

奥拉西坦联合尼莫地平治疗重症脑挫裂伤的临床观察

司道林¹, 木依提·阿不力米提^{1*}, 李涛¹, 陈婷²

1. 新疆医科大学第二附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830028

2. 新疆医科大学 公共卫生学院, 新疆 乌鲁木齐 830011

摘要: **目的** 观察奥拉西坦联合尼莫地平治疗重症脑挫裂伤的临床疗效。**方法** 选取新疆医科大学第二附属医院 2010 年 11 月—2014 年 10 月收治的重症颅脑损伤患者 130 例, 随机分为对照组 (68 例) 和治疗组 (62 例)。两组患者术后均转入 ICU 监护并予以等常规治疗, 对照组给予尼莫地平注射液 4 mg/次, 加入到 250 mL 生理盐水中静脉滴注, 1 次/d。治疗组在对照组基础上加用注射用奥拉西坦, 4 g/次, 加入到 250 mL 生理盐水中缓慢静滴, 1 次/d。两组均连续治疗 14 d。比较两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前, 治疗第 3、7、14 天神经功能缺损 (NIHSS) 评分、颅内压、GCS 评分、脑电图快慢波比值、大脑中动脉 (McA) 平均血流速度、双侧平均肌力的变化。**结果** 对照组和治疗组总有效率分别为 61.76%、80.65%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组 NIHSS 评分从治疗第 7 天, 治疗组从治疗第 3 天开始显著下降, 同组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。从治疗第 3 天开始治疗组 NIHSS 评分显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01$)。两组颅内压均从治疗第 3 天开始降低, GCS 评分、McA 平均血流速度、双侧平均肌力从治疗第 3 天开始升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组从治疗第 3 天开始, GCS 评分、McA 平均血流速度高于对照组, 治疗组在治疗第 3、7 天颅内压低于对照组, 在治疗第 7 天快慢波比值低于对照组, 在治疗第 3、14 天双侧平均肌力高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01$)。**结论** 奥拉西坦联合尼莫地平治疗重症脑挫裂伤术后患者具有较好的临床疗效, 可促进患者神经功能恢复, 提高患者生存质量, 为进一步探索和治疗重症脑挫裂伤患者提供明确的思路。

关键词: 注射用奥拉西坦; 尼莫地平注射液; 重症颅脑损伤; 神经功能缺损评分

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)02-0184-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.02.016

Clinical observation of oxiracetam combined with nimodipine in treatment of severe cerebral contusion

SI Dao-lin¹, MUYITI Abulimiti¹, LI Tao¹, CHEN Ting²

1. The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830028, China

2. School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of oxiracetam combined with nimodipine in treatment of severe cerebral contusion. **Methods** The patients with severe cerebral contusion (130 cases) of the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from November 2010 to October 2014 were randomly divided into control ($n = 68$) and treatment ($n = 62$) groups. The patients in two groups were transferred to the ICU after the surgical treatment and given conventional treatment. The patients in the control group were iv administered with Nimodipine Injection 4 mg/time, which was diluted with 250 mL physiological saline once daily. The patients in the treatment group were iv administered with Oxiracetam for injection (4 g diluted with 250 mL physiological saline) on the basis of control group, once daily. The patients in two groups were treated for 14 d. After the treatment, the efficacy was evaluated, and NIHSS score, intracranial pressure, GCS score, electroencephalogram wave ratio, average blood flow velocity of middle cerebral artery (McA), and the average strength on both sides before and 3, 7, 14 d after the treatment in two groups were compared. **Results** The efficacies in the control and treatment groups were 61.76% and 80.65%, respectively, and there were differences between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score in the control group significantly reduced from the seventh day of treatment, while from the third day of treatment in the treatment group, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.01$).

收稿日期: 2014-10-22

作者简介: 司道林 (1987—), 神经外科在读研究生。Tel: (0991)4609053 E-mail: 65351760@qq.com

*通信作者 木依提·阿不力米提 (1960—), 新疆医科大学神经外科研究生导师。Tel: (0991)4609053

NIHSS score of the treatment group was lower than that in the control group from the third day of treatment, with significant difference between two groups ($P < 0.05, 0.01$). Intracranial pressure in two groups was statistically reduced from the third day of treatment, and GCS score, average blood flow velocity of McA, and average strength on both sides were increased from the third day of treatment, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.01$). GCS score, and average blood flow velocity of McA in the treatment group were higher than those in the control group from the third day of treatment, and intracranial pressure of treatment group was lower than that in the control group on the third and seventh day of treatment. Electroencephalogram wave ratio in the treatment group was lower than that in the control group on the seventh day of treatment, and the average strength on both sides in the treatment group was higher than that in the control group on the third and 14th day of treatment, with significant difference between two groups ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Oxiracetam combined with nimodipine has the good clinical effect in treatment of severe cerebral contusion, and can promote the neurologic recovery, while can improve the quality of survival, which offers a clear train of thought for further treatment of patients with severe cerebral contusion.

