

纳洛酮血肿腔内注射对中重度颅脑损伤患者血浆 β -内啡肽的影响*

黄源¹, 陈刚¹, 王远华¹, 康睿¹, 罗治彬^{2△} (重庆市合川区人民医院: 1. 神经外科; 2. 肿瘤科 401520)

【摘要】目的 探讨血肿腔内注入盐酸纳洛酮治疗中重度颅脑损伤的疗效及安全性。**方法** 86 例中重度颅脑损伤患者随机分成对照组($n=26$)、静脉滴注纳洛酮组($n=30$)和血肿腔内灌注纳洛酮组($n=30$), 观察各组生命体征、意识复苏时间、血浆 β -内啡肽(β -EP)的变化, 3 个月后进行格拉斯哥预后评分(GOS)。**结果** 纳洛酮治疗组患者的血液及呼吸循环恢复稳定较快。腔内注入纳洛酮组的意识复苏时间比对照组和静脉滴注纳洛酮组明显缩短($P<0.01$)。治疗后第 10 天, 纳洛酮治疗组比对照组的 GCS 上升, 且血肿腔内灌注组较静脉滴注纳洛酮组升高明显($P<0.05$)。而血肿腔灌注纳洛酮组 β -EP 含量显著低于静脉滴注组及对照组($P<0.05$)。随访 3 个月后静脉滴注组患者 GOS 比对照组升高, 而且血肿腔内灌注组较静脉滴注纳洛酮组升高明显($P<0.05$)。**结论** 血肿腔内灌注纳洛酮可能通过拮抗 β -EP 的作用, 缩短中重度颅脑损伤昏迷时间, 促进患者神经功能恢复, 改善预后。

【关键词】 纳洛酮; 颅脑损伤; β -内啡肽

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.19.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)19-2508-02

Effects of naloxone injection into hematoma cavity on plasma β -endorphin in patients with moderate and severe brain injury* HUANG Yuan¹, CHEN Gang¹, WANG Yuan-hua¹, KANG Rui¹, LUO Zhi-bin^{2△} (1. Neurosurgery Department; 2. Tumor Department, Peoples Hospital of Hechuan District, Hechuan, Chongqing 401520, China)

【Abstract】Objective To study the curative effects and safety of naloxone injection into the hematoma cavity in patients with moderate and severe brain injury. **Methods** Eighty-six patients with moderate and severe brain injury patients were randomly divided into routine treatment group ($n=26$), naloxone injection by intravenous infusion group ($n=30$) and naloxone injection into hematoma cavity group ($n=30$). Vital signs, consciousness recovery time and levels of plasma β -endorphin (β -EP) were observed and GOS score was evaluated after 3 months. **Results** The recovery time of blood circulation and respiration was shorter in naloxone group than routine treatment group. Consciousness recovery time in of hematoma cavity group was shorter than control group and intravenous infusion group ($P<0.01$). Ten days after therapy, GCS of patients in naloxone treated group was higher than control group, and the increasing of GCS in hematoma cavity group was more remarkable than intravenous infusion group ($P<0.05$). Plasma β -EP level in hematoma cavity group was lower than intravenous infusion group, and that in control group was lowest ($P<0.05$). Three months after therapy, GOS in intravenous infusion group was higher than control group, and the increasing of GOS in hematoma cavity group was more remarkable than intravenous infusion group ($P<0.05$). **Conclusion** Naloxone injection into hematoma cavity could decrease β -EP levels and coma time, enhance the recovering of neurological function and improve curative effect.

