

纳洛酮联合小牛血清去蛋白治疗急性颅脑损伤的临床研究

朱贤富

重庆市开州区人民医院 神经外科, 重庆 405400

摘要: **目的** 探讨纳洛酮联合小牛血清去蛋白治疗急性颅脑损伤的临床效果。**方法** 选取 2015 年 8 月—2017 年 8 月重庆市开州区人民医院收治的急性颅脑损伤患者 122 例, 随机分为对照组 (61 例) 和治疗组 (61 例)。对照组静脉滴注小牛血清去蛋白注射液, 30 mL 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注盐酸纳洛酮注射液, 0.3 mg/(kg·d)。两组患者均连续治疗 7 d。观察两组临床疗效, 比较治疗前后两组格拉斯哥昏迷量 (GCS) 评分、血液流变学指标、及肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、IL-6 和神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为 78.7%、93.4%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 GCS 评分中运动、语言、睁眼及 GCS 总评分均显著升高 ($P < 0.05$); 且治疗组 GCS 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组全血黏度 (WBV)、血浆黏度 (PV) 和红细胞聚集指数 (EAI) 值均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组降低的更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-6、NSE 水平均明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组降低的更明显, ($P < 0.05$)。**结论** 纳洛酮联合小牛血清去蛋白治疗急性颅脑损伤可迅速缓解患者症状体征, 减轻炎症损伤, 改善神经功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 小牛血清去蛋白注射液; 盐酸纳洛酮注射液; 急性颅脑损伤; 格拉斯哥昏迷量评分; 神经元特异性烯醇化酶

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)02-0242-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.007

Clinical study on naloxone combined with bovine serum albumin in treatment of acute craniocerebral injury

ZHU Xian-fu

Department of Neurosurgery, the People's Hospital of Kaizu District, CQ, Chongqing 405400, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of naloxone combined with bovine serum albumin in treatment of acute craniocerebral injury. **Methods** Patients (112 cases) with acute craniocerebral injury in the People's Hospital of Kaizu District, CQ from August 2015 to August 2017 were randomly divided into control (61 cases) and treatment (61 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Deproteinised Calf Blood Serum Injection, 30 mL added into 5% glucose injection 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Naloxone Hydrochloride Injection on the basis of the control group, 0.3 mg/(kg·d). Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the GCS score, hemorheological indexes, and TNF- α , IL-6, NSE levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 78.7% and 93.4%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the motion, language, eyes open and total GCS scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And the GCS scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the WBV, PV, EAI levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the hemorheological indexes in the treatment group decreased more significantly than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TNF- α , IL-6 and NSE levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Naloxone combined with bovine serum albumin in treatment of acute craniocerebral injury can rapidly relieve symptoms and signs and reduce inflammatory injury, and improve neurological function, which has a certain clinical application value.

Key words: Deproteinised Calf Blood Serum Injection; Naloxone Hydrochloride Injection; acute craniocerebral injury; GCS score; NSE

收稿日期: 2017-10-15

作者简介: 朱贤富, 女, 主要从事神经外科方向疾病研究。Tel: 18623395416 E-mail: zhuxianfurt@163.com

急性颅脑损伤是由于头部受外力作用导致头颅、脑血管、脑组织、脑神经和脑膜等部位机械性损伤,是神经外科常见病、多发病,具有高发病率、高死亡率等特点^[1]。近年来随着道路交通的发展,车祸、撞击等导致的意外伤害逐渐增多,使得急性颅脑损伤发病率呈上升趋势,仅次于四肢骨折,严重威胁患者生命。因此,早期有效治疗措施对改善急性颅脑损伤患者预后、提高生活质量有重要意义。小牛血清去蛋白注射液是含有无机物及小分子有机物的无菌水溶液,可通过磷酸肌醇提高缺氧神经元细胞对葡萄糖的摄取,改善脑能量代谢障碍,促进脑细胞对氧的利用,并能延迟发生脑缺血后细胞毒性水肿^[2]。纳洛酮是阿片受体拮抗药,通过拮抗多型阿片受体,抑制阿片样物质所介导的各种效应,纠正脑缺血缺氧,增加缺血区的血流量^[3]。因此,本研究对急性颅脑损伤采取纳洛酮联合小牛血清去蛋白进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取重庆市开州区人民医院 2015 年 8 月—2017 年 8 月收治的 122 例急性颅脑损伤患者为研究对象,均满足急性颅脑损伤诊断标准^[4]。其中男 63 例,女 59 例;年龄 22~67 岁,平均年龄(41.6±3.8)岁;损伤原因:打击伤 14 例,车祸 73 例,坠落伤 22 例,其他 13 例;损伤类型:开放性 28 例,闭合性 94 例;行急诊开颅手术 25 例。

