

·临床研究·

依达拉奉联合高压氧治疗急性重度颅脑外伤的疗效分析

李涛^{1,2} 彭波¹ 王丽琴¹ 王洪杰¹ 刘桂阳¹

摘要 目的:观察依达拉奉联合高压氧对急性重度颅脑外伤的治疗效果。方法:随机选取40例符合标准的急性重度颅脑外伤患者作为治疗组,同时随机抽取符合标准的40例患者作为对照组。治疗组在常规治疗的基础上,给予依达拉奉60mg/d,共用14d,所有患者在病情允许的情况下尽早行高压氧治疗。记录两组患者治疗后1周的脑水肿程度、治疗前和治疗后第14d的GCS评分及治疗后3个月时的GOS评分。结果:治疗后两组患者脑水肿程度有显著性差异,两组GCS评分均有改善,但治疗组更为显著,3个月时的GOS评分有显著性差异。结论:早期应用依达拉奉联合高压氧治疗急性重度颅脑损伤患者疗效显著高于单纯高压氧治疗。

关键词 颅脑外伤;依达拉奉;高压氧

中图分类号:R651,R459.6 文献标识码:B 文章编号:1001-1242(2007)-08-0732-03

颅脑外伤是一种常见的外伤,主要见于交通事故、工伤和运动损伤,占全身各部位损伤总数的20%左右,其发生率仅次于四肢损伤,占第二位,但致死率、致残率却居首位^[1]。中重型颅脑外伤致残率高,严重影响患者的生存质量,给家庭和社会带来沉重的负担,如何降低其死亡率和致残率一直是临床治疗中的重点。已有研究证据表明,高压氧治疗重度颅脑外伤患者效果显著^[2]。

1 资料和方法

1.1 病例选择和分组

入选标准:①年龄18—65岁;②急性重度颅脑外伤:格拉斯哥评分(GCS)评分4—8分;③开始接受治疗距受伤时间6h以内;④无胸、腹腔器官严重损伤并除外颅底骨折;⑤治疗前未使用其他类似药物或对依达拉奉代谢及药理作用可能

产生影响的药物;⑥无全身性严重疾病,无影响GCS评分的脑卒中后遗症。

排除标准:①年龄<18岁或>65岁;②脑部器质性疾病如脑瘤;③既往有高血压、冠心病、糖尿病、肾功能不全等严重慢性病史者;ALT、Cr大于正常值上限2倍者;④孕妇或哺乳期妇女;⑤过敏体质,对多种药物有过敏史者。

2005年12月—2006年12月急症入院的颅脑外伤患者依入选与排除标准,随机选取40例患者作为治疗组。同时随机抽取2004年1月—2005年11月急症入院的行高压氧治疗的颅脑外伤患者并符合入选标准与排除标准的病例共40例,作为对照组。两组年龄、性别、GCS评分、各类损伤的比例、高压氧治疗疗程等经统计学分析,差异无显著性($P>0.05$)(表1)。

1.2 方法

表1 入选病例分组资料与临床特征

组别	例数	性别		年龄(岁)	GCS评分	CT结果						
		男	女			脑挫裂伤	蛛网膜下腔出血	硬膜下血肿	受伤至治疗时间(h)	高压氧治疗疗程数	治疗方法手术(例)	非手术(例)
治疗组	40	22	18	34.66±11.85	6.03±1.46	32	6	2	2.58±1.51	2.83±1.56	17	23
对照组	40	21	19	35.68±10.63	6.12±1.27	31	7	2	2.66±1.49	2.75±1.47	18	22

对照组:急性颅内血肿需急诊手术者立即手术;保守治疗的患者给予预防感染、止血、脱水、预防消化道出血、气管插管或气管切开、维持酸碱平衡等治疗,并常规行生命体征监测、血气、血糖、电解质、肾功能、血常规、尿常规等指标监测。

治疗组:在传统常规治疗方法基础上应用依达拉奉注射液(商品名:必存),每次30mg,每日2次,加入100ml生理盐水中静脉滴注,30min滴完,应用14天。

两组均在病情允许的情况下尽早行高压氧治疗,分别于伤后5—20天采用高压氧舱治疗。在2个大气压下,戴面罩吸纯氧30min,休息10min后再吸纯氧30min,然后分阶段缓慢将舱内压降至正常后出舱,整个治疗过程历时约2h,每日1次,10次为1个疗程,治疗时间最短1个疗程,最长6个疗程,平均约3个疗程。

