

· 论著 ·

臭氧治疗脑肿瘤术后脑水肿及血浆内皮素含量观察

颜丽¹, 薛洪利^{2*}

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032

2. 沈阳军区总医院神经外科, 辽宁 沈阳 114000

摘要:目的 观察臭氧结合药物治疗对脑肿瘤术后脑水肿范围及患者血浆内皮素含量变化的影响。方法 将大脑半球脑肿瘤术后患者 60 例随机分为药物治疗、臭氧治疗组各 30 例。对照观察两组患者治疗前、后脑水肿的程度和血浆内皮素含量变化。结果 手术前, 两组间患者的血浆内皮素含量及脑水肿范围指数无明显差异 ($P > 0.05$)。比较两组间术后血浆内皮素含量检测结果及脑水肿范围指标, 臭氧治疗组的血浆内皮素含量降低及脑水肿范围缩小程度较对照组治疗更为显著 ($P < 0.01$)。结论 臭氧治疗组较药物治疗组降低血浆内皮素含量、改善脑水肿效果最为明显, 更有利于促进患者术后功能恢复及提高生活质量。

关键词: 颅脑肿瘤术后; 脑水肿; 内皮素; 臭氧

Effects of ozone treatment on postoperative brain edema and plasma endothelin level among brain tumor patients

Yan Li¹, Xue Hongli²; 1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Province, Shenyang, 110032, China; 2. General Hospital of Shenyang Military Region, Department of Neurosurgery, Liaoning Province, Shenyang, 114000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of ozone treatment and drug therapy on the extent of brain edema and plasma level of endothelin among postoperative brain tumor patients. **Methods** Sixty postoperative patients with cerebral hemisphere brain tumors were randomly divided into two groups: drug therapy group ($n = 30$) and ozone treatment group. ($n = 30$). The extent of brain edema and plasma level of endothelin were determined before and after treatment. **Results** No significant difference in extent of brain edema or plasma level of endothelin was observed between the two groups before surgery ($P > 0.05$). After surgery, the ozone treatment group showed significantly higher reductions in plasma level of endothelin and extent of brain edema compared with the control group ($P < 0.01$). **Conclusions** Compared with drug therapy, ozone treatment shows a better performance in reducing the extent of brain edema and plasma level of endothelin, and thus benefits patients by promoting postoperative functional recovery and improving quality of life.

Key words: Brain tumor surgery; Brain edema; Endothelin; Ozone

脑肿瘤术后脑水肿的发生是困扰神经外科临床的常见问题。近几年, 随着神经及分子生物学技术的不断完善及研究的深入, 对脑肿瘤术后脑水肿的发病机制有了更全面的认识。有研究表明脑组织含水量与血浆内皮素 (ET) 呈正相关, 表明 ET 参与了脑水肿的形成过程^[1]。本研究探讨臭氧这种新型治疗方法, 对脑肿瘤术后脑水肿患者血浆内皮素含量的影响, 以了解臭氧自体回输技术这种新型临床治疗方案的价值, 为脑水肿临床治疗开辟新途径。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

收集 60 例大脑半球脑肿瘤病例。其中大脑半球凸面脑膜瘤 (额部、顶部) 21 例, 矢状窦旁脑膜瘤 5 例, 额部镰旁脑膜瘤 4 例, 额、顶、颞叶胶质瘤 30 例。将所有人选患者随机分为臭氧治疗组 (治疗组) 30 例, 其中男 15 例, 女 15 例, 年龄 29~71 岁, 平均 45.3 岁; 药物治疗组 (对照组) 30 例, 其中男 13 例, 女 17 例, 年龄 23~65 岁, 平均 40.3 岁。

收稿日期: 2014-04-04; 修回日期: 2014-06-25

作者简介: 颜丽 (1989-), 女, 辽宁中医药大学硕士研究生, 主要研究颅脑肿瘤术后脑水肿方面治疗。

通讯作者: 薛洪利 (1950-), 男, 沈阳军区总医院教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向: 颅脑肿瘤的治疗。

1.2 纳入标准

①经头部核磁共振成像检查(平扫或/和增强)提示为大脑半球肿瘤(经手术及病理明确肿瘤性质)

②纳入年龄在20~75岁之间

③同意并签署相关知情同意书,配合治疗者

④排除多发性、术后复发性肿瘤

⑤排除脑肿瘤卒中

⑥入院前未接受其他有关药物、手术、放化疗治疗;无重大器质性病变,无药物、食物过敏史,无血液类疾病史

⑦排除出现严重不良反应者

1.3 治疗方法

两组患者在入院后完善相关检查,并签署相关知情同意书情况下,全麻行显微镜下开颅颅内肿瘤切除术。

1.3.1 对照组 对照组行常规药物治疗。具体治疗为:

