

· 论 著 ·

依达拉奉对颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿的治疗作用 及对血清肿瘤坏死因子- α 水平的影响分析

狄淬砺, 赵亚群, 王 永, 梁晋川

(中国人民解放军第三零九医院神经外科, 北京 100091)

摘要:目的 探讨依达拉奉对颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿的治疗作用及对血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的影响。方法 2014 年 2 月至 2016 年 1 月选择该院诊治的颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿患者 98 例, 根据入院顺序分为观察组与对照组, 各 49 例, 对照组选择盐酸丁咯地尔注射液治疗, 观察组使用依达拉奉注射液治疗, 2 组患者都给予常规基础治疗, 均观察 14 d。结果 治疗后观察组患者总有效率为 98.0%, 对照组为 79.6%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗后的血清 TNF- α 水平分别为 (113.92 ± 23.81) 和 (289.49 ± 42.10) ng/L, 均低于治疗前的 (882.94 ± 30.81) 和 (879.13 ± 41.92) ng/L ($P < 0.05$), 观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。2 组患者治疗后的脑水肿面积与治疗前比较, 明显减少 ($P < 0.05$), 且观察组治疗后的脑水肿面积少于对照组 ($P < 0.05$)。观察组与对照组治疗前 Glasgow 预后(GCS)评分分别为 (7.23 ± 0.45) 分和 (7.19 ± 0.67) 分, 治疗后分别为 (13.87 ± 1.11) 分和 (10.48 ± 1.49) 分, 均高于治疗前 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 依达拉奉在颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿治疗的应用能有效降低炎症反应, 减轻脑水肿, 提高 GCS 评分, 有利于综合疗效的改善, 具有较好的临床应用价值。

关键词: 脑水肿; 依达拉奉; 肿瘤坏死因子- α ; 脑水肿面积; GCS 评分

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.04.009 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)04-0479-03

Analysis of therapeutic effects and serum TNF- α levels effects of edaravone on cerebral edema after gamma knife treatment of intracranial tumor

DI Cuili, ZHAO Yaqun, WANG Yong, LIANG Jinchuan

(Department of Neurosurgery, No. 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China)

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effects and serum TNF- α levels effects of edaravone on cerebral edema after gamma knife treatment of intracranial tumor. **Methods** Used a prospective study method, 98 cases of No. 309 hospital of PLA for diagnosis and treatment of intracranial tumor gamma-knife radiosurgery of brain edema patients were selected from February 2014 to January 2016, accorded to admission order were equally divided into observation group and control group, each group were 49 cases, the control group were given the ranitidine hydrochloride Buflomedil injection in the treatment, the observation group were given the edaravone injection in the treatment, two groups were given conventional treatment, the treatment observation times were 14d. **Results** The total effective rate of the observation group was 98.0%, and the control group was 79.6%. The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The serum TNF- α levels after the treatment were (113.92 ± 23.81) and (289.49 ± 42.10) ng/L that were significantly lower than before treatment of (882.94 ± 30.81) and (879.13 ± 41.92) ng/L ($P < 0.05$), the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The area of cerebral edema in the observation group and control group after treatment were significantly reduced ($P < 0.05$), and the observation group was significantly less than the control group after treatment ($P < 0.05$). The GCS scores in the observation group and the control group before treatment were (7.23 ± 0.45) points and (7.19 ± 0.67) points, after treatment were (13.87 ± 1.11) points and (10.48 ± 1.49) points that were significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), while the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of edaravone in the treatment of intracranial tumor gamma knife radiosurgery of brain edema can effectively reduce inflammation, alleviate brain edema and improve the GCS score, it's conducive to the improvement of comprehensive effect and has very good application values.

