

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.03.013

高压氧联合尼莫地平及依达拉奉治疗重型颅脑损伤患者的安全性及有效性研究*

吴建波¹, 杨刚^{2△}

(1. 四川省达州市第二人民医院神经外科 635000; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆 400016)

[摘要] **目的** 探讨高压氧与尼莫地平、依达拉奉联合治疗重型颅脑损伤的效果及安全性。**方法** 回顾性分析 78 例重型颅脑损伤患者的临床资料, 根据治疗方法的不同分为两组, 每组 39 例。对照组接受常规方案, 加高压氧治疗; 观察组实施高压氧与尼莫地平、依达拉奉联合治疗。对两组患者疗效、格拉斯哥昏迷评分(GCS)及并发症情况进行观察。**结果** 观察组治疗后总有效率为 92.31%, 与对照组(76.92%)相比, 差异存在统计学意义($P < 0.05$); 两组患者不同时间 GCS 显示, 入院时及治疗第 1 天两组 GCS 无明显变化, 治疗第 14、28 天, 两组患者 GCS 均有不同程度上升, 观察组均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组治疗后不良反应发生率 12.82%, 对照组为 10.26%, 两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 重型颅脑损伤采取高压氧与尼莫地平、依达拉奉联合治疗具有较好疗效, 能降低致残率及病死率, 治疗安全性高, 利于患者早日康复, 值得推广。

[关键词] 颅脑损伤; 高压氧; 尼莫地平; 依达拉奉; 安全性; 有效性**[中图分类号]** R651.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)03-0329-02

Study on safety and effectiveness of hyperbaric oxygen combined with nimodipine and edaravone for patients with severe craniocerebral injury*

Wu Jianbo¹, Yang Gang^{2△}

(1. Department of Neurosurgery, Dazhou Municipal Second People's Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China;

2. Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the safety and effectiveness of hyperbaric oxygen combined with nimodipine and edaravone for treating severe craniocerebral injury. **Methods** The clinical data of 78 patients with severe craniocerebral injury were analyzed retrospectively. The cases were divided into the two groups according to different therapeutic methods, 39 cases in each group. The control group received the routine scheme plus hyperbaric oxygen therapy; the observation group was implemented the hyperbaric oxygen therapy combined with nimodipine and edaravone. The curative effect, Glasgow Coma Scale(GCS) score and complications of the two groups were observed. **Results** The total effective rate after treatment in the observation group was 92.31%, which in the control group was 76.92%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the GCS score at different time periods in the two groups showed that the GCS score in the two groups had no significant changes at admission and on 1 d, the GCS score on 14, 28 d of treatment in the two groups had different degrees of increase, but the observation group was higher than the control group, the difference was significant ($P < 0.05$); the incidence rate of adverse reactions in the observation group was 12.82%, which in the control group was 10.26%, the difference had no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** Adopting the therapy of hyperbaric oxygen combined with nimodipine and edaravone for severe craniocerebral injury has higher curative effect, can decrease the disability rate and fatality rate, has high safety, and is beneficial to rehabilitation as early as possible, which is worth promoting.

[Key words] craniocerebral trauma; hyperbaric oxygen; nimodipine; edaravone; safety; effectiveness

重型颅脑损伤是一种常见的急重症, 主要为外力所致, 具有较高致死率及致残率, 数据显示, 重型颅脑损伤病死率达 28%~51%^[1-2]。因此, 临床需要进一步对颅脑损伤进行研究, 制订更为确切的治疗方案, 降低致死率及致残率, 改善患者预后。经研究发现, 在颅脑损伤生理及病理性变化中, 血氧供应障碍为关键环节^[3]。血氧供应障碍难以在常压、常温状态下纠正, 因此, 选择高压氧环境中, 增加肺静脉及肺泡的氧分压差, 从而提升储氧量, 纠正供氧障碍, 改善脑循环^[4]。但是有学者认为, 重型颅脑损伤患者单用高压氧治疗难以彻底改善症状, 加用钙拮抗剂、自由基清除剂联合治疗, 能取得协同作用, 疗效确切^[5-6]。但是对于高压氧联合依达拉奉、尼莫地平治疗重型

