

健脑益智胶囊对外伤性脑出血患者 IgG-CSF 的影响*

范小璇[△] 赵晓平 梁格婷

陕西中医学院附属医院(陕西咸阳 712000)

中图分类号:R743.34 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2011)10-1552-03

【摘要】 目的 研究健脑益智胶囊对外伤性脑出血患者脑脊液中 IgG(IgG-CSF)蛋白含量变化的影响。方法 选择 27 例符合要求的外伤性脑出血患者,将其随机分为 3 日组、7 日组和对照组,在常规治疗的基础之上,3 日组和 7 日组分别于受伤后第 3 日和第 7 日给予口服或鼻饲健脑益智胶囊。分别于入院后 3、7、10、14d 观察意识状况,进行格拉斯哥昏迷评分,测定 IgG-CSF 蛋白含量。结果 用药后 3 日组与对照组比较,第 7 日、10 日、14 日 IgG-CSF 明显降低。7 日组与对照组比较,第 10d、14d IgG-CSF 明显降低。结论 健脑益智胶囊早期使用,能降低 IgG-CSF 的含量,这一作用可能是通过减轻继发性损伤从而改善血脑屏障的通透性来实现的。

【关键词】 外伤性脑出血 健脑益智胶囊 IgG-CSF 血脑屏障

Effect of Jiannaoyizhi Capsule on IgG-CSF of Patients with Traumatic Intracranial Hematoma

FAN Xiao-xuan, ZHAO Xiao-ping, LIANG Ge-ting

Affiliated Hospital and Shaanxi University of Chinese Medicine (Xiayang 712000, Shaanxi)

【Abstract】 Objective:To study the effect of *Jiannaoyizhi Capsule* on the content of IgG-CSF of cerebrospinal fluid of traumatic intracranial hemorrhage patients. **Methods:**27 cases were randomly divided into the 3-day group, the 7-day group and the control group. On the basis of the routine therapy, patients from the 3-day group and the 7-day group respectively were taken the *Jiannaoyizhi Capsule* orally or nasogastically on the 3rd and the 7th day after the injury. While in the hospital, they are tested and analysed the IgG-CSF content on the 3rd, 7th, 10th and 14th day. **Results:**Compared with the control group, contents of the IgG-CSF in the 7th and the 10th day were decreased obviously. Meanwhile, levels of the IgG-CSF in the 10th and the 14th day were reduced significantly. **Conclusion:**It may be reduced the permeability of blood-brain barrier that the *Jiannaoyizhi Capsule* is used in the early stage to decrease the content of IgG-CSF.

【Key words】 Traumatic intracranial hemorrhage; *Jiannaoyizhi Capsule*; IgG-CSF; Blood-brain barrier

颅脑损伤的发生率^[1]占全身损伤的 10%~15%,仅次于四肢骨折,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。通过临床实践笔者总结出“豁痰开窍,化痰利水”的健脑益智胶囊,应用于颅脑损伤的临床治疗,取得良好的效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本实验入选患者共 27 例,其中男性 21 例,女性 6 例;年龄 20~57 岁,平均年龄(39.40±10.40)岁。受伤原因:车祸 15 例,坠落伤 4 例,摔伤 2 例,钝器打伤 6 例。入院诊断(每个单项诊断分别计):

* 基金项目:陕西省教育厅自然科学专项(编号:2010JK481);
陕西省咸阳市科技局自然科学项目(编号:zk0817-4)
△通信作者

硬膜外血肿 7 例,硬膜下血肿 2 例,脑挫裂伤 14 例,蛛网膜下腔出血 5 例,颅内血肿 10 例,颅骨骨折 7 例,弥漫性轴索损伤 3 例。将入选患者按入院顺序编号,随机分为 3 日组(伤后第 3 日开始用药)、7 日组(伤后第 7 日开始用药)、对照组(不用实验药品,只用常规治疗),每组各 9 例,各组性别、年龄、受伤原因、伤情经统计学比较,差异无统计学意义。

1.2 病例选择 年龄 20~60 岁,有明确外伤史,受伤后 24h 入院;CT 显示颅内有明确出血;入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS)评分 3~12 分;既往无高血压、心脏病、糖尿病史;无神经系统疾病史。排除住院时间短于 14d 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。

1.3 治疗方法 对于所观察患者中昏迷者入院 24h

内给予留置胃管。所有患者入院后均进行常规脱水,抗感染,营养,支持治疗,所用药物中没有机理类似的中成药制剂。3日组第3日开始用健脑益智胶囊(院内制剂,由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0.5g)治疗,7日组第7日开始用健脑益智胶囊,对照组不用中药。给药剂量1粒/12kg体质量,最多不超过5粒/次,用50mL温水送服,3次/d,能进食者口服,不能进食者鼻饲。

