

乌司他丁对缺血性脑血管病介入治疗患者血清 S100B 质量浓度及术后认知功能的影响

刘中光¹, 姚百洋², 马玉恒², 张树峰², 李永旺²

(1. 济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272000; 2. 中国人民解放军火箭军总医院, 北京 100088)

[摘要] 目的: 研究乌司他丁对缺血性脑血管病介入治疗患者血清 S100B 质量浓度及认知功能的影响, 探讨乌司他丁对脑缺血患者的脑保护作用。方法: 本研究为随机对照临床研究, 选择拟在全麻下行介入治疗的缺血性脑血管病患者 60 例, 性别不限, 年龄 40 ~ 65 岁, BMI 20 ~ 30 kg/m², 将其随机分为两组 ($n=30$): 乌司他丁组 (U 组) 和对照组 (C 组)。U 组患者麻醉诱导前 30 min 给予乌司他丁 10 000 U/kg (由生理盐水稀释至 100 mL 静脉滴注), C 组患者在相同时间段静脉滴注 100 mL 生理盐水。于手术前及术后第 1、3 天行外周静脉采血, 采用 ELISA 检测患者血清 S100B 质量浓度; 同时在两组患者手术前及术后第 1、3 天, 用 MMSE 评价其认知功能。结果: 术后第 1 天和第 3 天, U 组患者血清 S100B 质量浓度显著低于 C 组 ($P<0.05$); 同时, 术后第 1 天, U 组患者 MMSE 评分高于 C 组 ($P<0.05$)。结论: 乌司他丁预处理可降低缺血性脑血管病介入治疗患者血清 S100B 质量浓度并改善患者术后早期认知功能, 具有一定的脑保护作用。

[关键词] 乌司他丁; S100B 蛋白; 缺血性脑血管病; 术后认知功能障碍

[中图分类号] R614.2+1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1000-9965(2016)05-0407-04

doi:10.11778/j.jdx.2016.05.010

The effects of ulinastatin on the concentration of S100B and postoperative cognitive function to patients with ischemic cerebrovascular disease undergo interventional therapy

LIU Zhongguang, YAO Baiyang, MA Yuheng, ZHANG Shufeng, LI Yongwang

(1. The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China;

2. The General Hospital of the PLA Rocket Force, Beijing 100088, China)

[Abstract] **Aim:** To research the effects of ulinastatin on the concentration of S100B and the score of cognitive function to the patients with ischemic cerebrovascular disease undergone interventional therapy, and to explore the cerebral protection effects of ulinastatin. **Methods:** This study is a randomized controlled clinical study. A total of interventional therapy in 60 cases with an ischemic cerebrovascular disease, all genders, 40 ~ 65 years old, BMI 20 ~ 30, were randomly divided into 2 groups ($n=30$ each): Group U (the control group) was given Ulinastatin 10 000 U/kg (diluted to 100 mL by normal saline) before 30 minutes of anesthesia induction; groups C was given 100 mL of normal saline on the same times. Blood through peripheral venous before surgery and on the first and third days after operation, and

[收稿日期] 2016-06-13

[基金项目] 北京市自然科学基金项目(7142169)

[作者简介] 刘中光(1985-), 男, 研究方向: 炎症反应与脑保护

通信作者: 李永旺, 男, 主任医师, 医学博士、博士后, 研究方向: 脑保护与术后认知功能障碍, E-mail: liyongwangmed@163.com

to detect concentration of S100B in serum of this patients using Enzyme – linked immunosorbant assay. To evaluate the cognitive function of these patients with the simple Mental State examination scale at the same time. **Results:** The concentration of S100B in group U was lower than group C on the first and third days after operation; the MMSE scale of group U was higher than group C on the third day after operation. **Conclusion:** Ulinastatin has powerful cerebral protection effects, pretreatment of ulinastatin 10 000 U/kg before 30 minutes of anesthesia induction could reduce the concentration of S100B in serum and improve early postoperative cognitive dysfunction in patients with ischemic cerebrovascular disease undergo an interventional therapy.