入选标准:经头颅 CT 检查确诊;伤后 1~10 h 入院;经格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分≤12 分;1 个月内未使用过尼莫地平及阿司匹林等药物。

排除标准:多发伤和(或)复合伤者;严重心、肺、肝、肾等器质性疾病或免疫系统疾病者;颅内及其他脏器感染者;脑肿瘤或血管畸形者;妊娠期或哺乳期妇女;过敏体质,对治疗药物过敏者;精神障碍等无法配合治疗者。

1.2 药物

小牛血清去蛋白注射液由锦州奥鸿药业有限责任公司生产,规格 20 mL:0.8 g,产品批号 140721、160213;盐酸纳洛酮注射液由成都苑东生物制药股份有限公司生产,规格 2 mL:2 mg,产品批号 140916、161122。

1.3 分组及治疗方法

随机将 122 例患者分成对照组(61 例)与治疗组(61 例),其中对照组男 32 例,女 29 例;年龄

23~67 岁,平均年龄(42.4±4.1)岁;损伤原因:打击伤 8 例,车祸 36 例,坠落伤 12 例,其他 7 例;损伤类型:开放性 15 例,闭合性 46 例;行急诊开颅手术 13 例。治疗组男 31 例,女 30 例;年龄 22~65 岁,平均年龄(40.7±5.2)岁;损伤原因:打击伤 6 例,车祸 37 例,坠落伤 10 例,其他 6 例;损伤类型:开放性 13 例,闭合性 48 例;行急诊开颅手术 12 例。两组患者基本临床资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予相同的常规治疗,包括全身抗感染、降低颅内压、营养支持、纠正水电解质紊乱等。对照组静脉滴注小牛血清去蛋白注射液,30 mL 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL,1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注盐酸纳洛酮注射液,0.3 mg/(kg·d)。两组患者均连续治疗 7 d。

1.4 疗效判定标准^[5]

痊愈:肢体功能、意识等恢复正常,瞳孔变化、头皮肿胀、生命体征紊乱等症状体征消失;显效:伴轻微肢体功能障碍,意识状态已基本恢复正常,且以上症状体征明显改善;有效:伴明显肢体功能障碍,但意识状态良好,且上述症状体征有所缓解;无效:以上症状体征、意识、肢体活动均未见好转。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

运用 GCS 评分对治疗前后对每位患者脑损伤程度各评估一次,该量表包括运动、语言和睁眼 3 大部分,总分最高 15 分,最低 3 分,评分越高表示患者脑损伤越轻^[6]。采用血流变分析仪测定所有患者治疗前后血液流变学指标:全血黏度(WBV)、血浆黏度(PV)、红细胞聚集指数(EAI),肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 浓度采用酶联免疫法检测。运用放射免疫法测定血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平。

1.6 不良反应

记录每位患者用药期间出现的头痛、胃肠道反应、肝肾功能异常等因药物而致的副作用。

1.7 统计学分析

采用统计软件 SPSS 21.0 处理所得数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采取 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者痊愈 17 例,显效 23 例,

有效8例,无效13例,总有效率为78.7%;治疗组患者痊愈26例,显效24例,有效7例,无效4例,总有效率为93.4%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组 GCS 评分比较

治疗后,两组 GCS 评分中运动、语言、睁眼及 GCS 总评分均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组 GCS 评分明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后,两组 WBV、PV、EAI 值均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组比对照组降低的更显著,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组血清 TNF- α 、IL-6、NSE 水平比较

治疗后,两组血清 TNF- α 、IL-6、NSE 水平均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组降低的更明显,两组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	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	61	17	23	8	13	78.7
治疗	61	26	24	7	4	93.4*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组者 GCS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	运动评分	语言评分	睁眼评分	总评分
对照	61	治疗前	3.1 $\pm$ 0.5	1.8 $\pm$ 0.6	2.12 $\pm$ 0.4	7.7 $\pm$ 1.6
		治疗后	4.4 $\pm$ 0.6*	3.3 $\pm$ 0.4*	23.91 $\pm$ 0.57*	10.2 $\pm$ 1.8*
治疗	61	治疗前	3.2 $\pm$ 0.6	1.7 $\pm$ 0.5	2.23 $\pm$ 0.6	7.4 $\pm$ 1.5
		治疗后	5.03 $\pm$ 0.4* Δ	4.2 $\pm$ 0.3* Δ	34.24 $\pm$ 0.57* Δ	13.5 $\pm$ 1.5* Δ

