

. 论 著 .

# 急性颅脑损伤病人血浆 H<sub>2</sub>S 和 TNF-α 相关性分析

刘青云 刘俊 付俊 陈勇 隗世波 王学军

**【摘要】目的** 探讨急性颅脑损伤病人血浆硫化氢(H<sub>2</sub>S)与肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的相关性。**方法** 2015 年 3 月至 2016 年 10 月收治急性颅脑损伤 42 例,其中轻型 14 例,中型 13 例,重型 15 例;以同期健康体检者 30 例作为对照组。采用亚甲基蓝法测定血浆 H<sub>2</sub>S 水平,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血浆 TNF-α 的浓度。**结果** 与对照组比较,颅脑损伤病人血浆 H<sub>2</sub>S 水平显著降低( $P<0.05$ ),随颅脑损伤程度加重,血浆 H<sub>2</sub>S 明显降低( $P<0.05$ )。颅脑损伤血浆 TNF-α 水平变化与 H<sub>2</sub>S 相反。轻型颅脑损伤病人血浆 H<sub>2</sub>S 与 TNF-α 水平无明显相关性( $P>0.05$ )。中型、重型颅脑损伤血浆 H<sub>2</sub>S 与 TNF-α 呈明显负相关( $r$  分别为 -0.46、-0.52;  $P<0.05$ )。**结论** 本研究结果提示颅脑损伤后内源性 H<sub>2</sub>S 生成减少可能是导致炎症因子生成增加的原因之一。

**【关键词】** 颅脑损伤;硫化氢;肿瘤坏死因子-α;血浆

**【文章编号】** 1009-153X(2017)06-0398-02 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1\*5

**Analysis of correlation of plasma levels of hydrogen sulfide and tumor necrosis factor-α with severity of traumatic brain injury**

LIU Qing-Yun<sup>1</sup>, LIU Jun<sup>1</sup>, FU Jun<sup>1</sup>, CHEN Yong<sup>1</sup>, KUI Shi-bo<sup>1</sup>, WANG Xue-Jun<sup>2</sup>. 1. Department of Neurosurgery, Affiliated Hanyang Hospital, Wuhan University of Sciences and Technology, Wuhan 430050, China; 2. Department of Emergency, Beijing Electric Power Hospital, Beijing 100073, China

**【Abstract】Objective** To explore the correlation of plasma levels of hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) with severity of traumatic brain injury (TBI). **Methods** The plasma levels of H<sub>2</sub>S and TNF-α were determined respectively by methylene blue method and double antibody sandwich ELISA in 14 patients with mild TBI, 13 patients with moderate TBI, 15 patients with severe TBI and 30 healthy subjects. **Results** The plasma level of H<sub>2</sub>S was significantly lower in the patients with severe TBI than that in the patients with moderate TBI ( $P<0.05$ ), which was significantly lower than that in the patients with mild TBI ( $P<0.05$ ), which was significantly lower than that in the healthy subjects ( $P<0.05$ ). The plasma level of TNF-α was significantly higher in the patients with severe TBI than that in the patients with moderate TBI ( $P<0.05$ ), which was significantly higher than that in the patients with mild TBI ( $P<0.05$ ), which was significantly higher than that in the healthy subjects ( $P<0.05$ ). The plasma TNF-α levels were negatively related to the plasma H<sub>2</sub>S levels in the patients with moderate or severe TBI ( $P<0.05$ ). **Conclusion** It is suggested that the changes in the plasma levels of H<sub>2</sub>S and TNF-α may play an important role in the pathophysiologic process after TBI.