①术后两天内行常规24小时心电图、动态血压、血氧饱和度监测及双侧鼻导管低流量氧气吸入;

②脱水治疗,20%甘露醇注射液,150 ml,3次/日,地塞米松磷酸钠注射液10 mg,一次/日;

③抗生素治疗于术前30分钟及术后给予头孢唑啉钠3 g,1次/日。如皮试阳性者给予克林霉素0.9 g,2次/日;

④止血治疗应用二乙酰氨乙酸乙二胺氯化钠注射液100 ml,2次/日;连用三天;

⑤营养神经治疗,单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液80 mg,1次/日;

⑥胃黏膜保护治疗,泮托拉唑钠注射液80 mg,2次/日;

⑦预防术后脑血管痉挛,法舒地尔注射液30 mg,2次/日;

⑧预防术后癫痫发作,丙戊酸钠注射液0.4 g,2次/日。

1.3.2 治疗组 在常规药物治疗基础上,治疗组应用的医用臭氧仪选用德国赫尔曼臭氧治疗仪,从

术后第二天,每日于患者肘静脉加压抽取自体血100 ml,与预先设定的臭氧浓度为47 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的医用臭氧100 ml,在专用采血袋内两者充分混合5分钟后,缓慢回输至患者体内,注意观察患者有无不良反应。每日患者均于同一时间段内行一次治疗,10天为一个疗程。

1.4 评定指标

1.4.1 血液标本采集 两组60例患者均于术前1天,术后第1天、3天、7天、11天,清晨空腹采肘静脉血4 ml,进行酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定。人血内皮素(ET)ELISA试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。操作步骤均由专业检验师严格按照试剂盒说明书操作完成,为同一批次试剂盒。

1.4.2 脑水肿范围的测量及分类 两组患者在术前1周内、术后第3天、7天、11天行头部64排螺旋CT扫描。在CT所显示的平面上,找出瘤周水肿最明显,且范围最大的层面上进行水肿带宽度的测量,并依据此水平所测等结果进行分类。

无水肿指影像学检查无可见水肿带;测得水肿带宽度小于(和/或等于)2 cm者记为轻度水肿;大于2 cm,小于4 cm记为中度水肿;大于(和/或等于)4 cm记为重度水肿。无水肿至重度水肿者四种分别计0、1、2、3分^[2]。

1.5 统计学方法

本实验统计数据应用SPSS 13.0统计软件进行处理。所得数据使用平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)的方式表示。两组在治疗前、后所有所得数据中,符合正态分布者比较采用 t 检验,偏态分布者使用秩和检验(Wilcoxon检验),并以结果 $P < 0.05$ 作为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血浆内皮素含量测定

两组间患者行颅内肿瘤切除术术前、术后第1天血浆内皮素含量无差异($P > 0.05$)。两组患者经治疗后,血浆内皮素含量均低于手术前水平。各组方案都可降低血浆内皮素含量(详见表1)。

表1 各组患者血浆ET(pg/ml)含量($\bar{x} \pm s$)

组别	术前1天(pg/ml)	术后1天(pg/ml)	术后3天(pg/ml)	术后7天(pg/ml)	术后11天(pg/ml)
治疗组(30)	83.92 \pm 4.98	80.64 \pm 3.80	76.72 \pm 8.5 $^{\diamond}$	61.14 \pm 7.87	50.41 \pm 7.6 $^{\Delta\Delta}$
对照组(30)	79.77 \pm 9.81	79.06 \pm 8.29	76.23 \pm 7.4 $^{\diamond}$	72.85 \pm 9.93	68.43 \pm 4.16 $^{\diamond}$

注:组内治疗后不同时间与治疗前比较," $^{\diamond}$ " $P < 0.05$," $^{\Delta}$ " $P < 0.01$ 。组间同一时间比较," $^{\Delta\Delta}$ " $P < 0.01$ 。

