

· 论 著 ·

# 大剂量维生素 C 和维生素 E 对急性颅脑损伤病人神经损伤、神经营养及氧化应激的影响

张 诚 李建明 赵耘华 张凤得 雷 忠

**【摘要】目的** 探讨大剂量维生素 C 和维生素 E 对急性颅脑损伤病人神经损伤、神经营养及氧化应激的影响。**方法** 2018 年 1 月至 2018 年 11 月前瞻性收集 84 例急性颅脑损伤并随机分为对照组 (n=42, 接受常规治疗) 和观察组 (n=42, 接受大剂量维生素 C 和维生素 E 联合常规治疗)。治疗前、治疗后 4、7 d, 采用酶联免疫吸附法测定血清神经损伤指标[包括神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、S100 蛋白、脑红蛋白 (NGB)、泛素羧基末端水解酶 L1 (UCH-L1)]、神经营养指标[包括神经营养因子- $\alpha$  (NTF- $\alpha$ )、脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经生长因子 (NGF)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)], 采用放射免疫沉淀法测定氧化应激指标[包括超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx)、过氧化氢酶 (CAT)、丙二醛 (MDA)、晚期氧化蛋白产物 (AOPP)]。**结果** 治疗后 4、7 d, 两组血清 NSE、S100B、NGB、UCH-L1、MDA、AOPP 含量均显著降低 ( $P<0.05$ ), 血清 NTF- $\alpha$ 、BDNF、NGF、IGF-1、SOD、GPx、CAT 含量均显著增高 ( $P<0.05$ ), 而且, 观察组均明显优于对照组 ( $P<0.05$ )。**结论** 大剂量维生素 C 和维生素 E 治疗能够减轻急性颅脑损伤病人神经损伤程度、氧化应激反应并改善神经营养状态。

**【关键词】** 急性颅脑损伤; 氧化应激反应; 维生素 C; 维生素 E; 神经营养

**【文章编号】** 1009-153X(2020)12-0844-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

**Effects of high-dose vitamin C and vitamin E on nerve injury, neurotrophic and oxidative stress in patients with acute traumatic brain injury**

ZHANG Cheng<sup>1</sup>, LI Jian-ming<sup>1</sup>, ZHAO Yun-hua<sup>2</sup>, ZHANG Feng-de<sup>2</sup>, LEI Zhong<sup>3</sup>. 1. Department of Neurosurgery, Zigong Third People's Hospital, Zigong 643020, China; 2. Department of Neurosurgery, Huili County People's Hospital, Liangshan 615100, China; 3. Department of Intensive Care Unit, Huili County People's Hospital, Liangshan 615100, China

**【Abstract】Objective** To explore the effects of high-dose vitamin C and vitamin E on the nerve injury, neurotrophic and oxidative stress in patients with acute traumatic brain injury (TBI). **Methods** From January 2018 to November 2018, 84 patients with acute TBI were prospectively recruited and randomly divided into control group (n=42, receiving conventional treatment) and observation group (n=42, receiving high-dose vitamin C and vitamin E based on conventional treatment). Before treatment, and 4 and 7 days after treatment, enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine serum nerve injury indicators [including neuron-specific enolase (NSE), S100 protein, neuroglobin (NGB), and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1)] and neurotrophic indicators [including neurotrophic factor- $\alpha$  (NTF- $\alpha$ ), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1)], and radioimmunoprecipitation method was used to measure oxidative stress indicators [including superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT), malondialdehyde (MDA), advanced oxidized protein products (AOPP)]. **Results** At 4 and 7 days after treatment, the levels of serum NSE, S100B, NGB, UCH-L1, MDA, and AOPP were significantly reduced in the two groups ( $P<0.05$ ), and the levels of serum NTF- $\alpha$ , BDNF, NGF, IGF-1, SOD, GPx and CAT were significantly increased ( $P<0.05$ ). The improvement of the serum biomarkers in the observation group was significantly better than those in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** High-dose vitamin C and vitamin E treatment can reduce the degree of nerve damage and oxidative stress and improve neurotrophic status in the patients with acute TBI.

