

法舒地尔联合纳洛酮治疗外伤性脑梗死的疗效观察

张法学, 杜晓光, 李琛, 张建斌, 纪延伟, 殷长江, 赵思任, 汪辉
山东省立第三医院 神经外科, 山东 济南 252000

摘要: **目的** 探讨法舒地尔联合纳洛酮治疗外伤性脑梗死的临床疗效。**方法** 选择2013年1月—2018年1月山东省立第三医院收治的外伤性脑梗死患者110例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各55例。对照组静脉滴注盐酸纳洛酮注射液, 0.8 mg加入250 mL生理盐水, 1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注盐酸法舒地尔注射液, 30 mg加入250 mL生理盐水, 1次/d。两组患者连续治疗14 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者神经功能和运动功能FM评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为76.36%和92.73%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者Barthel指数和欧洲版神经功能缺损评分(ESS)评分均显著升高($P < 0.05$), 美国国立卫生研究卒中量表(NIHSS)显著降低($P < 0.05$), 且治疗组神经功能评分明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者上肢和下肢及总评分均显著升高($P < 0.05$), 且治疗组患者治疗后运动功能FM评分明显高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 法舒地尔联合纳洛酮治疗外伤性脑梗死能够显著提高临床疗效, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 盐酸法舒地尔注射液; 盐酸纳洛酮注射液; 外伤性脑梗死; 神经功能; 运动功能FM评分

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)12-3119-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.008

Clinical observation of fasudil combined with naloxone in treatment of traumatic cerebral infarction

ZHANG Fa-xue, DU Xiao-guang, LI Chen, ZHANG Jian-bin, JI Yan-wei, YIN Chang-jiang, ZHAO Si-ren, WANG Hui

Department of Neurosurgery, Shandong Province Third Hospital, Jinan 252000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of fasudil combined with naloxone in treatment of traumatic cerebral infarction. **Methods** Patients (110 cases) with traumatic cerebral infarction in Shandong Province Third Hospital from January 2013 to January 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 55 cases. Patients in the control group were iv administered with Naloxone Hydrochloride Injection, 0.8 mg added into 250 mL normal saline, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Fasudil Hydrochloride Injection on the basis of the control group, 30 mg added into 250 mL normal saline, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the neurological function and the motor function FM scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 76.36% and 92.73%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the Barthel and ESS scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but the NIHSS score in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the neurological function scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the upper and lower extremities scores and total scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the motor function FM scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Fasudil combined with naloxone in treatment of traumatic cerebral infarction can significantly improve the clinical efficacy, which has a certain clinical application value.

Key words: Fasudil Hydrochloride Injection; Naloxone Hydrochloride Injection; traumatic cerebral infarction; neurological function; motor function FM score

收稿日期: 2018-08-22

作者简介: 张法学(1983—), 男, 硕士研究生, 研究方向为颅脑外伤和脑血管病。E-mail: dulinwkw@163.com

外伤性脑梗死是指头部外伤引起的脑梗死，是脑外伤后最严重的并发症之一，发病率 1.9%~10.4%^[1]。外伤性脑梗死是由颅脑损伤后由多种原因诱发的并发症，包括直接占位压迫脑血管、脑血管痉挛、血栓形成和血管损伤，其中青少年的病发率较高。据报道，颅脑外伤一旦出现脑梗死，严重影响到患者的预后，同时死亡率较高^[2-3]。目前临床上通常采用基础降压联合纳洛酮治疗外伤性脑梗死患者。纳洛酮是阿片受体拮抗剂，可对抗外周神经和中枢的阿片受体相互结合，从而增加脑缺血区血流、降低血浆黏度，促进损伤神经功能恢复^[4-5]。盐酸法舒地尔是一种含有广泛药理作用的新型药物，其结构为 5-异喹啉磺酰胺衍生物，是一种 RHO 激酶抑制剂，广泛用于治疗缺血性脑损害^[6-7]。本文采用法舒地尔联合纳洛酮治疗外伤性脑梗死，并探索其临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般临床资料

选择 2013 年 1 月—2018 年 1 月山东省立第三医院收治的 110 例外伤性脑梗死患者为研究对象，均有颅脑外伤史，平均年龄 (37.51±9.84) 岁，平均体质量 (69.45±11.01) kg。

纳入标准：首次 CT 检查均未发现脑梗死征象，复查后确认为外伤性脑梗死；影像学表现为沿供动脉分布出现楔形或不规则低密度影，边界较清晰；对本研究知情并同意参加实验。

