

果糖二磷酸钠联合奥拉西坦治疗急性颅脑损伤的临床研究

崔娟¹, 袁波¹, 闫琛¹, 刘伟²

1. 漯河市中心医院 神经外科, 河南 漯河 462000

2. 平顶山市中医医院 神经外科, 河南 平顶山 467000

摘要: **目的** 探讨果糖二磷酸钠联合奥拉西坦治疗急性颅脑损伤的安全性与有效性。**方法** 选取2017年9月—2018年9月在漯河市中心医院就诊的急性颅脑损伤患者101例, 随机将患者分成对照组(50例)和治疗组(51例)两组。对照组患者口服奥拉西坦胶囊, 2粒/次, 3次/d。治疗组患者在对照组基础上口服果糖二磷酸钠片, 4片/次, 3次/d。两组患者均连续治疗14d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分、国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分, 及血清Tau蛋白、S100β蛋白和人低氧诱导因子-1α(HIF-1α)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床总有效率分别为78.00%、94.12%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者GCS评分显著升高, NIHSS评分显著降低($P < 0.05$), 且治疗组比对照组改善的更显著($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清Tau蛋白、S100β蛋白以及HIF-1α水平均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组患者明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 果糖二磷酸钠联合奥拉西坦治疗急性颅脑损伤疗效显著、安全性高, 且能够显著改善患者昏迷状态与神经功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 果糖二磷酸钠片; 奥拉西坦胶囊; 急性颅脑损伤; 格拉斯哥昏迷指数; 国立卫生研究院卒中量表; 人低氧诱导因子-1α
中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)11-2228-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.11.024

Clinical study on fructose diphosphate sodium combined with oxiracetam in treatment of acute craniocerebral injury

CUI Juan¹, YUAN Bo¹, YAN Chen¹, LIU Wei²

1. Department of Neurosurgery, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

2. Department of Neurology, Pingdingshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Pingdingshan 467000, China

Abstract: Objective To investigate the safety and efficacy of fructose diphosphate sodium combined with oxiracetam in treatment of acute craniocerebral injury. **Methods** Patients (101 cases) with acute craniocerebral injury in Luohe Central Hospital from September 2017 to September 2018 were randomly divided into control (50 cases) and treatment (51 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Oxiracetam Capsules, 2 grains/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Fructose Diphosphate Sodium Tablets on the basis of the control group, 4 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the GCS and NIHSS scores, the serum levels of Tau protein, S100β protein and HIF-1α in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 78.00% and 94.12%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the GCS scores in two groups were significantly increased, but the NIHSS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of Tau protein, S100β protein and HIF-1α in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Fructose diphosphate sodium combined with oxiracetam is effective and safe in treatment of acute craniocerebral injury, can significantly improve the comatose state and nerve function, which has a certain clinical application value.

Key words: Fructose Diphosphate Sodium Tablets; Oxiracetam Capsules; acute craniocerebral injury; GCS; NIHSS; HIF-1α

收稿日期: 2020-05-11

作者简介: 崔娟, 女, 本科, 研究方向为神经外科。E-mail: zy56215@126.com

急性颅脑损伤是临床神经外科常见的一种外科疾病,主要是由于脑部受外力作用引起脑神经、脑组织及头颅部位机械性损伤,可能造成患者严重肢体功能障碍甚至脑死亡,因此严重危害着患者的身心健康^[1]。如今随着社会的进步,高楼大厦林立,街道车水马龙,因此车祸、坠落等造成急性颅脑损伤的发病率逐步攀升^[2]。奥拉西坦是一种常用的促智药,具有保护神经、改善脑代谢等药理作用,临床上常用于血管性痴呆和颅脑损伤的治疗^[3]。果糖二磷酸钠是一种临床用于改善细胞代谢的药物,不仅能够改善脑组织缺血缺氧状态,而且能促进意识功能及肢体肌力的恢复,常用于心血管以及颅脑神经损伤的辅助用药^[4]。本研究探讨了急性颅脑损伤患者采用果糖二磷酸钠联合奥拉西坦治疗的安全性与有效性。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2017年9月—2018年9月在漯河市中心医院就诊的急性颅脑损伤患者101例为研究对象,均符合《现代颅脑损伤学》急性颅脑损伤的诊断^[5]。101例患者中男54例,女47例;年龄26~71岁,平均年龄(43.57±8.13)岁;患者入院时间2~11 h,平均时间(3.14±2.16) h;损伤类型中:脑震荡53例、脑挫伤32例、脑裂伤11例、颅内血肿5例。