2.2 两组患者术前、术后脑水肿程度评分水平

两组患者经过治疗后,脑水肿范围指数均进行

性降低,术后上述两组治疗方案对降低脑水肿均有效(详见表 2)。

表 2 两组术前、术后脑水肿程度评分水平(分数, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前(分)	术后第 3 天(分)	术后第 7 天(分)	术后第 11 天(分)
治疗组(30)	2.47 \pm 0.27 [■]	2.55 \pm 0.37	0.94 \pm 0.18	0.32 \pm 0.48 [*]
对照组(30)	2.31 \pm 0.35	2.27 \pm 0.42	1.63 \pm 0.91	1.17 \pm 0.21 [☆]

注:两组间术前比较,“■” $P > 0.05$ 。组内术后与术前比较,“☆” $P < 0.05$,“*” $P < 0.01$ 。

2.3 两组疗效评价

结合表 1、2,治疗组治疗后,同对照组比较,血浆内皮素含量降低趋势及水肿指标减少程度更为显著,相比较而言,臭氧组治疗更有效。

两组患者在接受治疗中,对照组有一位患者出现一过性颜面潮红,生命体征平稳,心率正常,平卧休息后缓解。治疗组无患者出现不良反应($P > 0.05$),无统计学意义。

3 讨论

颅脑肿瘤的发病率在近几年呈上升趋势,除了肿瘤的不断生长及侵袭带来的神经功能损伤,其伴发的瘤周水肿(peritumoral brain edema, PTBE)不但引起并加重颅内压增高及神经功能的损害,同时术后并发症发生率及致死率和病死率也显著增高^[3,4]。外科手术切除是目前治疗颅内肿瘤的最常见,并且确实、有效的方法。然而术后,常因瘤区脑组织结构压迫解除而灌注损伤,往往会加剧血管源性脑水肿。同时,术中牵拉周围组织所造成的损伤及血脑屏障进一步破坏,加重了脑细胞破坏,引起细胞毒性脑水肿。患者预后生活质量下降多与这种术后脑水肿造成的神经功能障碍及缺损有关^[5]。

脑肿瘤术后脑水肿就其原因考虑为肿瘤长期压迫导致局部脑组织受压,进而阻碍颅内静脉回流,导致静脉压力增高,而发生血管扩张,血管壁通透性相应增高;区域内血供不足,脑细胞出现代谢障碍,进而出现缺血、缺氧性坏死^[6]。脑组织缺氧又进一步迫使颅内小血管剧烈扩张,增加血流量。此时,组织液被动增多,毛细血管内压增高,加重脑水肿。同时,ATP 生产减少,细胞 Na-K 泵功能减弱,脑组织细胞内水钠潴留。脑水肿诱发颅内高压,高颅压又进一步压迫颅内动静脉血管,加重脑缺氧、缺血,形成恶性循环。

内皮素(ET)一由 21 个氨基酸组成的多肽物质,包括三个亚型(ET-1、ET-2、ET-3),其中以 ET-

1 活性最强,以旁分泌功能产生^[7]。ET 作为缩血管物质,其在生理状态下水平较低,不参与循环激素作用,但在病理情况下,血浆 ET 大量释放。有报道证实,内皮素是器官损伤时机体释放的一个重要细胞因子^[8]。

脑肿瘤患者术后的血脑屏障损伤,诱发大量内皮素释放入血。有实验表明,小剂量血管内皮素即可造成颅内血管长时间的剧烈收缩。在临床报道中,脑血管痉挛患者血浆和脑脊液(CSF)中 ET 水平明显高于没有发生脑血管痉挛患者,并与脑血管痉挛的程度呈正相关^[9]。脑组织血管损伤引起全身性应激反应,儿茶酚胺的大量分泌,导致 ET 含量升高。高浓度 ET 激活细胞膜上的激活磷脂酶 A2,增加血管内皮通透性,并刺激产生大量花生四烯酸,后者在代谢过程中产生大量氧自由基,破坏生物膜,进一步损伤神经细胞和组织,造成大面积脑组织水肿和坏死。大量 ET 与自由基活化钙离子通道,使血管平滑肌细胞钙超载,加重脑血管痉挛,引起微循环障碍,加重血管源性脑水肿。同时钙超载加剧神经细胞变性、凋亡。由此可见,脑肿瘤术后脑水肿程度与血浆内皮素含量呈正相关,我们临床研究显示与上述一致。

