

· 论著 ·

盐酸纳美芬对急性创伤性颅脑损伤患者脑保护作用的临床研究

王红鑫¹, 刘志雄², 刘劲芳²

1. 长沙市中心医院神经外科, 湖南 长沙 410004;

2. 中南大学湘雅医院神经外科, 湖南 长沙 410008

摘要: 目的 研究急性创伤性颅脑损伤患者应用盐酸纳美芬后血清 β -内啡肽 (β -EP)、强啡肽 (DynA1-13)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 的变化, 评价盐酸纳美芬对急性创伤性颅脑损伤患者的脑保护作用及不良反应。方法 选取急性创伤性颅脑损伤患者 40 例, 并随机分为盐酸纳美芬治疗组和对照组各 20 例。对照组采用常规治疗, 不加用盐酸纳美芬治疗; 治疗组在与对照组相同的常规治疗基础上加用盐酸纳美芬治疗。所有患者在治疗前以及治疗后第 1、2、3、5、7、10 天测定血清 β -EP、DynA1-13、NSE 的含量, 同时记录患者的心率、呼吸频率变化及药物不良反应, 对比两组患者 3 个月后的格拉斯哥预后评分 (GOS)。结果 治疗组的血清 β -EP、DynA1-13、NSE 的含量明显低于对照组, 其总体变化趋势是下降。对照组的 β -EP、DynA1-13 的总体变化趋势升高, 对照组的 NSE 总体变化趋势下降。以上三个指标在治疗组与对照组间比较均有显著差异。治疗组的呼吸异常率及心率异常率均低于对照组, 差异显著 ($P < 0.05$)。两组治疗过程中出现的药物不良反应患者例数无显著差异 ($P > 0.05$)。治疗组与对照组的 GOS 评分对比有显著差异。结论 盐酸纳美芬可降低急性创伤性颅脑损伤后患者血清 β -EP、DynA1-13、NSE 的含量, 能减轻急性创伤性颅脑损伤患者的继发性病理损伤, 有一定的脑保护作用, 可改善急性创伤性颅脑损伤患者的心率异常率、呼吸异常率及预后。应用盐酸纳美芬后未加重和出现新的不良反应。

关键词: 盐酸纳美芬; 创伤性颅脑损伤; β -内啡肽; 强啡肽 A1-13; 神经元特异性烯醇化酶

Clinical trial of brain-protective effect of nalmefene hydrochloride in patients with acute traumatic brain injury

Wang Hong-Xin¹, Liu Zhi-Xiong², Liu Jin-Fang²; 1. Neurosurgery department, Changsha Central Hospital, Hunan, Changsha, 410004; 2. Neurosurgery department, Xiangya Hospital Central South University, Hunan, Changsha, 410008.

Abstract: Objective To study the changes in serum β -endorphin (β -EP), dynorphin (DynA1-13), and neuron-specific enolase (NSE) in patients with acute traumatic brain injury (TBI) after treatment with nalmefene hydrochloride and to evaluate the brain-protective effect and adverse reactions of nalmefene hydrochloride in TBI patients. **Methods** Forty patients with acute TBI were randomly divided into nalmefene hydrochloride treatment group ($n=20$) and control group ($n=20$). The patients in control group received conventional treatment, while those in nalmefene hydrochloride treatment group were given nalmefene hydrochloride in addition to the conventional treatment. Serum levels of β -EP, DynA1-13, and NSE were measured before treatment and on days 1, 2, 3, 5, 7, and 10 of treatment in all patients; meanwhile, the heart rate, respiratory rate, and medication-related adverse events were recorded. Glasgow Outcome Scale (GOS) scores were compared between the two groups after three months. **Results** Serum levels of β -EP, DynA1-13, and NSE were significantly lower in the treatment group than in the control group. The three indices showed an overall decreasing trend in the treatment group; serum β -EP and DynA1-13 showed an overall increasing trend in the control group, while serum NSE showed an overall decreasing trend. The treatment group had significantly lower proportions of individuals with abnormal heart rate and abnormal respiratory rate than the control group ($P < 0.05$). The incidence of medication-related adverse events showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$), while GOS scores showed a significant difference between the two groups. **Conclusions** For