**【Key words】** Traumatic brain injury; Hydrogen sulfide; Tumor necrosis factor-α; Plasma level; Correlation

颅脑损伤后继发性脑损伤是造成病人死亡和残疾的重要原因,也是临床提高疗效的重要切入点和研究热点。研究证实炎症反应是颅脑损伤后导致继发性脑损害的重要因素<sup>[1,2]</sup>。硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)在创伤性炎症反应中发挥重要作用<sup>[3,4]</sup>。肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)是机体炎症反应和免疫应答的重要调节因子<sup>[5]</sup>。本文探讨急性颅脑损伤病人血浆 H<sub>2</sub>S 和

TNF-α 的关系。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 2015 年 3 月至 2016 年 10 月收治颅脑损伤 42 例,其中轻型 14 例,中型 13 例,重型 15 例;男 35 例,女 7 例;年龄 18~72 岁,平均(45.8±8.2)岁。脑内血肿 18 例,硬膜下血肿 10 例。以同期健康体检者 30 例为对照。

1.2 病例纳入标准 ①伤后 4~8 h 内入院;②头颅 CT 检查均有异常发现,如脑挫伤和/或脑内血肿和/或硬膜下血肿为主,伴或不伴有硬膜外血肿、颅骨骨折;③部分具有急诊手术指征;④无严重的系统性并发症,如心、肺、肝、肾等明显的实质性病变;⑤无恶性肿瘤及其它神经系统及免疫性疾病史;⑥无明确的细菌、病毒感染;⑦1 个月内无手术及创伤史;⑧无

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.06.010

基金项目:武汉市卫生计生委医疗卫生科研项目(WX12D04);武汉市汉阳区科技计划项目(D20121108)

作者单位:430050 武汉,武汉科技大学附属汉阳医院重症医学科(刘青云、刘俊、付俊、陈勇、隗世波);100073 北京,北京电力医院急诊科(王学军)

通讯作者:王学军, E-mail: wangyanyuzhuo@163.com

严重贫血、出血性疾病等。

1.3 检查方法

1.3.1 血液采集 入院24 h内抽取静脉血3 ml,加入抑酞酶20 μl,以3 000转/min离心15 min,分离上清液,-60 ℃冰箱保存备用。

1.3.2 血浆H<sub>2</sub>S检测 参照郑扬等<sup>[6]</sup>方法检测。

1.3.3 血浆TNF-α检测 采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒由北京瑞尔欣德公司提供,按说明书操作。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,应用方差分析;采用Pearson相关系数分析相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颅脑损伤后血浆H<sub>2</sub>S和TNF-α水平变化 与对照组比较,颅脑损伤病人血浆H<sub>2</sub>S水平显著降低( $P<0.05$ ),随颅脑损伤程度加重,血浆H<sub>2</sub>S明显降低( $P<0.05$ )。颅脑损伤血浆TNF-α水平变化与H<sub>2</sub>S相反,见表1。

2.2 颅脑损伤血浆H<sub>2</sub>S与TNF-α的相关性 轻型颅脑损伤病人血浆H<sub>2</sub>S与TNF-α水平无明显相关性( $P>0.05$ )。中型、重型颅脑损伤血浆H<sub>2</sub>S与TNF-α呈明显负相关( $r$ 分别为-0.46、-0.52; $P<0.05$ )。

3 讨论

本文发现颅脑损伤病人血浆H<sub>2</sub>S水平与损伤程度呈显著负相关。H<sub>2</sub>S在维持中枢神经系统的生理和病理生理中扮演着重要作用<sup>[7]</sup>。内源性H<sub>2</sub>S能够激活线粒体敏感的钾通道舒张血管,减轻氧化应激损伤<sup>[8]</sup>。因此,我们推测,严重颅脑损伤导致神经细胞水肿及氧化应激损伤,H<sub>2</sub>S生成酶活性降低,使H<sub>2</sub>S生成随脑损伤程度增加而减少,导致损伤加重。

TNF-α是全身炎症反应中最重要的炎症因子之一,在缺血再灌注损伤中具有重要作用<sup>[9]</sup>。颅脑损伤后,中枢神经系统免疫激活释放大免疫介、炎症因子。本文结果显示急性颅脑损伤病人血浆TNF-α水平随着颅脑损伤严重程度增加。这提示中枢神经系统损伤后,大量产生的TNF-α激活中枢水通道蛋白4,导致严重脑水肿,加重脑组织的缺血缺氧<sup>[9]</sup>。

