

依达拉奉对重型颅脑损伤患者血浆 8-iso-PGF_{2α} 水平的影响及其临床疗效观察

张 斌 钱春生

【摘要】目的 探讨依达拉奉对重型颅脑损伤(sTBI)患者血浆 8-表氧前列腺素 F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}) 水平的影响及其治疗 sTBI 的效果。**方法** 将 60 例 sTBI 患者随机分为观察组和对照组, 每组 30 例。两组均给予常规治疗, 包括脱水降颅压、止血、抗感染、降血糖、营养药物及手术等。观察组在常规治疗基础上给予新型抗氧化剂依达拉奉(30 mg, 静脉滴注, 2 次/d, 持续 2 周)。治疗后 2、3、7、14、30 d 采用酶联免疫吸附法检测血浆 8-iso-PGF_{2α} 水平。治疗后 14 d 进行 GCS 评分, 治疗后 3 个月按照 GOS 评分评估患者预后。**结果** 治疗后 2 d, 两组血浆 8-iso-PGF_{2α} 水平均较治疗前显著升高($P<0.05$), 随后显著下降($P<0.05$), 观察组显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后 14 d, 两组 GCS 评分均明显高于治疗前($P<0.05$), 观察组明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后 3 个月, 两组 GOS 评分均明显高于治疗前($P<0.05$), 观察组明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 应用依达拉奉可显著降低 sTBI 患者血浆 8-iso-PGF_{2α} 水平, 改善患者预后。

【关键词】 颅脑损伤; 依达拉奉; 8-表氧前列腺素 F_{2α}; 预后

【文章编号】 1009-153X(2015)03-0153-02 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1+5

Effect of edaravone on plasma level of 8-iso-prostaglandin-F_{2α} and prognosis in patients with severe craniocerebral trauma

ZHANG Bin, QIAN Chun-sheng. Department of Neurosurgery, Jintan People's Hospital, Jiangsu 213200, China

【Abstract】Objective To explore the effects of endaravone on the prognoses and plasma level of 8-iso-prostaglandin-F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}) in the patients with severe craniocerebral trauma. **Methods** Sixty patients with severe craniocerebral trauma were randomly divided into control group (n=30) and treatment group (n=30). The patients in both the groups were given routine therapy including dehydration, anti-inflammation, hemostasis, anti-infection, lowering the intracranial pressure, anti-diabetics treatment, nutritious drugs and surgeries. Based on this, 30 mg endaravone twice a day for was intravenously injected for 2 weeks, twice a day, in the treatment group. The plasma levels of 8-iso-PGF_{2α} were determined before the treatment and 1, 2, 6, 13 and 29 days after the treatment. GCS was assessed respectively on the admission and 14 d after the treatment, and the prognoses were assessed by GOS 3 months after the treatment in all the patients. **Results** The plasma levels of 8-iso-PGF_{2α} were significantly higher 1 day after the treatment than those before the treatment in both the ($P<0.05$), and they were significantly lower 2, 6, 13 and 29 days after the treatment than those before the treatment in both the groups ($P<0.05$). The plasma levels of 8-iso-PGF_{2α} were significantly lower in the treatment group than those in the control group 6, 13 and 29 days after the treatment ($P<0.01$). The scores of GCS were significantly higher 13 days after the treatment than those before the treatment in both the group ($P<0.01$). The scores of GCS were significantly higher in the treatment group than those in the control group 13 days after the treatment ($P<0.01$). The scores of GOS were significantly higher in the treatment group than those in the control group 3 months after the treatment ($P<0.01$). **Conclusion** The plasma level of 8-iso-PGF_{2α} may be reduced and the prognosis may be improved by the venous injection of endaravone in the patients with severe craniocerebral trauma.

