

· 论 著 ·

医用臭氧自体血回输联合醒脑静治疗烧伤脓毒性脑病的临床效果

叶向阳 李晓亮 李琰光 李延仓 肖宏涛 张建 赵孝开 夏成德 田社民
冯可

郑州市第一人民医院烧伤科 450004

通信作者:李晓亮,Email:steven0204121@126.com



【摘要】 目的 探讨医用臭氧自体血回输联合醒脑静治疗烧伤脓毒性脑病的临床效果。**方法** 采用回顾性队列研究方法。2015年8月—2019年5月,郑州市第一人民医院收治90例符合入选标准的烧伤脓毒性脑病患者,将46例[男25例、女21例,年龄(35±4)岁]采用醒脑静治疗的患者纳入单纯醒脑静组,将44例[男20例、女24例,年龄(34±5)岁]采用医用臭氧自体血回输联合醒脑静治疗的患者纳入臭氧自体血回输+醒脑静组。记录2组患者治疗前及治疗7d心率、体温、平均动脉压、急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ(APACHEⅡ)评分、格拉斯哥昏迷评分(GCS)。治疗前及治疗1、3、7d,检测血清中血脑屏障损伤标志物闭锁蛋白、一氧化氮合酶(NOS)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、中枢神经特异蛋白S100β、神经胶质细胞原纤维酸性蛋白(GFAP)和兴奋性氨基酸(EAA)的水平;行脑部CT灌注成像,计算感兴趣区的脑血流量(rCBF)、感兴趣区的血容量(rCBV)、感兴趣区的平均通过时间(rMTT)。对数据行 χ^2 检验、重复测量方差分析、独立样本 t 检验及Bonferroni校正。**结果** 治疗7d,2组患者心率、体温、平均动脉压均较治疗前下降,且臭氧自体血回输+醒脑静组患者心率明显高于单纯醒脑静组($t=2.886, P<0.01$),体温明显低于单纯醒脑静组($t=5.020, P<0.01$),平均动脉压与单纯醒脑静组相近($t=0.472, P>0.05$)。治疗7d,臭氧自体血回输+醒脑静组患者APACHEⅡ评分明显低于单纯醒脑静组($t=3.797, P<0.01$),GCS明显高于单纯醒脑静组($t=4.934, P<0.01$)。治疗3、7d,臭氧自体血回输+醒脑静组患者血清闭锁蛋白、NOS、NSE、S100β、GFAP、EAA明显低于单纯醒脑静组($t=2.100、2.090、2.691、2.013、2.474、2.635、2.225、4.011、3.150、2.691、3.145、2.781, P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗1、3、7d,臭氧自体血回输+醒脑静组患者rCBF、rCBV明显高于单纯醒脑静组($t=3.127、3.244、3.883、7.274、3.661、2.777, P<0.01$)。治疗7d,臭氧自体血回输+醒脑静组患者rMTT为(3.02±0.57)s,明显低于单纯醒脑静组的(3.11±1.20)s, $t=2.409, P<0.05$ 。**结论** 医用臭氧自体血回输联合醒脑静治疗可有效缓解烧伤脓毒性脑病患者脑部损伤,改善脑血流灌注,且安全可靠。

【关键词】 烧伤; 血脑屏障; 臭氧; 脓毒性脑病; CT灌注成像

基金项目:河南省医学科技攻关项目(2018020728)

Clinical effects of medical ozone autologous blood transfusion combined with Xingnaojing in the treatment of septic encephalopathy in burns

Ye Xiangyang, Li Xiaoliang, Li Yanguang, Li Yancang, Xiao Hongtao, Zhang Jian, Zhao Xiaokai, Xia Chengde, Tian Shemin, Feng Ke

Department of Burns, Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450004, China

Corresponding author: Li Xiaoliang, Email: steven0204121@126.com

【 Abstract 】 Objective To investigate the clinical effects of medical ozone autologous blood trans-

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200330-00204

本文引用格式:叶向阳,李晓亮,李琰光,等.医用臭氧自体血回输联合醒脑静治疗烧伤脓毒性脑病的临床效果[J].中华烧伤杂志,2021,37(6):568-574. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200330-00204.

