



大剂量纳洛酮用于微创颅内血肿清除术后脑出血的效果观察

郭淑华

南方医科大学附属小榄医院 广东中山 528415

【摘要】目的 探讨对脑出血患者进行微创颅内血肿清除术后合并使用大剂量的纳洛酮对其血清 NSE、S100 水平的影响。**方法** 选取入我院治疗的 212 例脑出血患者，将其随机分成两组。研究组采用微创颅内血肿清除术后联合应用大剂量的纳洛酮，对照组仅采用微创颅内血肿清除术进行治疗，两组分别均于治疗前、治疗后 1d、3d、7d 时清晨空腹静脉抽血检测血清中 NSE、S100 水平。**结果** 两组治疗前、治疗后 1d 血清 NSE、S100 水平无显著性差异 ($P > 0.05$)；两组治疗后 1d 血清中 NSE、S100 水平较治疗前有所升高，但无显著性差异 ($P > 0.05$)；治疗后 3d、7d 两组血清 NSE、S100 水平均较治疗前有显著性的降低 ($P < 0.05$)；在治疗后 3d、7d 研究组血清中 NSE、S100 水平显著性的低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 微创颅内血肿清除术联合大剂量纳洛酮治疗脑出血，可有效的降低患者血清 NSE、S100 水平，且疗效优于单纯微创颅内血肿清除术。

【关键词】 微创颅内血肿清除术；纳洛酮；脑出血；神经元特异性烯醇化酶 (NSE)；胰岛素 (Ins)；S100 蛋白

【中图分类号】 R651.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-9561 (2016) 03-016-02

【Abstract】 Objective To investigate the effect of large dose of naloxone on the serum levels of S100 and NSE after minimally invasive intracranial hematoma removal in patients with intracerebral hemorrhage. **Methods** 212 cases of cerebral hemorrhage treated in our hospital were randomly divided into two groups. Study group by minimally invasive surgery of intracranial hematoma combined application of large dose of naloxone, while the control group only received minimally invasive intracranial hematoma debridement for treatment. The two groups were in before treatment, after treatment for 1 day, 3 days, 7 days in the morning fasting venous blood serum NSE, S100 levels. **Results** Two groups before treatment and after treatment 1 Serum NSE, S100 levels no significant difference ($P > 0.05$); after treatment in the two groups in 1D serum NSE, S100 levels compared with those before treatment increased, but no significant difference ($P > 0.05$); after treatment 3D, 7d group, the serum NSE, S100 levels compared with treatment before significantly reduced ($P < 0.05$); in treatment after 3D, 7d research group, the serum NSE, S100 levels were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The removal of intracranial hematoma combined with large dose of naloxone can effectively reduce the serum levels of S100 and NSE, and the effect is better than that of simple minimally invasive intracranial hematoma removal.

【Key words】 Minimally invasive intracranial hematoma removal; Naloxone; Cerebral hemorrhage; Neuron specific enzyme; Nsulin; S100 protein

脑出血又名脑溢血，多发于中老年群体，是目前临床上致残率及病死率最高的疾病之一，临床表现为患者意识障碍、失语等，主要是由于脑血管疾病病变所引起的，主要病理基础为：脑血管病变以及血液动力学及血液成分（如高胆固醇、高密度脂蛋白、高甘油三酯、凝血因子异常等）发生改变，导致脑出血性、缺血性的病变。脑出血发病非常迅速，常常由于用力过度或情绪激动等诱发，主要病因为高血压、颅内血管畸形、脑动脉粥样硬化等非外伤性脑实质性的脑血管破裂的出血^[1]。在临床上一般对于中等的脑出血量的患者，一般考虑采用微创颅内血肿清除术，王能江^[2]等研究表明术后联合使用纳洛酮对脑出血患者进行治疗，有较好的疗效，现本文就通过检测患者治疗前后血清中 NSE、S100 两者水平的变化将两者联合使用与单独使用手术治疗进行对比观察，看其联合使用是否具有较好的疗效做如下报告：