颅脑损伤治疗价值尚无前瞻性、确切性研究。本研究通过对重型颅脑损伤患者实施高压氧联合依达拉奉、尼莫地平治疗, 观察分析其疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析重庆医科大学附属第一医院 2012 年 5 月至 2014 年 7 月收治的 78 例重型颅脑损伤患者的临床资料, 所有患者均符合中华医学会神经外科学分会制订的重型颅脑损伤诊断标准。根据治疗方法的不同分为两组, 每组 39 例。观察组: 男 21 例, 女 18 例; 年龄 28~71 岁, 平均(45.8±5.6)岁; 格拉斯哥昏迷评分(GCS)3~8 分; 受伤至入院时间 2~23 h, 平均(11.5±5.3)h。对照组: 男 23 例, 女 16

例;年龄 25~74 岁,平均(45.2±5.8)岁;GCS 3~8 分;受伤至入院时间 3~22 h,平均(11.8±5.1)h。纳入标准:GCS 3~8 分者;患者无颅脑手术减压;年龄 18~80 岁;患者知情同意,本院医学伦理委员会批准。排除标准^[7]:合并严重肾、肝、心、肺等重要脏器功能不全者;严重血液疾病者;免疫系统疾病者;妊娠期、哺乳期女性。对两组患者 GCS、年龄、性别、受伤至入院时间等一般资料进行比较,均差异无统计学意义($P>0.05$),具有一致性和可比性。

1.2 方法

1.2.1 试验方法 所有患者入院后均根据情况使用基本药物治疗,如维生素、激素、脱水剂、止血剂、神经营养药物等,同时进行胃黏膜保护及感染预防,必要时可实施手术方案辅助治疗。对照组在此基础上加高压氧治疗,高压氧舱压力为 0.2 MPa,稳压后佩戴面罩吸纯氧 30 min,间隔 10 min,再次吸氧 20 min,随后减压 10 min,直至舱内压为 0.15 MPa,再做继续减压,吸氧 10 min,舱内压降至 0.1 MPa。每天 1 次,14 d 为 1 个疗程,2 个疗程后进行效果评估。观察组在对照组基础上加依达拉奉及尼莫地平治疗,高压氧治疗后,CT 检查确定无血肿扩大或出血时,使用尼莫地平注射液 8 mg+5.0%葡萄糖注射液 500 mL 静脉滴注;依达拉奉 30 mg+0.9%生理盐水 100 mL 静脉滴注。均为每天 1 次,14 d 为 1 个疗程,2 个疗程后进行效果评估。

1.2.2 观察指标 根据《神经外科诊疗指南》中制订的重型颅脑损伤疗效判断标准进行评估^[8],显效:意识清醒,症状及体征均明显改善;无效:症状及体征有好转,意识未完全清醒;无效:症状及体征无改善,意识障碍甚至加重。分别在入院时、治疗第 1、14、28 天记录 GCS, $>12\sim 15$ 分为轻型, $>8\sim 12$ 分为中型, $3\sim 8$ 分为重型。观察两组患者治疗后不良反应发生情况。

1.3 统计学处理 SPSS19.0 软件处理本研究所有数据,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 观察组治疗后总有效率为 92.31%,与对照组(76.92%)相比,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者疗效比较

组别	<i>n</i>	显效[<i>n</i> (%)]	有效[<i>n</i> (%)]	无效[<i>n</i> (%)]	有效率(%)
观察组	39	30(76.92)	6(15.38)	3(7.69)	92.31
对照组	39	23(58.97)	7(17.95)	9(23.08)	76.92
χ^2		7.396 8	0.237 8	9.097 1	9.097 1
<i>P</i>		0.006 5	0.625 8	0.002 5	0.002 5

2.2 两组患者 GCS 比较 两组患者不同时间 GCS 显示,入院时及治疗第 1 天两组 GCS 无明显变化,治疗第 14、28 天,两组患者 GCS 均有不同程度上升,但是观察组均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组不同时间 GCS 对比($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	入院时	治疗第 1 天	治疗第 14 天	治疗第 28 天
观察组	39	6.12±2.09	6.15±2.13	10.32±4.15	13.11±5.74
对照组	39	6.01±2.11	6.05±2.14	8.42±3.62	10.11±4.63
<i>t</i>		0.231 3	0.206 8	2.154 6	2.540 5
<i>P</i>		0.817 7	0.836 7	0.034 4	0.013 1