Ye XY, Li XL, Li YG, et al. Clinical effects of medical ozone autologous blood transfusion combined with Xingnaojing in the treatment of septic encephalopathy in burns[J]. Chin J Burns, 2021, 37(6): 568-574. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200330-00204.

fusion combined with Xingnaojing in the treatment of septic encephalopathy in burns. **Methods** The retrospective cohort study was conducted. From August 2015 to May 2019, 90 patients with burn septic encephalopathy and conforming to the inclusion criteria were admitted to Zhengzhou First People's Hospital. Forty-six patients (25 males and 21 females, aged (35 ± 4) years) treated with Xingnaojing were included in Xingnaojing alone group, and forty-four patients (20 males and 24 females, aged (34 ± 5) years) treated with medical ozone autologous blood transfusion combined with Xingnaojing were included in ozone autologous blood transfusion+Xingnaojing group. Heart rate, body temperature, mean arterial pressure, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score and Glasgow coma score (GCS) of patients in 2 groups were recorded before treatment and on 7 d after treatment. The blood-brain barrier injury markers including occludin, nitric oxide synthase (NOS), neuron-specific enolase (NSE), central nervous system specific protein S100 β , glial fibrillar acidic protein (GFAP), and excitatory amino acid (EAA) in serum of patients in 2 groups were detected before treatment and on 1, 3, and 7 d after treatment. Computer tomography perfusion imaging for brain was performed in patients of 2 groups to calculate the region of interest cerebral blood flow (rCBF), region of interest blood volume (rCBV), and region of interest mean transit time (rMTT) before treatment and on 1, 3, and 7 d after treatment. Data were statistically analyzed with chi-square test, analysis of variance for repeated measurement, independent sample *t* test, and Bonferroni correction. **Results** On 7 d after treatment, heart rate, body temperature, and mean arterial pressure of patients in 2 groups were decreased compared with those before treatment, heart rate of patients in ozone autologous blood transfusion+Xingnaojing group was obviously higher than that in Xingnaojing alone group ($t=2.886, P<0.01$), body temperature of patients in ozone autologous blood transfusion+Xingnaojing group was obviously lower than that in Xingnaojing alone group ($t=5.020, P<0.01$), and mean arterial pressure of patients in 2 groups were close ($t=0.472, P>0.05$). On 7 d after treatment, APACHE II score of patients in ozone autologous blood transfusion+Xingnaojing group was obviously lower than that in Xingnaojing alone group ($t=3.797, P<0.01$), and GCS of patients in ozone autologous blood transfusion+Xingnaojing group was obviously higher than that in Xingnaojing alone group ($t=4.934, P<0.01$). On 3 and 7 d after treatment, the levels of occludin, NOS, NSE, S100 β , GFAP, and EAA in serum of patients in ozone autologous blood transfusion+Xingnaojing group were significantly lower than those in Xingnaojing alone group ($t=2.100, 2.090, 2.691, 2.013, 2.474, 2.635, 2.225, 4.011, 3.150, 2.691, 3.145, 2.781, P<0.05$ or $P<0.01$). On 1, 3, and 7 d after treatment, rCBF and rCBV of patients in ozone autologous blood transfusion+Xingnaojing group were significantly increased compared with those in Xingnaojing alone group ($t=3.127, 3.244, 3.883, 7.274, 3.661, 2.777, P<0.01$). On 7 d after treatment, rMTT of patients in ozone autologous blood transfusion+Xingnaojing group was (3.02 ± 0.57) s, which was significantly lower than (3.11 ± 1.20) s in Xingnaojing alone group ($t=2.409, P<0.05$). **Conclusions** Transfusion of medical ozone autologous blood combined with Xingnaojing therapy can effectively relieve brain injury and improve cerebral blood perfusion in patients with burn septic encephalopathy, which is with safety and credibility.

【Key words】 Burns; Blood-brain barrier; Ozone; Septic encephalopathy; Computer tomography perfusion imaging

Fund program: Medical Science and Technology Project of Henan Province of China (2018020728)

脓毒性脑病作为严重烧伤脓毒症患者最易发生的并发症之一,发病率可高达 70%^[1],其神经系统并发症可以造成比脓毒症本身和其他系统器官功能衰竭更为严重的后果,是患者预后不良的独立影响因素之一^[2]。已有多项研究证实,醒脑静对于脓毒性脑病有较好的治疗效果^[3-5]。医用臭氧具有广谱杀菌、抗炎、无耐药等优点,临床上被广泛用于感染性创面修复、关节炎治疗、周围血管缺血性疾病(糖尿病、动脉粥样硬化、血栓闭塞性脉管炎等)治疗^[6-8]。但关于医用臭氧自体血回输联合醒脑静治疗脓毒性脑病的报道较少,为探讨二者联合治疗的临床效果,本研究采用回顾性队列研究分析郑州市第一人民医院采用臭氧自体血回输联合醒脑静治

疗烧伤脓毒性脑病患者的病例资料,并与单纯醒脑静治疗的效果进行比较。

1 对象与方法

本研究经郑州市第一人民医院临床伦理委员会批准,批号:2018 伦快审第(15)号,所有患者均签署治疗知情同意书。

1.1 入选标准

纳入标准:(1)符合烧伤脓毒症的诊断标准前 4 条中任意 2 条及第 5 条中任意 1 条^[9]。①白细胞计数 $>12.0\times 10^9/L$ 或 $<4.0\times 10^9/L$,且中性粒细胞 >0.80 或幼稚粒细胞 >0.10 。②心率 >120 次/min。③连续 3 d 以上体温 >39.0 °C 或 <35.5 °C。④呼吸频

