

## 奥拉西坦治疗急性重型颅脑损伤合并创伤性休克效果观察

刘 卓,王倩梅,雒番阳,龚晓亮,王彦军,尹 文

**[摘要]** 目的 观察奥拉西坦辅助治疗急性重型颅脑损伤合并创伤性休克患者的临床疗效。方法 回顾性分析 2014 年 1 月—2015 年 12 月收治的急性重型颅脑损伤合并创伤性休克 70 例的临床资料,按治疗方法分为观察组和对照组,每组 35 例。对照组予常规治疗,观察组在对照组基础上加用奥拉西坦注射液。分别于治疗前后测评格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分,同时行 CT 灌注成像(CTPI)检查,检测脑血流量(CBF)、平均通过时间(MTT)。治疗 14 d 后评价两组临床疗效。治疗 1 个月后测评格拉斯哥预后(GOS)评分。结果 观察组总有效率高于对照组,GCS 评分、CBF、MTT、GOS 评分改善情况均优于对照组( $P < 0.05$ )。结论 奥拉西坦治疗重型颅脑损伤合并创伤性休克具有良好疗效,能改善脑微循环,促进脑功能恢复。

**[关键词]** 奥拉西坦;颅脑损伤;休克,创伤性;治疗结果

**[中国图书资料分类号]** R651 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-140X(2016)10-0104-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.2095-140X.2016.10.028

### Effect Observation of Oxiracetam in Treatment of Patients with Acute Severe Craniocerebral Injury Combined with Traumatic Shock

LIU Zhuo<sup>1,2</sup>, WANG Qian-mei<sup>1</sup>, LUO Fan-yang<sup>1,3</sup>, GONG Xiao-liang<sup>1</sup>, WANG Yan-jun<sup>1</sup>, YIN Wen<sup>1</sup> (1. Emergency Department, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 2. Department of Neurosurgery, Xidian Group Hospital, Xi'an 710077, China; 3. Department of Vasculocardiology, the Second People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710005, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe clinical effect of Oxiracetam in treatment of patients with acute severe craniocerebral injury combined with traumatic shock. **Methods** Clinical data of 70 patients with acute severe craniocerebral injury combined with traumatic shock admitted during January 2014 and December 2015 was retrospectively analyzed, and the patients were divided into control group and observation group ( $n = 35$  for each group) according to therapeutic methods. Control group was given conventional treatment, while observation group was added with Oxiracetam injection on the basis of conventional treatment. Glasgow Coma Scale (GCS) and CT perfusion imaging (CTPI) examinations were performed before and after treatment to detect cerebral blood flow (CBF) and mean transit time (MTT). Clinical effects were evaluated 14 d after treatment, and Glasgow Outcome Scale (GOS) was performed 1 month after treatment in two groups. **Results** In observation group, total efficiency rate was significantly higher, while improvement conditions of GCS score, CBF, MTT and GOS scores were better than those in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Oxiracetam in treatment of patients with acute severe craniocerebral injury combined with traumatic shock can achieve good curative effect, improve brain microcirculation and promote recovery of brain function.

**[Key words]** Oxiracetam; Craniocerebral trauma; Shock, traumatic; Treatment outcome

颅脑损伤在战争及平时均十分常见。重型颅脑损伤是发达和发展中国家青年人致残、致死的主要原因之一<sup>[1]</sup>。创伤性休克是创伤中常见的并

发症,其能够引起全身炎症反应综合征(SIRS)及多器官功能障碍综合征(MODS)<sup>[2]</sup>。如颅脑损伤合并创伤性休克,可由于低血压导致脑灌注进一步减少,加重脑组织缺血缺氧,故该类患者预后较差,病死率极高。如何制定出更有效、安全、实用的治疗方案,改善其预后是急诊科及神经外科亟待解决的问题<sup>[3]</sup>。血必净在临床广泛用于治疗多发创伤引起的 MODS,疗效确切,且未发现明显不良反应<sup>[4]</sup>。本研究采用奥拉西坦注射液辅助治疗急性重型颅脑损伤合并创伤性休克患者,观察其临床疗效。