收稿日期: 2014-01-20; 修回日期: 2014-04-18

作者简介: 王红鑫 (1985-), 男, 硕士, 住院医师, 主要研究方向: 颅脑损伤和脑血管病的治疗。

通讯作者: 刘劲芳 (1971-), 男, 博士, 副教授, 主要研究方向: 颅脑创伤与神经重症监护。

刘志雄 (1969-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事脑肿瘤和脑外伤的临床与基础研究。

patients with acute TBI, nalmefene hydrochloride can reduce serum β -EP, DynA1-13, and NSE and the secondary pathological damage, exert a certain brain-protective effect, reduce the abnormalities of heart rate and respiratory rate, and improve prognosis, and it causes little adverse reactions.

Key words: Nalmefene hydrochloride; Traumatic brain injury; β -EP; DynA1-13; NSE

文献报道^[1-3]机体在急性创伤性颅脑损伤等严重应激状态下,会释放过量的内源性阿片肽并参与继发性脑损伤的发生、发展。盐酸纳美芬是一种新型的特异性阿片受体拮抗剂,研究表明^[4-7]阿片受体拮抗剂对于创伤性颅脑损伤具有一定的保护作用。但是关于盐酸纳美芬对急性创伤性颅脑损伤患者伤后神经保护作用研究的文章不多,并且没有文章定量测定应用盐酸纳美芬后创伤性颅脑损伤患者体内内源性阿片肽含量的变化及客观反映治疗后创伤性颅脑损伤程度的变化。本文定量测定了急性创伤性颅脑损伤患者应用盐酸纳美芬后体内内源性阿片肽(β -EP、DynA1-13)的含量,同时测定了反应脑损伤程度敏感性及特异性较高的NSE,并对急性创伤性颅脑损伤患者应用盐酸纳美芬后呼吸、心率、预后及药物不良反应情况进行了观察。

1 基本资料

1.1 一般资料

选取2012年3月到2013年3月收入院的急性中、重型创伤性颅脑损伤患者40例,其中男性31例,女性9例,年龄21岁~76岁,平均年龄 42.80 ± 12.32 岁。车祸伤者29例,高处坠落伤8例,暴力伤3例。所有病例均经头部CT确诊,中度创伤性颅脑损伤者25例,重度创伤性颅脑损伤者15例。脑挫裂伤32例,硬膜外血肿9例,硬膜下血肿14例,弥漫性轴索损伤17例。经开颅手术治疗者22例,非手术治疗者18例。

1.2 病例入选标准

- ①有明确的头部外伤史;
- ②受伤后24 h内入院,入院时GCS ≤ 12 分,并经头颅CT扫描确诊;
- ③经B超、CT等检查排除存在颈部、胸部、腹部等多发伤的患者;
- ④既往无心、肺、肝、肾等重要脏器病史;
- ⑤无可疑吸毒或静脉药瘾史。

1.3 病例分组

将40例研究对象随机分为盐酸纳美芬治疗组及对照组各20例。治疗组中男性16例,女性4

例,平均年龄 43.45 ± 14.06 岁;GCS评分 8.20 ± 1.67 分;经开颅手术者10例,非开颅手术者10例。对照组中男性15例,女性5例,平均年龄 42.15 ± 10.62 岁;GCS评分 8.45 ± 1.99 分;经开颅手术者12例,非开颅手术者8例。