【Key words】 Craniocerebral trauma; Endaravone; 8-iso-prostaglandin-F_{2α}

重型颅脑损伤(severe traumatic brain injury, sTBI)后继发性脑损伤与自由基反应病理性加剧和氧化-抗氧化平衡紊乱密切相关^[1,2]。8-表氧前列腺素 F_{2α} (8-iso-prostaglandin F_{2α}, 8-iso-PGF_{2α}) 是反应自由基和脂质过氧化反应可靠的特异性指标^[3]。本研究观察依达拉奉对 sTBI 患者预后及其血浆 8-iso-PGF_{2α} 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 自 2010 年 3 月至 2012 年 2 月收治 sTBI 患者 60 例, 其中男 35 例, 女 25 例; 年龄 15~66 岁, 平均(34.6±4.2)岁; 入院时 GCS 评分 4~8 分。患者伤后 24 h 内入院, 经头颅 CT 或 MRI 检查证实, 其中脑干挫伤 12 例, 单纯弥漫性脑挫裂伤 23 例, 颅内血肿 25 例。排除多发伤以及既往有心脑血管疾病、糖尿病、慢性肝肾病史的患者。

按治疗方案, 将 60 例患者随机分为观察组和对

照组, 每组 30 例。观察组男 18 例, 女 12 例; 年龄 (35.2±3.1) 岁; 脑干挫伤 6 例, 单纯弥漫性脑挫裂伤 11 例, 颅内血肿 13 例; 入院时 GCS 评分 (4.5±0.4) 分。对照组男 17 例, 女 13 例; 年龄 (34.7±3.5) 岁; 脑干挫伤 6 例, 单纯弥漫性脑挫裂伤 12 例, 颅内血肿 12 例; 入院时 GCS 评分 (4.4±0.5) 分。

两组患者的性别、年龄、TBI 类型等差异无统计学意义, 具有可比性 ($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 两组均给予常规治疗: 脱水、止血、预防感染、降颅内压、降血糖、营养药物及手术等。观察组在常规治疗基础上给予新型抗氧化剂依达拉奉, 30 mg 静脉滴注, 2 次/d, 持续 2 周。

1.3 观察指标

1.3.1 血浆 8-iso-PGF_{2α} 水平 所有患者均在治疗前及治疗后 2、3、7、14、30 d 空腹采集肘静脉血 3 ml, 抗凝后充分混匀, 3 000 转/min 离心 15 min, 收集上层血浆, 酶联免疫吸附法检测血浆中 8-iso-PGF_{2α} 水平。

1.3.2 疗效评价 治疗后 14 d 均进行 GCS 评分, 治疗后 3 个月按照 GOS 评分评估预后。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 10.0 软件处理; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血浆 8-iso-PGF_{2α} 水平比较 两组患者治疗前血浆 8-iso-PGF_{2α} 水平无显著差异 ($P>0.05$); 治疗后 2 d, 观察组和对照组血浆 8-iso-PGF_{2α} 水平均较治疗前显著升高 ($P<0.05$), 从第 3 天起逐步下降 ($P<0.05$), 直到治疗后 30 d 仍显著低于治疗前 ($P<0.05$)。治疗后 2~3 d, 观察组血浆 8-iso-PGF_{2α} 水平与对照组无显著差异 ($P>0.05$), 但治疗后 7、14、30 d 较对照组明显降低 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组 GCS 评分比较 观察组和对照组治疗后 14 d GCS 评分分别为 (12.3±1.2) 分和 (10.1±1.1) 分, 均明显高于治疗前 ($P<0.01$), 而且治疗组明显高于对照组 ($P<0.01$)。

2.3 两组 GOS 评分比较 治疗 3 个月后, 治疗组恢复良好 16 例 (53.3%), 中残 4 例, 重残 2 例, 植物生存 2 例, 死亡 6 例。对照组恢复良好 8 例 (26.7%), 中残 7 例, 重残 5 例, 植物生存 3 例, 死亡 7 例。治疗组恢复良好率显著高于对照组 ($P<0.05$)。

