

鼠神经生长因子联合奥拉西坦治疗重型急性颅脑损伤的临床观察

李 龙, 杨金庆, 蔡邵帅

濮阳市油田总医院 神经外科, 河南 濮阳 457001

摘要: **目的** 探讨鼠神经生长因子联合奥拉西坦治疗重型急性颅脑损伤的临床疗效。**方法** 选择2011年1月—2014年12月濮阳市油田总医院收治的重型急性颅脑损伤患者90例,随机分为对照组和治疗组,每组各45例。对照组静脉滴注注射用奥拉西坦,将4.0 g注射用奥拉西坦加入250 mL生理盐水中,1次/d。治疗组在对照组基础上im注射用鼠神经生长因子,用2 mL生理盐水溶解30 μ g,1次/d。两组均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效,同时比较两组美国国立卫生院神经功能缺损(NIHSS)评分、格拉斯哥昏迷(GCS)评分及Glasgow(GOS)评分分级情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为66.67%、88.89%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗第3、7、14天两组NIHSS评分均较治疗前显著降低,GCS评分显著升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗第7、14天治疗组NIHSS和GCS评分的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组的良好率分别为31.11%、46.67%,清醒率分别为53.33%、71.11%,两组良好率和清醒率比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 鼠神经生长因子联合奥拉西坦治疗重型急性颅脑损伤具有较好的临床疗效,能够促进患者清醒,改善预后,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用鼠神经生长因子;注射用奥拉西坦;急性颅脑损伤;美国国立卫生院神经功能缺损评分;格拉斯哥昏迷评分

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)07-0846-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.020

Clinical observation of mouse nerve growth factor combined with oxiracetam in treatment of acute severe craniocerebral injury

LI Long, YANG Jin-qing, CAI Shao-shuai

Department of Neurosurgery, Puyang Oilfield General Hospital, Puyang 457001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of mouse nerve growth factor combined with oxiracetam in treatment of acute severe craniocerebral injury. **Methods** Patients (90 cases) with acute severe craniocerebral injury in Puyang Oilfield General Hospital from January 2011 to December 2014 were randomly divided into control and treatment groups. Each group had 45 cases. Patients in control group were iv administered with Oxiracetam for injection (4.0 g Oxiracetam for injection added 250 mL physiological saline), once daily. Patients in treatment group were im administered with Mouse Nerve Growth Factor for injection (30 μ g Mouse Nerve Growth Factor for injection dissolved in physiological saline 2 mL), once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the efficacy was evaluated, and NIHSS score, GCS score, and GOS classification in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 66.67% and 88.89%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). NIHSS scores in two groups were significantly reduced on days 3, 7, and 14 of the treatment, and GCS scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). NIHSS and GCS scores in the treatment group improved better than those in the control group on days 7 and 14 of the treatment, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). The good rates in the control and treatment groups were 31.11% and 46.67%, respectively, while awake rate in two groups were 53.33% and 71.11%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Mouse nerve growth factor combined with oxiracetam has good effect in treatment of acute severe craniocerebral injury, and can promote patients awake, and also can improve prognosis, which has a certain clinical application value.

Key words: Mouse Nerve Growth Factor for injection; Oxiracetam for injection; acute craniocerebral injury; NIHSS score; GCS score