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	WBV/(mPa·s)	PV/(mPa·s)	EAI/%
对照	61	治疗前	6.7 $\pm$ 0.6	3.4 $\pm$ 0.3	7.2 $\pm$ 1.1
		治疗后	5.8 $\pm$ 0.4*	1.9 $\pm$ 0.6*	4.4 $\pm$ 0.8*
治疗	61	治疗前	6.6 $\pm$ 0.5	3.5 $\pm$ 0.7	7.3 $\pm$ 0.9
		治疗后	4.3 $\pm$ 0.8* Δ	1.1 $\pm$ 0.5* Δ	3.7 $\pm$ 1.2* Δ

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清 TNF- α 、IL-6、NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum TNF- α , IL-6, NSE levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	NSE/(ng·mL ⁻¹)
对照	61	治疗前	79.1 $\pm$ 20.6	87.4 $\pm$ 17.3	23.6 $\pm$ 5.8
		治疗后	45.7 $\pm$ 11.9*	39.5 $\pm$ 18.7*	14.7 $\pm$ 4.9*
治疗	61	治疗前	84.8 $\pm$ 19.4	92.2 $\pm$ 19.6	24.2 $\pm$ 6.1
		治疗后	37.2 $\pm$ 14.3* Δ	30.7 $\pm$ 16.9* Δ	10.5 $\pm$ 5.4* Δ

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P<0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组发生呕吐恶心 1 例, 治疗组

发生呕吐恶心 1 例, 呼吸抑制 1 例, 低血压 1 例, 但两组不良反应率比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	呕吐恶心/例	呼吸抑制/例	低血压/例	总发生率/%
对照	61	1	0	0	1.6
治疗	61	1	1	1	4.9

3 讨论

现代医学认为急性颅脑损伤发生发展与血脑屏障破坏、脑循环障碍、炎症反应、脑水肿等因素密切相关, 其中炎症反应是颅脑创伤后继发二次脑损伤的重要环节, 脑组织炎性反应可加速神经元死亡, 加重脑血流状态紊乱, 进一步损伤神经系统^[7]。目前临床治疗手段主要有药物和外科手术, 且患者术后常出现记忆、智力障碍等^[8]。

小牛血清去蛋白注射液是小牛新鲜血清经过处理后无菌水溶液, 主要成分有小分子激活肽和磷酸肌醇寡糖, 具有改善细胞缺氧状态、修复损伤神经细胞、调节脑组织氧化应激水平、抑制血栓形成、减轻再灌注损伤等作用, 是临床治疗神经功能缺损常用药物^[9]。有研究表明^[10], 急性颅脑损伤患者可经过应激反应迅速释放大量内源性阿片肽, 进而产生一系列复杂的生理效应, 进而引发继发性二次脑损伤, 增加死亡率。纳洛酮是一种非特异性阿片受体阻滞剂, 对多型阿片受体均有拮抗作用, 可通过抑制 β -内啡肽的作用, 提高缺血缺氧脑组织血流量, 改善局部缺血缺氧状态; 并抑制由内皮素高度表达所产生的缩血管效应, 还可通过阻碍花生四烯酸的代谢, 调控前列环素和血栓平衡, 改善脑局部微循环, 保护脑神经功能^[11]。

本研究中, 与对照组 78.7% 的临床有效率相比, 治疗组治疗 7 d 后总有效率达 93.4%, 说明纳洛酮联合小牛血清去蛋白治疗急性颅脑损伤效果确切。NSE 是神经元细胞能量代谢的关键酶, 颅脑损伤后使神经元结构破坏, 细胞膜通透性升高或破裂, NSE 进入细胞间隙和脑脊髓液中, 使外周血 NSE 浓度增高, 其浓度可反映神经元损伤程度, 故 NSE 是神经元损伤的重要标志酶^[12]。本研究显示治疗后治疗组 GCS 中运动、语言、睁眼及 GCS 总评分均较对照组明显升高, 血清 NSE 水平明显更低, 提示急性颅脑损伤采取本联合疗法对保护患者神经元细胞、减