1.3 安全性判断

①临床症状与体征:用药期间注意观察神经系统症状、

体征与生命体征的变化。②肝肾功能、血常规和电解质:用药前后均行肝肾功能、血常规和电解质检查。

1.4 观察指标

①头颅CT:入院后1周行头颅CT平扫复查,测量脑水肿带面积,以CT上水肿带最宽的层面进行测量,水肿带宽度<2cm者为轻度;≥2cm至<1/2半球者为中度;≥1/2半球者为重度。②记录两组患者治疗14d的GCS评分及治疗后3个月的格拉斯哥预后评分(GOS)评分。

1.5 统计学分析

计量资料用均数±标准差表示;计量资料用 t 检验;计数资料以 χ^2 检验。

1 济南市第四人民医院神经外科,济南,250031

2 山东大学医学院

作者简介:李涛,硕士研究生,住院医师

收稿日期:2007-03-27

2 结果

2.1 疗效比较

治疗期间患者伤后1周复查颅脑CT平扫, 治疗组患者发生重度脑水肿(25%) 较对照组(42.5%)明显减少, 见表2。两组患者的GCS评分在治疗的第14天均有不同程度的改善, 治疗后与治疗前比较, 差异有显著性意义, 但治疗组疗效更为显著。两组治疗3个月GOS评分具有明显差异, 治疗组患者评分明显高于对照组, 见表3。

2.2 用药的安全性

根据全部病例记录, 未发现过敏反应。在治疗期间共有3例患者在用药前后出现不同程度的肝肾功能异常, 且均在对症治疗后好转。其他病例均未发现由于用药造成明显的副反应。

表2 两组患者入院1周脑水肿比较

组别	例数	轻度		中度		重度	
		例	%	例	%	例	%
治疗组	40	12 ^①	30 ^①	18	45	10 ^①	25 ^①
对照组	40	6	15	17	42.5	17	42.5

①与对照组比较 $P < 0.01$

表3 两组患者治疗第14天GCS评分及3个月GOS评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前 GCS	治疗后 GCS	GOS
治疗组	40	6.03±1.46	11.32±2.03 ^①	4.31±1.12 ^②
对照组	40	6.12±1.27	9.68±2.53 ^①	3.16±1.21

①与治疗前比较 $P < 0.01$, ②与对照组比较 $P < 0.05$

3 讨论

重度颅脑外伤是一种复杂的病理及生理改变, 能量代谢的障碍、钙超载、自由基的攻击、微循环的障碍, 以及细胞的凋亡等导致脑组织发生不同程度的变性、坏死, 并形成以缺氧为中心的恶性循环, 加重脑损伤。高压氧治疗通过提高血氧张力, 增加血氧含量, 提高血氧弥散及增加有效弥散距离, 可以明显改善缺血、缺氧组织血供, 改善微循环功能, 促进毛细血管再生和侧支循环的形成, 保护病灶区周围的神经细胞。对于水肿部位缺氧的组织, 高压氧可通过增加有效弥散距离而针对性地改善其供氧。崔大明等^[3]认为, 高压氧治疗脑损伤可起到减轻脑水肿、减小缺血性脑损伤的梗死面积、改善脑组织的血供及减轻自由基的脑损伤、降低血黏度改善微循环、抑制神经细胞的凋亡及对神经行为学有影响。现已证明高压氧治疗有助于改善颅脑外伤患者的神经功能^[4]。

自由基在颅脑外伤的发病机制中占有重要的作用。Kontos等^[5]研究发现, 脑外伤动物模型脑组织内氧自由基在伤后1h就显著增高。梁有明等^[6]发现脑外伤后1d即出现脑水肿, 并逐渐加重, 3—5d达高峰, 同时伤后3—7d内, 脑组织中的自由基清除剂——超氧化物歧化酶含量降低, 而脂质过氧化物的副产物——丙二醛含量升高。这也证实了脑外伤后脑组织曾发生明显的脂质过氧化反应, 并对脑外伤后脑水肿起着一定的作用。Marklund等^[7]已证实脑损伤后有大量自由基产生, 自由基可通过脂质过氧化, 蛋白氧化、水解, ATP耗竭, DNA破坏等作用损伤细胞, 损伤的范围可以从细胞膜改变到细胞解体, 并且直接的脂质过氧化破坏作用可改变血管的收缩能力, 降低局部血流, 加重组织损伤。脑损伤时, 氧自

由基的作用机制为: ①神经组织内含有的大量磷脂易被氧自由基破坏; ②神经细胞的胆固醇和不饱和脂肪酸的破坏, 导致细胞膜的通透性的改变, 细胞肿胀坏死; ③破坏溶酶体膜, 释放大量的溶酶体到细胞内, 引起细胞变性坏死; ④损伤细胞内皮细胞, 引起持续的血管扩张; ⑤铁离子催化的脂质过氧化反应, 诱发产生大量自由基, 加剧脑损伤^[8]。