2.3 两组患者治疗安全性分析 观察组治疗后不良反应总发生率 12.82%,对照组为 10.26%,两组差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗后不良反应发生情况对比[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	低血压	肝、肾功能异常	消化道反应	不良反应总发生率(%)
观察组	39	2(5.13)	2(5.13)	1(7.69)	12.82
对照组	39	1(2.56)	1(2.56)	2(5.13)	10.26
χ^2		0.893 2	0.893 2	0.893 2	0.597 6
<i>P</i>		0.344 6	0.344 6	0.344 6	0.572 5

3 讨论

多数学者认为创伤性颅脑损伤,初期主要为部分组织损伤,数小时后会继发性损伤,创伤后继发性缺血、缺氧是致残、致死的主要原因^[9-10]。因此,对重型颅脑损伤的治疗,主要以早期恢复未受损脑组织血流灌注为主,减少脑组织因缺血、缺氧而诱发的不可逆损伤。以往对重型颅脑损伤主要采取手术治疗,但是经临床实践发现,手术后若未及时提高脑组织供氧、供血量,还是可能诱发一系列并发症,影响患者远期预后^[11-12]。可见,在重型颅脑损伤患者基础治疗后,制订合理的治疗方案,保证脑组织供血、供氧,对降低患者致死率、致残率具有积极作用。有数据显示,重型颅脑损伤低氧血症发生率达 45%~75%^[13]。可见,在其治疗过程中应用高压氧治疗具有积极意义。高压氧可促进患者血氧分压及血氧含量增加,增加受损组织氧弥散量,利于脑组织氧代谢。

尼莫地平为双氢吡啶类钙通道拮抗剂,钙拮抗剂应用于颅脑损伤患者治疗中,可阻滞细胞膜上钙离子通道开放,同时可增强钙-腺嘌呤核苷三磷酸酶活性,能促进细胞内钙离子大量排出,缓解细胞负担,以此起到减轻细胞毒性,起到保护神经细胞的作用。同时,尼莫地平也可解除脑血管痉挛,缓解血脑屏障通透性^[14]。因颅脑损伤后致使周围脑组织钙离子重新分布,进入内皮细胞及脑微血管壁,由此引发脑血管痉挛,加重脑水肿症状。本研究中,对颅脑损伤患者使用尼莫地平治疗,结果显示,尼莫地平可持续降低颅内压,停药后未发生反跳现象。进一步证实尼莫地平应用于重型颅脑损伤中具有可行性。

依达拉奉为自由基清除剂,可通过血脑屏障,经多种途径控制自由基产生,清理活性细胞毒性自由基,控制自由基水平。同时,依达拉奉能控制白三烯及花生四烯酸释放,对脑组织起到保护作用^[15]。经本组研究证实,观察组治疗后 GCS 明显较对照组高,表明高压氧、依达拉奉及尼莫地平联合治疗可利于脑组织供血、供氧,减轻脑水肿及血管痉挛,从而改善患者预后。同时,三者联合应用治疗重型颅脑损伤,也具有较高安全性,本研究中两组患者不良反应总发生率差异无统计学意义($P>0.05$),且本组患者不良反应症状均较轻微,经对症治疗后均得到缓解。

综上所述,重型颅脑损伤治疗中使用高压氧、尼莫地平和依达拉奉联合治疗,在一定程度上能够提高疗效,促进病情康复,且相对安全,应用价值明确。但是本研究观察时间较短,未能长期观察与随访,还需要更深入研究证实这种联合治疗的远期效果。

参考文献

[1] Dong L, Chen L, Shi T, et al. Combined (下转第 334 页)

