

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.09.019

神经节苷脂联合高压氧对重度脑外伤急性期患者凝血功能的影响及促醒作用*

王建宇 王伯良[△] 田小溪 任彬 袁福

(第四军医大学第二附属医院唐都医院 急诊科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:分析神经节苷脂联合高压氧对重度脑外伤急性期患者凝血功能的影响及促醒作用。**方法:**收集我院 2014 年 2 月至 2015 年 2 月收治的重度脑外伤急性期患者 120 例,对照组 60 例行常规治疗,研究组 60 例在常规治疗基础上联合神经节苷脂及高压氧治疗,比较两组治疗后内皮功能、凝血功能、Barthel 指数及格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分变化,清醒时间、并发症及预后情况。**结果:**治疗后,研究组内皮功能明显优于对照组,D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)低于对照组,Barthel 生活指数及 GCS 评分高于对照组,清醒时间短于对照组,并发症率低于对照组,预后良好率高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**神经节苷脂联合高压氧可有效改善重度脑外伤急性期患者的凝血功能,促进患者苏醒,改善患者的预后。

关键词:度脑外伤急性期;神经节苷脂;高压氧;凝血功能;促醒作用

中图分类号:R651.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)09-1674-04

Effect of Ganglioside combined with Hyperbaric Oxygen on the Blood Coagulation Function and Recovery of Consciousness in Patients with Acute Severe Brain Trauma*

WANG Jian-yu, WANG Bo-liang[△], TIAN Xiao-xi, REN Bin, YUAN Fu

(Department of Emergency, Tangdu Hospital, Second Affiliated Hospital of The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To analyze of the effect of ganglioside combined with hyperbaric oxygen on the blood coagulation function and recovery of consciousness in patients with acute severe brain trauma. **Methods:** 120 patients with acute severe brain trauma were collected from February 2014 to February 2015, 60 cases in the control group were given routine treatment, 60 cases in the group were given ganglioside and hyperbaric oxygen treatment on the basis of control group, the endothelial function, blood coagulation function, Barthel index and Glasgow coma scale (GCS) changes, waking time, complications and prognosis were compared between the two groups after treatment. **Results:** After treatment, compared with the control group, the endothelial function was better, the D-dimer (D-D), prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (APTT) were lower than those of the control group, and the test life Barthel index and GCS score were higher, and the test waking hours was shorter than the control group, and the complication rate was lower than the control group, and the good prognosis rate was higher than that of control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Ganglioside and hyperbaric oxygen could effectively enhance the blood coagulation function in patients with acute severe brain trauma, promote the patients to regain consciousness and improve the prognosis.

Key words: Acute severe brain trauma; Ganglioside; Hyperbaric oxygen; Blood coagulation function; Recovery of consciousness

Chinese Library Classification(CLC): R651.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)09-1674-04

前言

脑外伤是指外物对头部造成的损伤,其中重度脑外伤急性期病情危重多伴恶心呕吐、头痛、感觉障碍、意识障碍等症状,病死率与致残率高^[1]。重度脑外伤急性期容易激活内、外源性凝血系统,引起凝血功能障碍,进而表现为血液高凝状态、弥散性血管内凝血等,导致继发性脑出血,加剧病情^[2]。随着医学的进

步,重症脑外伤急性期患者的病死率已显著降低,但致残率仍未得到有效改善^[3]。如何促进脑外伤患者苏醒,控制昏迷进展,改善其预后仍是现如今医学研究的难点。神经节苷脂能够利于神经细胞的分化与生长,使受损神经细胞得到修复;高压氧能够明显提高患者脑组织氧浓度,修复受损脑细胞,改善预后^[4,5]。我院予以重度脑外伤急性期患者神经节苷脂联合高压氧治疗取得了较好的效果,现报道如下。

* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(2005SM79)

作者简介:王建宇(1978-),男,本科,主治医师,研究方向:急诊、急救,重症医学,电话:18292076242, E-mail: chudf_fmму@sina.com

[△] 通讯作者:王伯良(1963-),男,副主任医师,研究方向:急诊、急救,重症医学

(收稿日期:2016-10-17 接受日期:2016-10-30)