率>28 次/min。⑤精神抑郁、烦躁、谵妄、腹泻、腹胀、合并消化道出血、少尿、无尿。(2)在烧伤并发脓毒症的基础上出现不同程度意识或者认知障碍,排除颅内直接感染性疾病、创伤、药物中毒以及各种代谢原因所导致的脑功能障碍(肾性、肝性、肺性脑病等)。

排除标准:(1)治疗过程中病情恶化或死亡。(2)合并有严重并发症者,如肺水肿,心、肝、肾功能衰竭等。(3)临床资料不完整者。

1.2 临床资料及分组

2015 年 8 月—2019 年 5 月,郑州市第一人民医院收治 90 例符合入选标准的烧伤脓毒性脑病患者,将 46 例采用醒脑静治疗的患者纳入单纯醒脑静组,将 44 例采用医用臭氧自体血回输联合醒脑静治疗的患者纳入臭氧自体血回输+醒脑静组。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.3 治疗方法及检测指标

2 组患者均在烧伤 ICU 行常规监护治疗,持续抗休克、镇静、镇痛治疗,使用心电监护仪持续监测心率、有创血压、 SaO_2 及中心静脉压,脉搏搏廓心输出量(PiCCO)监测心输出量及心指数、平均动脉压、每搏输出量、血管外肺水指数,记录每小时尿量及 24 h 出入量,常规应用抗生素行抗感染、营养支持及脏器保护治疗。醒脑静注射液(主要成分:人工麝香、郁金、冰片、栀子,大理药业股份有限公司)20 mL 加入 250 mL 的 100 g/L 葡萄糖注射液中静脉滴注,每天 1 次,连续注射 7 d。

臭氧自体血回输+醒脑静组患者在应用醒脑静时联合医用臭氧自体血回输治疗:在 250 mL 输血真空袋内预先加入 25 mL 输血用柠檬酸钠注射液抗凝备用。用 19 号静脉穿刺针穿刺,从贵要静脉或肘正中静脉抽 100 mL 自体血至输血真空袋内,同时用 2 支规格为 50 mL 注射器连接臭氧发生器(德国赫尔曼公司),收集 100 mL 质量浓度为 35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的臭氧,缓慢注入输血真空袋内,将真空袋做圆周运动摇

晃,使臭氧与血液充分混合,5 min 后回输给患者。整个过程严格无菌操作,耗时 10~15 min。治疗过程中密切观察患者生命体征,观察是否有呼吸困难、心率加快、血压下降等,如出现以上不良反应及时处理或终止治疗。

治疗前及治疗 7 d,记录 2 组患者心率、体温、平均动脉压、急性生理学和慢性健康状况评价 II (APACHE II)评分、格拉斯哥昏迷评分(GCS)。治疗前及治疗 1、3、7 d,检测 2 组患者血清中血脑屏障损伤标志物闭锁蛋白、NOS、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、中枢神经特异蛋白 S100 β 、兴奋性氨基酸(EAA)、神经胶质细胞原纤维酸性蛋白(GFAP)表达水平。

1.4 CT 灌注成像检查

2 组患者分别于治疗前及治疗 1、3、7 d 行 CT 灌注成像检查。患者取仰卧位进行定位相 CT 扫描,范围为听眶线向上至头顶,连续扫描,层厚和层间隔均为 4~5 mm,容积穿梭扫描模式检查覆盖范围为 80 mm。扫描参数设置:管电压 80 kV、管电流 100 mA、矩阵 512 \times 512、视野 9.6 cm、层厚 1.25 mm。平扫完成后,应用 CT 专用自动高压注射器按 0.2 mL/s 的速度静脉注射质量浓度 320 g/L 碘佛醇注射液(江苏省恒瑞医药有限公司)20 mL。颈部大血管有碘佛醇注射液充盈时,行 CT 连续动态扫描 60 s,获得 1 000 帧 CT 灌注原始图像。将原始图像传输至工作站,选取颈总动脉为流入血管,上矢状窦为流出血管,以碘佛醇注射液经过流入与流出血管的时间为 x 轴,以脑组织及碘佛醇注射液所产生的 CT 值为 y 轴绘制曲线,根据时间-CT 值曲线,利用灌注分析的数学模型计算感兴趣区,并应用工作站中的软件产生健侧镜像 4 个感兴趣区的脑血流量(rCBF)、感兴趣区的血容量(rCBV)和感兴趣区的平均通过时间(rMTT)等参数。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行分析。分类变量数据以频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。计