Key words: cerebral edema; edaravone; TNF- α ; cerebral edema area; GCS score

目前颅内肿瘤已经成为我国人口的主要死因之一, 且还有增加趋势^[1]。 γ -刀为现今临床各种颅内肿瘤常用的放射治疗方式, 具有较好效果, 但术后易并发脑水肿, 造成预后恢复不良^[2]。相关研究表明早期阶段患者出现病情恶化是由于水肿机械损伤引起, 具体发病机制尚不清楚^[3-4]。现代研究认为水肿形成过程中的流体静力压和补体的激活、占位效应、细胞凋亡、水肿周围继发缺血、水肿周围组织炎性反应等为主要发病因素^[5-6]。脑水肿可改变细胞代谢内环境, 引起细胞肿胀、压

迫脑干呼吸、循环中枢而危及生命^[7-8]。依达拉奉可有效清除各种自由基, 抑制脑细胞在氧化方面的障碍, 避免自由基对器官的损伤^[9-10]。现探讨依达拉奉对颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿的治疗作用及对血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 2 月至 2016 年 1 月选择该院诊治的颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿患者 98 例, 纳入标准: 符合脑水肿诊

断标准,经头颅 CT 或 MRI 证实的脑水肿患者;临床主要表现为恶心、呕吐、头痛等;年龄 35~70 岁,知情同意本研究;该院伦理委员会批准。排除标准:有严重的并发症或伴发疾病患者;心、肝、肾等功能明显损伤;妊娠或有妊娠可能者;哺乳期女

性;未签署知情同意书的患者;过敏体质者。根据入院顺序分为观察组和对照组,各 49 例,2 组患者的性别、年龄、发病位置等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者的一般资料结果比较

组别	例数 (<i>n</i>) (<i>n</i> / <i>n</i> ,男/女)	性别	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	发病位置(基底节区/脑叶/ 丘脑/小脑)(<i>n</i> / <i>n</i> / <i>n</i> / <i>n</i>)	肿瘤类型(脑转移瘤/脑胶质 瘤/脑膜瘤/颅咽管瘤)(<i>n</i> / <i>n</i> / <i>n</i> / <i>n</i>)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
观察组	49	26/23	56.14±2.95	22/20/5/2	15/18/10/6	22.44±1.84
对照组	49	24/25	56.34±3.18	21/19/8/1	12/18/12/7	21.87±2.94
<i>t</i> / χ^2		0.194	0.221	0.174	0.284	0.553
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 治疗方法 (1)对照组:选择盐酸丁咯地尔注射液(天津药业集团新郑股份有限公司,批准文号:H20058951)150 mg/15 mL 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL,静脉滴注,1 次/天。(2)观察组:选择依达拉奉注射液(南京先声东元制药有限公司,批准文号:H20031343)30 mg/20 mL 加入生理盐水 100 mL,静脉点滴,2 次/天。2 组患者均给予脱水、营养支持、抗感染、止血等常规治疗,都治疗观察 14 d。

1.3 观察指标 (1)疗效标准:显效:治疗后精神状态趋于良好,临床症状完全消失。有效:治疗后精神状态趋于良好,临床症状得到显著好转。无效:治疗后精神状态比较差,临床症状无显著改善甚至恶化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。(2)血清 TNF-α 检测:所有患者在治疗前后抽取空腹静脉血,TNF-α 的检测严格依照试剂盒及仪器说明书进行操作,运用双抗体夹心法对 TNF-α 的水平进行测定,试剂盒来自北京邦定生物医学公司。(3)所有患者在治疗前后进行脑水肿面积(头颅 CT 所示脑水肿最大层面的长×宽)的测定与 Glasgow 预后评分(GCS)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较应用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者疗效结果比较 治疗后观察组患者的总有效率为 98.0%,对照组为 79.6%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者的总有效率结果比较

组别	例数(<i>n</i>)	显效(<i>n</i>)	有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效率[<i>n</i> (%)]
观察组	49	40	8	1	48(98.0)
对照组	49	26	11	10	39(79.6)

注: $\chi^2=6.345,P<0.05$ 。

2.2 2 组患者血清 TNF-α 水平结果比较 2 组患者治疗后的血清 TNF-α 水平均明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组也明显低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.3 2 组患者脑水肿面积结果比较 2 组患者治疗后的脑水肿面积均比治疗前明显减少($P<0.05$),且观察组治疗后的脑水肿面积明显少于对照组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 2 组患者 GCS 评分结果比较 观察组和对照组治疗前 GCS 评分分别为(7.23±0.45)分和(7.19±0.67)分,治疗后分

别为(13.87±1.11)分和(10.48±1.49)分,都明显高于治疗前($t=9.349,3.841,P<0.05$),且观察组显著高于对照组($t=4.772,P<0.05$)。