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院 2014 年 2 月至 2015 年 2 月收治的重度脑外伤急性期患者 120 例,入选标准^[6]:① 头部伴明确外伤史,且经头部 CT 或者 MRI 检查证实为闭合性颅脑损伤;② 外伤后持续昏迷时间超过 6h;③ 入院时格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 在 3~8 分;④ 神经系统阳性体征明显;⑤ 无外科手术治疗指征;⑥ 既往无凝血系统异常;⑦ 既往无脑缺血、脑外伤、其他颅内占位病变史。排除标准:① 伴其他严重的合并伤;② 入院时双侧瞳孔散大且无自主呼吸;③ 长期使用免疫抑制剂或者激素、抗凝药物;④ 心、肝肾等功能明显不全;⑤ 神经系统疾病;⑥ 伤后至入院时间超过 6h。男性有 65 例,女性有 55 例;年龄 25~60 岁,平均(41.28±2.23)岁;伤后至入院时间 2~6h,平均(3.17±0.38)h;入院时 GSC 评分 3~8 分,平均(5.46±0.85)分;损伤原因:车祸伤有 74 例,坠落伤有 32 例,其他损伤有 14 例。本研究已签署家属知情同意书,且符合我院伦理委员会的标准,对照组 60 例行常规治疗,研究组 60 例在常规治疗基础上联合神经节苷脂及高压氧治疗。对比两组性别、年龄、伤后至入院时间、入院时 GSC 评分、损伤原因等无差异(P>0.05),有比较性。

1.2 治疗方法

对照组入院后行常规治疗,入院后常规监测患者生命体征及颅内压,保持呼吸道畅通,并行抗炎、脱水、电解质平衡、抗痉挛、保护脑神经、营养支持等治疗。研究组常规治疗基础上联合神经节苷脂及高压氧治疗,入院后予以 100 mg 神经节苷脂(重庆渝港药业有限公司,2 mL:20 mg,20140118)静脉滴注,每日 1 次,2 周后以 20~40 mg 维持剂量持续治疗,每日 1 次,总共治疗 6 周。并于生命体征稳定后(未见脑出血进行性加重,CT 提示无脑液化加重,血压、心率、呼吸及常见血清指标接近正常)予以高压氧治疗,选择医用空气加压氧舱(YC2200J-X,国产)进行,治疗舱内压力设置为 0.2 MPa,治疗前升压 20 分钟左右,稳压吸氧治疗 60 min(期间休息 10 min),治疗后减压 20 min,1 个疗程为 10 天,每 2 个疗程后休息 5 天,总共治疗 6 个疗程。统计患者清醒时间(存在对答或者身体定向活动),并发症情况,于治疗结束后 6 个月时评估预后。

1.3 凝血功能与内皮功能检测

收集患者入院时及治疗第 7 天时外周空腹静脉血 2 mL,肝素抗凝后常规分离血清。采用酶联反应双抗体夹心法检测内皮功能一氧化氮(Nitric oxide, NO)、内皮素(Endothelin, ET)水平;采用放射免疫沉淀法检测凝血功能 D-二聚体(D-dimer, D-D)、凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(Activated partial prothrombin time, APTT)。

1.4 观察指标

比较两组治疗后内皮功能、凝血功能、Barthel 生活指数及 GCS 评分变化,清醒时间、并发症及预后情况。

GCS 评分^[7]:根据睁眼(4 分自动睁眼、3 分呼唤睁眼、2 分刺痛睁眼、1 分不睁眼)、言语(5 分答话切题、4 分语句不清、3 分吐词不清、2 分发音模糊、1 分不发音)、运动反应(6 分可按吩咐动作、5 分定位动作、4 分肢体回缩、3 分屈曲状态、2 分伸直状态、1 分无动作)3 个方面进行,13~15 分表示轻度神经功能受损、9~12 分表示中度神经功能受损、3~8 分表示重度神经功能受损。

Barthel 生活指数^[8]:100 分表示完全正常,60 分为生活独立能力分界点,60 分表示存在一定功能障碍、但可独立;60 至 41 分表示日常生活需要他人帮助;低于 20 分表示严重的功能缺陷。

预后评估^[9]:恢复良好:伴轻度残疾,但未对日常生活与工作造成影响;轻度残疾:伴残疾,但能独立生活,并可于保护性完成工作;重度残疾:伴残疾,但呈清晰状态,日常生活需外界照料;植物生存:仅存在睁眼、睡眠周期等最小反应;死亡。预后良好率=(恢复良好+轻度残疾)/总例数×100%。