表 1 2 组烧伤脓毒性脑病患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	深 II 度烧伤面积 (%TBSA, $\bar{x} \pm s$)	III 度烧伤面积 (%TBSA, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
臭氧自体血回输+醒脑静组	44	20	24	34 \pm 5	53 \pm 7	29 \pm 6
单纯醒脑静组	46	25	21	35 \pm 4	50 \pm 9	28 \pm 5
统计量值		$\chi^2=0.711$		$t=1.163$	$t=1.748$	$t=0.871$
P 值		0.527		0.247	0.083	0.385

注:TBSA 为体表总面积

量资料数据均符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间总体比较采用重复测量方差分析,组间两两比较采用独立样本 t 检验,并对 P 值进行 Bonferroni 校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生命体征指标

2 组患者治疗前心率、体温及平均动脉压比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 7 d, 2 组患者心率、体温、平均动脉压均较治疗前下降,且臭氧自体血回输+醒脑静组患者心率明显高于单纯醒脑静组 ($P < 0.01$),体温明显低于单纯醒脑静组 ($P < 0.01$),平均动脉压与单纯醒脑静组相近 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组烧伤脓毒性脑病患者治疗前后生命体征指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别与时间点	例数	心率(次/min)	体温(°C)	平均动脉压(mmHg)
臭氧自体血回输+醒脑静组	44			
治疗前		113±17	38.7±1.0	87±12
治疗 7 d		91±12	37.2±0.7	82±11
单纯醒脑静组	46			
治疗前		108±10	38.5±1.3	89±10
治疗 7 d		84±11	37.8±0.4	81±9
t_1 值		1.709	0.815	0.860
P_1 值		0.090	0.417	0.391
t_2 值		2.886	5.020	0.472
P_2 值		0.004	<0.001	0.637

注:1 mmHg=0.133 kPa; t_1 值、 P_1 值、 t_2 值、 P_2 值分别为 2 组间治疗前、治疗 7 d 各指标比较所得

2.2 APACHE II 评分、GCS

2 组患者治疗前 APACHE II 评分、GCS 相近 ($P > 0.05$)。治疗 7 d, 2 组患者 APACHE II 评分、GCS 均较治疗前显著改善,臭氧自体血回输+醒脑静组患者 APACHE II 评分明显低于单纯醒脑静组 ($P < 0.01$),GCS 明显高于单纯醒脑静组 ($P < 0.01$),见表 3。

2.3 血脑屏障损伤标志物

治疗前及治疗 1 d, 2 组患者血清中血脑屏障损伤标志物闭锁蛋白、NOS、NSE、S100 β 、GFAP、EAA 水平相近 ($P > 0.05$)。治疗 3、7 d, 臭氧自体血回输+醒脑静组患者血清闭锁蛋白、NOS、NSE、S100 β 、GFAP、EAA 水平明显低于单纯醒脑静组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 4。

表 3 2 组烧伤脓毒性脑病患者治疗前后 APACHE II 评分和 GCS 比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别与时间点	例数	APACHE II 评分	GCS
臭氧自体血回输+醒脑静组	44		
治疗前		24±5	8.3±2.1
治疗 7 d		11±4	14.2±2.1
单纯醒脑静组	46		
治疗前		24±5	7.5±3.2
治疗 7 d		15±6	11.4±3.1
t_1 值		0.064	1.879
P_1 值		0.949	0.063
t_2 值		3.797	4.934
P_2 值		<0.001	<0.001

注:APACHE II 为急性生理学和慢性健康状况评价 II, GCS 为格拉斯哥昏迷评分; t_1 值、 P_1 值、 t_2 值、 P_2 值分别为 2 组间治疗前、治疗 7 d 各指标比较所得

2.4 CT 灌注成像结果

2 组患者治疗前 rCBF、rCBV、rMTT 及治疗 1、3 d rMTT 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 1、3、7 d, 2 组患者 rCBF、rCBV 均较治疗前升高,臭氧自体血回输+醒脑静组患者 rCBF、rCBV 较单纯醒脑静组明显升高 ($P < 0.01$)。治疗 7 d, 臭氧自体血回输+醒脑静组患者 rMTT 较单纯醒脑静组明显降低 ($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

脓毒症和 MOF 是目前大面积烧伤患者的主要死亡原因^[10-11],而脓毒性脑病是脓毒症常见并发症之一。据统计,烧伤脓毒性脑病的病死率可高达 49%,是导致烧伤 ICU 危重患者的重要死亡原因^[12-13]。因此,早期有效干预对于降低烧伤脓毒性脑病发病率和病死率具有重要意义^[14]。医用臭氧在临床上被广泛用于多种疾病的治疗^[15-16]。本课题组前期临床研究也证明,医用臭氧治疗可以有效改善烧伤脓毒性脑病患者脑部功能,使 α 波、 β 波、 δ 波、 θ 波等脑电波发生变化,其中 α 波增多, δ 波减少^[17]。当大脑频率处于 α 波时,人的意识清醒,身体放松,且是意识与潜意识的“桥梁”;在这种状态下,身心能量耗费最少,脑部获得的能量较高,运作就会更加快速、顺畅、敏锐。