**[基金项目]** 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2014JM4186);西京医院学科助推(XJZT14D10)

**[作者单位]** 710032 西安,第四军医大学西京医院急诊科(刘卓、王倩梅、雒番阳、龚晓亮、王彦军、尹文);710077 西安,西电集团医院神经外科(刘卓);710005 西安,陕西省第二人民医院心血管内科(雒番阳)

**[通讯作者]** 尹文, E-mail: xjyyyw@126.com

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 回顾性分析 2014 年 1 月—2015 年 12 月第四军医大学西京医院急诊科收治的急性重型颅脑损伤合并创伤性休克 70 例的临床资料。致伤原因: 车祸 49 例, 高处坠落 18 例, 其他 3 例。颅脑损伤类型: 开放性 14 例, 闭合性 56 例。休克原因: 腹腔脏器破裂 18 例, 胸腔出血 15 例, 骨盆骨折 6 例, 颅底骨折 4 例, 四肢骨折 9 例, 两种及以上复合因素 18 例。入选标准: 符合急性重型颅脑损伤诊断标准<sup>[5]</sup>; 符合创伤性失血性休克诊断; 颅脑损伤后 6 h 内就诊; 格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分 3~8 分。排除标准: 合并脑干功能衰竭者; 入院 30 min 内心跳呼吸停止者; 合并活动性出血原因不明; 合并心、肺、肝等重要脏器的严重基础疾病, 不宜快速补液者。将患者按治疗方法分为观察组和对照组, 每组 35 例。两组性别、年龄、GCS 评分等方面比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

表 1 两组急性重型颅脑损伤合并创伤性休克临床资料比较

组别	例数	男/女	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	硬膜下 血肿(例)	硬膜外 血肿(例)	脑挫 裂伤(例)
观察组	35	22/13	38.8 ± 12.6	12	8	15
对照组	35	21/14	38.6 ± 12.3	11	9	15

注: 对照组予常规治疗, 观察组在对照组基础上加用奥拉西坦治疗

**1.2 治疗方法** 入院后均迅速评估病情, 监测生命体征。对照组予保持气道通畅, 吸氧, 必要时行气管插管及呼吸机辅助呼吸; 维持循环系统稳定, 行中心静脉置管, 依据中心静脉压 (CVP) 进行液体复苏; 处理活动性出血; 与呋塞米联合甘露醇降低颅内高压; 予止血、中枢神经支持、预防感染、肠内营养、维持内环境稳定等常规处理, 必要时行相关外科手术治疗<sup>[6]</sup>。观察组在此基础上加用奥拉西坦注射液 4.0 g 加生理盐水 250 ml 静脉滴注, 1/d。疗程为 14 d。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 临床疗效的评价:** 根据创伤性休克循证医学进展<sup>[7]</sup> 制定评价标准。显效: 心率、平均动脉压 (MAP)、CVP 等恢复正常; 有效: 上述各项指标明显

改善; 无效: 上述各项指标无改善或恶化。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

**1.3.2 GCS 和格拉斯哥预后 (GOS) 评分:** 所有患者于治疗前和治疗后 14 d 测评 GCS, 于治疗 1 个月后测评 GOS。GOS 评分标准为 1 分: 死亡, 2 分: 植物生存, 3 分: 重残, 需照顾, 4 分: 中残, 能自理, 5 分: 良好, 独立生活<sup>[8]</sup>。

**1.3.3 CT 灌注成像 (CT perfusion imaging, CTPI):** 应用 64 层螺旋 CT 机, 经肘静脉注入优维显 30 ml (4 ml/s), 延迟 5 s, 以蝶鞍所在层面为基准, 向上扫描 8 个层面, 层厚 5 mm, 持续 60 s。以大脑前动脉为输入参考动脉, 上矢状窦为输出静脉, 测定感兴趣区的灌注参数。相关参数: ① 脑血流量 (cerebral blood flow, CBF): 指单位时间内流经一定量脑组织血管的血流量; ② 平均通过时间 (mean transit time, MTT): 指血液流经脑血管所用平均时间。