【Key words】 naloxone; brain injuries; β -endorphin

中重型颅脑损伤是神经外科的常见疾病, 其病死率和致残率均较高。盐酸纳洛酮是一种人工合成的非特异性阿片受体拮抗剂, 对颅脑损伤患者的治疗有较好的临床疗效。本文通过对比血肿腔内注射纳洛酮和静脉注射纳洛酮治疗中重型颅脑损伤, 探讨两种方法对颅脑损伤的疗效及血浆 β -内啡肽(β -EP)的影响, 以探讨一种达到最佳疗效的给药途径。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2010 年 6 月至 2012 年 6 月, 经神经系统、头颅 CT 检查明确诊断为急性中重型颅脑损伤的患者 86 例, 格拉斯哥昏迷评分(GCS)3~8 分。其中男 58 例, 女 28 例; 年龄 15~65 岁, 平均(35.6±5.3)岁; 其中交通事故伤 54 例, 打击伤 11 例, 坠落伤 12 例, 摔伤 9 例。试验开始 10 d 内死亡者不计入本组研究。

1.2 入院后处理 对幕上颅内血肿大于 30 mL 或中线结构移位大于 1 cm 以上或幕下颅内血肿大于 10 mL 及保守治疗

过程中病情恶化者, 均在全麻下急诊行去骨瓣减压血肿清除术。其中手术患者 54 例, 保守治疗患者 32 例。按患者入院时间随机分成 3 组。对照组 26 例, 给予常规治疗; 静脉滴注纳洛酮组 30 例, 即入院或术后开始静脉滴注盐酸纳洛酮 0.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 3 d 后剂量减半, 继续使用 7 d^[1-2]; 血肿腔内注入纳洛酮组 30 例, 即术后用 2 mL 生理盐水溶解纳洛酮 0.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹后, 通过引流管注入血肿腔内(治疗过程中严格监测颅内压), 3 d 后改为静脉滴注纳洛酮 0.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 继续使用 7 d。3 组患者在年龄、性别、致伤原因、受伤类型、GCS 评分方面无差异。

1.3 观察指标 (1) 观察治疗后 3 d 各组生命体征和意识复苏的时间。通过头颅 CT 平扫了解脑挫裂伤、脑水肿及颅内血肿等损伤程度。(2) 治疗 10 d 后采用 GCS 评分判断治疗效果: 治愈 15 分, 有效 9~14 分, 无效小于 8 分。(3) 生命体征判断出现以下一项即为异常改变: 心率(HR)≥100 次/分钟或≤60

次/分钟; 血压 $\geq 140/90$ mm Hg 或 $\leq 90/60$ mm Hg; 呼吸 ≥ 25 次/分钟或 ≤ 15 次/分钟。(4) 试验第 1、3、10 天清晨采集空腹静脉血 3 mL 测定血浆 β -内啡肽(β -EP), EDTA 抗凝, 加入抑肽酶 500 kU/L, 5 000 r/min 离心 5 min 分离血浆, 置入 -20 °C 冰箱保存待测。用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆 β -EP, 试剂盒由深圳赛尔生物公司提供。(5) 治疗 3 个月随访患者, 进行 GOS 评分了解预后。

1.4 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件包处理数据, 计数资料采用 χ^2 检验, 以百分率表示, 计量资料采用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗后 3 d 各组生命体征和意识复苏的时间 入院时各组患者多伴有不同程度的心律不齐、心率加快或减慢, 呼吸急促或减慢, 差异无统计学意义。但纳洛酮治疗组患者的呼吸循环较快恢复稳定, 而且腔内注入纳洛酮组心律失常和呼吸异常的患者明显减少, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。腔内注入纳洛酮组的意识复苏时间比对照组和静滴纳洛酮组明显缩短($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组间第 3 天后生命体征和意识复苏时间比较

组别	n	心律异常 [n(%)]	呼吸异常 [n(%)]	意识复苏时间 ($\bar{x} \pm s, d$)
对照组	26	15(57.69)	17(65.38)	14.23 \pm 3.32
静滴纳洛酮组	30	16(40.00) ^a	19(47.50) ^a	10.31 \pm 2.46 ^a
腔内注入纳洛酮组	30	13(32.50) ^a	15(37.50) ^a	8.43 \pm 1.60 ^a