1.5 统计学分析

选择 spss18.0 行数据统计,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验比较,以[(n)%]表示计数资料,采用 χ^2 检验比较,等级资料选择秩和检验,以 P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后内皮功能的比较

治疗前,两组内皮功能比较无差异(P>0.05);治疗后,两组内皮功能均有改善,研究组改善更为明显,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The comparison of endothelial function before and after treatment between two groups

Groups	n	NO(μ mol/L)		t	P	ET(ng/L)		t	P
		Before treatment	After treatment			Before treatment	After treatment		
Control group	60	103.58±18.94	68.49±12.64	11.937	0.000	195.32±31.54	151.47±20.18	9.071	0.000
Test group	60	103.49±18.91	57.42±10.31	16.569	0.000	195.68±31.47	165.36±24.49	9.146	0.000
t		0.026	5.257			0.063	3.391		
P		0.979	0.000			0.950	0.001		

2.2 两组患者治疗前后凝血功能的比较

治疗前,两组凝血功能比较无差异(P>0.05);治疗后,两组凝血功能均有改善,研究组优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 Barthel 生活指数及 GCS 评分的比较

治疗前,两组 Barthel 生活指数及 GCS 评分比较无差异(P>0.05);治疗后,两组 Barthel 生活指数及 GCS 评分均有上升,研究组更为显著,差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

表 2 两组患者治疗前后凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The comparison of blood coagulation function before and after treatment between two groups

Groups	n	D-D($\mu\text{g/L}$)				PT(s)				APTT(s)			
		Before	After	t	P	Before	After	t	P	Before	After	t	P
		treatment	treatment			treatment	treatment			treatment	treatment		
Control group	60	354.28 $\pm$	293.26 $\pm$	15.053	0.000	18.36 $\pm$	15.32 $\pm$	7.559	0.000	49.85 $\pm$	41.47 $\pm$	9.361	0.000
		24.61	19.50			2.73	1.50			5.74	3.89		
Test group	60	355.13 $\pm$	276.85 $\pm$	19.747	0.000	18.35 $\pm$	13.11 $\pm$	13.305	0.000	49.87 $\pm$	35.18 $\pm$	16.922	0.000
		24.65	18.31			2.70	1.42			5.76	3.47		
t		0.189	4.752			0.020	8.288			0.019	9.347		
P		0.850	0.000			0.984	0.000			0.985	0.000		

表 3 两组患者治疗前后 Barthel 生活指数及 GCS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The comparison of Barthel life index and GCS score before and after treatment between two groups

Groups	n	Barthel life index (points)				GCS score (points)			
		Before	After	t	P	Before	After	t	P
		treatment	treatment			treatment	treatment		
Control group	60	32.18 $\pm$ 4.79	51.46 $\pm$ 6.23	19.004	0.000	5.49 $\pm$ 0.88	8.63 $\pm$ 1.21	16.257	0.000
Test group	60	32.16 $\pm$ 4.75	67.78 $\pm$ 7.15	32.143	0.000	5.47 $\pm$ 0.86	11.54 $\pm$ 2.15	20.305	0.000
t		0.023	13.330			0.126	9.137		
P		0.982	0.000			0.900	0.000		

2.4 两组患者清醒时间的比较

对照组清醒时间 (12.65 $\pm$ 2.27)d 明显长于研究组 (7.38 $\pm$ 1.24)d, 差异有统计学意义(P<0.05)。

2.5 两组患者并发症发生情况的比较

研究组并发症率低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表 4。

表 4 两组患者并发症发生情况的比较[(例)%]

Table 4 The comparison of incidence of complications between two groups[(n)%]

Groups	n	Electrolyte disorder	Gastrointestinal bleeding	Respiratory tract infection	Complication rate
Control group	60	7(11.67)	12(20.00)	15(25.00)	34(56.67)
Test group	60	5(8.33)	3(5.00)	6(10.00)	14(23.33)
χ^2		0.370	6.171	4.675	13.889
P		0.543	0.013	0.031	0.000

2.6 两组患者预后的比较

研究组预后良好率明显高于对照组, 差异有统计学意义

(P<0.05), 见表 5。

表 5 两组患者预后比较[(例)%]

Table 5 The comparison of prognosis between two groups[(n)%]