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月至 2014 年 8 月期间我院收治的 212 例脑出血患者作为本次研究对象，入院时主要的临床症状有：意识障碍、失语、精神异常等，入院时发病时间 $\leq 24h$ ，手术时间均在患者发病后 6-24h，并均经头颅 CT 影像学诊断，本次研究主要为血肿量均为中量 15-30ml 的患者。

212 例患者均排出以下患者：①死亡病例；②既往精神病史；③大量饮酒或者滥用药物史；④严重心脏、肝脏、肾脏疾病；⑤近 1 个月手术或药物治疗者。将符合标准的患者随机分为两组（研究组与对照组，各 106 例）。其中研究组，男 54 例，女 52 例，年龄为 45-81 岁，平均年龄为 (61.5 ± 1.6) 岁；另一组为对照组中，男 55 例，女 51 例，年龄为 45-81 岁，平均年龄为 (61.4 ± 1.5) 岁；两组患者在性别、年龄、患病时间等一般资料上均不具有显著性的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 出血量的计算

患者入院后性头颅 CT 检查，使用多田氏公式计算（公式为 $\pi/6 \times A \times B \times C$ ，A 为血肿的最大长径，B 为最大横径，C 为血肿层面数）

患者脑实质内血肿体积。少量出血：血肿量 $\leq 15ml$ ；中量出血：血肿量 15-30ml；大量出血：血肿量 $\geq 30ml$ 。

1.2.2 手术及药物治疗

对照组：采用微创血肿清除术手术：患者取侧卧位或仰卧位，2% 的利多卡因进行局部麻醉，使用穿刺针钻穿硬脑膜和颅骨，将血肿的最大层面中心处与 CT 检查提示的脑血肿位置选择手术穿刺点、穿刺方向和穿刺针长度，穿刺过程注意避开脑重要血管与区域。将穿刺针缓慢推进脑血肿表层后拔出针芯、连接引流管、吸出血肿液体。再更换穿刺的针芯，推进血肿中心部位，进而缓慢抽吸血肿。常规采用引流管注入 2 W 尿激酶后，夹闭 2 h 再拔除，1-2 次/d，复查头部 CT 见残留血肿基本消除可拔除引流管^[3]。研究组：在微创血肿清除术治疗后，24h 内对患者使用 4.0mg 纳洛酮（辰欣药业股份有限公司提供）溶解于 5% 葡萄糖（250ml）的溶液进行静脉滴注^[4]，其后采用该方法 1 次/d，连续使用 7d。

1.2.3 术前及术后观察指标

两组患者均在治疗前及治疗后的第 1d、3d、7d 清晨分别静脉抽血 5ml，3000r/min 离心 5min，分别采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中 NSE、S100 两者水平，两者试剂均由北京东歌博业生物公司提供，检测过程均严格按照检测试剂盒中的说明书进行操作。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.5 对所取得的血清中 NSE、S100 两者水平的数据进行统计学分析。两者属于计量型资料，采用 t 检验进行比较，数据的统计学描述以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 来表示。当 $P < 0.05$ 时，表示差异具有统计学意义。

2 结果

两组患者在治疗前、治疗后 1d 血清 NSE、S100 两者水平无显著性差异 ($P > 0.05$)；治疗后 1d 患者血清中 NSE、S100 两者水平较治疗前有所升高，但无显著性差异 ($P > 0.05$)；治疗后 3d、7d 两组血清 NSE、S100 水平均较治疗前有显著性的降低 ($P < 0.05$)；在治疗后 3d、7d 研究组血清中 NSE、S100 水平显著性的低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1、2。

表1 治疗前后两组患者NSE水平的变化 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	治疗前	治疗后1d	治疗后3d	治疗后7d
研究组	15.38±4.28 ^a	20.13±8.12 ^{ab}	6.52±2.86 ^{cd}	4.23±1.06 ^{cd}
对照组	15.66±4.19	21.25±8.91 ^b	10.46±2.52 ^c	6.58±2.13 ^c

注: $P^a > 0.05$ 表示研究组与对照组无统计学差异; $P^b > 0.05$ 表示与治疗前比较无统计学差异; $P^c < 0.05$ 表示与治疗前比较有统计学差异; $P^d < 0.05$ 表示与对照组比较有统计学差异。下同。