排除标准：严重基础疾病史、脑梗死病史、凝血功能异常、生命体征不稳定、颅脑活动性出血未完全控制、具有多器官功能衰竭患者。

1.2 药物

盐酸法舒地尔注射液由青岛金峰制药有限公司生产，规格 2 mL：30 mg，产品批号 20120419、20140518、20160214、20170725；盐酸纳洛酮注射液由北京华素制药股份有限公司生产，规格 1 mL：1 mg，产品批号 20121222、20140318、20160426、20170617。

1.3 分组和治疗方法

随机分为对照组和治疗组，每组各 55 例。其中对照组男 30 例，女 25 例，年龄 29~47 岁，平均年龄 (38.12±8.63) 岁，体质量 58~80 kg，平均体质量 (69.23±10.26) kg；治疗组男 33 例，女 22 例，年龄 27~47 岁，平均年龄 (37.28±9.69) 岁，体质量 58~81 kg，平均体质量 (70.18±11.21) kg。两组一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

存在手术指征的患者均及时行开颅手术清除血肿，必要时可实施去骨瓣减压手术。其中实施去骨瓣减压手术 29 例，开颅术清除血肿 26 例，两组患者在出现脑梗死后均予以常规治疗。对照组静脉滴注盐酸纳洛酮注射液，0.8 mg 加入 250 mL 生理盐水，1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注盐酸法舒地尔注射液，30 mg 加入 250 mL 生理盐水，1 次/d。两组患者连续治疗 14 d。

1.4 疗效评价标准^[8]

基本痊愈：功能缺损评分降低 90%~100%；显著进步：功能缺损评分降低 46%~89%；进步：功能缺损评分降低 18%~45%；无效：功能缺损评分增高或降低不足 18%。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 神经功能评估 采用美国国立卫生研究卒中量表^[9] (NIHSS)，共 42 分，得分越高，表明神经功能缺损越严重。Barthel 指数，共 100 分，得分越高，表明治疗效果越理想^[10]。欧洲版神经功能缺损评分 (ESS)，共 100 分，得分越高，治疗效果越理想^[11]。

1.5.2 运动功能 采用简式 (FM) 评价方法^[12] 评定，分为上肢和下肢两部分，分别评价肩、手、肘、膝、髋和踝的运动功能与上下肢的协调以及腱反射能力，上肢评测共 66 分，下肢评测共 34 分，满分 100 分，得分越高，治疗效果越理想。

1.6 不良反应观察

治疗后复查 CT，观察不良反应。

1.7 统计学分析

采用应用软件 SPSS 19.0 进行统计学分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用成组 *t* 检验，组内比较采用单因素方差分析，计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后，对照组基本痊愈 12 例，显著进步 18 例，进步 12 例，无效 13 例，临床总有效率为 76.36%；治疗组基本痊愈 23 例，显著进步 11 例，进步 17 例，无效 4 例，临床总有效率为 92.73%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组神经功能评分比较

治疗后，两组患者 Barthel 指数和 ESS 评分均显著升高，NIHSS 显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组神经功能

评分明显好于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组运动功能 FM 评分比较

治疗后，两组患者上肢和下肢及总评分均显著

升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组患者治疗后运动功能 FM 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 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	55	12	18	12	13	76.36
治疗	55	23	11	17	4	92.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组神经功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on neurological function scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Barthel 指数		NIHSS 评分		ESS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	55	40.69 ± 5.93	60.21 ± 5.98*	23.32 ± 2.51	16.36 ± 2.39*	68.42 ± 8.98	73.35 ± 8.91*
治疗	55	40.90 ± 5.85	76.98 ± 5.26* [▲]	23.08 ± 2.51	10.29 ± 1.93* [▲]	68.53 ± 8.79	84.96 ± 7.39* [▲]

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 两组运动功能 FM 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on motor function FM scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	上肢评分		下肢评分		总评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	55	9.79 ± 10.21	17.69 ± 19.26*	10.26 ± 7.16	16.89 ± 7.26*	20.67 ± 19.36	33.54 ± 18.41*
治疗	55	10.24 ± 10.09	30.48 ± 11.93* [▲]	9.79 ± 6.18	22.97 ± 7.63* [▲]	19.89 ± 11.87	52.18 ± 18.97* [▲]

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

2.4 两组不良反应比较

治疗后，对两组患者头颅进行 CT 复查，均未见脑出血或其他部位的出血情况，肝肾等也均未见损伤，无过敏反应发生。

3 讨论

外伤性脑梗死是临床上一种常见的神经系统疾病，在颅脑损伤的患者中属于比较严重的一种并发症。由于其具有高致残率、高病发率、高死亡率的特点，患者一旦出现该疾病的症状，脑功能会受到非常严重的损伤，外伤性脑梗死对患者的预后也会有及其严重的影响，如果诊断治疗不及时，患者将很有可能面临病情恶化、甚至死亡^[13-14]。此类疾病在临床上通常以青少年患病较多，而且都具有颅脑外伤史。外伤性脑梗死早期患者通常会有肢体乏力同时伴有语言、感觉、视觉等功能障碍，且大多数