APACHE II 评分^[18]是目前国内外应用最广泛的疾病危重度评估模型之一,不但可以用于评估病情的严重程度,而且还能计算出患者的病死率,进一步预测患者预后^[19-21],其值越高,说明患者病情越

表 4 2 组烧伤脓毒性脑病患者治疗前及治疗各时间点血脑屏障损伤标志物比较($\bar{x} \pm s$)

组别与时间点	例数	闭锁蛋白(ng/L)	NOS(U/mL)	NSE(mg/L)	S100 β (ng/L)	GFAP(U/mL)	EAA(mg/L)
单纯醒脑静组	46						
治疗前		127 \pm 11	56 \pm 6	24 \pm 3	0.40 \pm 0.05	127 \pm 15	5.9 \pm 1.1
治疗 1 d		121 \pm 9	53 \pm 5	23 \pm 4	0.39 \pm 0.06	122 \pm 12	5.5 \pm 0.9
治疗 3 d		117 \pm 8	51 \pm 4	21 \pm 3	0.36 \pm 0.03	108 \pm 11	5.0 \pm 0.9
治疗 7 d		113 \pm 9	47 \pm 4	19 \pm 4	0.32 \pm 0.03	86 \pm 13	4.5 \pm 0.9
臭氧自体血回输+醒脑静组	44						
治疗前		128 \pm 14	55 \pm 5	23 \pm 4	0.39 \pm 0.04	125 \pm 16	5.8 \pm 1.2
治疗 1 d		120 \pm 10	52 \pm 4	22 \pm 5	0.38 \pm 0.07	120 \pm 18	5.4 \pm 1.2
治疗 3 d		113 \pm 10	49 \pm 4	19 \pm 4	0.34 \pm 0.06	102 \pm 12	4.5 \pm 0.9
治疗 7 d		109 \pm 8	44 \pm 3	16 \pm 5	0.30 \pm 0.04	78 \pm 11	4.0 \pm 0.8
t_1 值		0.378	0.948	1.346	1.045	0.612	0.412
P_1 值		0.353	0.173	0.091	0.149	0.271	0.341
t_2 值		0.499	1.045	1.050	0.729	0.623	0.449
P_2 值		0.309	0.149	0.148	0.234	0.268	0.327
t_3 值		2.100	2.090	2.691	2.013	2.474	2.635
P_3 值		0.019	0.020	0.004	0.024	0.008	0.005
t_4 值		2.225	4.011	3.150	2.691	3.145	2.781
P_4 值		0.014	<0.001	0.001	0.004	0.001	0.003

注:NOS为一氧化氮合酶,NSE为神经元特异性烯醇化酶,GFAP为神经胶质细胞原纤维酸性蛋白,EAA为兴奋性氨基酸;闭锁蛋白、NOS、NSE、S100 β 、GFAP、EAA处理因素主效应, $F=37.113、7.735、8.285、0.937、35.946、1.981,P<0.001、0.005、<0.001、0.008、<0.001、0.648$;时间因素主效应, $F=15.196、7.561、21.851、1.362、26.662、2.821,P<0.001、<0.001、<0.001、<0.001、<0.001、0.039$;两者交互作用, $F=5.643、0.069、1.179、0.147、20.827、0.447,P<0.001、0.168、0.071、0.642、<0.001、0.483$; t_1 值、 P_1 值、 t_2 值、 P_2 值、 t_3 值、 P_3 值、 t_4 值、 P_4 值分别为2组间治疗前及治疗1、3、7 d各指标比较所得

重,预后越差。GCS是一种快捷、有效、实用的颅脑损伤评估方式,对于颅脑损伤的治疗具有非常重要的指导意义,其值愈低,提示患者的预后愈差。本研究表明,2组患者治疗后APACHE II评分、GCS均较治疗前有改善,且臭氧自体血回输+醒脑静组患者APACHE II评分明显低于单纯醒脑静组,GCS明显高于单纯醒脑静组,这与冯清等^[22]研究结果一致。同时臭氧自体血回输+醒脑静组患者心率、体温及平均动脉压更趋近于正常水平,说明医用臭氧自体血回输联合醒脑静疗法的临床效果更显著,安全性更可靠。