现代药理学研究发现,臭氧作为强氧化剂,循环进入体内,在与血液充分混合后,瞬间升高 ATP 含量,与细胞膜上的 ATP 依赖性钠钾离子通道相结合,恢复细胞活性及细胞膜内外离子浓度,达到治疗的目的。臭氧通过提高血红蛋白载氧量,细胞氧量充足,进而改善脑组织缺血状态。同时,细胞代谢水平提高,进一步增强血液循环,脑组织供氧丰富,恢复损伤。其基本作用具有两面性:既能促进氧化反应,又能刺激细胞抗氧化酶的产生,清除生理和病理过程中形成的自由基,从而抑制氧化应激^[10],这是臭氧作为生物氧化治疗的基础。臭氧自体血回输技术不同于传统药物治疗,其临床应用范围更广泛。在神经系统方面,臭氧治疗提高患者

认知功能,恢复神经元中脑源性营养因子水平^[11],并可迅速消除因血流再灌注造成的脑组织局部供氧不足而引起的水肿。Bocci 等人^[12]探讨臭氧治疗神经系统疾病的作用机制可能是通过增加氧分压,提高能量来源,改善缺血组织的新陈代谢;促进新生的血管和组织,提高抗氧化酶和血加氧化酶的表达等。

目前有临床实验文献证实臭氧对于颅脑损伤后脑水肿的治疗疗效是确切和显著的^[13,14]。其基本生物化学机理为臭氧作为强氧化剂,通过血液循环进入机体,提升血浆载氧量,并充分与细胞结合,提高氧分压及氧饱和度,改善缺血组织供氧、供血。臭氧同时清除大量氧自由基,恢复内皮素-一氧化氮平衡,缓解强烈收缩的血管,减少内皮素的大量释放,进而恢复钙离子通道。此外,血氧的恢复则有利于提高 ATP 含量,恢复钠钾泵离子功能;同时,臭氧能提高缺血组织氧供,提高血液通过毛细血管的能力,改善微循环,避免小血栓形成。这些臭氧疗法的功效恰好作用于术后脑水肿的靶点上。本研究证实臭氧结合药物治疗脑肿瘤术后脑水肿疗效确切。

参 考 文 献

- [1] 陈亮,郝解贺.地塞米松对大鼠创伤性脑水肿时内皮素的影响.当代医学,2013,19(12):22-24.
- [2] 滕良珠,浦佩玉,李峰.脑膜瘤血管成分改变与瘤周脑水肿及相关因素分析.中华神经外科杂志,1999,15(5):294.
- [3] 王晓刚,孙丽霞.颅内肿瘤手术中颅内压有效控制的临床意义观察.中国实用医药,2013,8(20):112-113.
- [4] 梅文忠,龚清永,林志雄,康德智.影响初发幕上恶性脑胶质瘤周水肿的相关因素分析.中国神经肿瘤杂志,2013,1(1):30-38.
- [5] 张香菊,王强,徐伦山,陈广鑫.高压氧辅助治疗脑膜瘤术后脑水肿的临床疗效观察.重庆医学,2010,39(13):1689-1690.
- [6] Daboussi A, Minville V, Leclerc-Foueras S, et al. Cerebral hemodynamic changes in severe head injury patients undergoing decompressive craniectomy. J Neurosurg Anesthesiol, 2009,21(4):339-345.
- [7] Nakagomi S, Kiryuseo S, Kiyama H. Endothelin-converting enzymes and endothelin receptor B messenger RNAs are expressed in different neural cell species and these messenger RNAs are coordinately induced in neurons and astrocytes respectively following nerve injury. Neuroscience, 2000,101(2):441-449.
- [8] 李娜,程晋成,王水平.脑脊液和血清内皮素-1,白介素-1 β ,白介素-6检测对急性颅脑损伤严重程度的评估意义.现代检验医学杂志,2013,28(5):77-80.
- [9] 张圣麟,白玉,王良荣,等.参麦注射液对外伤性脑损伤大鼠血清神经元烯醇化酶,一氧化氮,内皮素水平的影响.中华中医药学刊,2010,28(3):583-585.
- [10] 王斌,林兰,倪青.臭氧在医学中的应用研究进展.医学综述,2010,16(20):3044-3046.
- [11] Coppola L, Luongo C, Pastore A, et al. Ozonized autohaemotransfusion could be a potential rapid-acting antidepressant medication in elderly patients. Int J Geriatr Psychiatry, 2010,25(2):208-213.
- [12] Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Arch Mod Res, 2006,37(4):425-435.
- [13] 潘建华,黄勤,程成.等.臭氧大自血治疗急性颅脑损伤的临床效果.国际医药卫生导报,2011,17(9):1062-1065.
- [14] 董鹏,薛洪利.创伤性脑水肿治疗与钠钾-ATP酶相关性研究进展.国际神经病学神经外科学杂志,2013,40(5):453-455.