患者在受伤后 24 h 内会显示出神经系统定位体征。外伤性脑梗死的发病机制不仅是脑血管本身遭受外部机械性损伤，损伤后诱发的血液流变学改变也是该疾病引发的重要因素^[15-16]。

研究发现纳洛酮具有广泛的改善脑梗死作用：有利于中枢神经受损后改善；组织钙离子内流，阻断各种病理损害的通路；通过恢复线粒体的活性使自由基减少，进而降低自由基带来的损伤^[17-18]。法舒地尔属于 RHO 激酶抑制剂，一种新型的钙离子拮抗剂，可通过增加肌球蛋白轻链磷酸酶的活性来降低内皮细胞的张力、扩张血管、改善脑组织微循环，不产生和加重脑的盗血，同时可拮抗炎性因子，保护神经抗凋亡，促进神经再生^[19-20]。

本研究采用法舒地尔联合纳洛酮对外伤性脑梗死患者进行治疗。结果发现，治疗组患者比对照组

临床总有效率显著提高,同时治疗组患者治疗后的神经功能评分和运动功能评分均优于对照组患者,说明联合使用该两种药物对外伤性脑梗死进行治疗,可以从两种不同的神经保护机制上各自发挥作用,且互为补充具有更好的疗效和安全。

综上所述,法舒地尔联合纳洛酮治疗外伤性脑梗死,能够提高临床疗效,可在临床上推广使用。

参考文献

- [1] 黄建斌,杨建雄,叶志其. 外伤性脑梗死 52 例诊治分析 [J]. 现代医院, 2014, 14(11): 7-72, 74.
- [2] 苏一家. 成人外伤性脑梗塞影响因素研究进展 [J]. 海南医学, 2011, 22(11): 133-135.
- [3] 黄俊强,熊元元,李威,等. 外伤性脑梗死与凝血功能障碍的关系及其对中、重度颅脑损伤患者预后的影响 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, 19(7): 397-399.
- [4] 李育平,张恒柱,余磊,等. 纳洛酮治疗急性重症颅脑损伤的 Meta 分析 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2014, 13(3): 204-208.
- [5] 李土明,王潇,钟萍. 纳洛酮注射液治疗急性脑梗死随机对照试验系统评价 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10(17): 2617 - 2623.
- [6] 陈美惠,刘安民,巢晓娟,等. Rho 激酶抑制剂法舒地尔对中枢神经系统疾病作用及其结构改造的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(1): 59-67.
- [7] 郝春华,王维亭,赵专友,等. 法舒地尔对心脑血管疾病的药理作用及临床应用 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(6): 411-416.
- [8] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中病人临床神经功能缺损程度评分标准 (1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [9] 蔡业峰,贾真,张新春,等. 美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS) 中文版多中心测评研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(7): 494-498.
- [10] 李小峰,陈敏. 改良 Barthel 指数评定量表的设计与应用 [J]. 护理研究, 2015, 29(5A): 1657 - 1658.
- [11] Di Carlo A, Pezzella F R, Fraser A, et al. Methods of implementation of evidence-based stroke care in Europe: European implementation score collaboration [J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2252-2259.
- [12] 王玉龙. 康复功能评定学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 208.
- [13] Liu S, Wan X, Wang S, et al. Posttraumatic cerebral infarction in severe traumatic brain injury: characteristics, risk factors and potential mechanisms [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(10): 1697-1704.
- [14] 裘申忠,毛伟,陈彬,等. 重型颅脑外伤性脑梗死的发生率及其危险因素分析 [J]. 浙江创伤外科, 2012, 17(5): 592-593.
- [15] Stein S C, Smith D H. Coagulopathy in traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*. 2004, 1(4): 479-488.
- [16] 孟桃,李小刚. 外伤性脑梗死形成机制研究进展 [J]. 西南军医, 2014, 16(4): 433-436.
- [17] 李土明,王潇,钟萍. 纳洛酮注射液治疗急性脑梗死随机对照试验系统评价 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10(17): 2617-2623.
- [18] 董旭南,孙禾,米娜,等. 纳洛酮治疗脑梗死的系统评价 [J]. 中国实用内科杂志, 2007(16): 1290-1293. 床研究 [J]. 河北医药, 2010, 27(16): 1290-1293.
- [19] 孟祥军,齐杰,田莉. 12 盐酸法舒地尔的合成、药理和临床研究进展 [J]. 沈阳医学院学报, 2010, 12(1): 45-50.
- [20] 张明. 法舒地尔的药理作用及其临床应用的研究进展 [J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(4): 369-373.