注: 对照组比较, ^a $P < 0.01$ 。

2.2 第 1、10 天 GCS 和 3 个月 GOS 评分 3 组患者治疗第 1 天的 GCS 评分的差异无统计学意义。治疗后第 10 天, 纳洛酮治疗组比对照组的 GCS 上升, 且血肿腔内灌注组较静脉滴注纳洛酮组升高明显, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。3 个月后的对照组死亡 2 例, 静脉滴注组死亡 3 例, 血肿腔内灌注组死亡 3 例。其余患者进行 GOS 评分, 静脉滴注组比对照组的 GOS 升高, 而且血肿腔内灌注组较静脉滴注纳洛酮组升高明显($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 各组间第 1、10 天 GCS 和 3 个月后 GOS 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	第 1 天(GCS)	第 10 天(GCS)	3 个月(GOS)
对照组	5.832 \pm 0.625 ^a	8.420 \pm 0.665 ^c	3.320 \pm 0.436 ^e
静滴纳洛酮组	5.764 \pm 0.543	9.848 \pm 0.746	4.036 \pm 0.405
腔内注入纳洛酮组	5.792 \pm 0.686 ^b	11.943 \pm 0.805 ^d	4.403 \pm 0.560 ^f

注: 与静滴纳洛酮组比较, ^a $t = 0.883$, ^b $t = 0.922$, $P > 0.05$; ^c $t = 5.336$, ^d $t = 6.387$, ^e $t = 8.230$, ^f $t = 9.232$, $P < 0.01$ 。

表 3 各组间第 1、10 天患者血浆 β -EP 情况($\bar{x} \pm s$)

项目	n	第 1 天	第 10 天
对照组	26	0.302 \pm 0.025 ^a	0.220 \pm 0.665 ^c
静滴纳洛酮组	30	0.294 \pm 0.033	0.148 \pm 0.746
血肿腔灌注纳洛酮组	30	0.296 \pm 0.042 ^b	0.063 \pm 0.805 ^d

注: 与静滴纳洛酮组比较, ^a $t = 0.439$, ^b $t = 0.309$, $P > 0.05$; ^c $t = 12.290$, ^d $t = 11.236$, $P < 0.01$ 。

2.3 血浆 β -EP 的含量 实验第 1 天各组患者的血浆 β -EP 含量差异无统计学意义。治疗后第 10 天, β -EP 含量由低到高依次为血肿腔灌注纳洛酮组、静脉滴注组、对照组, 差异有统计学

意义($P < 0.01$), 见表 3。

3 讨 论

急性重型颅脑损伤是 GCS 在 5~8 分, 伤后昏迷在 6 h 以上、或在伤后 24 h 内再次昏迷 6 h 以上者, 易导致颅内血肿压迫、脑水肿和脑梗死等继发性脑损害。而损伤后脑组织中含 β -EP 的神经元受损引起颅内及血浆内 β -EP 含量将异常增高。 β -EP 与阿片受体结合后抑制儿茶酚胺和前列腺素的心血管效应, 引起心率减慢, 血压下降, 微循环障碍及抑制呼吸。 β -EP 含量与颅脑损伤的程度呈正相关, 可以直接反映患者的病情和预后^[3-5]。目前临床上绝大多数都是依靠手术和传统的脱水、激素等措施治疗广泛性脑挫裂伤、急性脑水肿。但临床实践发现这些措施并不能取得满意的效果, 不仅要清除颅内血肿和降低颅内压, 更要阻断细胞分子水平的病理环节。

纳洛酮是脂溶性阿片受体拮抗剂, 易透过血脑屏障, 可竞争性阻止 β -EP 与受体的结合, 解除 β -EP 对脑组织的再损伤, 有效维持伤后血压和脑灌注压, 稳定颅内压, 改善血液循环及呼吸, 促进患者早日清醒^[6]。本研究结果也发现, 纳洛酮治疗组患者的血液及呼吸循环较快恢复稳定, 而且腔内注入纳洛酮组的意识复苏时间比对照组和静滴纳洛酮组明显缩短($P < 0.01$)。这可能是纳洛酮对抗了 β -EP 对脑组织的再损伤。目前, 纳洛酮已经应用于临床急性重型颅脑损伤患者的救治, 也有较好的疗效^[7-8]。本研究结果发现, 治疗后第 10 天, 纳洛酮治疗组比对照组的 GCS 上升, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 且 3 个月后的随访发现静脉滴注组比对照组的 GOS 评分升高。而治疗后第 10 天, 静脉滴注组患者血浆中 β -EP 含量明显低于对照组($P < 0.01$)。同样刘岩^[9]对 39 例重度颅脑损伤患者采用纳洛酮治疗后发现纳洛酮能够提高手术成功率, 改善临床预后。