3 讨论

自由基损伤是导致神经元死亡的主要原因之一

表 1 两组患者治疗前后血浆 8-表氧前列
腺素 F_{2α} 水平比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	检测时间	例数 (例)	8-表氧前列腺素 F _{2α}
观察组	治疗前	30	30.1±2.7
	治疗后 2 d	30	32.0±3.1 [*]
	治疗后 3 d	30	26.5±2.6 [*]
	治疗后 7 d	30	18.9±1.9 ^{**}
	治疗后 14 d	28	14.3±1.3 ^{**}
	治疗后 30 d	24	13.1±1.2 ^{**}
对照组	治疗前	30	29.4±2.6
	治疗后 2 d	30	31.5±3.3 [*]
	治疗后 3 d	30	27.2±2.9 [*]
	治疗后 7 d	30	25.3±2.5 [*]
	治疗后 14 d	26	22.1±2.1 [*]
	治疗后 30 d	23	25.3±2.3 [*]

注: 与治疗前相应值比, $* P<0.05$; 与对照组相应值比, $\# P<0.05$

[4]。TBI 可产生大量自由基, 通过蛋白氧化水解、脂质过氧化破坏 DNA 和耗竭 ATP 等作用损伤细胞, 并降低局部血流, 改变血管收缩能力, 加重组织损伤 [5]。TBI 后脑内氧自由基增加可引发创伤性脑水肿, 导致颅内压增高, 最终危及患者生命 [6,7]。

依达拉奉是一种新型氧自由基清除剂, 也是一种有效的脑保护剂, 其机制主要是抑制脂质过氧化、消除自由基、降低凋亡相关基因表达, 抑制神经细胞和血管内皮细胞过氧化 [8-11]。脑组织损伤后, 产生过多自由基, 超过机体自身清除能力, 形成过氧化反应, 导致脑组织 8-iso-PGF_{2α} 水平增高, 可通过破损的血脑屏障进入血液循环, 故外周血 8-iso-PGF_{2α} 水平可间接反映其脑组织水平。本研究显示治疗后 3 d 内, 观察组血浆 8-iso-PGF_{2α} 水平与对照组无显著差异 ($P>0.01$), 而在治疗后 7、14、30 d 明显低于对照组 ($P<0.01$), 提示依达拉奉可降低 sTBI 患者脑组织 8-iso-PGF_{2α} 水平, 减轻大量氧自由基所导致的脂质过氧化反应。两组患者治疗前 GCS 评分无明显差异 ($P>0.05$), 而治疗后 14 d GCS 评分均显著高于治疗前 ($P<0.05$), 且观察组明显高于对照组 ($P<0.05$); 治疗后 3 个月 GOS 评分, 观察组明显高于对照组 ($P<0.01$)。这与其他研究结果一致 [12]。提示依达拉奉可在短期内降低 sTBI 患者脑组织内的 8-iso-PGF_{2α} 水平, 提高 GOS 评分和 GCS 评分。

(下转第 186 页)