收稿日期: 2015-03-30

作者简介: 李 龙, 男, 研究方向是神经外科疾病的诊断和治疗。Tel: 18513236660 E-mail: lilong19720@sina.com

重型颅脑损伤属于一种严重外伤，主要包括广泛的脑挫裂伤、颅骨骨折、颅内血肿及脑干损伤等，该病致残率与死亡率均较高，其发病率占全部颅脑损伤的13%~21%，且死亡率可达50%^[1]。重型颅脑损伤患者一般昏迷时间比较长，病情变化多端且发病急，并发症较多，治疗较困难，护理相当复杂，因此，需要早期确诊及合理科学治疗，促进重型颅脑损伤患者苏醒，最终达到降低伤残发生的风险^[2]。目前，对于重型颅脑损伤患者临床上常规给予补液、止血、抑酸、脱水降颅压、营养神经、改善循环等治疗^[3]，但大量患者不能得到很好的恢复。濮阳市油田总医院采用鼠神经生长因子联合奥拉西坦治疗重型急性颅脑损伤取得较好的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年1月—2014年12月濮阳市油田总医院收治的重型急性颅脑损伤患者90例作为研究对象，其中男性51例，女性39例，年龄19~82岁，平均年龄(37.56±11.42)岁；其中硬膜外血肿33例，硬膜下血肿伴脑挫裂伤29例，颅内血肿21例，脑干损伤7例。患者家属对治疗方案均同意，并签署知情同意书。

1.2 药物

注射用鼠神经生长因子由舒泰神(北京)生物制药股份有限公司生产，规格30 μg(生物学活性≥15 000 AU)/支，产品批号20090918；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20090429。

1.3 分组和治疗方法

按照数字列表法随机分为对照组和治疗组，每组各45例。其中对照组男性26例，女性19例，年龄20~81岁，平均年龄(37.56±11.42)岁；其中硬膜外血肿17例，硬膜下血肿伴脑挫裂伤14例，颅内血肿11例，脑干损伤3例。治疗组男性25例，女性20例，年龄19~82岁，平均年龄(37.62±11.48)岁；其中硬膜外血肿16例，硬膜下血肿伴脑挫裂伤15例，颅内血肿10例，脑干损伤4例。两组患者性别组成、年龄以及病情等一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

两组均给予常规治疗，早期进行外科手术，降低脑组织耗氧及脑组织水肿，稳定脑细胞，清除氧自由基，稳定脑血管循环，并且给予抗炎等治疗，对照组在此基础上静脉滴注注射用奥拉西坦，将4.0 g

注射用奥拉西坦加入250 mL生理盐水中，1次/d。治疗组在对照组基础上im注射用鼠神经生长因子，用2 mL生理盐水溶解30 μg，现配现用，1次/d。两组均连续治疗14 d。

1.4 临床疗效判定标准^[4]

治疗结束后对两组患者进行美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)，根据评分变化情况判定临床疗效，其中患者死亡或者NIHSS评分增加超过17%则为恶化；NIHSS评分减少18%~45%则为进步；NIHSS评分减少46%~90%则为显著进步；NIHSS评分减少91%~100%则为基本治愈。

总有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

两组患者进行格拉斯哥昏迷(GCS)评分，具体评分标准^[5]：运动：无反应1分，异常伸展(去脑状态)2分，异常屈曲(去皮层状态)3分，疼痛刺激出现屈曲反应4分，疼痛刺激出现定位反应5分，按吩咐动作6分。语言：无发音1分，只能发音2分，只能说单词3分，言语错乱4分，正常交谈5分。睁眼：无睁眼1分，疼痛刺激睁眼2分，语言吩咐睁眼3分，自发睁眼4分。将评分进行相加，低于8分为昏迷，超过8分则为清醒

清醒率=清醒患者例数/总例数

治疗后，观察两组患者Glasgow(GOS)评分分级情况，GOS具体评分标准^[6]：死亡记为1分；植物生存状态记为2分，即仅存在最小反应；重度残疾记为3分，即患者存在残疾，但处于清醒状态，生活不能自理；轻度残疾记为4分，即存在残疾，但生活可自理，且在保护下可进行简单工作；恢复良好记为5分，即患者存在残疾，但可以正常生活。

良好率=恢复良好患者例数/总例数

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头晕、失眠、发热、下肢疼痛等不良反应发生。

1.7 统计学方法

应用医学统计软件SPSS 19.0对得到的数据进行分析，计数资料采用 χ^2 检验；计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 形式表示，组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组基本治愈6例，显著进步12例，进步12例，总有效率为66.67%，治疗组基本治愈10例，显著进步19例，进步11例，总有效率