[**Key words**] ulinastatin; S100B protein; ischemic cerebrovascular disease; postoperative cognitive dysfunction

脑血管病包括出血性脑血管病和缺血性脑血管病,其中后者占 78%^[1];有报道^[2]指出缺血性脑血管病是人类的主要致死性疾病,其发病率呈逐年升高趋势。脑缺血可导致局部脑组织水肿、坏死,其继发的炎症反应参与颅脑损伤的整个过程,轻者可引起患者认知功能障碍,重者影响患者生活质量、延长住院时间、增加致残率和死亡率。血管内介入治疗术已成为治疗缺血性脑血管病患者安全、有效的方法。然而,介入操作过程中血管内导管、导丝的存在加重了相应血管的狭窄程度,可导致术中相关区域的大脑灌注进一步减少,加重脑组织缺血缺氧;同时,脑血管再通后也可使患者脑缺血区域造成再灌注损伤。

如何对此类患者脑损伤程度进行准确判断是患者得到及时救治的首要条件。Thelin 等^[3]认为,与格拉斯昏迷评分(glasgow coma scale, GCS)、瞳孔反射和 CT 检查相比, S100B 蛋白具有更高的灵敏度,可预测患者脑损伤的病情变化及预后。据报道^[4],乌司他丁能够有效地改善脑出血患者的微循环,明显减轻器官损伤,同时能够对炎症级联反应进行有效抑制;我们前期的研究也发现乌司他丁可以抑制心停跳继发脑损伤大鼠 TNF- α 、IL-6 表达水平,降低复苏后大鼠的脑损伤程度^[5]。本实验拟根据乌司他丁对缺血性脑血管病介入治疗患者血清 S100B 质量浓度和术后认知功能的影响,来探讨它对此类患者的脑保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

于济宁医学院附属医院选择缺血性脑血管疾病(以脑血管造影为诊断依据)患者 60 例,性别不限,年龄 40 ~ 65 岁,身体质量指数(body mass index, BMI) 20 ~ 30 kg/m²,采用抽签法将其随机分为两

组:乌司他丁组(U 组)和空白对照组(C 组),每组各 30 例。排除标准为:术前用简易精神状态检查量表(mini-mental state exam, MMSE)评分(MMSE₀) < 27 分者,小学以下教育程度或不能配合完成 MMSE 评分的患者,合并严重外伤及感染者、肝肾功能严重异常者、严重心肺疾病患者、既往有严重精神类疾病者、有严重视力、听力功能障碍无法进行交流的患者。本研究经济宁医学院附属医院道德和伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

所有患者入手术室后常规监测心电图、脉搏血氧饱和度,建立静脉通路,行桡动脉穿刺测压。麻醉诱导:面罩吸氧去氮,两组患者均依次静脉给予舒芬太尼质量分数 0.5 μ g/kg、依托咪酯质量分数 0.15 ~ 0.2 mg/kg、顺阿曲库铵质量分数 0.2 mg/kg、瑞芬太尼质量分数 1 ~ 2 μ g/kg(60 岁以上老人酌情减量),快诱导行气管插管。麻醉维持:两组患者均持续吸入七氟醚 0.8% ~ 1.5%、输注瑞芬太尼质量分数 5 ~ 10 μ g/(kg·h)、右美托咪定质量分数 4 ~ 6 μ g/(kg·h)、丙泊酚质量分数 1 ~ 2 mg/kg,维持脑电双频指数(BIS) 40 ~ 60。麻醉苏醒:手术结束前 10 min 停止吸入七氟醚,手术结束前 5 min 停用丙泊酚、右美托咪定、瑞芬太尼。待患者肌力恢复、吞咽反射出现、呼吸频率与潮气量正常时拔除气管导管。术中持续监测 SBP、DBP、MAP、HR、ECG、SpO₂、P_{ET}CO₂,适当调整呼吸参数,维持 P_{ET}CO₂ 在 35 ~ 40 mmHg。

U 组患者于麻醉诱导前 30 min 给予乌司他丁 10 000 U/kg(批号 031501263,广东天普生物化学制药有限公司),药物由生理盐水稀释至 100 mL 静脉滴注, C 组患者在相同时间段静脉滴注 100 mL 生理盐水。于手术前及术后第 1、3 天行外周静脉采血 3

mL,血样置于抗凝管中,4 h 内分离血清(离心半径 8 cm,离心 2 700 转/min,10 min),吸取血清于 EP 管中,置于 - 20 ℃ 冰箱内冷冻保存(避免反复冻融),采用酶联免疫吸附测定法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测患者血清 S100B 质量浓度,ELISA 试剂盒由北京利维宁生物科技有限公司提供,具体操作过程严格按说明书进行. 同时在两组患者手术前及术后第 1、3 天,用 MMSE 量表评价其认知功能(判定标准:最高得分为 30 分,分数在 27 ~ 30 分为正常,分数 < 27 为认知功能障碍).

研究中剔除未完成术后 3 d 治疗过程出院或转院的患者、各种原因导致自愿退出试验的患者.