2 研究方法

将40例病人随机分为盐酸纳美芬治疗组和对照组各20例。盐酸纳美芬治疗组在降颅压(甘露醇、甘油果糖)、抗感染、预防癫痫(丙戊酸钠)、营养支持等常规治疗的基础上加用盐酸纳美芬(商品名:抒纳,辽宁海思科制药有限公司)0.2 mg/次,每天2次静脉滴入,间隔时间12 h,连续应用10天。对照组则采用上述常规治疗,不加用盐酸纳美芬治疗。两组患者均于治疗前,治疗后第1天、第2天、第3天、第5天、第7天以及第10天(每天早晨8点,抽取肘静脉血2 ml)用酶联免疫吸附法检测血清 β -EP、DynA1-13和NSE的含量,同时记录用药后患者的心率、呼吸频率变化及药物不良反应的发生情况,对比3个月后两组病人的GOS预后评分。其中,呼吸频率在12~24次/分,节律规则为正常,心率在60~100次/分,窦性心律且节律规整为正常,否则为异常。不良反应包括呕吐、腹泻、便秘等消化系统症状和血常规、肝肾功能生化指标的异常。

运用SPSS 19.0统计学软件进行数据的统计学分析。计量资料的数据采用平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,经正态性检验及方差齐性检验后用两样本 t 检验进行数据分析,计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

3 结果

3.1 一般资料的对比

治疗组与对照组在年龄、性别、入院时的GCS评分、是否手术治疗方面均无统计学差异。因此,可排除两组病人的年龄、性别、病情严重程度、是否手术治疗对实验结果的影响。

3.2 β -EP、DynA1-13及NSE含量的对比

治疗组与对照组在治疗前,治疗后第1天、第2天、第3天、第5天、第7天以及第10天的血清 β -

EP、DynA1-13、NSE 含量的对比,两组患者的测定值在治疗前差异不显著,不具有统计学意义。在治疗后差异显著,具有统计学意义。治疗组的 β -EP、DynA1-13 先下降,之后缓慢上升,在治疗后第5天形成一较起始水平低的峰值,之后又开始下降,其总体变化趋势是在波动中下降。而对照组的 β -EP、DynA1-13 持续升高,在治疗后第5天形成一峰值,之后缓慢下降,其总体变化趋势是在波动中升高。两组病人中的NSE水平均在伤后第1天形成一峰值较高的峰,之后在下降后又缓慢升高,在治疗后第5天形成一较起始水平低的峰值,之后又开始下降,总体变化趋势是在波动中下降,但治疗组的NSE水平下降幅度明显大于对照组。结果分别见下表:

表1 治疗前、后 β -EP(单位:pg/mL)的对比

时间	治疗组(20例)	对照组(20例)	P值
治疗前	223.91 ± 16.86	220.71 ± 15.52	$P > 0.05$
治疗后第1天	211.12 ± 16.66	231.70 ± 16.10	$P < 0.05$
治疗后第2天	196.72 ± 18.53	244.67 ± 18.30	$P < 0.05$
治疗后第3天	192.40 ± 15.11	255.42 ± 16.43	$P < 0.05$
治疗后第5天	202.87 ± 16.80	266.93 ± 13.77	$P < 0.05$
治疗后第7天	180.33 ± 15.36	259.58 ± 14.79	$P < 0.05$
治疗后第10天	151.27 ± 15.37	246.59 ± 13.30	$P < 0.05$

注:治疗组与对照组治疗前血清 β -EP的对比, $P > 0.05$;治疗组与对照组治疗后血清 β -EP的对比, $P < 0.05$ 。

表2 治疗前、后DynA1-13(单位:pg/mL)的对比

时间	治疗组(20例)	对照组(20例)	P值
治疗前	188.85 ± 14.59	182.68 ± 15.41	$P > 0.05$
治疗后第1天	182.46 ± 16.19	196.53 ± 16.26	$P < 0.05$
治疗后第2天	175.20 ± 18.32	210.34 ± 16.41	$P < 0.05$
治疗后第3天	146.33 ± 12.83	222.23 ± 17.06	$P < 0.05$
治疗后第5天	171.12 ± 16.59	248.59 ± 16.70	$P < 0.05$
治疗后第7天	160.02 ± 17.82	228.48 ± 17.46	$P < 0.05$
治疗后第10天	119.15 ± 20.46	204.99 ± 16.82	$P < 0.05$