表2 治疗前后两组患者血清S100水平的变化 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	治疗前	治疗后1d	治疗后3d	治疗后7d
研究组	1.85±0.58 ^a	1.95±0.59 ^{ab}	0.85±0.18 ^{cd}	0.48±0.08 ^{cd}
对照组	1.84±0.51	1.99±0.61 ^b	1.13±0.34 ^c	0.76±0.16 ^c

3 讨论

脑血管性疾病根据我国居民死因调查(第三次)结果已经成为我国居民首位死亡原因,其发病迅速,起病突然,死亡率非常高,脑内血肿会释放凝血酶导致脑水肿,最终破坏血脑屏障及使脑细胞坏死。随着医学技术的发展目前其诊断主要为影像学技术(CT、MRI等),但是影像学检查技术也存在一定的不适用条件(血流动力学紊乱、生命体征不稳定、危重患者等)且相对患者而言医疗费用也较高。所以在临床上常常会采用血液学生化检测指标来作为对该疾病的辅助诊断、早发现、治疗效果判断、病情的预后等。这些生化指标主要有: NSE、CRP、S100、h-FABP、MMP-9、PCT、GFAP等。本次研究选用NSE、S100作为脑出血患者治疗后效果的观察,主要是在 Camozzato AL^[5-6]等的研究基础上: NSE、S100对脑出血的患者疗效的观察具有较高的特异性,且在脑出血患者中能辅助评估不同的出血量,与该疾病具有正相关性。就目前为止对脑出血治疗最主要的手段为:微创颅内血肿清除术。近年来不断有研究表明^[7]术后使用大剂量的纳洛酮对脑血肿的恢复及治愈具有较好的疗效,本次研究亦选用纳洛酮药物对研究组进行研究,血清NSE、S100水平最为疗效的观察指标。

对于脑出血的治疗小量出血($\leq 15\text{ml}$)可以采用药物的保守治疗或者手术治疗,但目前使用药物治疗的方式患者恢复的相对比较慢,且可能对患者的神经细胞容易产生一定的毒性作用,可能会使患者的脑神经功能得不到完全的恢复,而采用手术的紧急处理血肿可能是目前为止最好的方法,而手术方式有:微创颅内清除术、外科开颅清除血肿等^[8]。外科开颅清除血肿往往有较大的创伤,不利于患者术后的恢复。微创颅内清除术优点:操作简便、快捷、损伤较小、疗效较好、手术较安全、手术花费时间短等,特别还适用于伴有其他疾病、高龄、体质相对较弱的不适于开颅手术的患者^[8],在我国临床上得到了广泛的应用。纳洛酮属于一种非人工合成的非特异性的阿片类受体的拮抗剂,具有阻断强啡肽、 β -内啡肽的功能,是羟二吗啡酮的一种衍生物,其主要作用^[2,4]为:①阻断脑血肿患者急性出血后体内内源性的阿片含量的增高,减少继发性的脑部的损伤,保持脑内灌注压和血压的稳定,促进脑神经功能的改善和术后的恢复;②稳定细胞膜对机

体内钙离子的通透性,促进磷酸腺苷合成,防止体内脂质过氧化,从而有效的改善脑神经的功能,促进脑出血后神经功能的恢复;③使患者昏迷时间缩短降低术后感染;④改变 β -EP介导的肝、肾、脑、心的抑制功能,从而避免器官的衰竭;⑤降低血液粘度,抗凝,增加脑缺血的血流量,抑制花生四烯酸的代谢功能,改善颅内水肿。陈有桂^[4,8]等研究表明使用大量的纳洛酮能够显著性的改善患者脑神经功能的恢复和脑出血情况。

本次研究中NSE、S100水平在治疗后1d较治疗前有所升高,主要是可能是由于进行手术时因为脑内血肿受到机械性的损伤,致使脑内神经胶质细胞或神经元细胞破坏,以及血肿内的一些血红蛋白的分解和炎症介质等的释放使脑组织坏死、缺氧、水肿等继发性的损伤,使得NSE、S100有所增高,但随着术后时间的推移,伴随血脑屏障的恢复和受伤的脑神经功能的恢复以及脑内水肿的逐渐消失,NSE、S100在第3d起与治疗前具有显著性的降低,第7d时降低更显著。研究组使用大剂量的纳洛酮治疗NSE、S100两者水平在1d、3d、7d均较对照组低,但在第3d、7d时才具有显著性的差异。这一研究也与许多文献相一致^[4,7,8]。