1.4 观察指标 患者发病后第3、7、10、14日行脑脊液IgG蛋白(IgG-CSF)含量、IgG生成指数测定,并检测肝肾功能。腰椎穿刺成功后,排除初液取脑脊液3试管,每管留脑脊液5mL,分别送脑脊液常规,生化和免疫学检查检验。

1.5 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比较采用方差分析和 q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者IgG-CSF含量比较 见表1。结果表明:3组患者经治疗后脑脊液IgG蛋白含量有明显的降低,较早使用健脑益智胶囊能使脑脊液中IgG蛋白含量明显降低。

表1 3组IgG-CSF含量比较(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	第3日	第7日	第10日	第14日
3日组	9	69.61±38.38	26.17±7.15 ^{△▲}	19.48±5.69 [△]	8.25±2.16 [△]
7日组	9	77.12±23.74	59.55±8.13	29.84±14.99 [△]	15.89±14.02 [△]
对照组	9	86.50±26.45	74.68±9.21	58.98±11.62	41.60±18.50

与对照组比较, $\Delta P < 0.05$; 与7日组比较, $\blacktriangle P < 0.05$ 。

2.2 3组血清IgG含量比较 见表2。结果表明,健脑益智胶囊对于血清IgG没有影响,说明脑脊液中IgG蛋白含量的降低是由于血脑屏障的恢复而引起的,并不是血清IgG蛋白含量减少引起。进而说明健脑益智胶囊对于血脑屏障的通透性有修复作用。

表2 3组血清IgG含量比较(g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	第3日	第7日	第10日	第14日
3日组	9	9.08±1.94	9.02±1.68	8.35±0.64	12.3±0.52
7日组	9	8.98±1.09	9.00±0.14	9.12±3.95	7.52±2.87
对照组	9	9.60±1.62	8.70±1.72	10.70±1.06	10.40±1.73

2.3 3组IgG生成指数比较 见表3。结果表明,外伤性脑出血患者脑脊液IgG生成指数正常,健脑益智胶囊对于IgG生成指数没有影响,说明脑脊液中IgG蛋白含量的变化是由于血脑屏障通透性的变化而引起的,并不是神经系统自身IgG蛋白含量发生了变化。

3 讨论

颅脑损伤导致血脑屏障结构与功能受损引起脑水

表3 3组IgG生成指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	第3日	第7日	第10日	第14日
3日组	9	0.49±0.13	0.39±0.06	0.44±0.001	0.39±0.001
7日组	9	0.48±0.09	0.42±0.03	0.39±0.04	0.59±0.24
对照组	9	0.41±0.08	0.60±0.05	0.42±0.06	0.35±0.16

肿、脑缺血、缺氧等一系列病理生理改变已得到证实和肯定^[2]。Baskaya等^[3]研究发现:脑外伤后,血脑屏障可能存在2次开放。血脑屏障的早期开放可能与外伤后应激反应有关,迟发开放可能与脑外伤引起的脑水肿、细胞毒性及缺血再灌注有关。脑出血后6h脑组织含水量明显升高,3d达到高峰,7d时恢复正常水平,而且脑出血后血脑屏障的变化规律与脑含水量相一致,且存在明显的相关性,说明脑出血后血脑屏障通透性增高与脑水肿的发生发展相关^[4-5];脑出血后,补系统激活后形成膜攻击复合体从而导致红细胞溶解和炎症反应,引起血脑屏障通透性明显增加^[6];脑出血后血肿在吸收过程中产生大量的凝血酶,凝血酶可能通过受体介导途径引起水通道蛋白4 mRNA的表达,使血脑屏障开放^[7];脑外伤可引起局部脑血流减少,导致继发性脑缺血,脑缺血再灌注可致血脑屏障的功能受损^[8]。阻断这些病理过程对于血脑屏障的修复和减轻二次损伤具有重要的意义。

IgG-CSF含量和血脑屏障通透性、中枢神经鞘内合成有很大的关系。CSF-IgG主要来源有两个方面:一是内源性,即由鞘内自身合成;二是外源性,即由于血脑屏障功能损伤后由血中渗入^[9]。在血脑屏障功能损伤后,血清蛋白的渗出量与损伤区水肿液的增加相平行,而且细胞间隙血清蛋白的消失也与水分恢复正常同时发生,IgG渗出的分布与其他血清蛋白渗出相一致^[10]。故IgG外渗情况可以反映整个血清蛋白外渗的情况。IgG蛋白的含量是评价血脑屏障功能简单、敏感、可靠的有效方法^[11]。