Groups	n	Good recovery	Moderate disability	Severe disability	Plants live	Death	Good prognosis rate
Control group	60	13(21.67)	12(20.00)	19(31.67)	11(18.33)	5(8.33)	25(41.67)
Test group	60	28(46.67)	16(26.67)	10(16.67)	5(8.33)	1(1.67)	44(73.33)
z/χ^2				3.217 [#]			12.310
P				0.001			0.001

3 讨论

脑外伤是由外界暴力间接或者直接作用于头部导致的损伤, 重度脑外伤急性期患者能够引起系列的临床症状, 对患者的生命安全构成严重影响。创伤、酸中毒、缺氧等因素能够造成组织内皮细胞出现损伤, 影响内皮功能, NO 作为血管的舒张因

子, 也是主要的神经递质, 脑外伤时 NO 能够使脑部血流量增加, 抑制血管痉挛, 同时又能够产生神经毒性, 造成神经细胞死亡, 导致脑组织损伤加剧; ET 作为血管的收缩因子, 脑外伤后能够促进 ET 合成, 可进一步加剧脑组织损伤, 引起患者意识障碍^[10,11]。本研究显示: 治疗前, 患者 NO、ET 水平均显著高于治疗后, 证实重度脑外伤急性期患者多伴内皮功能损伤。相关研

究显示内皮细胞可使大量组织因子释放,进而刺激内源性凝血系统,诱导凝血功能障碍,是二次脑损伤的重要因素^[12]。D-D 是一种纤维蛋白的降解产物,通过检测以上指标的水平能够有效反映机体的凝血功能;PT、APTT 能够分别客观反映机体外源性与内源性凝血系统的状态。本研究显示治疗前患者 D-D、PT、APTT 水平分别低于治疗后,提示重度脑外伤急性期患者血液多呈高凝状态,伴凝血功能障碍^[13]。重度脑外伤急性期患者多伴意识障碍、昏迷,临床研究证实脑外伤后苏醒时间越长表示脑组织损伤程度越重,预后越不良^[14]。因此,调节此类患者凝血功能并促醒是提高临床疗效及预后改善的重要手段,但其病情复杂且变化较快,临床治疗难度较大。

神经节苷脂是一种含唾液酸的糖鞘脂,多存在于大脑灰质组织中,能够起到维持细胞内外离子的平衡,调节细胞膜酶活性、保持线粒体结构的完整性等多种生物学作用,是中枢神经系统的重要成分。高压氧治疗是指在高出大气压环境中呼吸纯氧,以起到改善组织缺血、缺氧状态,无需消耗机体的自身能量,是脑外伤的新型辅助疗法。本研究显示:神经节苷脂联合高压氧组治疗后内皮功能优于常规治疗组,提示二者联合治疗能够有效改善内皮功能,分析与神经节苷脂能够控制颅内压,使脑水肿减轻,进而缓解脑组织缺血、缺氧状态;同时高压氧能够使血氧含量明显增加,缓解脑组织的缺氧状态,进一步降低 NO、ET 水平^[15,16]。神经节苷脂联合高压氧组凝血功能显著优于常规治疗组,提示二者联合治疗能够明显缓解凝血功能障碍,减轻病情,考虑与二者联合治疗后更能有效改善内皮功能,进而减少对内源性凝血系统的刺激,改善凝血功能障碍^[17,18]。同时,神经节苷脂联合高压氧组 Barthel 生活指数及 GCS 评分高于常规治疗组,提示二者联合治疗能够提高患者生活质量,减轻神经功能损伤程度,与陈超等研究报道结果一致^[19]。二者联合治疗后患者清醒时间明显优于常规治疗组,分析与神经节苷脂能够利于神经元的分化、再生,修复受损神经细胞膜,起到脑保护作用,利于大脑功能的恢复,促进患者觉醒;且高压氧能够使椎动脉血流量增加,进而导致脑干与网状激活系统的供血量,使上行性网状系统兴奋性增强,促进觉醒状态的改善^[20,21]。二者联合治疗能够明显降低并发症率,分析与二者治疗后能够有效减轻凝血功能、脑水肿等对机体的损伤,进而减轻应激反应,减少并发症。此外,神经节苷脂联合高压氧组预后良好率明显高于常规治疗组,提示二者联合治疗能够有效改善患者预后。

综上,神经节苷脂联合高压氧可减轻重度脑外伤急性期患者凝血功能,促进患者苏醒,改善预后。

参考文献(References)