大量的动物实验证明, 在缺血后3—4h内中和自由基反应可提供一定的神经保护作用, 抗氧化剂的应用也可减轻脑损伤后脑组织的破坏程度^[9]。药理学研究及动物实验^[10-12]证实: 依达拉奉是一种强效的羟自由基清除剂及抗氧化剂, 可抑制脂质过氧化反应, 减轻脑内花生四烯酸引起的脑水肿; 也能防止由15-HPETE(花生四烯酸的代谢中间体脂质过氧化物)引起的氧化性细胞损害, 减少缺血半暗带的面积, 抑制迟发性神经元死亡; 还能防止血管内皮细胞损伤, 发挥有益的抗缺血作用。依达拉奉的主要成分为3-甲基-1-苯基-2-吡啶啉-5-酮。依达拉奉作为新开发的一种活性抗氧化剂已广泛用于治疗急性脑梗死患者, 它能够清除氧自由基, 抑制血管内皮细胞损伤, 抑制脑卒中后神经细胞的死亡, 减小脑梗死和脑水肿面积, 减轻脑缺血再灌注损伤, 缓解脑梗死急性期的神经症状, 消除或减少细胞损害恶性循环的中心环节, 切断连锁反应, 减轻脑缺血和脑水肿^[13-14]。国外临床试验证实, 早期应用大剂量依达拉奉能够明显降低急性颅脑损伤患者病死率、促进脑神经功能恢复、改善远期生存质量^[15]。

本研究使用江苏生产的5ml:10mg的针剂, 在常规治疗方法的基础上早期应用依达拉奉治疗后, 发现治疗后两组患者的脑水肿程度差异有显著性意义, 治疗组重度脑水肿发生率(25%)明显低于对照组(42.5%)。两组患者治疗后与治疗前相比较, GCS评分统计学分析差异有显著性意义, 但治疗组疗效更为显著。结果提示, 两组患者治疗后3个月的GOS评分差异有显著性意义, 说明早期应用依达拉奉治疗, 对颅脑损伤患者能够有效地减轻脑水肿, 在病情允许的情况下尽早行高压氧治疗对于改善神经功能及提高生存质量有一定疗效, 可作为重度颅脑损伤患者救治的一种选择。依达拉奉的不良反应有转氨酶升高、皮疹、肢体酸痛等, 虽经对症处理或停药后恢复, 但在临床上使用依达拉奉时应引起注意, 同时在高压氧治疗中也要严格掌握适应证。

参考文献

- [1] 王忠诚. 神经外科学[M]. 第1版. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1998. 279.
- [2] Ren H, Wang W, Ge Z. Glasgow coma scale, brain electric activity mapping and glasgow outcome scale after hyperbaric oxygen treatment of severe brain injury [J]. Chin J Traumatol, 2001, 4: 239—241.
- [3] 崔大明, 季耀东, 车晓明. 高压氧治疗进展[J]. 复旦学报(医学版), 2005, 32(3): 371—373.
- [4] Sukoff MH. Effect of hyperbaric oxygenation [J]. J Neurosurg, 2001, 95(3): 544.
- [5] Kontos HA, Wei EP. Superoxide production in experimental brain injury[J]. J Neurosurg, 1986, 64(5): 803—807.
- [6] 梁有明, 刘运生, 李创华, 等. 局灶低温治疗大鼠脑外伤对脑组织氧自由基影响的研究 [J]. 中国耳鼻喉咽喉颅底外科杂志, 2004, 10(5): 257—260.
- [7] Marklund N, Clausen F, Lewander T. Monitoring of reactive oxygen species production after traumatic brain injury in rats with microdialysis and the 4-hydroxybenzoic acid trapping

- method[J]. *J Neurotrauma*, 2001,18(11):1217—1227.
- [8] 周良辅主编. 现代神经外科学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2001.220.
- [9] Ikeda Y, Mochizuki Y, Nakamura Y, et al. Protective effect of a novel vitamin E: derivative on experimental traumatic brain edema in rats—preliminary study [J]. *Acta Neurochir*, 2000, 76: 343—345.
- [10] Tanaka M. Pharmacological and clinical profile of the free radical scavenger edaravone as a new protective agent [J]. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 2002,119:301.
- [11] Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger—edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Rando mized, placebo controled, double-blind study at multicenters[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003,15: 222.
- [12] Tabrizchi R. Edaravone Mitsubishi-Tokyo[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2000,1:347.
- [13] 狄晴, 葛剑青, 陈道文, 等. 依达拉奉治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. *临床神经病学杂志*, 2004,17(3):184—186.
- [14] 顾学兰, 丁新生, 狄晴, 等. 依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的临床疗效评价[J]. *中国新药与临床杂志*, 2005,24(2):113—116.
- [15] Tanahashi N, Fukuchi Y. Treatment of acute ischemic stroke: recent progress[J]. *Intern Med*, 2002,41:337—341.

