

· 临床研究 ·

局部亚低温配合纳络酮治疗脑出血的临床研究

石元洪 徐敢 吴向斌 吕金菊 徐金枝 张苏明

【摘要】目的 探讨局部亚低温、纳络酮以及两者结合治疗脑出血的疗效。方法 将 45 例急性脑出血患者随机分为 4 组:对照组 12 例,在发病 24 h 内给予 6-氨基己酸,颅内压增高时予脱水剂等常规治疗;亚低温组 11 例,在常规治疗的基础上给予局部亚低温治疗 3 d,鼻咽温度控制在 33 ~ 34℃;纳络酮组 11 例,在常规治疗的基础上给予静脉点滴纳络酮,每次 4 mg,每日 1 次,共 14 d;联合组 11 例,在常规治疗的基础上给予局部亚低温治疗和静脉点滴纳络酮。于入院时和治疗第 14 天行头颅 CT 扫描,以测定出血量和水肿量;并于治疗前、后采用欧洲卒中评分量表(ESS)评定患者神经功能。结果 治疗前,4 组间比较,出血量、水肿量和 ESS 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗第 14 天,4 组间的出血量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);亚低温组水肿量[(21.25 ± 5.86) ml]与联合组[(19.44 ± 4.74) ml]接近($P > 0.05$),但明显低于纳络酮组[(27.71 ± 6.15) ml, $P < 0.05$]和对照组[(35.40 ± 9.83) ml, $P < 0.05$],纳络酮组明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后 ESS 评分由高到低分别是:联合组(75.58 ± 9.97)分;亚低温组(64.06 ± 8.23)分;纳络酮组(54.86 ± 7.51)分;对照组(45.98 ± 5.90)分,各组间的分值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 局部亚低温和纳络酮静脉点滴治疗均能明显减轻脑出血患者的脑水肿,改善其神经功能缺损;亚低温在减轻脑水肿和改善神经功能缺损方面的作用均优于纳络酮;联合应用不能进一步减轻脑水肿,但对神经功能缺损的改善作用更明显。

【关键词】 局部亚低温; 纳络酮; 脑出血

A clinical study of local mild hypothermia combined with Naloxone in the treatment of acute intracerebral hemorrhage SHI Yuan-hong*, XU Gan, WU Xiang-bin, LV Jin-ju, XU Jin-zhi, ZHANG Su-ming. * Department of Neurology, Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

【Abstract】 Objective To observe the effect of local mild hypothermia and Naloxone in the treatment of acute intracerebral hemorrhage. Methods Forty-five patients with acute intracerebral hemorrhage were randomly divided into 4 groups: a control group (12 patients), a hypothermia group (11 patients), a Naloxone group (11 patients) and a hypothermia plus Naloxone group (11 patients). The patients in the control group were managed with conventional interventions including the administration of 6-aminocaproic acid within 24 hours and dehydrant when intracranial pressure was high. Those in the hypothermia and Naloxone groups were treated with local hypothermia at 33 ~ 34℃ for 3 days or intravenous transfusion of Naloxone at 4 mg/d in addition to the conventional intervention. Those in the combination group were treated with local hypothermia and intravenous Naloxone in addition to the conventional intervention. Immediately after admission and 2 weeks after treatment, head CT scans were conducted to observe the volume of cerebral hematoma and edema. The patients' neurological function was scored according to the European Stroke Standards (ESS) before and after treatment. Results There was no significant difference among the 4 groups in terms of the volume of hematoma and edema or in their ESS scores before treatment. After treatment, any differences among the 4 groups with regard to hematoma volume were not significant. The volume of edema in the hypothermia group was similar to that in the combination group and significantly lower than that in the Naloxone and control groups. Hematoma volume in the Naloxone group was significantly lower than that in the control group. After treatment, the ESS scores were significantly higher in the combination group than that in hypothermia group, and scores in the hypothermia group were significantly higher than in the Naloxone group. ESS scores in the Naloxone group were significantly higher than in the control group. Conclusion Local mild hypothermia and Naloxone treatment can inhibit cerebral edema and enhance recovery of neurological function in patients with intracerebral hemorrhage. Local mild hypothermia has advantages over Naloxone in inhibiting the development of cerebral edema and in promoting recovery of neurological function. Local mild hypothermia in combination with Naloxone further inhibits e-

dema, and it can enhance neurological function to a greater extent.