但是作者进一步研究发现, 在使用颅内压监测的同时, 在血肿清除术后前 3 d 进行血肿腔内灌注 0.4 mg/kg 的患者第 10 天的 GCS 评分及 3 个月后的 GOS 评分比静脉滴注组患者高; 而第 10 天患者血浆中 β -EP 含量明显低于静脉滴注组, 差异有统计学意义。Joosse 等^[10]发现脑外伤术后颅内局部甚至全脑将发生血流量的改变, 尤其在颅内压升高的情况下, 易将导致治疗药物在中枢系统的分布减少, 同时影响其药理效应。作者推测, 在创面直接给药节约了给药时间, 而且纳洛酮是脂溶性药物, 更有利于脑组织的吸收。大剂量纳洛酮有助于改善脑组织的氧传送, 保护神经元细胞膜上 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶活性, 恢复线粒体氧化磷酸化和能量供给, 改善脑代谢, 减轻脑水肿。同时使血浆中 β -EP 含量降低, 从而减少 β -EP 异常升高造成的继发性脑损害, 促进患者神经功能的恢复。

一般颅脑损伤患者的脑水肿高峰期是在手术后 2~4 d, 但有研究表明, 重度颅脑损伤脑水肿的高峰期出现时间与维持时间要滞后于轻度脑水肿^[11]。所以在水肿高峰期出现之前, 通过血肿腔内及时而足量给予纳洛酮治疗, 不仅安全而且能有效地控制颅脑损伤的脑水肿^[12]。而且联合颅内压监测可及时准确地反映颅内压力的变化, 对病情发展变化能够比较准确可靠地做预测。本研究结果也发现, 联合颅内压监测对中重度颅脑损伤患者在术后 1~3 d 内血肿腔内注入纳洛酮不仅安全可靠, 而且能够有效降低患者血浆中 β -EP 含量, 对减少继发性脑损害和促进患者的预后具有重要作用。

参考文献

[1] 漆松涛, 张永明, 邱炳辉, 等. 纳洛酮治(下转第 2512 页)

胞以供机体所需,使外周血白细胞数进一步降低,形成恶性循环。而经 rhBMP-4m 治疗后,CD34⁺ 细胞比例有所增高,提示造血系统增生活跃,可能在 rhBMP-4m 作用下,残余的造血干细胞加快了自身的增殖;但是由于大剂量辐射后,造血干细胞数量极度减少,所以即使其加快增殖,短期内仍然低于正常值水平。本研究结果提示,rhBMP-4m 有可能通过作用于骨髓造血干细胞表面相应的 BMP 受体,启动信号传递过程,从而刺激造血干细胞的生长和分化,调节骨髓细胞中相应蛋白的表达,促进造血干/祖细胞数量增加,加速其向终末血细胞发展,对辐射小鼠造血系统的恢复起到了重要作用。这说明骨髓造血系统受到辐射损伤后,rhBMP-4m 能够促进造血干细胞的增殖,加快外周血白细胞数的增长,有利于骨髓造血重建的尽快恢复。为今后进一步研究 rhBMP-4m 在骨髓造血中的机制及临床应用打下了基础。

参考文献

- [1] Canalis E, Economides AN, Gazzerro E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton[J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(2): 218-235.
- [2] Liem KF Jr, Tremml G, Roelink H, et al. Dorsal differentiation of neural plate cells induced by BMP-mediated signals from epidermal ectoderm[J]. *Cell*, 1995, 82(6): 969-979.
- [3] Li F, Lu S, Vida L, et al. Bone morphogenetic protein 4 induces efficient hematopoietic differentiation of rhesus monkey embryonic stem cells in vitro[J]. *Blood*, 2001, 98(2): 335-342.
- [4] Honig GR, Li F, Lu SJ, et al. Hematopoietic differentiation of rhesus monkey embryonic stem cells[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2004, 32(1): 5-10.
- [5] Chadwick K, Wang L, Li L, et al. Cytokines and BMP-4

promote hematopoietic differentiation of human embryonic stem cells[J]. *Blood*, 2003, 102(3): 906-915.