1.3 统计方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计学分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为有统计学差异.

2 结果

2.1 一般资料比较

本研究中,U 组有 3 名、C 组有 4 名患者因转院、自动出院而剔除试验,最终结果如下:

两组患者性别构成、年龄、手术时长以及入院时的 MMSE 评分(MMSE₀)无统计学差异($P > 0.05$,表 1).

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		年龄/岁	t/min	MMSE ₀ ¹⁾
		男	女			
U 组	27	17	10	53.56 ± 10.67	3.25 ± 1.32	27.37 ± 1.52
C 组	26	16	10	55.18 ± 11.75	3.19 ± 1.48	27.12 ± 1.53

1) MMSE₀ 为术前患者 MMSE 分值;两组间相比较,均有 $P > 0.05$.

2.2 患者不同时间段血清 S100B 质量浓度的比较

手术前,两组患者血清 S100B 质量浓度无明显差异;术后第 1、3 天,U 组患者血清 S100B 质量浓度均明显小于 C 组,均有统计学差异($P < 0.05$,表 2).

表 2 两组患者血清 S100B 质量浓度的比较

Table 2 Comparison of the S100B level

($\bar{x} \pm s$)/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)

组别	n	手术前	术后第 1 天	术后第 3 天
U 组	27	2.89 ± 1.16	2.38 ± 0.87	1.94 ± 0.77
C 组	26	2.92 ± 1.16	2.95 ± 0.94	2.67 ± 1.14
t 值		-0.095	-2.322	-2.750
P 值		0.925	0.024 ¹⁾	0.008 ¹⁾

1) 两组间相比较 $P < 0.05$.

2.3 患者不同时间段 MMSE 评分的比较

术后第 1 天,U 组患者 MMSE 评分明显高于 C 组,有统计学差异($P < 0.05$);术后第 3 天,两组患者 MMSE 评分无明显差异(表 3).

表 3 两组患者 MMSE 评分的比较¹⁾

Table 3 Comparison of the MMSE score ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMSE ₁	MMSE ₃
U 组	27	28.33 ± 1.24	28.59 ± 1.19
C 组	26	27.50 ± 1.58	28.23 ± 1.37
t 值		2.139	1.031
P 值		0.037 ²⁾	0.307

1) MMSE₁ 为患者术后第 1 天 MMSE 分值,MMSE₃ 为术后第 3 天 MMSE 分值;2) MMSE₁ 与 MMSE₃ 相比较, $P < 0.05$.

3 讨论

S100B 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,主要存在于中枢神经系统的星形胶质细胞的细胞质内^[6],大量实验数据显示,星形胶质细胞会被炎症因子或其他应激所激活,进而产生更多的炎症细胞因子损害神经元,影响认知功能^[7]. 当神经细胞变性或坏死时,S100B 大量溢出细胞质,使周围环境中的质量浓度升高,同时进入血液循环^[8]. S100B 蛋白参与调控蛋白磷酸化、细胞增殖分化、膜结构的稳定、维持 Ca²⁺ 浓度恒定,对认知功能发挥明显作用^[9],它是目前最能反映脑损伤程度的特异性蛋白^[10],并可作为判断术后认知功能障碍发生的神经生物学指标^[11],连续监测 S100B 蛋白对于疗效的评估非常重要,可以作为评估神经功能损伤程度的可靠指标^[12].

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction,POCD)是脑损伤的外在表现,指患者手术麻醉后数周内发生的中枢神经系统并发症,临床表现为焦虑、精神错乱、记忆及社交能力受损、人格改变等. POCD 不仅影响了患者的生活质量,而且延长了患者住院时间,增加了住院费用,同时提高了围术期的死亡率^[13]. 有研究发现年龄在 60 岁以上的住院患者中 40% 的患者在出院时存在 POCD,而 3 个月后会仍有 10% 的患者患有 POCD^[14]. 脑缺血及缺血再灌注后均存在不适当的炎症反应^[15]; Dhawan 等^[16] 表示脑缺血灶不仅导致局部的炎症也会造成脑组织广泛的炎症. 中枢神经系统的炎症反应会破坏血脑屏障,同时炎症因子可激活星形胶质细胞产生更强烈的炎症反应损害神经细胞,进而释放大量的 S100B 蛋白和损伤患者认知功能.