【Key words】 Hypothermia; Naloxone; Intracerebral hemorrhage

脑血管病是临床常见疾病,发病率高、致残率高、死亡率也高,严重威胁人民健康。然而直至今日,脑出血的治疗仍无根本性突破。目前认为,亚低温和大剂量纳络酮是治疗脑出血效果较好的方法之一,近期国内外有一定的文献报道^[1,2]。但对于两者结合治疗脑出血,尚鲜见相关报道。本研究旨在从临床角度探索局部亚低温配合纳络酮静脉点滴对脑出血后的脑水肿和神经功能缺损的具体作用。

资料与方法

一、临床资料

入选患者均为 2005 年 10 月至 2007 年 11 月入住九江学院附属医院神经内科的脑出血患者,均予头部 CT 检查,并符合 1995 年中华医学会第 4 届脑血管病会议修订的脑出血诊断标准^[3]。入选标准:①CT 确诊为幕上脑出血,出血量 10~40 ml;②既往无脑卒中病史,或很轻微,本次发病前没有运动、感觉等异常;③年龄 40~85 岁;④发病时间在 24 h 以内;⑤患者及/或家属治疗依从性好。排除标准:①脑干功能衰竭,如深昏迷、晚期脑疝;②合并心、肝、肾、肺等器官严重疾患或功能衰竭。所有病例在出院前无死亡。

将入选的 45 例患者随机分为亚低温组、纳络酮组、亚低温 + 纳络酮治疗组(联合组)和对照组,各组性别、年龄、病变部位(基底核区/非基底核区)、发病时间、开始治疗时间等,经统计学分析(性别、发病部位等的比较采用卡方检验,其余各项采用单因素方差分析),差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 各组患者临床资料比较

组别	例数	性别 (男/女, 例)	年龄 (岁)	部位(基 底核区/ 非基底核 区,例)	发病时间 (h)	开始治疗 时间(h)
对照组	12	8/4	62.27 ± 9.43	9/3	7.11 ± 3.39	9.54 ± 4.67
亚低温组	11	7/4	63.08 ± 10.51	8/3	6.37 ± 3.83	8.72 ± 4.83
纳络酮组	11	8/3	64.17 ± 9.63	9/2	7.86 ± 2.76	9.92 ± 4.47
联合组	11	7/4	63.85 ± 10.82	9/2	6.93 ± 3.48	9.18 ± 4.54

二、治疗方法

1. 对照组:根据患者的具体情况,给予常规治疗,即早期(24 h 内)予止血剂,若有颅内压增高或发生明显的占位效应予脱水;其他如必要时降血压,应用抗生素、神经营养剂,治疗或预防并发症等;同时监测患者生命体征、颅内压、瞳孔、血电解质等;如果体温升高,根据发热的原因进行必要的处理,采用物理降温等方

法将鼻咽温度尽量控制在 36.3~37.3℃ 之内^[1]。

2. 亚低温组:在常规治疗的基础上给予头部亚低温治疗。应用珠海产 HGT-200 II 型亚低温治疗仪,将鼻咽温度控制在 33~34℃ 之内,持续治疗 3 d。

3. 纳络酮组:在常规治疗的基础上加用纳络酮(北京凯英生物技术有限公司生产,批号为 20070101)。将 4 mg 纳络酮溶于 500 ml 生理盐水中,持续静脉点滴,每日 1 次,共 14 d。治疗期间需观察药物的不良反应,如胃肠道反应、心率、血压等。

4. 联合组:在常规治疗的基础上同时给予纳络酮和亚低温治疗,方法同上。

三、神经功能评分

采用欧洲卒中评分量表(European Stroke Scale, ESS),分别于治疗前和治疗第 14 天进行评定,由同一医师进行评分。

四、脑出血量及脑水肿量的计算

分别于治疗前和治疗第 14 天进行头部 CT 检查(同一台 CT 机),根据多田公式: $a \times b \times c \times \pi/6$ (a 为血肿最大长径, b 为与最大长径垂直的直径, c 为血肿的层面数且各层厚均为 1 cm)计算脑出血量和脑水肿量,均由同一医师完成。

五、统计学分析

数据用($\bar{x} \pm s$)表示,统计学分析应用 SPSS 12.0 版统计软件包,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验;治疗前、后相应指标的比较采用 t 检验(方差不齐时采用 t' 检验)。