为 88.89%，两组总有效率比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 NIHSS 和 GCS 评分比较

治疗第 3、7、14 天两组 NIHSS 评分均较治疗前显著降低，GCS 评分显著升高，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗第 7、14 天治疗组 NIHSS 和 GCS 评分的改善程度优于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组 GOS 分级情况比较

GOS 分级结果显示，对照组恢复良好 14 例，

轻度残疾 14 例，重度残疾 11 例，植物生存 9 例，死亡 3 例，良好率为 31.11%；治疗组恢复良好 21 例，轻度残疾 15 例，重度残疾 5 例，植物生存 3 例，死亡 1 例，良好率为 46.67%，两组良好率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组清醒和昏迷情况比较

治疗后，对照组清醒 24 例，昏迷 18 例，死亡 3 例，清醒率为 53.33%；治疗组清醒 32 例，昏迷 12 例，死亡 1 例，清醒率 71.11%，两组清醒率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	恶化/例	总有效率/%
对照	45	6	12	12	15	66.67
治疗	45	10	19	11	5	88.89*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分和 GCS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

Table 2 Comparison on NIHSS and GCS scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	NIHSS 评分			
	治疗前	治疗第 3 天	治疗第 7 天	治疗第 14 天
对照	27.02 ± 3.98	23.71 ± 4.05*	9.46 ± 2.11*	6.02 ± 1.38*
治疗	26.97 ± 5.11	10.52 ± 3.77* [▲]	3.26 ± 1.99* [▲]	1.48 ± 0.93* [▲]

组别	GCS 评分			
	治疗前	治疗第 3 天	治疗第 7 天	治疗第 14 天
对照	8.37 ± 3.01	9.69 ± 2.55*	10.28 ± 2.96*	11.15 ± 2.84*
治疗	8.34 ± 2.98	9.85 ± 2.47*	12.13 ± 3.01* [▲]	14.05 ± 3.26* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 GOS 分级情况比较

Table 3 Comparison on GOS classification between two groups

组别	n/例	恢复良好/例	轻度残疾/例	重度残疾/例	植物生存/例	死亡/例	良好率/%
对照	45	14	14	11	3	3	31.11
治疗	45	21	15	5	3	1	46.67*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组清醒与昏迷情况比较

Table 4 Comparison on the situation of conscious and unconscious between two groups

组别	n/例	清醒/例	昏迷/例	死亡/例	清醒率/%
对照	45	24	18	3	53.33
治疗	45	32	12	1	71.11*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组不良反应情况比较

治疗过程中仅对照组 1 例患者出现发热症状, 其余均未见不良反应。

3 讨论

重型颅脑损伤为最严重的外科损伤, 致残率及死亡率均较高, 其发病率占全部颅脑损伤的 13%~21%, 死亡率可达 50%, 重型颅脑损伤致残率与死亡率高的主要原因包括广泛的脑挫裂伤、颅骨骨折、颅内血肿及脑干损伤等^[1-2]。外科手术为治疗该病的主要治疗方法, 可彻底清除坏死的脑组织及颅内血肿, 且能够快速缓解颅内压, 从而避免发生脑疝。重型颅脑损伤患者一般昏迷时间比较长, 病情变化多端且发病急, 并发症较多, 治疗较困难, 意识恢复需要经过漫长的治疗阶段, 即使积极给予药物及手术治疗, 仍有部分患者不能清醒, 而是进入植物状态, 甚至死亡^[7]。因此, 需要早期确诊以及合理科学的治疗, 促进重型颅脑损伤患者苏醒, 最终达到降低伤残发生的风险。