文献报道H<sub>2</sub>S可作为一种炎症介质,够诱导中性粒细胞凋亡、抑制内皮黏附分子及淋巴细胞表达,参与炎症因子介导的感染性疾病的发生与发展<sup>[10]</sup>。颅脑损伤引起全身和中枢神经系统炎症反应,炎性细胞因子在伤后导致的脑水肿以及减少炎症损伤反应和神经系统预后中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。研究发现外

表1 颅脑损伤后血浆H<sub>2</sub>S和TNF-α水平变化( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数(例)	H <sub>2</sub> S(μmol/L)	TNF-α(μg/L)
轻型组	14	21.23±3.34 <sup>*#Δ</sup>	4.67±1.94 <sup>*#Δ</sup>
中型组	13	16.61±4.28 <sup>#</sup>	7.34±2.51 <sup>#</sup>
重型组	15	13.27±2.76 <sup>*</sup>	18.41±5.67 <sup>*</sup>
对照组	30	24.18±4.57	2.49±0.61

注:与对照组相应值比较,\* $P<0.05$ ;与重型组相应值比较,# $P<0.05$ ;与中型组相应值比较,Δ $P<0.01$

源性使用H<sub>2</sub>S替代剂NaHS,能够抑制全脑缺血再灌注损伤诱导的促炎因子TNF-α的释放<sup>[12]</sup>。本文发现中、重型颅脑损伤病人血浆H<sub>2</sub>S水平与TNF-α呈显著负相关,提示H<sub>2</sub>S在颅脑损伤后的神经保护作用可能与抗炎因子有关。颅脑损伤后H<sub>2</sub>S生成减少是否导致炎症因子增加,从而促进脑损伤的炎症过程,尚需进行进一步研究。

总之,本文结果提示颅脑损伤后内源性H<sub>2</sub>S生成减少可能是导致炎症因子生成增加的原因之一。

【参考文献】

[1] Corrigan F, Mander KA, Leonard AV, *et al.* Neurogenic inflammation after traumatic brain injury and its potentiation of classical inflammation [J]. J Neuroinflamm, 2016, 13: 264.

[2] Abdul-Muneer PM, Chandra N, Haorah J. Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the pathogenesis of traumatic brain injury [J]. Mol Neurobiol, 2015, 51(3): 966-979.

[3] Gemici B, Els Sheikh W, Feitosa KB, *et al.* H<sub>2</sub>S-releasing drugs: anti-inflammatory, cytoprotective and chemopreventative potential [J]. Nitric Oxide, 2015, 46: 25-31.

[4] Wallace JL, Ianaro A, Flannigan KL, *et al.* Gaseous mediators in resolution of inflammation [J]. Semin Immunol, 2015, 27(3): 227-233.

[5] Sha Y, Zmijewski J, Xu Z, *et al.* HMGB1 develops enhanced proinflammatory activity by binding to cytokines [J]. J Immunol, 2008, 180: 2531-2537.

[6] 郑 扬,廖 锋,杜军保,等.改良亚甲基蓝法测定血浆硫化氢[J].生理学报,2012,64(6):681-686.

[7] Zhang X, Bian JS. Hydrogen sulfide: a neuromodulator and neuroprotectant in the central nervous system [J]. Chem Neurosci, 2014, 5(10): 876-83.

表 1 两组麻醉药物用量与苏醒时间比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	维库溴铵(mg)	瑞芬太尼( $\mu$ g)	苏醒时间(min)	丙泊酚(mg)
观察组(n=33)	84.22±3.26	3160.37±1026.62	35.11±6.02*	1047.14±460.33*
对照组(n=33)	85.32±2.42	3064.74±950.54	13.41±5.24	1402.02±411.01