血脑屏障是维持中枢神经系统独特内环境稳定的重要结构,也是中枢神经系统生理活动的基础和前提^[23-24]。闭锁蛋白作为血脑屏障紧密连接蛋白的重要组成部分,其值增加,说明脑血管通透性增大。血脑屏障损伤后,血清NSE、NOS水平急剧增高,而S100 β 、GFAP可以通过调节细胞内的酶活性,与细胞骨架元素相互作用,参与钙稳态,脑细胞损伤后二者会大量释放,破坏神经元间钙稳态。烧伤脓毒症产生的炎症因子风暴^[25]导致患者中枢神经系统毛细血管内皮细胞大量坏死,毛细血管内皮细

胞完整性破坏,细胞间连接分子表达、修饰异常,导致血脑屏障整体通透性增加,脑水肿加重,脑缺氧、神经元及神经胶质细胞进行性坏死,患者谵妄、躁狂、淡漠、昏迷等精神症状加重^[26]。同时血脑屏障损伤标志物^[27-29]水平的升高可诱导巨噬细胞、T细胞、B细胞等炎症细胞^[30]释放TNF- α 、IL-6、IL-17等炎症因子,与集落刺激因子共同作用促进毛细血管肿胀变形,造成神经元、胶质细胞及内皮细胞的损伤。本研究显示,臭氧自体血回输+醒脑静组患者治疗7 d血脑屏障损伤标志物闭锁蛋白、NOS、NSE、S100 β 、GFAP、EAA水平较单纯醒脑静组明显下降,这也从侧面证明了臭氧^[31-32]可作用于多种免疫细胞,诱导多种细胞因子(如干扰素、IL、TNF、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、TGF等)的产生,这些细胞因子作用于各自受体后产生多种生物学效应,调节固有免疫反应和适应性应答。被激活的免疫细胞随血液进入各个组织器官,在微环境内释放出细胞因子(如干扰素、IL-1、IL-6、IL-10、TNF、TGF等)^[33],活化邻近细胞并逐渐增强免疫应答,从而抑制机体炎症因子过度释放,改善患者脑血流灌注,从而减轻了患者血脑屏障的进一步损害。

表 5 2 组烧伤脓毒性脑病患者治疗前及治疗各时间点 CT 灌注成像结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别与时间点	例数	rCBF (mL)	rCBV (mL)	rMTT(s)
单纯醒脑静组	46			
治疗前		44±16	1.49±0.36	3.93±0.91
治疗 1 d		47±10	1.51±0.43	3.67±0.69
治疗 3 d		51±13	1.89±0.26	3.32±0.87
治疗 7 d		58±15	2.03±0.85	3.11±1.20
臭氧自体血回输+醒脑静组	44			
治疗前		56±14	2.05±1.04	3.43±1.05
治疗 1 d		57±13	2.11±0.35	3.41±0.34
治疗 3 d		59±11	2.31±0.82	3.22±0.21
治疗 7 d		62±15	2.43±1.12	3.02±0.57
t_1 值		1.135	1.902	0.458
P_1 值		0.259	0.060	0.648
t_2 值		3.127	3.244	0.757
P_2 值		0.002	0.001	0.551
t_3 值		3.883	7.274	2.282
P_3 值		<0.001	<0.001	0.524
t_4 值		3.661	2.777	2.409
P_4 值		<0.001	0.006	0.018

注: rCBF 为感兴趣区的脑血流量, rCBV 为感兴趣区的脑血容量, rMTT 为感兴趣区的平均通过时间; 表中 rCBF 数据为每分钟每 100 克脑组织的血流量, rCBV 数据为每 100 克脑组织的脑血容量; rCBF、rCBV、rMTT 处理因素主效应, $F=56.152, 44.174, 6.216, P=<0.001, <0.001, 0.021$; 时间因素主效应, $F=7.414, 13.050, 15.786, P=<0.001, 0.008, 0.006$; 两者交互作用, $F=1.567, 1.600, 0.863, P=0.143, 0.069, 0.412$; t_1 值、 P_1 值, t_2 值、 P_2 值, t_3 值、 P_3 值, t_4 值、 P_4 值分别为 2 组间治疗治疗前及治疗 1、3、7 d 各指标比较所得

脓毒症患者临床症状往往表现为心脏功能受损, 心输出量降低, 从而导致脑血流减少, 同时炎症所致的毛细血管通透性增加、微血栓的形成及血管周围水肿均可导致脑组织微循环障碍, 从而表现为 CT 灌注成像指标的变化^[34]。rCBF、rCBV 主要反映脑组织血流量, 其值低于正常值, 说明脑灌注不足; rMTT 主要反映的是对比剂通过毛细血管的时间, 其值高于正常值, 说明微循环不畅。本研究中 2 组患者脑部 CT 灌注成像显示 rCBV、rCBF 在治疗前及治疗 1 d 均处于较低水平, 但 2 组患者在治疗 3 d rCBV、rCBF、rMTT 均开始改善。与单纯醒脑静组相比, 臭氧自体血回输+醒脑静组治疗 7 d 的 rMTT 明显下降, 说明医用臭氧自体血回输联合醒脑静疗法减少了脓毒症全身炎症反应所致脑部毛细血管通透性增加、微血栓形成及脑血管周围组织水肿, 减轻了脑部组织微循环障碍。