综上所述,应用微创颅内血肿清除术联合大剂量的纳洛酮治疗脑血肿,能有效降低患者血清NSE、S100的水平,改善患者的病情,其疗效优于单纯应用微创颅内血肿清除术,在治疗脑血肿上具有重要的临床价值。

参考文献:

- [1] Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: A short review with emphasis on clinical utility in mild head injury[J]. Restorative Neurology and Neuroscience, 2009, 1(1): 1-3.
- [2] 王能江. 纳洛酮对脑出血患者行微创血肿清除术预后的临床研究[J]. 海峡医学, 2011, 23(7):109-110.
- [3] 黄奇武, 文肇斌, 戴携. 微创颅内血肿清除术与内科保守治疗高血压小量脑出血140例疗效对比研究[J]. 中国医学工程, 2014, 22(9):72-73.
- [4] 陈有桂, 赵秀娟, 赵海萍, 等. 探讨不同剂量纳洛酮治疗脑出血对其神经功能保护作用的量-效关系[J]. 中国医药指南, 2013, 32(11):456.
- [5] Camozzato AL, Chaves ML, Ferreira ED, et al. Serum levels of S100 and NSE proteins in Alzheimer's disease patients[J]. J Neuroinflammation, 2010, 27:76.
- [6] 魏寿忠, 姚龙腾, 辛勇通, 等. 脑出血患者血清NSE、S100蛋白与认知功能障碍相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(4):251-255.
- [7] 付君民, 王立平, 韩小勇. 纳洛酮对脑出血患者微创血肿清除术预后的影响[J]. 大家健康, 2010, 32(3):309-310.
- [8] 陈江利, 邵高峰, 袁东海, 等. 颅内血肿微创清除术治疗自发性脑出血效果观察[J]. 中国乡村医疗杂志, 2014, 21(20): 14-15.

(上接第15页)

阈值有所降低,术后伤口疼痛更为强烈^[5]。地佐辛为中枢镇痛性药物,是K受体激动剂,也是 μ 受体拮抗剂,成瘾性小,镇痛作用强^[6]。

本研究结果显示:①术后应用地佐辛的患者在拔管时间、苏醒时间及自主呼吸恢复时间上与对照组患者差异无统计学意义($P > 0.05$);②使用地佐辛的患者术后30min、60min及120min时疼痛VRS评分明显低于对照组患者,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综上,地佐辛可以明显改善瑞芬太尼麻醉术后患者的痛觉过敏情况,且对患者术后拔管时间、恢复意识时间、自主呼吸恢复时间无明显影响,安全性高,疗效确切,临床值得推广。

参考文献:

- [1] 牛向阳. 地佐辛应用于瑞芬太尼静脉麻醉术后痛觉过敏的观察

[J]. 医药前沿, 2015, (34):100-101.

- [2] 阿不都海力, 阿地里江, 塔依尔, 达吾提. 曲马多与舒芬太尼治疗瑞芬太尼复合麻醉术后急性疼痛的效果分析[J]. 转化医学电子杂志, 2015, 2(09):126-127.

- [3] 徐立, 朱小勇, 姚圣杰. 地佐辛对瑞芬太尼复合七氟醚麻醉致痛觉过敏的预防效果探究[J]. 中国现代医生, 2015, (15):108-111.

- [4] 张喜川. 地佐辛预防瑞芬太尼麻醉后早期疼痛65例临床观察[J]. 中国医药指南, 2015, (17):88-88.

- [5] 王健, 王波. 地佐辛预防瑞芬太尼复合麻醉患者术后痛觉过敏的效果[J]. 医学信息, 2015, (13):177-177.

- [6] 马洪智. 地佐辛与舒芬太尼应用于术后静脉镇痛临床效果比较[J]. 转化医学电子杂志, 2015, (02):20-21.