**【Key words】** Acute traumatic brain injury; High-dose vitamin C; High-dose vitamin E; Oxidative stress

急性颅脑损伤后, 脑内神经元及胶质细胞会受

到持续破坏, 神经功能会发生不可逆损伤<sup>[1]</sup>。开颅手术减压、甘露醇脱水降颅内压等能有效去除物理性直接致伤因素, 而神经保护剂、抗氧化剂等虽然能够在一定程度上去除化学性间接致伤因素, 但效果并不理想。氧化应激反应过度激活是急性颅脑损伤过程中重要的化学性间接致伤因素, 以氧自由基持续

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.12.009

作者单位: 643020 四川, 自贡市第三人民医院神经外科(张 诚、李建明); 615100 四川凉山, 会理县人民医院神经外科(赵耘华、张凤得), 重症监护科(雷 忠)

大量生成为特征,会与脑组织内的脂质、蛋白质等发生氧化反应并引起组织损伤和破坏,清除氧自由基是治疗颅脑损伤的重要手段<sup>[2]</sup>。维生素 C 和维生素 E 是具有抗氧化活性的维生素。本文探讨大剂量维生素 C 和维生素 E 对急性颅脑损伤病人神经损伤、神经营养及氧化应激的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2014 年 4 月至 2016 年 12 月前瞻性收集急性颅脑损伤 84 例,采用随机数表法分为观察组和对照组,各 42 例。观察组男 28 例,女 14 例;年龄 25~49 岁;交通事故伤 27 例,坠落伤 11 例,打击伤 4 例;脑挫裂伤 7 例,脑内血肿 5 例,硬膜外血肿 9 例,硬脑膜下出血 9 例,蛛网膜下腔出血 12 例。对照组男 29 例,女 13 例;年龄 21~58 岁;交通事故伤 28 例,坠落伤 9 例,打击伤 5 例;脑挫裂伤 6 例,脑内血肿 4 例,硬膜外血肿 10 例,硬脑膜下出血 9 例,蛛网膜下腔出血 13 例。两组病人一般资料无统计学差异( $P>0.05$ )。所有病人均有明确的外伤史,入院时 GCS 评分 3~12 分,头颅 CT 检查证实为颅脑损伤。排除既往有颅脑损伤、脑卒中、脑肿瘤病史的病人。本研究取得医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 两组病人入院后均给予常规脱水降颅内压、抗生素预防感染、质子泵抑制剂护胃、凝血酶止血、依达拉奉清除氧自由基等治疗,有手术指征的病人进行急诊血肿清除术。观察组在上述常规治疗的基础上参照李宝东等<sup>[3]</sup>报道给予大剂量维生素 C 注射液和维生素 E 注射液,给药方法:第 1~4 天,静脉滴注维生素 C,4.0 g,2 次/d;第 5~7 天,静脉滴注维生素 C,3.0 g,2 次/d;第 1~7 天,肌肉注射维生素 E,100 mg,1 次/d。

1.3 检测指标 治疗前及治疗后 4、7 d,采集肘静脉血 5~8 ml,离心分离血清,采用酶联免疫吸附试剂盒(赛默飞世尔科技有限公司)检测神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、S100 蛋白、脑红蛋白(neuroglobin, NGB)、泛素羧基末端水解酶 L1(ubiquitin carboxy terminal hydrolases L1, UCH-L1)、神经营养因子- $\alpha$ (neurotrophic factors, NTF- $\alpha$ )、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGF)-I,采用放射免疫沉淀试剂盒(赛默飞世尔科技有限公司)检测超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,

GPx)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件分析;计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组神经损伤指标比较 治疗前,两组血清 NSE、S100B 蛋白、NGB、UCH-L1 含量均无统计学差异( $P>0.05$ );治疗后 4、7 d,两组血清 NSE、S100B 蛋白、NGB、UCH-L1 含量均显著降低( $P<0.05$ ),而且观察组均明显低于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

2.2 两组神经营养指标比较 治疗前,两组病人血清 NTF- $\alpha$ 、BDNF、NGF、IGF-I 含量均无统计学差异( $P>0.05$ )。治疗后 4、7 d,两组血清 NTF- $\alpha$ 、BDNF、NGF、IGF-I 含量均显著增高( $P<0.05$ ),而且观察组均明显高于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

2.3 两组氧化应激指标比较 治疗前,两组病人血清 SOD、GPx、CAT、MDA、AOPP 含量均无统计学差异( $P>0.05$ )。治疗后 4、7 d,两组血清 SOD、GPx、CAT 含量均明显增高( $P<0.05$ ),血清 MDA 含量均显著降低( $P<0.05$ ),而且观察组均明显优于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