奥拉西坦属于一种新型的脑代谢改善药物, 可抑制血小板聚集, 使脑部血管阻力降低, 微循环得到改善, 脑部血流量得到增加, 减轻了缺血再灌注损伤, 神经营养代谢得到明显改善, 使受损的大脑皮层功能得到恢复^[8]。奥拉西坦还可透过血脑屏障, 使脑干网状结构处的胆碱能神经元兴奋, 促进海马部位与大脑皮层的乙酰胆碱转运, 促进磷酸乙醇胺与磷脂胆碱的合成, 使脑磷酸酯酶 A₁ 活性增强, 从而抑制脑磷脂的分解, 进一步使酰基酸激活酶激活, 最终使脑内能量储存增高, 促进蛋白质及 RNA 的合成^[9]。除此之外, 奥拉西坦能够将神经营养因子激活, 从而促进神经轴索的再生, 进一步避免神经萎缩, 使脑伤患者的记忆力减退及智能障碍等症状得到改善, 从而显著降低重型颅脑损伤的致残率及死亡率, 提高了患者的生活质量^[10]。

鼠神经生长因子是具有复合生物活性且能够促进哺乳动物神经细胞生长的一类蛋白, 可促进神经元生长与发育, 对神经系统及细胞具有重要的修复及营养作用, 并且可以通过降低一氧化氮的毒性作用、抗氧自由基、抑制神经元的凋亡及减少钙超载等途径使神经元得到保护, 从而降低患者外伤后继发脑损伤的风险^[11]。除此之外, 鼠神经生长因子还可以通过增强

血管生成, 在神经元损伤的康复中起作用^[12]。

本研究结果显示, 治疗组患者术后总有效率为 88.89%, 显著高于对照组的 66.67%; 治疗组 NIHSS 评分在治疗第 3、7、14 天低于对照组; 治疗第 7、14 天, 治疗组 GCS 评分均明显高于对照组; 经 GOS 分级显示, 治疗组患者术后恢复良好者占 51.11%, 显著高于对照组的 22.22%, 且清醒率为 82.22%, 显著高于对照组的 48.89%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。除此之外, 本研究治疗过程中未出现不良事件发生, 因此联合用药与单独用药同样安全。

综上所述, 鼠神经生长因子联合奥拉西坦治疗重型急性颅脑损伤具有较好的临床疗效, 能够促进患者清醒, 改善预后, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 于丽丽, 戴敏. 97 例急性颅脑损伤患者的临床观察和护理 [J]. 光明中医, 2012, 27(5): 1006-1007.
- [2] 周广滨, 王鹏宇. 奥拉西坦辅助治疗急性颅脑损伤 48 例 [J]. 中国药业, 2013, 22(15): 78.
- [3] 尹宁, 张丹. 奥拉西坦治疗老年重型颅脑损伤的临床疗效 [J]. 医学学报, 2014, 12(13): 235-236.
- [4] 司道林, 木依提·阿不力米提, 李涛, 等. 奥拉西坦联合尼莫地平治疗重症脑挫裂伤的临床观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(2): 184-187.
- [5] 王忠诚. 王忠诚神经外科学 [M]. 长沙: 湖北科学技术出版社, 2005: 381.
- [6] 霍永生, 许守明. 老年大面积脑梗死患者凝血功能与 GCS、GOS 评分的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 910-911.
- [7] 赛勇, 石振东. 兰索拉唑联合蛇毒血凝酶治疗急性颅脑损伤并发应激性溃疡的临床观察 [J]. 中国民康医学, 2014, 26(21): 37-38.
- [8] 吴建伦. 奥拉西坦治疗颅脑损伤临床效果观察 [J]. 吉林医学, 2014, 35(6): 1222-1224.
- [9] 宋艳玲, 孙乔, 李柏娜, 等. 奥拉西坦衍生物的合成及其促智作用的研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(11): 1195-1198.
- [10] 汤华. 急性颅脑损伤患者的观察及护理 [J]. 临床合理用药, 2012, 5(2B): 148-149.
- [11] 张燕平. 鼠神经生长因子治疗急性脑梗死临床观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009(19): 39-41.
- [12] 丁存峰. 苏肽生治疗脑出血后遗症的疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(12): 74-75.