注:治疗组与对照组治疗前血清DynA1-13的对比, $P > 0.05$;治疗组与对照组治疗后血清DynA1-13的对比, $P < 0.05$ 。

表3 治疗前、后NSE(ng/mL)的对比

时间	治疗组(20例)	对照组(20例)	P值
治疗前	27.11 ± 8.02	27.15 ± 7.39	$P > 0.05$
治疗后第1天	21.42 ± 4.98	25.20 ± 6.51	$P < 0.05$
治疗后第2天	17.65 ± 5.00	22.22 ± 7.30	$P < 0.05$
治疗后第3天	15.65 ± 4.85	19.59 ± 6.70	$P < 0.05$
治疗后第5天	19.83 ± 5.57	24.76 ± 6.72	$P < 0.05$
治疗后第7天	18.04 ± 4.61	22.61 ± 5.67	$P < 0.05$
治疗后第10天	14.64 ± 3.91	20.24 ± 5.36	$P < 0.05$

注:治疗组与对照组治疗前血清NSE的对比, $P > 0.05$;治疗组与对照组治疗后血清NSE的对比, $P < 0.05$ 。

3.3 呼吸频率、心率及药物不良反应情况的对比

治疗组的呼吸异常率及心率异常率均较对照组低,且差异显著,具有统计学意义。治疗组与对照组治疗过程中出现药物不良反应的患者例数无显著差异。结果分别见下表:

表4 治疗组与对照组发生呼吸异常、心率异常及药物不良反应情况的对比

	呼吸异常		心率异常		药物不良反应	
	有	无	有	无	有	无
治疗组	8	12	7	13	13	7
对照组	15	5	14	6	12	8
P值	$P < 0.05$		$P < 0.05$		$P > 0.05$	

注:治疗组与对照组出现呼吸异常和心率异常的情况对比($P < 0.05$);治疗组与对照组出现药物不良反应的情况对比($P > 0.05$)。

3.4 治疗后3个月GOS评分对比

表5 治疗后3个月GOS评分对比

组别	例数	GOS评分
治疗组	20	4.10 ± 1.02
对照组	20	3.35 ± 1.27

注:治疗组与对照组的GOS评分对比, $p < 0.05$ 。

4 讨论

正常情况下内源性阿片肽对机体具有重要的生理功能,其参与到人体的众多生理活动中,具有镇痛调节、免疫调节、呼吸调节、循环调节、调节胃肠蠕动及神经内分泌调节等作用。但在严重创伤性颅脑损伤等应激状态下,机体则会释放过量的内源性阿片肽,这时内源性阿片肽会成为一种损害因子,引起复杂的病理生理反应,通过许多途径参与到机体的继发性损伤中。而纳美芬作为一种新型的特异性阿片受体拮抗剂,可竞争性阻断内源性阿片肽与阿片受体结合,阻断这种继发性病损过程^[8-10],从改善细胞能量代谢、纠正细胞内离子紊乱、增加细胞稳定性、减轻炎症反应、抑制血管收缩、升高血压、改善循环、增加脑血流量及促醒等多方面发挥其保护作用。另外,盐酸纳美芬与传统的阿片受体拮抗剂相比,具有起效快、半衰期长^[11]、易透过血脑屏障^[12]、更强的阿片受体竞争力、不良反应少及给药途径多等特点,这使其具有广泛的临床药理作用及应用。

烯醇化酶参与生物体内的糖酵解,普遍存在于生物体中,由 α 、 β 、 γ 三种亚基组成。目前发现其有五种同工酶,它们均为二聚体,分别为 $\alpha\alpha$ 型、 $\alpha\beta$

型、 $\beta\beta$ 型、 $\alpha\gamma$ 型、 $\gamma\gamma$ 型,其中 $\alpha\gamma$ 型和 $\gamma\gamma$ 型特异地存在于神经元及神经内分泌细胞中,因此被称为神经元特异性烯醇化酶。当神经元、神经内分泌细胞及血脑屏障受损后,NSE便可从细胞中释放出来,进入血液及脑脊液中,为NSE作为创伤性颅脑损伤的标志物提供了基础。此外,Chiaretti等人^[13]认为NSE可作为创伤性颅脑损伤评判的重要指标,并且有助于判断创伤性颅脑损伤的严重程度及其预后^[14-20],NSE值越高,下降越缓慢,说明其病情越重,预后差,相反,NSE值越低,下降越快,说明其病情越轻,预后好。

