XY Moreno V et al Connective tissue growth factor mediates high glucose effects on matrix degradation through tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 implications for diabetic nephropathy [ J. Endocrinology 2004 145(12): 5646—5655

[ 13] Bums WC Twigg SM Forbes M et al Connective tissue growth factor plays an important role in advanced glycation end product induced tubular epithelial to mesenchymal transition implications for diabetic renal disease [ J. J Am Soc Nephrol 2006 17(9): 2484—2494

[ 14] Du W Wong FS Li MQ et al TGF- $\beta$  signaling is required for the function of insulin-reactive T regulatory cells [ J. J Clin Invest 2006 116(5): 1360—1370

[ 15] Wang X McLennan SV Allen TJ et al Regulation of pro-inflammatory and profibrotic factors by CCN2/CTGF in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> cardiomyocytes [ J. J Cell Commun Signal 2010 4(1): 15—23

[ 16] Nguyen TQ Tamow L Jaisal A et al Plasma connective tissue growth factor is an independent predictor of end-stage renal disease and mortality in type 1 diabetic nephropathy [ J. Diabetes Care 2008 31(6): 1177—1182

[ 17] Mitu G Hirschberg R Bone morphogenetic protein-7 (BMP7) in chronic kidney disease [ J. Front Biosci 2008 13 4726—4739

[ 18] Wang S Hirschberg R Bone morphogenetic protein-7 signals opposing transforming growth factor  $\beta$  in mesangial cells [ J. J Biol Chem 2004 279(22): 23200—23206

[ 19] Xu YF Wan JX Jiang DW Effects of bone morphogenetic protein-7 on transdifferentiation and the expression of connective tissue growth factor of human renal tubular epithelial cells induced by transforming growth factor  $\beta$  [ J. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2009 89(23): 1639—1644

[ 20] Veerasamy M Nguyen TQ Motazed R et al Differential regulation of E-cadherin and  $\alpha$ -phactin by BMP-7 in human renal proximal tubule epithelial cells and its implication in renal fibrosis [ J. Am J Physiol Renal Physiol 2009 297(5): F1238—1248

[ 21] Wang SX Lapage J Hirschberg R Loss of tubular bone morphogenetic protein-7 in diabetic nephropathy [ J. J Am Soc Nephrol 2001 12(11): 2392—2399

[ 22] Wang S de Caestecker M Kopp J et al Renal bone morphogenetic protein-7 protects against diabetic nephropathy [ J. J Am Soc Nephrol 2006 17(9): 2504—2512

[ 23] 宋恩峰, 刘蒙, 贾汝汉, 等. 黄芪对糖尿病肾病大鼠肾组织 CTGF 蛋白及其 mRNA 表达的影响 [ J. 中西医结合研究, 2009, 1(3): 126—128, 132

[ 收稿日期] 2010—07—04

(上接第 401 页)组织产生任何负面影响<sup>[12]</sup>。正是由于以上作用机制, 外伤性脑出血患者的血脑屏障的通透性才有了较快的修复。

本结果研究表明, 健脑益智胶囊对于外伤性脑出血患者外周血清 MBP 有明显的降低作用。健脑益智胶囊作为颅脑损伤患者治疗的经验方, 其对于各种颅脑损伤都有治疗作用, 但本观察的病例数和指标较少, 其相关作用还有待于进一步临床观察和实验研究。

[ 参 考 文 献 ]

[ 1] 艾文兵, 陈玉宏, 杨启建. 三七总皂苷对急性重型颅脑损伤患者血清 NSE 和 MBP 含量的影响 [ J. 中国实用神经疾病杂志, 2007 10(2): 1—3

[ 2] Yamazaki Y, Yada K, Morii S et al Diagnostic significance of serum neuron specific enolase and myelin basic protein assay in patients with acute head injury [ J. J Trauma 1995 43(2): 267—271

[ 3] Ruchem E, Ugur B, Golkhan A et al Prognostic value of neuron specific enolase levels after head injury [ J. Neurol Res 1998 20(3): 418—420

[ 4] 殷利春, 黄晓明, 杜杭根, 等. 葛根素对实验性脑出血大鼠脑水肿及脂质过氧化的反应影响 [ J. 中国中西医结合急救杂志, 2004 11(6): 358—360

[ 5] 兰凤英. 郁金的药理作用及临床应用 [ J. 长春医学, 2006 4(4): 68—69

[ 6] Xi G, Wang KR, Kfir RF et al Role of blood clot formation on early edema development following experimental intracerebral hemorrhage [ J. Stroke 1998 29: 2580—2586

[ 7] 时宏娟, 沈霞, 荣良群, 等. 局部应用重组水蛭素治疗脑出血后脑水肿的实验研究 [ J. 徐州医学院学报, 2006 26(1): 61—63

[ 8] 李克明, 张国, 武继彪. 水蛭的药理研究概况 [ J. 中医研究, 2007 20(2): 62—64

[ 9] 王淑英, 陈弈芝, 方若鸣, 等. 石菖蒲配伍冰片对高脂血症大鼠内皮素和降钙素基因肽的影响 [ J. 实用中医药杂志, 2003 19(12): 619

[ 10] 张小花, 张兰. 葛根素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [ J. 安徽医学, 2007 11(8): 688—689

[ 11] 王世军, 姬广军, 史仁华, 等. 葛根素、川芎嗪、丹参注射液对大鼠中动脉阻断大鼠脑微循环血流量的影响 [ J. 中成药, 2000 22(6): 426—428

[ 12] 娄季宁, 杨霄鹏, 李建章, 等. 水蛭素对抗脑出血后脑水肿作用机制的研究 [ J. 河南实用神经疾病杂志, 2004 7(1): 1

[ 收稿日期] 2010—07—15