注:与对照组相应值比较,\* $P<0.05$

表 2 两组不同时刻血流动力学水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

时间	组别	心率(次/min)	平均动脉压(mmHg)
T <sub>1</sub>	观察组	72.37±11.42	94.51±10.37
	对照组	72.40±11.39	94.39±10.28
T <sub>2</sub>	观察组	71.25±10.39*	93.71±11.50*
	对照组	89.55±11.02	126.51±11.71
T <sub>3</sub>	观察组	73.06±10.42*	93.70±10.52*
	对照组	79.66±12.21	108.71±10.67
T <sub>4</sub>	观察组	75.63±11.49*	95.06±10.43*
	对照组	102.67±13.92	114.78±12.21

注:与对照组相应值比较,\* $P<0.05$

定属α2受体激动剂常见类型,选择性较高。此外,右美托咪定可有效提供类似睡眠的可被唤醒性镇静效果,即使使用剂量较大也不会对病人正常呼吸造成抑制,安全性较高<sup>[9,10]</sup>。

综上所述,右美托咪定可抑制脑动脉瘤夹闭术中气管导管插、拔管期心血管反应,减少丙泊酚用量,提高麻醉效果,且血流动力学较稳定。

【参考文献】

[1] 胡微澜,韩威利,叶建新. 右美托咪定对全麻下脑功能区肿瘤切除术唤醒试验中应激反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2015,31(5):445-448.

[2] 沈娟,刘义鑫. 右美托咪定对丙泊酚合并瑞芬太尼麻醉下脑功能区手术中唤醒效果的影响[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2014,13(5):450-452.

[3] 杨现会,白倩,吕淼森,等. 右美托咪定对神经外科手术病人术中唤醒质量的影响[J]. 中国药房,2016,27(20):2841-2843.

[4] 陈孝平,汪建平. 外科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2013. 222-223.

[5] 郭瑞,何婉雯,王立勋,等. 不同靶控浓度右美托咪定对静脉闭环麻醉下颅内动脉瘤夹闭术的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2014,33(12):897-900.

[6] 艾永凯,肖建刚,张先杰,等. 丙泊酚与瑞芬太尼复合吸入麻醉在颅内动脉瘤夹闭术中的临床应用[J]. 西部医学,2013,25(10):1505-1507.

[7] Hyunzu K, Min KT, Rim LJ, et al. Comparison of dexmedetomidine and remifentanyl on airway reflex and hemodynamic changes during recovery after craniotomy [J]. Yonsei Med J, 2016, 57(4): 980-986.

[8] 张珍妮,吕建瑞,张勇,等. 右美托咪定对丙泊酚复合瑞芬太尼麻醉下脑功能区手术病人唤醒试验期间应激反应的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2013,33(8):951-954.

[9] 杨明明,李奕男,王在臣,等. 右美托咪定对丙泊酚复合瑞芬太尼用于脑功能区术中唤醒麻醉的影响[J]. 广东医学,2015,36(10):1592-1594.

[10] Park SD, Kim JH, Chang CH, et al. Procedure-related complication rate for the endovascular treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage under local anesthesia [J]. J Cerebrovas Endovas Neurosurg, 2016, 18(3): 215-222.

(2016-12-06收稿,2017-03-08修回)

(上接第399页)

[8] Jiang X, Huang Y, Lin W, et al. Protective effects of hydrogen sulfide in a rat model of traumatic brain injury via activation of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and reduction of oxidative stress [J]. J Surg Res, 2013, 184(2): e27-35.

[9] Alexander JJ, Jacob A, Cunningham P, et al. TNF-α is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1 [J]. Neurochem Int, 2008, 52: 447-456.

[10] Sivarajah A, Collino M, Yasin M, et al. Anti-apoptotic and

anti-inflammatory effects of hydrogen sulfide in a rat model of regional myocardial I/R [J]. Shock, 2009, 31(3): 267-274.

[11] Su Y, Fan W, Ma Z, et al. Taurine improves functional and histological outcomes and reduces inflammation in traumatic brain injury [J]. Neuroscience, 2014, 266: 56-65.

[12] Yin J, Tu Ch, Zhao J, et al. Exogenous hydrogen sulfide protects against global cerebral ischemia/reperfusion injury via its anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in rats [J]. Brain Res, 2013, 1491: 188-196.

(2017-02-22收稿,2017-04-07修回)