轻脑损伤更有利。此外本研究中治疗组和对照组不良反应比较差异无统计学意义, 且所有患者均未见明显副作用, 可见急性颅脑损伤患者对本联合用药方案的耐受性较高。

急性颅脑损伤患者常伴血液流变学状态异常, 继而加重机体微循环障碍, 使病情进一步恶化^[13]。本研究中治疗组同期 WBV、PV、EAI 值较对照组治疗后均显著更低, 提示纳洛酮联合小牛血清去蛋白治疗急性颅脑损伤在调节患者机体血液流变学状态、改善脑部血液循环上优势更突出。炎症反应贯穿于急性颅脑损伤整个病理生理进程, 炎性因子是介导脑组织继发二次损伤的关键因素, 其含量与脑细胞损伤关系密切。TNF- α 是由单核细胞等合成分泌, 当组织损伤时其高度表达、释放入血可损害神经元, 还可损伤血管内皮细胞通透性, 引发血管源性脑水肿^[14]。IL-6 是 T 细胞和成纤维细胞产生的具有多种生物活性的细胞因子, 在机体中参与中枢神经系统诱导的急性期反应, 能局部聚集炎性因子并放大炎症级联反应, 其血清浓度与脑损伤严重程度呈正相关^[15]。本研究中治疗组同期血清 TNF- α 、IL-6 水平较对照组治疗后均显著降低, 可见本方案在抑制急性颅脑损伤患者机体炎性反应方面更具优势。

综上所述, 急性颅脑损伤应用纳洛酮联合小牛血清去蛋白治疗可迅速缓解患者症状体征, 有效调节机体血液流变学状态, 减轻炎性损伤, 改善神经功能, 疗效切实, 且安全性高。

参考文献

- [1] 潘红松, 陈再丰, 许信龙, 等. 急性颅脑创伤患者的流行病学研究 [J]. 现代实用医学, 2013, 25(10): 1106-1107.
- [2] 吕 媛, 权菊香. 小牛血清去蛋白注射液对脑细胞缺血缺氧的保护作用及临床应用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(2): 141-144.
- [3] 吴伟中. 纳洛酮作用机制及临床应用探讨 [J]. 海南医

- 学, 2010, 21(10): 112-114.
- [4] 江基尧. 现代颅脑损伤学 [M]. 第3版. 上海: 第二军医大学出版社, 2010: 73-77.
- [5] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 743-748.
- [6] Sternbach G L. The Glasgow coma scale [J]. *J Emerg Med*, 2000, 19(1): 67-71.
- [7] 桂成佳, 袁贤瑞. 急性颅脑损伤后全身炎症反应综合征与多器官功能障碍 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37(4): 309-311.
- [8] 费英俊, 张海湃, 商慧娟, 等. 颅脑损伤后认知功能障碍评估与康复治疗研究进展 [J]. 人民军医, 2017, 60(2): 191-192.
- [9] 王 舰, 张 超, 刘 娟. 小牛血清去蛋白注射液联合甘露醇治疗颅脑损伤的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(10): 1587-1590.
- [10] 李锦忠, 韦文林, 农善华, 等. 创伤性脑损伤患者血浆 β -内啡肽、亮氨酸脑啡肽和甲硫氨酸脑啡肽的水平 [J]. 广东医学, 2011, 32(7): 865-866.
- [11] 陈 健, 王冰舒. 纳洛酮药理研究及临床应用进展 [J]. 医学综述, 2008, 14(7): 1095-1096.
- [12] 王 斌, 张 勇, 刘晓辉, 等. 急性颅脑损伤患者血清CK-BB和NSE水平的变化及临床意义 [J]. 徐州医学院学报, 2012, 32(8): 524-525.
- [13] 吕俊生, 黄劲超, 周志强. 颅脑损伤血液流变学变化及丹参疗效观察 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2005, 8(5): 495-496.
- [14] 张 诚, 徐美仪. 急性颅脑损伤患者血浆TNF- α 与ATP的含量变化 [J]. 中国临床研究, 2014, 27(4): 404-406.
- [15] 郇心乐, 陈宏尊, 崔振华. 急性颅脑损伤患者血清炎症因子的动态变化及临床意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(3): 50-52.