Key words: Oxiracetam for injection; Nimodipine Injection; severe cerebral contusion; NIHSS score

脑挫裂伤是脑挫伤和脑裂伤的统称, 严重时发生脑水肿、急性硬膜下血肿、恶性颅内高压等危重症状, 以病情急、发展快、伤情重为特点, 被统称作重症脑挫裂伤^[1]。死亡率高达 50%~80%, 因其高死亡率、高致残率、预后差而引起广大神经外科医生的重视。临床上重症脑挫裂伤患者常因脑组织肿胀而导致颅内压增高, 继而造成继发性脑灌注压降低, 脑有效血流量减少, 脑实质缺血、坏死等并发症, 严重时发生脑疝等一系列严重症状。因此术后及早正确给予脑保护药物, 改善手术患者脑部血运, 提高受伤脑组织存活率, 防止症状的进一步加重至关重要^[2]。目前临床上对于脑挫裂伤术后患者常规给予止血、抑酸、补液、营养神经、脱水降颅压、改善循环等对症治疗^[3], 取得了一定的疗效, 但是仍有大量患者不能得到最大限度的恢复。新疆医科大学第二附属医院采用注射用奥拉西坦联合尼莫地平注射液治疗重症脑挫裂伤取得了良好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取新疆医科大学第二附属医院神经外科 2010 年 11 月—2014 年 10 月收治的重症颅脑损伤患者 130 例, 其中男 85 例, 女 45 例; 病程 0.5~12 h。

纳入标准 符合 1995 年重症脑挫裂伤诊断标准; 均有严重脑水肿及颅内高压明显增高现象; 伤前无其他严重心、脑、肾等其他脏器疾病; 伤后均采用外伤标准大骨瓣开颅手术; 对注射用奥拉西坦无过敏现象; 家属同意治疗方案并签订知情同意书。

排除标准 原发性脑干损伤; 伤后 12 h 以上手术的患者; 术后出现并发症(出血、感染等); 术前出现心肺肾等脏器的衰竭; 有颅脑疾病病史; 开放性颅脑损伤。研究开始前向新疆医科大学第一附属

医院伦理委员会报备, 经批准后实施。

1.2 药物

注射用奥拉西坦由石药集团欧意药业有限公司生产, 规格 1.0 g/瓶, 产品批号 100429、100478; 尼莫地平注射液由上海信谊金朱药业有限公司生产, 规格 20 mL: 4 mg, 产品批号 100107、100108。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者按照随机数字表法随机分为对照组(68 例)和治疗组(62 例), 其中对照组男 45 例, 女 23 例, 年龄 23~52 岁, 平均年龄(38.53±12.32)岁。治疗组男 40 例, 女 22 例; 年龄 24~51 岁, 平均年龄(34.16±17.50)岁。两组患者的年龄、性别组成、病程经检验均无统计学意义, 具有可比性。

两组患者术后均转入 ICU 监护, 给予抗休克、控制颅内压、改善脑部供血、生命体征支持、控制感染、预防并发症等常规治疗, 对照组给予尼莫地平注射液 4 mg/次, 加入到 250 mL 生理盐水中静脉滴注, 1 次/d。治疗组在对照组基础上加用注射用奥拉西坦, 4 g/次, 加入到 250 mL 生理盐水中缓慢静滴, 1 次/d。两组均连续治疗 14 d。

1.4 临床疗效判定标准^[4]

对两组患者进行美国国立卫生院神经功能缺损(NIHSS)评分, 并按照我国 1995 年全国第四次脑血管病会议制定标准进行评价。痊愈: NIHSS 评分减少 91%~100%; 显著进步: NIHSS 评分减少 46%~90%; 进步: NIHSS 评分减少 18%~45%; 无变化: NIHSS 评分减少低于 18%; 恶化: NIHSS 评分增加 17%以上或患者死亡。