本实验通过将治疗组与对照组不同时间点的血清 β -EP、DynA1-13、NSE的对比发现,治疗前两组患者的 β -EP、DynA1-13、NSE水平经统计学检验,未发现有显著性差异,可认为两组患者治疗起始血中 β -EP、DynA1-13、NSE水平基本相同。但治疗开始后治疗组的血清 β -EP、DynA1-13、NSE水平较对照组明显下降,具有统计学意义。其中,两组患者的 β -EP及DynA1-13变化趋势不同。治疗组的 β -EP、DynA1-13水平自加用盐酸纳美芬后其总体变化趋势是在波动中下降。而对照组的血清 β -EP、DynA1-13水平自受伤后其总体变化趋势是在波动中升高。两组病人中的NSE水平均在伤后第1天形成一峰值较高的峰,之后在下降后又缓慢升高,在治疗后第5天时形成一较起始水平低的峰值,之后又开始下降,总体变化趋势是在波动中下降,但治疗组的NSE水平下降幅度明显大于对照组。其第一波峰的出现可能与脑外伤时的直接作用有关,其第二波峰的出现可能是由急性创伤性颅脑损伤后包括内源性阿片肽在内的多种因素导致的继发性创伤性颅脑损伤所引起。治疗组与对照组治疗的区别是治疗组在常规治疗的基础上又加用了盐酸纳美芬,而两组患者治疗前血清的 β -EP、DynA1-13、NSE差异不显著,治疗后差异显著,因此可以认为特异性阿片受体拮抗剂盐酸纳美芬能够显著降低急性创伤性颅脑损伤患者伤后血中 β -EP、DynA1-13、NSE的水平,并且可影响创伤性颅脑损伤患者伤后血中 β -EP、DynA1-13的变化趋势,阻断其受伤后进一步升高。由此可以推测,盐酸纳美芬有可能通过降低伤后患者体内内源性阿片肽的水平,从而降低内源性阿片肽所介导的脑组织继发性损伤,起到一定的脑保护作用。

在本实验通过对两组病人中呼吸异常率及心率异常率的对比,发现治疗组中呼吸异常率及心率异常率均低于对照组,差异显著。由此可以推测盐酸纳美芬能够改善急性创伤性颅脑损伤患者伤后的呼吸异常率及心率异常率,促使创伤性颅脑损伤病人的呼吸及循环较快恢复稳定,对呼吸系统及循环系统具有一定的保护作用,与刁云峰等人^[21]的报道相一致。本实验中将两组病人中药物不良反应的发生情况进行对比,未发现因应用盐酸纳美芬增加不良反应的发生或者出现新的不良反应。这与胡枢坤等人^[22]的报道相一致。此外,有文献报道^[12]健康人静注24mg盐酸纳美芬,其血压、心率、呼吸及瞳孔对光反射等均无明显改变,在较大剂量时可出现嗜睡、头痛、视力模糊等不良反应。通过对3个月后两组病人的GOS评分对比,可以推测盐酸纳美芬能够改善急性创伤性颅脑损伤病人的预后。

综上所述,盐酸纳美芬作为一种新型的特异性阿片受体拮抗剂,可降低急性创伤性颅脑损伤病人血清 β -EP、DynA1-13和NSE的含量,对急性创伤性颅脑损伤病人具有一定的脑保护作用,可改善急性创伤性颅脑损伤患者的心率异常率和呼吸异常率,未增加药物不良反应的发生,且能够改善病人的预后。但本实验研究的样本例数较少,仅可为盐酸纳美芬的临床应用及研究提供一些参考和借鉴。今后进一步探讨盐酸纳美芬在创伤性颅脑损伤治疗方面的用药剂量、疗程、疗效及作用机制等,将会为此药在我国的合理安全应用提供更多的科学依据。