3 讨论

NSE、S100B 是神经损伤标志物,NGB 是神经元内特异性表达的珠蛋白。颅脑损伤后神经元及神经胶质细胞的破坏造成 NSE、S100B、NGB 释放增多<sup>[4-6]</sup>。NTF- $\alpha$ 、BDNF、NGF、IGF-I 是具有促增殖效应的神经细胞因子。颅脑损伤对神经元细胞和神经胶质细胞的破坏会减少神经细胞因子的分泌并影响神经功能的重建<sup>[4-6]</sup>。我们使用大剂量维生素 C 和维生素 E 辅助治疗急性颅脑损伤,结果显示治疗后 4、7 d,两组血清 NSE、S100B、NGB、UCH-L1 含量均显著降低( $P<0.05$ ),血清 NTF- $\alpha$ 、BDNF、NGF、IGF-I 含量均显著增高( $P<0.05$ ),而且,观察组均明显优于对照组( $P<0.05$ )。这说明大剂量维生素 C 和维生素 E 辅助治疗能够减轻急性颅脑损伤病人神经功能损伤的程度,增加神经营养细胞因子的分泌,进而改善神营养状态,有利于神经功能恢复和重建。

氧化应激反应是导致急性颅脑损伤继发性损伤的重要因素,抗氧化治疗也被认为是改善急性颅脑损伤病人预后的重要手段<sup>[7-9]</sup>。颅脑损伤局部大量生

成的OH<sup>-</sup>、O<sub>2</sub><sup>-</sup>能够与脂质及蛋白质发生氧化反应,产生副产物MDA、AOPP的同时也造成组织损伤。与此同时,大量生成的氧自由基还会不断消耗局部组

织内的抗氧化酶SOD、GPx、CAT<sup>[10]</sup>。维生素C和维生素E是临床上常用的两种具有抗氧化作用的维生素<sup>[11-13]</sup>。我们使用大剂量维生素C和维生素E辅助治疗急性颅脑损伤,结果显示治疗后4、7 d,两组血清MDA、AOPP含量均显著降低( $P<0.05$ ),血清SOD、GPx、CAT含量均显著增高( $P<0.05$ ),而且,观察组均明显优于对照组( $P<0.05$ )。这说明大剂量维生素C和维生素E既能促进氧自由基的清除,也能抑制脂质及蛋白质发生过氧化反应。这就说明大剂量维生素C和维生素E辅助治疗能够减轻急性颅脑损伤病人的氧化应激反应,减少氧自由基的生成并增加抗氧化酶的表达。