乌司他丁是一种广谱的蛋白酶抑制剂,能够抑制多种蛋白、糖和脂类水解酶的活性,同时,它还能够使溶酶体膜稳定,有效地抑制体内多种蛋白酶,清除氧自由基,对机体的过度炎症反应进行有效地抑制。同时,乌司他丁能够拮抗氧自由基,抑制患者体内促炎性细胞的释放,同时促进抗炎性细胞因子的表达^[17]。Aosasa 等^[18]的动物研究发现,乌司他丁能够有效抑制大鼠脑缺血再灌注后海马区的神经细胞凋亡,明显改善学习记忆功能障碍。本试验中,U 组和 C 组术后第 1 天、第 3 天的 MMSE 评分均高于术前,考虑是由简易精神评估量表重复使用患者辨识度逐渐增高所致。但是,我们发现在相同的条件下 U 组患者术后第 1 天的 MMSE 评分显著高于 C 组($P < 0.05$);同时,U 组患者术后第 1 天和第 3 天外周血中 S100B 蛋白质量浓度较低,考虑这可能与乌司他丁强大的抗炎作用有关,它抑制了缺血性脑血管病介入治疗患者脑血管再通后的中枢炎症反应、减小了血脑屏障受损程度,从而产生明显的脑保护作用。

综上所述,我们认为乌司他丁具有良好的脑保护作用,在我们使用的剂量下,乌司他丁预处理可降低缺血性脑血管病行介入治疗患者血浆 S100B 质量浓度并改善患者术后早期认知功能。

[参考文献]

- [1] 李立,吴世政,张淑坤.小胶质细胞在缺血性脑卒中的神经保护作用[J].实用医学杂志,2014,30(23):3860-3862.
- [2] 赵姜,吴岩.脂联素与缺血性脑血管病研究进展[J].天津医药,2013,41(12):1226-1228.
- [3] THELIN E P, JOHANNESSON L, NELSON D, et al. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2013, 30(7):519-528.
- [4] 王盼,张熙,周波,等.蒙特利尔认知评价量表(中文版)在轻度认知损害诊断及进展过程中的作用[J].中国现代神经疾病杂志,2012,12(2):193-197.
- [5] SUI B, LI Y W, MA L. Postconditioning improvement effects of ulinastatin on brain injury following cardiopulmonary resuscitation[J]. Experimental And Therapeutic Medicine,2014,8(4):1301-1307.
- [6] STEINER J, BEINSTEIN H G, BIELAU H, et al. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain[J]. BMC Neurosci, 2007, 8(2):1-10.
- [7] DERECKI N C, CARDANI A N, YANG C H, et al. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4[J]. J Exp Med, 2010,207(5):1067-1080.
- [8] MASSARO AN, CHANG T, KADOM N, et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia[J]. J Pediatr, 2012,161(3):434-440.
- [9] ZHAI J, CHENG L, DONG J, et al. S100B gene polymorphisms predict prefrontal spatial function in both schizophrenia patients and healthy individual[J]. Schizophr Res, 2012,134(1):89-94.
- [10] BAYRAM H, HIDIROGLU M, CETIN L, et al. Comparing S100 beta protein levels and neurocognitive functions between patients undergoing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting[J]. J Surg Res, 2013, 182(2):198-202.
- [11] SANDLER S J, FIGAJI A A, ADELSON P D. Clinical applications of biomarkers in pediatric traumatic brain injury[J]. Childs Nerv Syst, 2010,26(2):205-213.
- [12] DELGADO P, ALVAREZ SABIN J, SANTMARINA E A, et al. Plasma S100B level after acute spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2006,37(11):2837-2839.
- [13] MONK T G, WELDON B C, GARVAN C W, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery[J]. Anesthesiology, 2008,108(1):18.
- [14] INGRID R. Postoperative cognitive dysfunction[J]. Dtsch Arztebl Int, 2014, 111(8):119-125.
- [15] 马春野,刘彬,尹琳. CD8T 淋巴细胞在大鼠缺血再灌注脑组织中表达的变化[J]. 中华老年心脑血管杂志,2013,15(10):1077-1080.
- [16] DHAWAN J, BENVENISTE H, NAWROCKY M, et al. Transient focal ischemia results in persistent and widespread neuroinflammation and loss of glutamate NMDA receptors[J]. Neuroimage, 2010, 51(2):599-605.
- [17] 李雅薇,王东信. 炎症反应与术后认知功能并发症的关系研究进展[J]. 解放军医学杂志,2014,39(8):673-677.
- [18] AOSASA S, ONO S, MOCHIZUKI H, et al. Mechanism of the inhibitory effect of protease inhibitor on tumor necrosis factor alpha production of monocytes[J]. Shock, 2001,15(2):101-105.

[责任编辑:刘蔚媛]