纳入标准:(1)所有患者均通过颅脑CT确诊为颅脑损伤;(2)入院时GCS评分均在12分以内;(3)患者或家属均自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)患者合并有其他严重颅脑肿瘤或其它疾病;(2)患者合并有其他重要脏器损伤;(3)对果糖二磷酸钠或奥拉西坦不耐受者;(4)患者或其家属治疗过程中不愿配合。

1.2 药物

奥拉西坦胶囊由石药集团欧意药业有限公司生产,规格0.4 g/粒,产品批号059710845;果糖二磷酸钠片由上海信谊天平药业有限公司生产,规格0.25 g/片,产品批号20170528。

1.3 分组和治疗方法

随机将患者分成对照组(50例)和治疗组(51例)。其中对照组男26例,女24例;年龄26~70岁,平均年龄(43.11±8.27)岁;患者入院时间2~11 h,平均时间(3.21±2.09) h;损伤类型:脑震荡26例、脑挫伤16例、脑裂伤6例、颅内血肿2例;治疗组男28例,女23例;年龄27~71岁,平

均年龄(44.03±7.96)岁;患者入院时间2~10 h,平均时间(3.04±2.25) h;损伤类型:脑震荡27例、脑挫伤16例、脑裂伤5例、颅内血肿3例。两组患者在性别、年龄、入院时间及损伤类型等一般资料相比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均在外科手术基础上给予降颅压、抗感染、营养支持等常规治疗。对照组患者口服奥拉西坦胶囊,2粒/次,3次/d。治疗组患者在对照组基础上口服果糖二磷酸钠片,4片/次,3次/d。

1.4 疗效评价标准^[6]

治愈:治疗后患者头皮肿胀、瞳孔变化等临床症状基本消失,且患者神经系统检查仍无阳性征象,能恢复正常工作;好转:治疗后患者头皮肿胀、瞳孔变化等临床症状均较治疗前明显改善,但患者仍有头痛、头晕、记忆力衰退等症状,生活可自理;无效:治疗后未达到以上标准者。

$$\text{总有效率} = (\text{治愈} + \text{好转}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

1.5.1 格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分^[7] 分别于治疗前后采用格拉斯哥昏迷指数量表对患者的昏迷程度进行评价,量表包括睁眼反应、语言反应和肢体运动3个方面,总分3~15分,分数越高表明患者意识状态越清醒。

1.5.2 国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[8] 分别于治疗前后NIHSS对患者神经功能受损情况进行评价,量表总分0~42分,分数越高表明患者神经受损越严重。

1.5.3 血清Tau蛋白、S100 β 蛋白以及HIF-1 α 水平 分别于治疗前后取患者晨起静脉血2 mL,高速离心后取上清液进行检测,检测方法均为酶联免疫吸附法,试剂盒分别为Tau蛋白检测试剂盒(上海瑞番生物科技有限公司)、人低氧诱导因子-1 α 检测试剂盒(上海通蔚生物科技有限公司),所有检测均采取双人模式,严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 不良反应观察

对治疗期间患者出现的胃肠道、神经系统等不良反应进行观察统计。

1.7 统计学处理

本研究中的数据处理采用SPSS 19.0数据包进行处理,其中临床有效率和不良反应发生率等计量资料采用 χ^2 检验;GCS评分、NIHSS评分以及血清Tau蛋白、S100 β 蛋白以及HIF-1 α 水平等计数资料采用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 描述。

2 结果

2.1 两组临床效果比较

治疗后, 对照组治愈 19 例, 好转 20 例, 无效 11 例, 总有效率 78.00%; 治疗组治愈 24 例, 好转 24 例, 无效 3 例, 总有效率 94.12%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 GCS 和 NIHSS 评分比较

治疗后, 两组患者 GCS 评分较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), NIHSS 评分较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组比对照组改善的更为显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血清 Tau 蛋白、S100 β 蛋白及 HIF-1 α 水平比较