综上所述,大剂量维生素C和维生素E辅助治疗急性颅脑损伤能够减轻神经损伤程度、氧化应激反应,同时能够改善神经营养状态。

表1 两组治疗前后血清检测指标的比较			
检测指标	时间	观察组	对照组
神经元特异 性烯醇化酶 (ng/ml)	治疗前	54.91±9.93	56.61±9.28
	治疗后4 d	27.41±3.95 <sup>*#</sup>	44.19±7.37 <sup>*</sup>
	治疗后7 d	19.38±2.52 <sup>*#△</sup>	28.51±4.12 <sup>*△</sup>
S100B蛋白 (ng/ml)	治疗前	3.28±0.68	3.41±0.71
	治疗后4 d	1.03±0.18 <sup>*#</sup>	1.83±0.25 <sup>*</sup>
	治疗后7 d	0.78±0.10 <sup>*#△</sup>	1.30±0.18 <sup>*△</sup>
脑红蛋白 (μg/ml)	治疗前	7.61±0.96	7.75±1.04
	治疗后4 d	1.85±0.22 <sup>*#</sup>	3.12±0.46 <sup>*</sup>
	治疗后7 d	1.31±0.19 <sup>*#△</sup>	2.03±0.35 <sup>*△</sup>
泛素羧基末 端水解酶L1 (ng/ml)	治疗前	6.01±0.89	6.24±0.93
	治疗后4 d	2.85±0.41 <sup>*#</sup>	4.15±0.62 <sup>*</sup>
	治疗后7 d	2.13±0.35 <sup>*#△</sup>	3.06±0.47 <sup>*△</sup>
神经营养因 子-α(ng/ml)	治疗前	1.72±0.32	1.68±0.29
	治疗后4 d	2.91±0.39 <sup>*#</sup>	2.11±0.32 <sup>*</sup>
	治疗后7 d	3.65±0.51 <sup>*#△</sup>	2.62±0.36 <sup>*△</sup>
脑源性神经 营养因子 (ng/ml)	治疗前	3.71±0.68	3.58±0.71
	治疗后4 d	6.21±0.79 <sup>*#</sup>	4.58±0.57 <sup>*</sup>
	治疗后7 d	8.31±1.02 <sup>*#△</sup>	6.96±0.89 <sup>*△</sup>
神经生长因 子(ng/ml)	治疗前	0.50±0.07	0.48±0.06
	治疗后4 d	0.81±0.11 <sup>*#</sup>	0.63±0.09 <sup>*</sup>
	治疗后7 d	1.18±0.16 <sup>*#△</sup>	0.84±0.11 <sup>*△</sup>
胰岛素样生 长因子-I (nmol/L)	治疗前	28.51±6.84	29.14±6.28
	治疗后4 d	46.49±6.82 <sup>*#</sup>	34.12±4.85 <sup>*</sup>
	治疗后7 d	60.21±7.95 <sup>*#△</sup>	47.48±7.92 <sup>*△</sup>
超氧化物歧 化酶(U/L)	治疗前	62.38±8.49	63.12±7.76
	治疗后4 d	98.31±11.28 <sup>*#</sup>	70.25±8.94 <sup>*</sup>
	治疗后7 d	124.16±15.38 <sup>*#△</sup>	89.51±11.28 <sup>*△</sup>
谷胱甘肽过 氧化物酶 (U/L)	治疗前	38.28±6.58	37.96±7.14
	治疗后4 d	68.33±9.22 <sup>*#</sup>	46.24±6.48 <sup>*</sup>
	治疗后7 d	83.14±11.41 <sup>*#△</sup>	63.51±8.96 <sup>*△</sup>
过氧化氢酶 (U/L)	治疗前	26.58±5.48	27.12±6.12
	治疗后4 d	41.92±5.65 <sup>*#</sup>	32.39±5.94 <sup>*</sup>
	治疗后7 d	53.19±7.92 <sup>*#△</sup>	40.19±6.58 <sup>*△</sup>
丙二醛 (μmol/L)	治疗前	26.38±5.12	27.01±4.48
	治疗后4 d	12.38±1.85 <sup>*#</sup>	19.82±2.57 <sup>*</sup>
	治疗后7 d	9.38±1.24 <sup>*#△</sup>	14.21±1.89 <sup>*△</sup>
晚期氧化蛋 白产物 (μmol/L)	治疗前	70.39±9.93	72.12±11.37
	治疗后4 d	30.29±4.85 <sup>*#</sup>	46.58±6.84 <sup>*</sup>
	治疗后7 d	21.32±3.84 <sup>*#△</sup>	31.25±3.95 <sup>*△</sup>

注:与治疗前相应值比较,\* $P<0.05$ ;与治疗后4 d相应值比较,△ $P<0.05$ ;与对照组相应值比较,# $P<0.05$

【参考文献】

[1] Hackenberg K, Unterberg A. Traumatic brain injury [J]. Nervenarzt, 2016, 87(2): 203-216.

[2] Thornton C, Baburamani AA, Kichev A, *et al.* Oxidative stress and endoplasmic reticulum (ER) stress in the development of neonatal hypoxic-ischaemic brain injury [J]. Biochem Soc Trans, 2017, 45(5): 1067-1076.

[3] 李宝东,陈冬云,谢建勤,等.大剂量维生素C和E对颅脑损伤急性期脑保护作用的研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(13):2105-2108.

[4] Mercier E, Tardif PA, Cameron PA, *et al.* Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review [J]. Brain Inj, 2018, 32: 29-40.

[5] Floerchinger B, Philipp A, Camboni D, *et al.* NSE serum levels in extracorporeal life support patients--relevance for neurological outcome [J]. Resuscitation, 2017, 121: 166-171.

[6] Stojanovic Stipic S, Carev M, Bajic Z, *et al.* Increase of plasma S100B and neuron-specific enolase in children following adenotonsillectomy: a prospective clinical trial [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(10): 3781-3788.

[7] Neri M, Büttner A, Fineschi V. Brain injury due to mechanical trauma and ischemic-hypoxic insult: biomarkers of brain injury and oxidative stress [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 8923472.

(下转第850页)