总有效率=(痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

在治疗前, 治疗第 3、7、14 天对患者进行 NIHSS

评分、颅内压检测；采用数字化脑电图监测系统对患者进行快慢波比值进行评估；采用双通道经颅多普勒超声诊断仪检测双侧大脑中动脉（McA）平均血流速度；采用GCS评分标准^[5]行昏迷水平测定；采用肌力六级分级法行肌力测定^[5]；

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无皮疹、恶心、发热、血常规异常、肝肾功异常等不良反应发生。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件包进行分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，进行t检验；计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组痊愈7例，显著进步17例，进步18例，总有效率为61.76%；治疗组痊愈12例，显著进步25例，进步13例，总有效率80.65%，两组有效率比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。

2.2 两组NIHSS评分比较

治疗后，两组患者的NIHSS评分均较治疗前有所下降，对照组从治疗第7天开始，治疗组从治疗第3天开始NIHSS评分显著下降，同组比较差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ）；从治疗第3天开始治疗组NIHSS评分显著低于对照组，两组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05, 0.01$ ），见表2。

2.3 两组观察指标比较

治疗后，两组颅内压均从治疗第3天开始降低，GCS评分、McA平均血流速度、双侧平均肌力从治疗第3天开始升高，同组治疗前后差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ）。治疗组从治疗第3天开始，GCS评分、McA平均血流速度高于对照组，治疗组在治疗第3、7天颅内压低于对照组，在治疗第7天快慢波比值低于对照组，在治疗第3、14天双侧平均肌力高于对照组，两组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05, 0.01$ ），见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	68	7	17	18	13	13	61.76
治疗	62	12	25	13	5	7	80.65*

与对照组比较：* $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者NIHSS评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on NIHSS score between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	治疗前/分	治疗3 d/分	治疗7 d/分	治疗14 d/分
对照	68	28.81 ± 3.61	24.32 ± 5.06	8.96 ± 3.64**	5.57 ± 3.28**
治疗	62	27.05 ± 4.37	11.63 ± 4.86**▲	3.19 ± 2.65**▲▲	1.55 ± 1.50**▲▲

与同组治疗前比较：** $P < 0.01$ ；与对照组治疗同期比较：▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$
** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs control group in the same time of treatment

表3 两组观察指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on observational indexes between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	观察时间	颅内压/mmHg	GCS 评分/分	快慢波比值	McA 血流速度/($m \cdot s^{-1}$)	双侧平均肌力
对照	68	治疗前	22.74 ± 3.38	6.37 ± 1.56	2.84 ± 0.49	5.96 ± 1.82	1.14 ± 1.17
		治疗3 d	18.22 ± 3.52**	10.13 ± 1.53**	2.73 ± 0.50	11.16 ± 2.24**	1.65 ± 0.86
		治疗7 d	14.60 ± 4.62**	12.72 ± 1.02**	2.62 ± 0.19	16.84 ± 2.21**	4.10 ± 3.90**
		治疗14 d	8.34 ± 3.15**	13.41 ± 0.78**	1.48 ± 0.12**	17.13 ± 2.10**	4.13 ± 0.50**
治疗	62	治疗前	22.73 ± 4.27	6.02 ± 1.49	2.63 ± 0.67	6.60 ± 2.28	1.21 ± 1.19
		治疗3 d	14.76 ± 4.69**▲▲	10.73 ± 1.57**▲▲	2.40 ± 0.41	18.34 ± 2.35**▲▲	4.36 ± 4.01**▲▲
		治疗7 d	8.71 ± 2.41**▲▲	14.21 ± 0.81**▲▲	1.41 ± 0.21**▲▲	19.90 ± 1.45**▲▲	4.19 ± 0.54**
		治疗14 d	8.45 ± 2.35**	14.53 ± 0.70**▲▲	1.40 ± 0.14**	19.50 ± 1.30**▲▲	4.34 ± 0.62**▲

与同组治疗前比较：** $P < 0.01$ ；与对照组治疗同期比较：▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ ；(1 mmHg=133 Pa)
** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs control group in the same time of treatment; (1 mmHg=133 Pa)

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生1例皮疹, 其余无不良反应发生。

3 讨论

重症脑挫裂伤为颅脑损伤中的常见疾病, 脑挫裂伤后首先发生创伤性脑血流动力学的改变, 使患者脑组织缺血、缺氧; 又因外伤引起的局部炎症、水肿使脑组织低氧血症急剧加重^[6-7], 因此重症脑挫裂伤的死亡率、致残率居各类创伤之首。重症脑挫裂伤导致颅内高压患者行血肿清除术后, 患者的症状通常可以得到缓解, 但术后如何最大限度的修复受损神经细胞、促进神经功能恢复一直受到神经外科医生的高度重视。目前学术界普遍认同的是及早、正确的给予有效的神经保护元素, 对损伤后的功能重建具有至关重要的临床意义^[8]。