综上所述, 医用臭氧自体血回输联合醒脑静治

疗可有效减轻烧伤脓毒性脑病患者脑部损伤, 改善患者脑血流灌注, 促进机体的整体康复, 效果显著且安全可靠。但本研究样本数量有限, 且为单中心回顾性研究, 对有关因素的分析可能不够全面, 因此本研究结论有待多中心、大样本、前瞻性研究进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 项丹, 曾其毅. 脓毒症相关性脑病发病机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(7): 550-555. DOI: 10.7504/ek2015070616.
- [2] 姚咏明, 黄立锋. 烧伤后脓毒性脑病发生机制与诊治对策[J/CD]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2011, 6(2): 167-173. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2011.02.002.
- [3] 袁梦晨. 基于网络药理学的醒脑静注射液干预脑出血的作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [4] 成知韫, 刘福生, 王苏妹, 等. 醒脑静注射液联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国中医急症, 2021, 30(4): 590-594, 599. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2021.04.007.
- [5] 张焕耀, 陈锦明. 醒脑静用于急性脑出血临床治疗的效果观察[J]. 当代临床医刊, 2021, 34(1): 96-97. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9559.2021.01.063.
- [6] 郑述铭, 林新峰. 醒脑静注射液治疗脓毒性脑病的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(5): 803-807. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtm.2015.05.005.
- [7] 赵旭, 傅志俭. 医用臭氧临床应用和安全性研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(7): 489-492. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.07.002.
- [8] Zeng J, Lu J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 56: 235-241. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.01.040.
- [9] Zhang P, Zou B, Liou YC, et al. The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury[J/OL]. Burns Trauma, 2021, 9:tkaa047 [2021-05-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654698/>. DOI: 10.1093/burnst/tkaa047.
- [10] Greenhalgh DG. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population[J/OL]. Burns Trauma, 2017, 5: 23 [2020-03-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795054/>. DOI: 10.1186/s41038-017-0089-5.
- [11] Duke JM, Randall SM, Boyd JH, et al. A retrospective cohort study to compare post-injury admissions for infectious diseases in burn patients, non-burn trauma patients and uninjured people[J/OL]. Burns Trauma, 2018, 6: 17 [2020-03-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29942812/>. DOI: 10.1186/s41038-018-0120-5.
- [12] Bozza FA, D'Avila JC, Ritter C, et al. Bioenergetics, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the pathophysiology of septic encephalopathy[J]. Shock, 2013, 39 Suppl 1: S10-16. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31828fde1.
- [13] Zhang QH, Sheng ZY, Yao YM. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain[J]. Mil Med Res, 2014, 1: 20. DOI: 10.1186/2054-9369-1-20.
- [14] 毛智, 周飞虎. 脓毒症相关脑病的机制及诊疗[J]. 中国医刊, 2016, 51(7): 8-12. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2016.07.003.
- [15] Suh Y, Patel S, Kaitlyn R, et al. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine[J]. Med Gas Res, 2019, 9(3): 163-167. DOI: 10.4103/2045-9912.266997.
- [16] Sciorsci RL, Lillo E, Occhiogrosso L, et al. Ozone therapy in veteri-