治疗后, 两组患者血清 Tau 蛋白、S100 β 蛋白以及 HIF-1 α 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者治疗过程中仅出现少量轻微不良反应。对照组出现恶心呕吐 1 例、头晕 1 例、失眠 1 例; 治疗组出现恶心呕吐 1 例、头晕 1 例, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	19	20	11	78.00
治疗	51	24	24	3	94.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

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

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

组别	n/例	GCS 评分		NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	8.51 \pm 3.35	11.17 \pm 4.14*	24.12 \pm 6.36	6.14 \pm 1.38*
治疗	51	8.57 \pm 3.24	14.25 \pm 5.02* [▲]	24.53 \pm 6.12	2.32 \pm 0.94* [▲]

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 两组血清 Tau 蛋白、S100 β 蛋白和 HIF-1 α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum Tau protein, S100 β protein, and HIF-1 α levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Tau 蛋白/(pg·mL ⁻¹)		S100 β 蛋白/(μ g·L ⁻¹)		HIF-1 α /(μ g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	385.53 \pm 42.76	307.44 \pm 36.58*	1.06 \pm 0.42	0.61 \pm 0.29*	370.07 \pm 40.13	314.72 \pm 33.85*
治疗	51	379.51 \pm 45.17	253.55 \pm 32.89* [▲]	1.13 \pm 0.37	0.35 \pm 0.21* [▲]	372.46 \pm 38.46	280.43 \pm 30.65* [▲]

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 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	头晕/例	失眠/例	发生率/%
对照	50	1	1	1	6.00
治疗	51	1	1	0	3.92

3 讨论

急性颅脑损伤是临床较为严重的一种外科损

伤, 其致残率和致死率均较高, 且该病发病急、并发症多, 因此对患者的身心健康影响较大。急性颅

脑损伤的治疗手段主要以外科手术为主, 辅助以药物干预以颅内压力, 从而降低患者的并发症和致残率^[9]。随着医学研究的深入, 多数研究认为急性颅脑损伤的发展与炎症反应、脑循环障碍、血脑屏障的破坏等多种因素有关, 也是导致直接损伤后继发二次损伤的重要原因。随着医疗技术的发展, 急性颅脑损伤的病死率有所降低, 但疾病带来的各种认知和运动功能障碍给患者的工作和生活带来极大的困扰。相关研究表明, 轻型颅脑损伤患者在治疗后3个月内发生注意力和记忆障碍的发生率在40%~60%, 而中重型颅脑损伤发生率高达90%^[10-11]。

奥拉西坦是临床常用的一种促智药, 具有多种药理作用, 包括改善脑部血液循环、降低脑部血管阻力、增加脑部血流量、减轻缺血再灌注损伤等, 对恢复损伤脑组织有着显著的作用^[12-13]。奥拉西坦还可以通过激活神经营养因子来恢复神经轴索的再生功能, 以此改善患者的认知功能, 对降低致残率也有一定的作用。果糖二磷酸钠是一种细胞代谢产物, 在调节机体细胞代谢方面有着重要作用。当颅脑损伤时, 患者脑组织处于缺血缺氧状态, 进而导致细胞因缺乏能量代谢而坏死, 而果糖二磷酸钠在机体组织缺血缺氧状态时可通过增强丙酮酸激酶和磷酸果糖激酶活性, 代谢生成ATP, 为组织代谢提供能量^[14]。研究表明, 果糖二磷酸钠在改善颅脑损伤患者意识障碍苏醒和瘫痪肢体肌力恢复方面有着显著作用, 因此可作为辅助药物用于缺血性脑血管意外及神经受损的治疗。本研究结果发现, 治疗组患者临床有效率要显著高于对照组患者, 且两组患者在药物不良反应发生率之间比较并无显著性差异, 说明果糖二磷酸钠联合奥拉西坦治疗急性颅脑损伤并未增加其毒副作用, 但体现出了明显的协同增效作用, 对急性颅脑损伤的恢复有较好的治疗效果。另外本研究发现, 治疗后两组患者GCS评分均较治疗前显著升高, NIHSS评分均较治疗前显著降低, 且均以治疗组改善的更为显著, 说明果糖二磷酸钠联合奥拉西坦治疗急性颅脑损伤不仅能够显著改善患者的昏迷状态, 而且起到了积极地神经功能保护作用, 对疾病的恢复有着积极的意义。