结 果

一、各组治疗前、后的出血量、水肿量以及 ESS 评分比较

各组治疗前的出血量、水肿量和 ESS 评分组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗第 14 天,虽然各组的出血量均较治疗前降低,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),各组水肿量均较治疗前明显增高($P < 0.05$),各组的 ESS 评分均有不同程度的增高,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗第 14 天组间比较,各组出血量差异无统计学意义($P > 0.05$),水肿量和 ESS 评分组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);其中 3 个治疗组在治疗第 14 天的水肿量均明显低于对照组($P < 0.05$),联合组和亚低温组明显低于纳络酮组($P < 0.05$),亚低温组稍高于联合组,但是差异无统计学意义($P > 0.05$);3 个治疗组在治疗第 14 天的 ESS 评分均明显高于对照组($P <$

0.05), 且联合组明显高于亚低温组, 亚低温组明显高于纳络酮组 ($P < 0.05$)。具体数据见表 2。

表 2 各组治疗前和治疗第 14 天出血量、水肿量以及 ESS 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	出血量 (ml)	水肿量 (ml)	ESS 评分 (分)
对照组	12			
治疗前		28.54 ± 6.38	8.21 ± 2.13	37.86 ± 6.48
治疗第 14 天		25.76 ± 6.71	35.40 ± 9.83 ^a	45.98 ± 5.90 ^a
亚低温组	11			
治疗前		29.16 ± 6.89	8.53 ± 2.21	39.22 ± 6.30
治疗第 14 天		26.78 ± 6.53	21.25 ± 5.86 ^{ab}	64.06 ± 8.23 ^{ab}
纳络酮组	11			
治疗前		28.94 ± 5.78	7.82 ± 1.97	42.48 ± 5.93
治疗第 14 天		24.91 ± 5.78	27.71 ± 6.15 ^{abc}	54.86 ± 7.51 ^{abc}
联合组	11			
治疗前		27.85 ± 6.04	7.93 ± 2.06	41.73 ± 5.79
治疗第 14 天		23.83 ± 5.94	19.44 ± 4.74 ^{abd}	75.58 ± 9.97 ^{abcd}

注: 与治疗前组内比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗第 14 天比较, ^b $P < 0.05$; 与亚低温组治疗第 14 天比较, ^c $P < 0.05$; 与纳络酮组治疗第 14 天比较, ^d $P < 0.05$

二、不良反应观察

纳络酮组病例治疗期间除 2 例出现轻度胃肠道不良反应 (恶心、上腹部不适等) 外, 未出现其他的严重不良反应, 对症治疗, 症状均于 1~3 d 内消失。其余各组均未见明显不良反应。

讨 论

脑出血是神经内科预后较差的病种之一, 死亡率较高, 幸存者往往遗留较严重的功能障碍。为了探求有效的治疗方法, 人们试图从各种可能的角度来阐释出血所致神经功能障碍的机制。随着免疫学和分子生物学的不断发展, 广大医学工作者越来越关注脑出血的分子学机制, 其中之一即是内源性阿片肽的作用。近年来, 很多实验研究表明, 在脑卒中的急性期, 内源性阿片肽水平明显增高, 而采用阿片肽的拮抗剂可显著减轻神经功能损害^[4]。金鑫等^[5]发现了急性期脑出血患者外周血中 β -内啡肽的变化以及免疫功能异常, 而这种异常的免疫功能正是造成脑出血神经功能损伤的主要病理生理机制之一。 β -内啡肽可通过神经-内分泌-免疫调节网络间接调节免疫系统功能, 其免疫增强作用可被受体拮抗剂纳络酮阻断。另有实验证明, 纳络酮的药理作用与剂量相关, 只有大剂量的纳络酮才作用于与神经功能等相关的 κ 受体^[5]。我们的实验结果表明, 采用大剂量的纳络酮 (4 mg/d) 治疗, 可减轻脑出血患者的脑水肿和神经功能缺损程度, 从而改善患者预后。而且这种应用剂量是安全的, 没有发现影响治疗的严重不良反应。其中 2 例出现轻度胃肠道症状, 对症治疗, 1~3 d 内症状消失。