- [1] Esnault P, Cardinale M, Boret H, et al. Blunt cerebrovascular injuries in severe traumatic brain injury: incidence, risk factors, and evolution [J]. J Neurosurg, 2016, 2(29): 1-7
- [2] Zhou Y, Li Q, Yang HF, et al. Acupuncture on blood coagulation function of patients with acute severe brain injury and its effect on promoting wake study [J]. Journal of tropical medicine, 2015, 15(9): 1219-1222
- [3] Xu L, Li B, Yang C, et al. Clinical research on postoperative efficacy and related factors of early simulation hyperbaric oxygen therapy for severe craniocerebral injury [J]. Pak J Pharm Sci, 2016, 29 (1): 273-280
- [4] Woods AS, Colsch B, Jackson SN, et al. Gangliosides and ceramides change in a mouse model of blast induced traumatic brain injury[J]. ACS Chem Neurosci, 2013, 4(4): 594-600
- [5] Ye ZQ, Yang LX, Xiao XC, et al. Hyperbaric oxygen treatment the clinical effect of the treatment of severe head injury [J]. Modern preventive medicine, 2012, 39(2)6: 4885-4888
- [6] Jiang JY, jiang. Modern craniocerebral injury[C]. 2 edition. Shanghai: the second military medical university press, 2004: 29
- [7] Lu HL. GOS score and bilingual [J]. The Chinese medical journal, 2005, 4(5): 537
- [8] Li KC, Li D, Liu XY, et al. Domestic Barthel index and application of modified Barthel index retrospective study [J]. Chinese journal of rehabilitation medicine, 2009, 24(8): 737-740
- [9] The fourth national cerebrovascular disease conference. The patients with cerebral apoplexy clinical nerve function damage degree score (1995) and the clinical curative effect evaluation standard [J]. Chinese journal neurology, 1996, 29(6): 382
- [10] Wei W, Lai SC, Xie Y, et al. The protective effect of target temperature management combined with prostaglandin e1 on ischemia/reperfusion injury of cerebral micro-vascular endothelium of rosc ra [J]. Journal of Sichuan University Medical Science Edition, 2016, 47(3): 310-315
- [11] Shang AM, Niu CY. The latter critically ill patients with acute brain injury research progress [J]. Journal of hebei north university (natural science edition), 2011, 27(5): 103-109
- [12] Ye YZ, Wang ZX. Clotting disorder after craniocerebral injury research progress [J]. Chinese journal of neurosurgery disease, 2012, 11 (1): 85-87
- [13] Li MT, Ren GY. Mechanism of coagulant function abnormality after traumatic brain injury [J]. The research progress of medical review, 2013, 19(8): 1365-1367
- [14] Li M, Yan YH, Jiang JR. After acute brain injury research progress of neural cell apoptosis mechanism [J]. Journal of clinical medicine, 2013, 17(7): 156-159
- [15] Luo WF, Lin DY, Li HC, et al. The early application of combined hyperbaric oxygen therapy ganglioside curative effect observation of cognitive dysfunction after traumatic brain injury [J]. Journal of international medical review, 2011, 17(24): 3057-3059
- [16] Wang Y, Jiang ZL, Wang GH, et al. The effectiveness of hyperbaric oxygen treatment of traumatic brain injury and mechanism study [J]. Chinese journal of applied physiology, 2012, 12(1): 42-46
- [17] Chen W, Wang MD, Wang Y, et al. Hyperbaric oxygen combined ganglioside thrombin in patients with cerebral hemorrhage, serum myelin basic protein, the influence of D - dimer [J]. Journal of knotty, 2016, 15(8): 797-800
- [18] Zhou GX, An WX, Liu JQ. Hyperbaric oxygen treatment effects on blood coagulation function in patients with craniocerebral trauma[J]. Journal of jiangxi medicine, 2015, 50(12): 1386-1388
- [19] Chen C, Fan YC, Zhang J, et al. Hyperbaric oxygen combined of ganglioside in the treatment of severe craniocerebral trauma research[J]. Journal of Chinese medicine science, 2015, 5(18): 132-134
- [20] Xu CJ, Han Y. The clinical application of hyperbaric oxygen treatment of brain trauma cognitive impairment [J]. China medical review, 2013, 10(17): 28-30
- [21] Chen HX, Tang H, Li CK, et al. The early hyperbaric oxygen combined ganglioside treatment of severe head injury clinical research[J]. Chinese journal of modern medicine, 2013, 15(10): 33-35