在研究过程中,我们发现,在受伤后第3日脑脊液检查发现,脑脊液中红细胞、白蛋白和IgG蛋白含量明显增加,而IgG生成指数无明显变化,这就说明脑脊液中白蛋白和IgG蛋白的升高是由于血脑屏障的通透性增加甚至崩溃所造成,并非神经系统自身病变所引起。这与宋朝理等^[12]研究结果—急性颅脑损伤后脑水肿的发生与血脑屏障的通透性关系密切的结论相一致。同时我们也观察到,应用健脑益智胶囊治疗后,与对照组相比较,脑脊液IgG蛋白含量有明显的降低,较早使用健脑益智胶囊能使脑脊液中IgG蛋白含量明显降低。

我们认为,健脑益智胶囊早期应用能降低颅脑损伤患者IgG-CSF的含量,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^[13-14],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。前期实验研究表明:健脑益智胶囊能降低脑出血

后脑组织丙二醛的含量,提高了脑组织超氧化物歧化酶活性,减少了自由基的损伤,抑制了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^[15],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,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(1~28d)改善神经功能缺损,明显降低出血后致残率,改善预后^[16]。(3)改善微循环,减少继发性缺血损伤。研究证明,水蛭可以提高血瘀动物的血浆纤溶酶原激活物活性,降低其抑制物的活性^[17],具有抗凝的作用。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^[18]。(4)减轻再灌注损伤。研究表明^[19],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;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^[20],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^[21]: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组织产生任何负面影响。正是由于以上原因,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。

总之,通过本项研究发现,健脑益智胶囊早期使用,能降低颅脑损伤患者 IgG-CSF 的含量,这一作用可能是通过减轻继发性损伤从而改善血脑屏障的通透性来实现的。

参 考 文 献

- [1] 吴承远,刘玉光. 临床神经外科学[M]. 济南:山东科技出版社,2001:861-866.
- [2] Foda M A, Mararou A. A new modal of brain injury in rats [J]. J Neurosurg, 1994, 80:301-313.
- [3] Baskaya M K, Rao A M, Dogan A, et al. The biphasic opening of the blood-brain barrier in the cortex and hippocampus after traumatic brain injury in rats [J]. Neurosci Lett, 1997, 226(1):33-36.
- [4] 王洪生,赵佩林,孙晓峰,等. 大鼠急性局灶性脑挫裂伤后血脑屏障的改变研究[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(2): 149-153.
- [5] 季耀东,陈衍城,夏鹰,等. 重组链激酶早期应用对脑出血水肿周围组织的影响[J]. 复旦学报:医学版, 2003, 30(1): 30-33.
- [6] Hua Y, Xi G, Keep RF, et al. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage [J]. J Neurosurg, 2000, 92: 1016-1022.
- [7] 周春奎,吴江,孟令秋. 抑肽酶佐治脑出血脑水肿作用机制的探讨[J]. 中华神经科杂志, 2005, 38(1):22-24.
- [8] Fabian R H, Dewitt D S, Kent T A. Relationship between reduction in cerebral blood flow and superoxide anion following, fluid percussion injury of the brain [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1997, 17(Suppl 1):82.
- [9] 周细龙. 脑脊液生化及免疫学检查的临床应用进展[J]. 上海医学院检验杂志, 1990, 5(2): 122-124.
- [10] Schmidt K, Szymas J, Hossman K. Immunohistochemical study of glial reaction and serum protein extravasation in relation to neuronal damage in rat hippocampus after ischemia [J]. Neuroscience, 1990, 38:52-540.
- [11] 李良平,徐如祥,钟世镇. 大鼠脑损伤后血脑屏障变化的定量研究[J]. 第一军医大学学报, 1998, 18(4):252-253.
- [12] 宋朝理,徐国政,唐瑛,等. 颅脑损伤后 AQP-4 在脑组织中表达与脑水肿的关系[J]. 中国临床神经外科杂志, 2007, 12(5):291-293.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Xi G, Wagnfr K R, Kffp R F, et al. Role of blood clot for mation on early edema development following experimental intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 1998, 29: 2580-2586.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 王世军,姬广军,史仁华,等. 葛根素、川芎嗪、丹参注射液对大脑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.
- [21] 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 2011-05-03)