**1.4 统计学方法** 用 SPSS 18.0 统计软件处理数据, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验, 计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验,  $\alpha = 0.05$  为检验水准。

## 2 结果

**2.1 临床疗效** 观察组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.2 GCS 和 CTPI 参数比较** 治疗前, 观察组 GCS 评分、CBF、MTT 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 观察组 GCS 评分、CBF、MTT 改善情况均明显优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组急性重型颅脑损伤合并创伤性休克临床疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率 (%)
观察组	35	17	9	9	74.3 <sup>*</sup>
对照组	35	9	10	16	54.3

注: 对照组予常规治疗, 观察组在对照组基础上加用奥拉西坦治疗; <sup>\*</sup> $P < 0.05$

表 3 两组急性重型颅脑损伤合并创伤性休克治疗前后 GCS 和 CT 灌注成像参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	GCS (分)	CBF (ml/min)	MTT (s)
观察组	35	治疗前	5.68 ± 1.2	29.25 ± 24.51	4.73 ± 1.57
		治疗后	10.86 ± 2.3 <sup>*</sup>	38.25 ± 15.49 <sup>*</sup>	3.13 ± 1.26 <sup>*</sup>
对照组	35	治疗前	5.66 ± 1.3	28.89 ± 24.46	4.65 ± 1.55
		治疗后	9.48 ± 2.2	47.43 ± 26.24	3.84 ± 1.32

注: 对照组予常规治疗, 观察组在对照组基础上加用奥拉西坦治疗; GCS 为格拉斯哥昏迷量表, CBF 为脑血流量, MTT 为平均通过时间; <sup>\*</sup> $P < 0.05$

2.3 治疗前后 GOS 评分比较 观察组 GOS 评分高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组急性重型颅脑损伤合并创伤性休克治疗前后 GOS 评分比较

组别	例数	良好 (例)	中残 (例)	重残 (例)	植物 生存(例)	死亡 (例)	GOS 评分 ( $\bar{x} \pm s$ ,分)
观察组	35	10	9	4	2	10	3.7 ± 1.2 <sup>a</sup>
对照组	35	4	5	6	2	18	2.9 ± 1.4

注:对照组予常规治疗,观察组在对照组基础上加用奥拉西坦治疗;GOS 评分为格拉斯哥预后评分;<sup>a</sup> $P < 0.05$

2.4 不良反应 两组在治疗过程中均无明显的药物不良反应。

### 3 讨论

有研究显示,创伤是全球中青年致残、致死的首要原因,而创伤性休克则是导致患者伤后 12 h 内死亡的主要因素之一<sup>[9-10]</sup>。我国一项涉及 47 家医院 13 000 多例样本的流行病学调查发现,在创伤患者中,重型颅脑损伤的严重致残率 > 50%、病死率 > 20%<sup>[11]</sup>,其致残、致死率是所有创伤中最高的,且呈逐年上升趋势<sup>[12]</sup>。大量基础和临床研究证实,外伤导致的颅脑损伤不仅是在伤后瞬间机械性剪切力引起部分的原发性损伤,而且包括继发性脑组织缺血、缺氧及细胞周围内环境的改变,即迟发性缺血性脑损伤是影响预后的重要因素,一般在伤后数小时或数天逐步出现,最晚可出现在伤后 2 ~ 4 周<sup>[13]</sup>。颅脑损伤常并发凝血功能紊乱,血液处于高凝状态不仅加重脑缺血,还易发展为 MODS<sup>[14]</sup>。而休克可通过缺血、氧自由基、细胞凋亡等机制进一步加重继发性脑损伤<sup>[15]</sup>。创伤后继发脑缺血性损伤是神经外科研究的新热点。颅脑损伤后若出现继发性脑缺血,则进一步加重脑组织损伤,是预后不良的重要因素<sup>[16]</sup>。故纠正休克,维持脑灌注压,改善脑微循环,防治脑缺血是重型颅脑损伤合并休克患者液体复苏成功的关键<sup>[17]</sup>。脑灌注以及代谢变化存在一个“灌注临界点”,当达到这个点时,即使血压再次升高,脑灌注量也无法再增加,此时颅内压反而会增高,进一步加重脑水肿<sup>[18]</sup>。故治疗应在保证脑灌注的前提下行限制性液体复苏,这与英国国家优化卫生与保健研究所最新创伤管理指南对该类患者的治疗推荐相一致<sup>[19]</sup>。GCS 及 GOS 评分对颅脑损伤程度、预后的评价客观而可靠。研究证实,CTPI 能快速、准确地反映脑组织的灌注情况,有助于判断脑组织损伤范围及预后<sup>[20-21]</sup>。