重症颅脑损伤术后脑组织严重缺血、缺氧, 引起大量酸性代谢产物、神经毒性物质积聚, 内环境严重紊乱, 导致大量脑细胞中毒坏死。因此尽快逆转颅内环境, 防止受损脑细胞进一步恶化尤为重要。注射用奥拉西坦属于脑代谢改善药, 是人工合成的羧基氨基丁酸环状衍生物, 与吡拉西坦的环 γ -氨基丁酸衍生物相类似, 能迅速通过血脑屏障, 进入脑血液循环; 通过增加腺苷酸激酶合成, 加强葡萄糖代谢、ATP转化、脑组织能量代谢能力, 促进磷脂、蛋白质合成, 从而达到保护、修复和激活受损神经细胞的能力^[7,9]。尼莫地平属临床二氢吡啶类L型钙离子通道阻断剂类药物, 其显著作用在于能够长效扩张脑血管的同时促进脑血管自我调节能力, 具有抗缺血和抗血管收缩作用, 而又不会影响脑组织的正常代谢途径, 其帮助脑组织和脑细胞对抗缺血缺氧性损伤能力远远高于同类药品^[10]。有研究表明尼莫地平能够特异性与钙离子受体发生可逆结合, 从而起到长效的缓解脑血管痉挛作用, 为同期药物充分发挥作用提供了良好的环境^[11]。术后不同阶段的颅内压、GCS评分、脑电波快慢波之比、大脑中动脉血流速度、双侧平均肌力都可以作为早期评价大脑恢复状况的指标。对这些观察指标的结果进行统计学分析, 可以直接反应出两组治疗效果的差异。本研究结果表明, 注射用奥拉西坦可以协同尼莫地

平注射液对脑损伤患者发挥作用, 为受损神经细胞的恢复提供广阔的空间和充足的时间, 为重症脑挫裂伤术后患者的康复打下坚实的基础。通过组间比较, 治疗组疗效明显优于对照组, 尤其表现在治疗后的第7天时, 治疗组治疗效果明显高于对照组, 为尽早、尽快促进受损神经细胞功能恢复创造了良好的环境, 符合目前临床上治疗神经损伤的原则。

综上所述, 奥拉西坦和尼莫地平治疗重症脑挫裂伤术后患者具有较好的临床疗效, 可促进患者神经功能恢复, 提高患者生存质量, 为进一步探索和治疗重症脑挫裂伤患者提供明确的思路。

参考文献

- [1] Teemu M, Luoto Minna, Artsola Mika. Acute head injuries in primary health care--internet survey conducted with general practitioners [J]. *Duodecim*, 2013, 129(9): 966-971.
- [2] 江基尧. 广泛脑挫裂伤合并重症颅内高压患者的手术原则 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2006, 6(3): 166..
- [3] Bor-Seng-Shu E, Figueiredo E G, Amorim R L, et al. Decompressive craniectomy: a meta analysis of influences on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in the treatment of traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg*, 2012, 117(3): 589-596.
- [4] 中华医学会全国第4届脑血管病学术会议. 各类脑血管病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380.
- [5] 中华神经会. 脑卒中患者神经功能缺损程度评分(1995) [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381-383.
- [6] 张艳华. 注射用奥拉西坦联合血管通治疗原发性脑出血临床分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(4): 176-177.
- [7] 罗成义, 柯以铨, 徐如祥, 等. 注射用注射用奥拉西坦治疗颅脑损伤的随机、双盲、对照、多中心临床研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10(2): 192-196.
- [8] 徐如祥, 姚学勤. 脑损伤修复与功能重建干预策略 [J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9(6): 541-543.
- [9] 吴海宽, 王晓青. 奥拉西坦和吡拉西坦治疗老年脑出血后认知功能障碍的疗效比较 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(10): 1117-1120.
- [10] 朱 继. 注射用奥拉西坦治疗轻中型脑伤的临床研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28(10): 1124-1125.
- [11] 海力比努尔, 王荫华, 赵发国. 注射用奥拉西坦与吡拉西坦治疗血管性痴呆的随机双盲对照研究 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2003, 22(11): 647-650.