- [8] Ganesan K, Desai S, Udweadia-Hegde A. Non-in-fantile variant of desmoplastic ganglioglioma: a report of 2 cases [J]. *Pediatr Radiol*, 2006, 36: 541-545.
- [9] Trehan G, Bruge H, Vinchon M, *et al.* MR imaging in the diagnosis of desmopective study of six cases [J]. *Am J Neuroradiol*, 2004, 25: 1028-1033.
- [10] 王鲁宁, 卢德宏, 桂秋萍. 黄克维临床神经病理学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010. 147-148.
- [11] Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics: tumors of nervous system [M]. In: World health organisation classification of tumours. 3th ed. Lyon: IARC Press, 2000, 95-112.
- [12] 鞠海涛, 窦长成, 刘海波, 等. 神经节细胞胶质瘤临床问题分析与探讨[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2010, 15(6): 365-366.
- [13] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, *et al.* The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system [J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114: 97-109.
- [14] 桂秋萍. 癫痫临床病理诊断与新分型解析[J]. *诊断病理学杂志*, 2013, 20(5): 257-262.
- [15] Buccoliero AM, Giordano F, Mussa F, *et al.* Papillary glioneuronal tumor radiologically mimicking a cavernous hemangioma with hemorrhagic onset [J]. *Neuropathology*, 2006, 26: 206-211.
- [16] Govindan A, Mahadevan A, Bhat DI, *et al.* Papillary glioneuronal tumor—evidence of stem cell origin with biphenotypic differentiation [J]. *J Neurooncol*, 2009, 95(1): 71-80.
- [17] Sandberg DI, Rangheeb J, Dunorer C, *et al.* Surgical outcomes and seizure control rates after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumors [J]. *Neurosurg Focus*, 2005, 18(6A): E5.
- [18] Chan CH, Bittar RG, Davis GA. Long-term seizure outcome following surgery for dysembryoplastic neuroepithelial tumor [J]. *J Neurosurg*, 2006, 104: 62-69.
- [19] Harter DH, Omeis I, Forman S. Endoscopic resection of an intraventricular tumor of the septum pellucidum [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2006, 42: 105-107.

(2013-07-28 收稿, 2014-11-04 修回)

(上接第 154 页)

【参考文献】

- [1] 黄涌, 王秀玉, 傅璐, 等. ERK1/2 介导依达拉奉保护 H9c2 心肌细胞对抗异丙肾上腺素诱导的损伤作用[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(12): 2663-2666.
- [2] Zhu LC, Yang HF, Shi XY, *et al.* Research and application of the recombinant human erythropoietin about neuroprotection of patients with craniocerebral injury [J]. *Life Sci J*, 2013, 10(4): 3387-3393.
- [3] 赵超, 牟善玲, 张玉海, 等. 依达拉奉对重度颅脑外伤患者预后及血浆 8-表氧前列腺素 F_{2α} 水平的影响[J]. *中国基层医药*, 2011, 18(11): 1468-1469.
- [4] 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.
- [5] 廖立科. 依达拉奉治疗重型颅脑损伤疗效观察[J]. *亚太传统医药*, 2013, 9(7): 168-169.
- [6] 杨远维, 徐进, 卢贤贵, 等. 依达拉奉对急性重型颅脑损伤患者脑水肿、神经功能的影响及疗效观察[J]. *黑龙江医药*, 2014, 27(1): 1145-1146.
- [7] Jung YJ, Kim OL, Kim MS, *et al.* Prognostic factors of neurocognitive and functional outcomes in junior and senior elderly patients with traumatic brain injury undergoing disability evaluation or appointed disability evaluation [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2014, 55(1): 18-25.
- [8] Kamogawa E, Sueishi Y. A multiple free-radical scavenging (MULTIS) study on the antioxidant capacity of a neuroprotective drug, edaravone as compared with uric acid, glutathione, and trolox [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(5): 1376-1379.
- [9] 赵雅宁, 郭霞, 高俊玲, 等. 依达拉奉对大鼠重型弥漫性脑创伤后细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(4): 230-233.
- [10] Yamamura M, Miyamoto Y, Mitsuno M, *et al.* Edaravone suppresses reperfusion injury following leg ischemia in rats: a transmission electron microscopic study [J]. *Int J Angiol*, 2013, 22(4): 267-270.
- [11] Ishibashi A, Yoshitake Y, Adachi H. Investigation of effect of edaravone on ischemic stroke [J]. *Kurume Med J*, 2013, 60(2): 53-57.
- [12] Inoue Y, Yabe T, Okada K, *et al.* Effect of edaravone on acute brainstem-cerebellar infarction with vertigo and sudden hearing loss [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2013, 41(3): 303-306.

(2014-06-16 收稿, 2014-11-05 修回)