· 基础研究 ·

超短波疗法对兔膝关节内侧副韧带断裂自身修复的组织学影响

岳亮¹

摘要 目的:探讨超短波疗法对内侧副韧带断裂自身修复的组织学影响。**方法:**成年兔 20 只, 随机分为对照组(手术横断内侧副韧带)10 只、超短波治疗组(手术横断内侧副韧带 24h 后给予超短波治疗, 每天 1 次, 微热量, 10—15min, 共 10 次)10 只。于手术后 7 周取两组兔膝关节内侧副韧带, 观察组织学改变。**结果:**从大体形态、HE 染色和 I、III 型胶原免疫组化染色比较对照组与超短波治疗组之间均有显著性差异 ($P < 0.05$) **结论:**①超短波疗法对兔膝关节内侧副韧带断裂自身修复有促进作用, 并能减少瘢痕形成。②兔膝关节内侧副韧带断裂有自身修复能力。

关键词 膝关节; 内侧副韧带; 超短波; 组织学

中图分类号: R493, R686 **文献标识码:** B **文章编号:** 1001-1242(2007)-08-0734-02

在交通意外、运动过程中膝关节韧带常会受到损害, 内侧副韧带 (medial collateral ligament, MCL) 损伤最为常见, 内侧副韧带损伤会直接影响到关节的稳定性。国内普遍认为内侧副韧带 III° 撕裂需要手术修复, 近年来国外有学者认为内侧副韧带 III° 撕裂可以自行修复, 不需手术修复。

超短波疗法自从 20 世纪 50 年代引入我国, 现已广泛应用于临床。众所周知, 超短波疗法作用于人体时可产生明显的温热效应及非热效应, 主要机制是: ①通过扩张局部小血管, 改善血液循环, 加强组织血供, 加速炎症产物和代谢产物的清除, 减轻水肿; ②血液循环改善, 组织营养增强, 成纤维细胞增殖, 肉芽组织、结缔组织生长加快, 可促进组织修复愈合; ③免疫功能增强, 使吞噬细胞数量增多, 吞噬能力增强, 血供改善使补体、抗体、凝集素、调理素增多, 促使炎症产物排除; ④降低感觉神经兴奋性, 干扰痛觉冲动传导, 从而达到缓解疼痛的作用。

本研究选择兔的内侧副韧带作为研究对象, 在内侧副韧带 III° 撕裂未手术修复的情况下, 早期给予超短波治疗, 从组织形态学方面研究超短波疗法对兔内侧副韧带 III° 撕裂的影响。

1 材料与方 法

1.1 实验动物及分组

健康成年家兔 20 只, 兔龄 4—5 个月, 雌雄不限, 体重 2000—3300g, 各兔均采用外科手术横断左内侧副韧带建模。采用随机数字表法随机抽样, 分为对照组和超短波治疗组, 每

组各 10 只。对照组模型制备后不做任何处理; 超短波治疗组模型制备 24h 后给予超短波治疗。

1.2 膝关节内侧副韧带断裂模型制备

术前称重编号, 先用 3% 戊巴比妥钠按 1ml/kg 经兔耳缘静脉注射麻醉, 仰卧位, 将兔左后肢平位固定在动物固定仪上, 膝关节内侧备皮, 75% 酒精消毒皮肤, 膝关节内侧纵向切开皮肤, 暴露内侧副韧带, 将韧带与周围组织分离, 从内侧副韧带中部横行断离, 两断端之间间距 1mm, 不手术缝合断端, 仅无菌非吸收性外科缝线缝合皮肤并再次消毒伤口。

1.3 建模后的处理

对照组: 笼内自由活动, 不给予任何治疗干预。

超短波治疗组: 采用上海医疗器械高技术公司生产的 CDB-1 型超短波 (其最大输出功率为 50W, 输出电流为 20mA), 两极板对置, 极板与皮肤之间间距为 4—5cm, 微热量, 每天治疗一次, 每次 15min, 共治疗 10 天。

1.4 肉眼观察

制模后 7 周, 切取标本时观察内侧副韧带的修复及增生情况、与周围组织有无粘连。

1.5 组织学观察

麻醉下取内侧副韧带, 按组织学常规切片, HE 和免疫组化染色 (I 型、III 型胶原), 光学显微镜下观察组织形态。

¹ 湖南省娄底市卫生学校, 417000

作者简介: 岳亮, 女, 讲师

收稿日期: 2006-11-20