Tau蛋白是一种含量最高的微管相关蛋白, 主要存在于中枢神经系统神经元细胞和轴突内, 研究表明, Tau蛋白水平与患者脑损伤程度呈显著正相关, 即Tau蛋白水平越高表明患者脑损伤越严重, 可作为急性颅脑损伤严重程度的评判指标^[15]。

S100 β 蛋白又称为中枢神经特异蛋白, 是由星形胶质细胞产生并大量存在于中枢神经系统中, 其与脑损伤程度、神经组织病灶大小以及预后均有着密切的联系^[16]。缺氧诱导因子-1是一种具有转录活性的核蛋白, 与机体多种生命功能有着密切的关系, 如炎症反应、缺氧适应等, 其在低氧环境下可保护脑部组织不受损伤, 同时促进脑部新生血管的形成, 与颅脑损伤的发生发展有着密切的联系^[17-18]。本研究结果发现, 治疗后两组患者血清Tau蛋白、S100 β 蛋白以及HIF-1 α 水平均较治疗前显著降低, 且均以果糖二磷酸钠与奥拉西坦联合用药组各指标降低的更为显著, 这也说明果糖二磷酸钠与奥拉西坦的联用可在分子水平上改善急性颅脑损伤的疾病状态, 促进疾病的加速恢复。

综上所述, 果糖二磷酸钠联合奥拉西坦治疗急性颅脑损伤疗效显著、安全性高, 且能够显著改善患者昏迷状态与神经功能损伤, 促进血清生化指标的恢复, 值得临床进一步推广应用。

参考文献

- [1] 李新崇. 颅脑外伤后进展性出血损伤的临床特点及预后分析 [J]. 浙江创伤外科, 2014, 19(4): 565-566.
- [2] 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.
- [3] 金磊, 李博, 叶雷, 等. 奥拉西坦的临床前药理学研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(3): 120-126.
- [4] 王文海. 果糖二磷酸钠的作用机制与临床应用 [J]. 上海医药, 1996, 12(7): 22-23.
- [5] 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.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 469.
- [7] 卢洪流. 中英对照 GCS 评分 [J]. 中华神经医学杂志, 2005, 4(5): 497.
- [8] 张磊, 刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表 [J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(1): 79.
- [9] 黄卫, 岑丹辉, 黄远德. 颅脑损伤治疗进展 [J]. 基层医学论坛, 2014, 18(1): 107-109.
- [10] Zheng P, Tong W S. Understanding the neurotransmitter changes underlying cognitive dysfunction in traumatic brain injury and possible therapeutic targets: a review [J]. Arch Med Sci, 2015, 11(3): 696-699.
- [11] 童武松, 郭义君, 杨文进, 等. 急性创伤性脑损伤后早期认知功能障碍特征及影响因素分析 [J]. 中华创伤杂志, 2015, 31(2): 128-132.
- [12] 齐洪武, 王政刚, 程建业. 促智药奥拉西坦的研究进展

- [J]. 实用医院临床杂志, 2010, 7(5): 153-156.
- [13] 宋昌鹏, 王成凯. 吡拉西坦与奥拉西坦对老年脑出血后认知功能障碍的疗效比较 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 229-232.
- [14] 袁桂清. 果糖二磷酸钠对各种缺血缺氧损伤的保护和治疗效果显著 [J]. 中华医学信息导报, 2002, 17(15): 5.
- [15] 杨文进, 郭义君, 童武松, 等. 急性颅脑损伤后早期血清 Tau 蛋白的动态变化及临床意义 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(8): 536-538.
- [16] 柯道, 周宁, 苏耿, 等. 急性脑损伤患者 S100 β 蛋白表达及临床应用 [J]. 中外医学研究, 2017, 15(34): 157-159.
- [17] 胡强, 陈高. 缺氧诱导因子-1 α 在缺血缺氧脑损伤中的作用研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40(3): 64-68.
- [18] 林洁, 余勤, 刘丽珍, 等. 缺血缺氧性脑损伤中有关缺氧诱导因子-1 的研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2009, 8(11): 1172-1174.