低温治疗是非常古老的临床技术, 两千多年前, 古埃及人就开始应用低温止痛^[6], 但是低温可以导致严重的组织继发性损伤。1987 年, Busto 等^[7]发现, 轻度降低脑缺血大鼠模型的体温 (32~34℃, 即所谓的亚低温) 既可以明显抑制缺血所致的神经细胞死亡, 又会大大降低低温所致并发症。自此, 有关亚低温脑保护的实验和临床研究日益增多。基本上绝大多数的研究结果都显示了亚低温对脑损伤具有良好的保护作用——降低血脑屏障的通透性、减轻脑水肿、改善神经功能缺损等, 并试图从各个方面阐释亚低温治疗的作用机制、最合适温度、作用时间窗等^[8,9]。吴国祥等^[10]研究表明, 亚低温可促进缺血脑组织的神经干细胞增殖, 进一步扩展了亚低温的脑保护机制。本研究参照多数文献^[1,6]选择的亚低温条件来设计, 所得数据再次从临床角度显示了亚低温对脑出血患者良好的脑保护作用, 表现为脑水肿明显减轻, 神经功能缺损明显改善。

亚低温对脑卒中确切的神经保护作用已得到证实, 亚低温和其它有效治疗方法之间的相互作用是一个很有价值的研究方向, 这方面的文献较少。我们联合采用纳络酮, 是考虑到其确切的脑保护作用^[2,5]; 且纳络酮应用方法简单, 与亚低温的配合不存在操作上的冲突; 另外纳络酮相对安全, 即使用较大剂量, 不良反应亦较少。本研究中, 纳络酮组治疗期间除 2 例出现轻度胃肠道不良反应 (恶心、上腹部不适等) 外, 未出现其他的严重不良反应, 适当对症治疗, 症状较快消失, 没有对实验产生影响。我们的实验结果表明, 局部亚低温或纳络酮静脉点滴治疗对脑出血患者均有明显的脑保护作用, 但是在具体的作用途径上还是有一定的差别: 亚低温对减轻脑水肿更有优势, 对神经功能缺损的改善也优于纳络酮; 亚低温治疗配合纳络酮对脑水肿的缓解作用与其单独应用比较, 优势不明显, 但能明显改善神经功能缺损。这提示两种治疗方法可能从不同的途径发挥脑保护作用, 但在改善预后方面具有重要的协同作用。

总之, 我们的研究表明, 亚低温或纳络酮治疗均能明显减轻脑出血患者的脑水肿, 改善神经功能缺损; 亚低温治疗在减轻脑水肿和改善神经功能缺损方面均优于纳络酮; 联合应用不能进一步减轻脑水肿, 但能进一步改善神经功能缺损。但我们的观察时间较短, 亚低温和纳络酮对患者长期预后的影响还有待探讨; 另外本研究样本数较少, 患者的病情相对较轻, 反映治疗效果的指标选择也较粗糙, 可能对结果存在一定的影响; 而且其具体作用机制亦有待进一步阐明。因此, 选取更精确的指标进行相关实验研究和大样本的临床研究就显得非常重要。

参 考 文 献

- [1] 李国泰,曾振盛,陈盛强. 局部亚低温治疗高血压脑出血的临床疗效观察. 实用医学杂志, 2006, 22: 1020-1021.
- [2] 刑孔鸯, 黄俊明. 大剂量纳络酮治疗脑出血的临床研究. 疑难病杂志, 2004, 3: 331-332.
- [3] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29: 379-380.
- [4] Liao SL, Chen WY, Raung SL, et al. Neuroprotection of naloxone against ischemic injury in rats: role of mu receptor antagonism. Neurosci Lett, 2003, 345: 169-172.
- [5] 金鑫, 赵涵, 王俊芳, 等. β 内啡肽对脑出血患者免疫系统功能的影响. 中华医学杂志, 2003, 83: 1409-1412.
- [6] 王德生, 张守信. 亚低温脑保护. 北京: 科学出版社, 2002: 1.
- [7] Busto R, Dietrich WD, Globus MTV, et al. Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. J Cereb Flow Metab, 1987, 7: 729-738.
- [8] MacLellan CL, Davies LM, Fingas MS, et al. The influence of hypothermia on outcome after intracerebral hemorrhage in rats. Stroke, 2006, 37: 1266-1270.
- [9] 张秀洲, 李文华, 刘雪平, 等. 局部亚低温辅助治疗对老年脑出血患者应激反应的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27: 339-341.
- [10] 吴国祥, 李承晏, 刘春英, 等. 亚低温处理大鼠脑缺血再灌注损伤后神经干细胞增殖的动态变化. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28: 515-517.