表 3 2 组患者治疗前后血清 TNF-α 水平结果比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	例数(<i>n</i>)	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	49	882.94±30.81	113.92±23.81	22.817	<0.05
对照组	49	879.13±41.92	289.49±42.10	13.914	<0.05
<i>t</i>		0.125	9.294		
<i>P</i>		>0.05	<0.05		

表 4 2 组患者治疗前后脑水肿面积结果比较($\bar{x}\pm s$,cm²)

组别	例数(<i>n</i>)	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	49	34.29±0.78	4.49±0.45	33.187	<0.05
对照组	49	33.98±0.71	11.38±0.89	24.098	<0.05
<i>t</i>		0.224	6.874		
<i>P</i>		>0.05	<0.05		

3 讨 论

颅内肿瘤是神经系统的常见疾病,发病率、致残率和病死率均较高,γ-刀术虽然有一定的效果,但术后存在继发性损害^[11]。

颅内肿瘤 γ-刀术后脑水肿已得到一致肯定,有研究表明脑水肿的形成是多种因素共同作用的结果,其中早期血肿周围脑血流下降是脑水肿发生、发展的重要原因^[12]。特定条件下脑功能的变化及其产生的多种细胞因子也可能在继发性脑损害特别是脑水肿中具有重要作用,而组织缺血-再灌注损伤会出现氧的重新供应,导致氧自由基的产生,损害神经细胞和血管内皮细胞^[13]。依达拉奉是一种合成的自由基清除剂和抗氧化剂,可改善大鼠因大脑中动脉阻塞再灌注而引起的神经缺陷症状,不影响血液凝固、纤维蛋白溶解、血小板聚集,能显著降低病死率,减轻脑水肿,抑制迟发性神经元死亡^[14-15]。本研究结果显示,治疗后观察组的总有效率为 98.0%,对照组为 79.6%,较对照组显著提高($P<0.05$);2 组患者治疗后的脑水肿面积与治疗前比较,都明显减少($P<0.05$),且观察组治疗后的脑水肿面积明显少于对照组($P<0.05$),提示依达拉奉可

通过清除氧自由基减轻脑水肿,从而促进治疗疗效的提高。

炎性因子在脑水肿的形成起重要作用,特别是 TNF- α 在各种脏器缺血时会大量产生,进而造成器官细胞脂质过氧化反应,引起细胞功能降低,甚至诱发细胞凋亡^[16]。白细胞、血小板在脑组织中聚集并释放出某些活性物质,导致血肿周围组织产生炎性反应,参与脑水肿的形成和发展。依达拉奉作为一种广谱的自由基清除剂,能够抑制黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶活性,减少炎性介质,减轻脑水肿,从而抑制迟发性神经元死亡^[17-18]。本研究结果表明,观察组与对照组治疗后血清 TNF- α 水平分别为(113.92 $\pm$ 23.81)和(289.49 $\pm$ 42.10)ng/L,都明显低于治疗前的(882.94 $\pm$ 30.81)和(879.13 $\pm$ 41.92)ng/L($P<0.05$),观察组也明显低于对照组($P<0.05$),说明依达拉奉的应用能显著抑制炎性因子的释放,具有减轻脑水肿的作用。

颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿可直接损害脑组织,造成神经细胞变性甚至坏死,而变性神经细胞及周围细胞发生功能异常。此外脑水肿患者体内产生大量的氧自由基,引发严重细胞及血管损伤,为此清除自由基的治疗具有很好的临床价值^[19]。依达拉奉可通过提高神经元细胞膜的稳定性,并阻断 Ca^{2+} 通道、抑制 Na^{+} 通道而发挥神经异常放电抑制作用^[20]。本研究结果显示,观察组与对照组治疗前 GCS 评分分别为(7.23 $\pm$ 0.45)分和(7.19 $\pm$ 0.67)分,治疗后分别为(13.87 $\pm$ 1.11)分和(10.48 $\pm$ 1.49)分,都明显高于治疗前($P<0.05$),同时观察组显著高于对照组($P<0.05$),说明清除氧自由基有助于减轻患者脑水肿的病情。