- nary medicine: a review[J]. Res Vet Sci, 2020, 130:240-246. DOI: 10.1016/j.rvsc.2020.03.026.
- [17] 李晓亮,狄海萍,曹大勇,等. 臭氧联合纳洛酮治疗烧伤脓毒症性脑病前后脑电图对比分析[J]. 医药论坛杂志, 2015, 36(6): 143-144.
- [18] Li W, Wang M, Zhu B, et al. Prediction of median survival time in sepsis patients by the SOFA score combined with different predictors[J/OL]. Burns Trauma, 2020, 8:tkz006[2021-03-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346543/. DOI: 10.1093/burnst/tkz006.
- [19] Krstić SN, Lausević ZD, Alempijević TM, et al. Scoring system for evaluation of clinical outcome of severe injuries in patients[J]. Acta Chir Iugosl, 2010, 57(1):93-99. DOI:10.2298/aci1001093k.
- [20] Lee H, Lim CW, Hong HP, et al. Efficacy of the APACHE II score at ICU discharge in predicting post-ICU mortality and ICU readmission in critically ill surgical patients[J]. Anaesth Intensive Care, 2015, 43(2):175-186. DOI:10.1177/0310057X1504300206.
- [21] Godinjak A, Iglia A, Rama A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit[J]. Acta Med Acad, 2016, 45(2): 97-103. DOI:10.5644/ama2006-124.165.
- [22] 冯清, 吴龙, 艾宇航, 等. 神经元特异性烯醇化酶、中枢神经特异蛋白与白细胞介素-6 在脓毒症相关性脑病中的诊断价值[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(10): 747-751. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.008.
- [23] 赖秀梅. 成人烧伤脓毒症患者死亡的危险因素分析[J]. 中国当代医药, 2018, 25(5):163-165. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2018.05.054.
- [24] Zadro C, Roussel N, Cassol E, et al. Prognostic impact of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with major extracardiac findings by computed tomography for attenuation correction[J]. J Nucl Cardiol, 2018, 25(5): 1574-1583. DOI:10.1007/s12350-017-0842-y.
- [25] 朱安, 王旗. 血脑屏障渗透性改变的细胞和分子机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(9): 889-899. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2017.09.005.
- [26] 房贺, 徐龙, 朱峰. 持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征在危重烧伤中的研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(7):548-551. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.07.015.
- [27] Su J, Xie Q, Xu Y, et al. Role of CD8(+) regulatory T cells in organ transplantation[J/OL]. Burns Trauma, 2014, 2(1):18-23[2020-03-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27574642/. DOI: 10.4103/2321-3868.126086.
- [28] 占凌辉, 蔡秋雅, 王金领, 等. 血清神经元特异性烯醇化酶水平与脓毒症相关性脑病的关系[J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19(2):106, 109. DOI:10.11768/nkjwzzzz20130216.
- [29] 张玉清. 神经元特异性烯醇化酶和血清胶质纤维酸性蛋白及兴奋性氨基酸水平与中毒性脑病患者脑损伤程度相关性研究[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(21):44-46. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2016.21.016.
- [30] 张楠, 王思迪, 涂盼春, 等. 紧密连接相关蛋白对血脑屏障通透性影响的研究进展[J]. 沈阳医学院学报, 2017, 19(1):72-75. DOI:10.16753/j.cnki.1008-2344.2017.01.023.
- [31] Borges GÁ, Elias ST, da Silva SM, et al. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2017, 45(3): 364-370. DOI: 10.1016/j.jc-ms.2017.01.005.
- [32] Tylicki L, Biedunkiewicz B, Niewegłowski T, et al. Ozonated auto-hemotherapy in patients on maintenance hemodialysis: influence on lipid profile and endothelium[J]. Artif Organs, 2004, 28(2): 234-237. DOI:10.1111/j.1525-1594.2003.47211.x.
- [33] Carlton M, Voisey J, Parker TJ, et al. A review of potential biomarkers for assessing physical and psychological trauma in paediatric burns[J/OL]. Burns Trauma, 2021, 9:tkaa049[2021-05-30]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654699/. DOI: 10.1093/burnst/tkaa049.
- [34] 周伶伶, 梁瑞金, 殷亮. CT灌注成像联合血脑屏障损伤标志物对脓毒症相关性脑病的诊断价值[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2019, 43(3):242-249. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.008.

(收稿日期: 2020-03-30)

· 科技快讯 ·

将肠道看作预防烧伤脓毒症的目标

本文引用格式: Adiliaghdam F, Cavallaro P, Mohad V, et al. Targeting the gut to prevent sepsis from a cutaneous burn[J]. JCI Insight, 2020, 5(19): e137128. DOI: 10.1172/jci.insight.137128.

严重烧伤会引起肠道屏障功能障碍,进而引起严重的全身炎症反应。本文研究了肠碱性磷酸酶(AIP)在保护小鼠烧伤创面感染后肠道屏障功能和预防全身炎症中的作用。经皮内注射或不注射铜绿假单胞菌的小鼠背部均遭受30%TBSA的背表面积烧伤,伤后3、12 h,用2 000 U的AIP或赋形剂对小鼠进行灌胃。结果显示,内源性和外源性补充AIP均能显著减少肠道屏障损伤,减少细菌向全身器官的移位,减轻全身炎症反应,提高小鼠存活率。AIP减轻了肝脏炎症,降低了门脉血清的促炎特性。此外,与正常对照组相比,肠腔内容物对烧伤创面感染小鼠的肠上皮完整性有负面影响,AIP的补充可保持肠单层的完整性。这些结果表明,口服AIP治疗可能是一种保护肠道屏障功能、阻止促炎性细胞因子进入门脉系统、预防肠道诱发的全身炎症以及改善严重烧伤后存活率的方法。该类制剂真正进入临床还需考虑其不良反应,需要更深入的临床研究。

曾茁, 编译自《JCI Insight》, 2020, 5(19):e137128; 彭毅志, 审校