参 考 文 献

- [1] 李锦忠,韦文林,农善华.创伤性脑损伤患者血浆 β -内啡肽、亮氨酸脑啡肽和甲硫氨酸脑啡肽的水平.广东医学,2011,32(7):865-866.
- [2] Hauser KF, Foldes JK, Turbek CS. Dynorphin A(1-13) neurotoxicity in vitro: opioid and non-opioid mechanisms in mouse spinal cord neurons. Exp Neurol, 1999, 160(2): 361-375.
- [3] Sherwood TW, Askwith CC. Dynorphin opioid peptides enhance acid-sensing ion channel 1a activity and acidosis-induced neuronal death. J Neurosci, 2009, 29(45): 14371-14380.
- [4] Vink R, Portoghese PS, Faden AI. kappa-Opioid antagonist improves cellular bioenergetics and recovery after traumatic brain injury. Am J Physiol, 1991, 261(6 Pt 2): R1527-1532.

- [5] Faden AI. Role of thyrotropin-releasing hormone and opiate receptor antagonists in limiting central nervous system injury. *Adv Neurol*, 1988, 47: 531-546.
- [6] Ammon-Treiber S, Stolze D, Schröder H, et al. Effects of opioid antagonists and morphine in a hippocampal hypoxia/hypoglycemia model. *Neuropharmacology*, 2005, 49(8): 1160-1169.
- [7] Sharman HS, Patnaik R, Patnaik S, et al. Antibodies to dynorphin a(1-17) attenuate closed head injury induced blood-brain barrier disruption, brain edema formation and brain pathology in the rat. *Acta Neurochir Suppl*, 2010, 106: 301-306.
- [8] 朱海兵, 温预关, 黄河清. 盐酸纳美芬的药理作用及临床应用. *广州医药*, 2008, 39(4): 105-106.
- [9] 廖日房. 阿片类拮抗药纳美芬注射剂临床研究. *南方医科大学学报*, 2008, 28(10): 560-561.
- [10] 王一芳. 急性脊髓损伤中的血管机制及其治疗. *国外医学·神经病学神经外科学分册*, 1998, 25(4): 191-194.
- [11] Ingman K, Hagelberg N, Aalto S, et al. Prolonged central muopioid receptor occupancy after single and repeated nalmeferene dosing. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30(12): 2245-2253.
- [12] 任爱国. 纳美芬药理作用及临床应用. *解放军医学情报*, 1996, 10(2): 66-68.
- [13] Chiaretti A, Barone G, Riccardi R, et al. NGF, DCX, and NSE up-regulation correlates with severity and outcome of head trauma in children. *Neurology*, 2009, 72(7): 609-616.
- [14] Hergenroeder GW, Redell JB, Moore AN, et al. Biomarkers in the clinical diagnosis and management of traumatic brain injury. *Mol Diagn Ther*, 2008, 12(6): 345-358.
- [15] Guzel A, Er U, Tatli M, et al. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome and its correlation with Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury. *Neurosurg Rev*, 2008, 31(4): 439-444.
- [16] Meric E, Gunduz A, Turedi S, et al. The prognostic value of neuron-specific enolase in head trauma patients. *J Emerg Med*, 2010, 38(3): 297-301.
- [17] 屈洪艳, 彭翔, 蔡润. 创伤性颅脑损伤患者血清 NSE 的含量变化及临床意义. *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12(12): 734-735.
- [18] Chabok SY, Moghadam AD, Saneei Z, et al. Neuron-specific enolase and S100BB as outcome predictors in severe diffuse axonal injury. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(6): 1654-1657.
- [19] Žurek J, Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154(1): 93-103.
- [20] Böhmer AE, Oses JP, Schmidt AP, et al. Neuron-specific enolase, S100B and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 2011, 68(6): 1624-1630.
- [21] 刁云峰, 涂悦, 张赛. 纳美芬治疗急性重型颅脑创伤的疗效分析. *医药论坛杂志*, 2011, 32(12): 16-18.
- [22] 胡枢坤, 黄峰平, 郑康. 纳美芬对脑肿瘤术后的脑保护作用. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(4): 319-322.