(收稿日期: 2007-12-20)

(本文编辑: 吴倩)

右正中神经电刺激对重型脑外伤患者促醒作用的临床观察

封苏平 黎萍 黄强 戴伟民 徐慧敏 姜国英 程慧霞

【摘要】目的 探讨右正中神经电刺激对重型脑外伤患者的促醒作用。**方法** 对本科 2007 年 1 月以来收治的 40 例重型脑外伤患者按照住院先后次序自然配对原则分为对照组和治疗组, 每组 20 例。对照组接受外科常规手术、降颅压、营养神经、支持和对症治疗及常规康复治疗; 治疗组在此基础上进行右正中神经电刺激治疗。比较 2 组治疗前、治疗后 1, 4 周的格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分结果, 进行疗效评定。**结果** 治疗后 1 周对照组和治疗组的 GCS 评分分别为 (8.22 ± 1.36) 分和 (10.71 ± 1.62) 分, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 4 周治疗组苏醒人数为 8 例, 对照组苏醒人数为 5 例, 对照组和治疗组的 GCS 评分分别为 (9.99 ± 1.61) 分和 (12.71 ± 1.77) 分, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组治疗后 1, 4 周的 GCS 评分与组内治疗前比较, 差异亦有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 右正中神经电刺激对重型脑外伤患者具有促醒作用。

【关键词】 重型脑外伤; 昏迷; 右正中神经; 电刺激; 促醒

重型脑外伤是神经外科的危重急症, 发生率很高, 死亡率和致残率极高, 是青壮年最主要的致死、致残原因之一。据国内报道, 近十年来各类脑外伤患者占同期创伤患者的 25% ~ 42%, 在各类创伤中列第二位^[1]。脑外伤后昏迷的持续时间是影响患者预后的重要因素, 长时间昏迷不但增加患者的并发症, 并因此大大提高患者的死亡率。据报道, 重型脑外伤的死亡率达 30% ~ 50%^[2]。幸存者往往遗留不同程度的后遗症, 表现为瘫痪、失语、痴呆、精神障碍等。如何对重型脑外伤患者采取有效的康复措施以促醒, 一直是脑外科医护人员面对的重要课题之一。本科 2007 年 1 至 10 月采用右正中神经电刺激对重型脑外伤患者进行治疗, 临床效果满意, 现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选取 2007 年 1 至 10 月我科收治的重型脑外伤患者 40 例, 格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分为 3 ~ 8 分, 疗程未中途死亡或自动出院者不在统计内。纳入标准: 脑外

伤后 7 ~ 10 d, 颅内活动性出血已停止, 生命体征稳定, 家属同意行右正中神经电刺激并愿意承担相应的治疗费用。排除标准: ①既往有糖尿病史、脑外伤史、脑卒中史、脑炎史; ②严重的心、肺、肝、肾脏及血液疾病史; ③有顽固性癫痫患者; ④植入各种起搏器患者; ⑤孕妇; ⑥年龄 < 10 岁或 > 60 岁者。

将 40 例重型脑外伤患者按照住院先后次序自然配对原则分为对照组和治疗组, 每组 20 例。2 组患者的一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

二、治疗方法

1. 对照组: 接受常规治疗(包括常规手术、药物治疗、胃肠营养、防治并发症)及常规的康复治疗(包括肢体按摩、关节活动、物理因子治疗、针灸、言语功能训练等)。

2. 治疗组: 在常规治疗及康复治疗的基础上加用右正中神经电刺激治疗。采用专用于正中神经电刺激的 FOCUS300PV 神经肌肉刺激器(美国产)进行右正中神经电刺激, 将神经肌肉刺激器的正、负电极片安放在右正中神经分布区域的前臂掌侧下 1/3 ~ 1/2 皮肤, 连接相应的电极, 打开开关, 调节直流电量为 20 mA, 仪器即开始工作, 间歇性发放脉冲电, 患者右前臂表现为间歇性的肌肉收缩, 腕关节、肘关节屈曲, 然后妥善固定导线及仪器于患者的身边或床边。每天接受间歇性脉冲电刺激 8 h, 持续治疗 4 周为 1 个疗程。

基金项目: 衢州市科研基金项目(20071059)

作者单位: 324000 衢州, 浙江省衢州市人民医院神经外科