综上所述,依达拉奉在颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿的治疗中能有效降低炎性反应,减轻脑水肿,提高 GCS 评分,有利于综合疗效的改善,具有较好的临床意义。

参考文献

- [1] 余少雄,尹勇,刘泽.依达拉奉在颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿患者中的临床效果观察[J].中医临床研究,2015,7(36):130-132.
- [2] 陶珍,曹秉振,王树才,等.依达拉奉联合长春西汀治疗急性脑梗死的临床研究[J/CD].中华脑科疾病与康复杂志(电子版),2015,5(4):232-234.
- [3] Chen Z,Zhang J,Chen Q,et al. Neuroprotective effects of edaravone after intraventricular hemorrhage in rats[J]. Neuroreport,2014,25(9):635-640.
- [4] Fang W,Zhang R,Sha L,et al. Platelet activating factor induces transient blood-brain barrier opening to facilitate edaravone penetration into the brain[J]. J Neurochem,2014,128(5):662-671.
- [5] 张作念.瑞舒伐他汀联合依达拉奉治疗急性脑梗死 46 例临床研究[J].中国药业,2015,13(4):27-28.
- [6] 罗胜勇,叶寿山,李睿,等.抗血小板溶栓素对局灶性脑缺血/再灌注大鼠脑损伤的作用观察[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(3):274-278.
- [7] 刘东起.依达拉奉联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死的疗效及对血清 CAT、MDA 及 SOD 的影响[J].现代中西医

结合杂志,2015,24(31):3480-3482.

- [8] 杨琴,王天书,牛瑞娜.125 例依达拉奉注射液治疗脑梗死的临床疗效观察[J].河南科技大学学报(医学版),2015,33(3):190-191.
- [9] Li W,Tan C,Liu Y,et al. Resveratrol ameliorates oxidative stress and inhibits aquaporin 4 expression following rat cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Mol Med Rep,2015,12(5):7756-7762.
- [10] Shang HB,Cui D,Yang DH,et al. The radical scavenger edaravone improves neurologic function and perihematomal glucose metabolism after acute intracerebral hemorrhage[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases,2015,24(1):215-222.
- [11] 王佳,张红玉.不同程度颅脑损伤后炎症因子的表达及其临床意义[J].中国现代医学杂志,2016,21(3):72-75.
- [12] 刘扬,余列,卜淑芳,等.肿瘤坏死因子- α 刺激基因-6 蛋白对脑梗死早期炎症反应和血脑屏障的影响[J].中华神经医学杂志,2015,14(5):443-447.
- [13] 徐可,杨建军.颅脑损伤后脑水肿的发病机制及研究进展[J/CD].中华脑科疾病与康复杂志(电子版),2015,21(3):184-187.
- [14] 赵蕊,张桂莲.丁苯酞软胶囊联合依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响[J].实用临床医药杂志,2015,19(11):115-116.
- [15] Xu H,Zhang Y,Sun H,et al. Effects of acupuncture at GV20 and ST36 on the expression of matrix metalloproteinase 2,aquaporin 4,and aquaporin 9 in rats subjected to cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. PLoS One,2014,9(5):e97488.
- [16] Guo H,Li MJ,Liu QQ,et al. Danhong injection attenuates ischemia/reperfusion-induced brain damage which is associating with Nrf2 levels in vivo and in vitro[J]. Neurochem Res,2014,39(9):1817-1824.
- [17] 李冬梅,张红岩,张立新,等.依达拉奉与甘露醇联合应用对大鼠脑梗死后脑组织内水通道蛋白-4 表达的影响[J].医学临床研究,2015,32(10):1882-1885.
- [18] Wang GH,Jiang ZL,Li YC,et al. Free-radical scavenger edaravone treatment confers neuroprotection against traumatic brain injury in rats[J]. J Neurotrauma,2011,28(10):2123-2134.
- [19] 张树红,侯双霞,陈华.新型依达拉奉丹参素共轭物对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制[J].中南大学学报(医学版),2015,40(6):612-616.
- [20] Wu J,Ling J,Wang X,et al. Discovery of a potential anti-ischemic stroke agent:3-pentylbenzo[C]thiophen-1(3H)-one[J]. J Med Chem,2012,55(16):7173-7181.

(收稿日期:2016-07-23 修回日期:2016-11-05)