- immunity to the autoimmune genes[J]. *Autoimmune Dis*, 2012;297193.
- [7] Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, et al. Introducing polyautoimmunity; secondary autoimmune diseases no longer exist[J]. *Autoimmune Dis*, 2012;254319.
- [8] Simmonds MJ, Gough SC. The search for the genetic contribution to autoimmune thyroid disease: the never ending story[J]. *Brief Funct Genomics*, 2011, 10(2):77-90.
- [9] Lazúrová I, Jochmanová I, Benhatchi K, et al. Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: relationship and the role of genetics[J]. *Immunol Res*, 2014, 60(2/3):193-200.
- [10] Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment[J]. *J Autoimmun*, 2009, 32(3/4):231-239.
- [11] Duntas LH. Environmental factors and thyroid autoimmunity[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2011, 72(2):108-113.
- [12] Raterman HG, Jamnitski A, Lems WF, et al. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment; a pilot study[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(2):247-251.
- [13] Chabchoub G, Uz E, Maalej A, et al. Analysis of skewed X-chromosome inactivation in females with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid diseases[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(4):R106.
- [14] 施春花, 王友莲, 尚可, 等. 类风湿关节炎甲状腺状况的临床研究[J]. *江西医药*, 2011, 46(5):441-443.
- [15] Yavasoglu I, Senturk T, Coskun A, et al. Rheumatoid arthritis and anti-thyroid antibodies[J]. *Autoimmunity*, 2009, 42(2):168-169.
- [16] 吴东海, 王国春. *临床风湿病学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008:231.
- [17] 王晓东. 类风湿关节炎伴甲状腺功能异常临床分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2008, 22(9):664-666.
- [18] Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 38(5):372-381.
- [19] Kerola AM, Nieminen TV, Kauppi MJ, et al. Increased risk of levothyroxine-treated hypothyroidism preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis: a nationwide registry study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(4):455-459.
- [20] Raterman HG, Nurmohamed MT. Hypothyroidism in rheumatoid arthritis: to screen or not to screen[J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(5):885-886.
- [21] Raterman HG, Van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(2):229-232.
- [22] Raterman HG, Voskuyl AE, Simsek S, et al. Increased progression of carotid intima media thickness in thyroid peroxidase antibodies-positive rheumatoid arthritis patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(6):751-757.

(收稿日期:2016-07-21 修回日期:2016-10-03)

(上接第 330 页)

- monitoring of intracranial pressure and bispectral index in patients with severe craniocerebral trauma post-operatively[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 148(1):42-44.
- [2] 周路球, 马真, 纠智松, 等. 轻度低温联合依达拉奉治疗提高重型颅脑损伤疗效[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(8):815-818.
- [3] 潘辉, 朴哲范. 颅脑损伤急性期高压氧治疗的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(8):1952-1953.
- [4] 梁维萍. 高压氧对重型颅脑损伤昏迷患者促醒效果观察[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(30):85-87, 90.
- [5] 邓崇第, 马懿, 李建国, 等. 亚硝酸钠联合高压氧对创伤性颅脑损伤大鼠模型治疗作用的机制研究[J]. *重庆医学*, 2013, 42(11):1254-1256.
- [6] Tian Y, Du HG, Wang C, et al. Clinical significance of percutaneous endoscopic gastrostomy for patients with severe craniocerebral injury[J]. *Chin J Traumatol*, 2014, 17(6):341-344.
- [7] 金慧君, 余国峰. 高压氧联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗颅脑外伤后肢体功能障碍的效果观察[J]. *中国基层医药*, 2013, 20(23):3626-3627.
- [8] 方志豪, 黄萍, 张斌, 等. 高压氧治疗重型颅脑损伤的疗效分析[J]. *宁夏医科大学学报*, 2014, 36(4):441-443.
- [9] 郭启平, 张礼均, 董红让, 等. 高压氧治疗高原地区重型脑损伤疗效观察[J]. *西南国防医药*, 2013, 23(10):1103-1105.
- [10] 朱峰. 早期应用尼莫地平对重度颅脑损伤患者血钠、血钾、血糖、C 反应蛋白的影响及预防大面积脑梗塞的作用[J]. *海南医学院学报*, 2013, 19(12):1665-1668.
- [11] 杨青美. 综合疗程治疗干预对新生儿缺血缺氧性脑病的康复影响[J]. *川北医学院学报*, 2016, 31(3):373-376.
- [12] 仲小玲. 580 例自发性脑出血患者综合治疗加高压氧治疗疗效分析[J]. *川北医学院学报*, 2015, 30(6):810-812, 848.
- [13] 郭锦梅, 李航, 肖宏. 高压氧综合护理模式对早期重型颅脑损伤的影响及护理对策[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(25):137-139.
- [14] Chen QX, Ding DC, Qin J, et al. Efficacy of nimodipine combined with edaravone in treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage: a meta-analysis[J]. *J Int Neurol Neurosurg*, 2014, 41(4):332-337.
- [15] 何忠芳, 郑茂华. 依达拉奉治疗急性重型颅脑损伤的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(1):52-58.

(收稿日期:2016-07-22 修回日期:2016-10-16)