- [6] Allsopp RC, Cheshier S, Weissman IL. Telomere shortening accompanies increased cell cycle activity during serial transplantation of hematopoietic stem cells[J]. *J Exp Med*, 2001, 193(8): 917-924.
- [7] De Vries A, Holzberger P, Kunc M, et al. Influence of irradiation on neutrophilic granulocyte function[J]. *Cancer*, 2001, 92(9): 2444-2450.
- [8] Steptoe RJ, Stankovic S, Lopaticki S, et al. Persistence of recipient lymphocytes in NOD mice after irradiation and bone marrow transplantation[J]. *J Autoimmun*, 2004, 22(2): 131-138.
- [9] Inoue T, Hirabayashi Y, Mitsui H, et al. Survival of spleen colony-forming units (CFU-S) of irradiated bone marrow cells in mice; evidence for the existence of a radioresistant subfraction[J]. *Exp Hematol*, 1995, 23(12): 1296-1300.
- [10] Drize NI, Gurevich OA, Chertkov IL. Radiosensitivity of stromal precursors and mature hematopoietic stromal cells in a culture[J]. *Radiobiologiya*, 1986, 26(3): 345-350.
- [11] Choy H, Kim DW. Chemotherapy and irradiation interaction[J]. *Semin Oncol*, 2003, 30(4 Suppl 9): 3-10.
- [12] Hoxha E, Fehse B, Ortmeyer G, et al. Overexpression of the p85alpha regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase inhibits GM-CSF-dependent colony formation of CD34⁺ hematopoietic progenitor cells[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(6): 1206-1208.

(收稿日期:2013-01-21 修回日期:2013-05-12)

(上接第 2509 页)

- 疗急性重型颅脑损伤的量效关系[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2007, 12(4): 151-153.
- [2] 涂艳阳, 付建芳, 付菊芳, 等. 不同剂量纳洛酮对重型颅脑损伤后 β-内啡肽影响的实验研究[J]. *实用预防医学*, 2011, 18(3): 494-495.
- [3] Hall ED, Springer JE. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal[J]. *NeuroRx*, 2004, 1(1): 80-100.
- [4] 朱新波, 王菊香, 林丹. 纳洛酮对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤血浆 β-EP 和 VIP 的影响[J]. *中国药理学通报*, 2005, 21(6): 760-761.
- [5] 荆俊杰, 王守森, 杨庆武, 等. 大鼠二次脑损伤后脑内 c-fos 基因表达和血浆 β-内啡肽的变化及意义[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12(1): 34-38.
- [6] 陈宗跃, 焦丽强. 大剂量纳洛酮治疗重度颅脑损伤疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(1): 51-52.
- [7] 李小平, 范国华, 杨庆武, 等. 纳洛酮治疗重型颅脑损伤临

床疗效[J]. *第四军医大学学报*, 2007, 28(21): 2016.

- [8] 段海涛. 纳洛酮治疗重型颅脑损伤的临床观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2012, 15(7): 59-60.
- [9] 刘岩. 纳洛酮治疗 39 例重度颅脑损伤的临床效果观察[J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(17): 14-15.
- [10] Joosse P, Saltzherr TP, van Lieshout WA, et al; Trauma-Net AMC and collaborating hospitals. Impact of secondary transfer on patients with severe traumatic brain injury[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(2): 487-490.
- [11] 陈宗跃, 焦丽强. 大剂量纳洛酮治疗重度颅脑损伤疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(1): 51-52.
- [12] 陈大庆, 张志军. 重型颅脑损伤患者颅内压变化及纳洛酮的治疗作用[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2006, 9(1): 43-44.

(收稿日期:2013-01-26 修回日期:2013-05-28)