奥拉西坦属人工合成的羟基氨基丁酸环状衍生物,是新型脑代谢改善药,近年来广泛应用于各种颅脑损伤<sup>[22]</sup>。奥拉西坦可快速通过血脑屏障,进入脑循环,能兴奋脑干网状结构的胆碱能神经元,促进海马和大脑皮层的乙酰胆碱转运,增加磷脂酰乙醇胺和磷脂胆碱合成,增强脑磷酸酯酶 A<sub>1</sub> 活性,抑制脑磷脂分解;激活腺苷酸激酶,加强葡萄糖代谢、ATP 转化,提高脑内能量储存,促进 RNA 和蛋白质的合成,发挥保护、修复及激活受损神经细胞的作用<sup>[23-25]</sup>。奥拉西坦可降低脑血管阻力,改善脑内微循环,亦能促进大脑皮质神经突触的可塑性,调动未受损脑组织重组及功能重建,进而恢复神经功能<sup>[26-28]</sup>,还可作用于谷氨酸神经系统进而增强记忆<sup>[29-30]</sup>。另外,其可抑制脂质过氧化,降低脑组织局部炎症水平,减轻脑组织进一步损伤,促进神经功能恢复<sup>[31]</sup>。关于奥拉西坦的不良反报道较少,使用该药后可出现心悸、皮疹、头痛等症状,但均可自行缓解<sup>[32]</sup>。

本研究结果显示,观察组总有效率、GCS、GOS 评分高于对照组,CBF 低于对照组,MTT 短于对照组,提示奥拉西坦可改善重型颅脑损伤的脑微循环、脑功能及预后。依据目前的研究成果,奥拉西坦改善脑微循环的可能机制包括:抑制炎症因子的过度表达;改善血液高凝状态;保护血管内皮功能。

综上所述,奥拉西坦治疗重型颅脑损伤合并创伤性休克具有良好疗效,能改善脑微循环,促进脑功能恢复。

### [参考文献]

- [1] Asemota A O, George B P, Bowman S M, et al. Causes and trends in traumatic brain injury for United States adolescents[J]. J Neurotrauma, 2013, 30(2): 67-75.
- [2] Tobin J M, Tanaka K A, Smith C E. Factor concentrates in trauma[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2015, 28(2): 217-226.
- [3] 尹文. 创伤失血性休克早期复苏的几个关键问题[J]. 创伤外科杂志, 2013, 15(6): 485-488.
- [4] 高玉雷, 柴艳芬, 姚咏明. 脓毒症免疫功能障碍机制及血必净调节效应研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2013, 29(2): 162-165.
- [5] 王正国, 张良. 创伤性脑损伤[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(5): 465-466.
- [6] Shigemori M, Abe T, Aruga T, et al. Guidelines for the management of severe head injury, 2nd edition guidelines from the guidelines committee on the management of severe head injury, the japan society of neurotraumatology

- [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012,52(1):1-30.
- [7] 高燕,赵雪生. 创伤性休克治疗指南解读[J]. *创伤与急危重病医学*,2013,1(1):21-24.
- [8] Lingsma H F, Roozenbeek B, Steyerberg E W, *et al.* Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions[J]. *Lancet Neurol*, 2010,9(5):543-554.
- [9] Tien H, Beckett A, Garraway N, *et al.* Advances in damage control resuscitation and surgery: implications on the organization of future military field forces[J]. *Can J Surg*, 2015,58(3 Suppl 3):S91-S97.
- [10] Beckett A, Callum J, da Luz L T, *et al.* Fresh whole blood transfusion capability for Special Operations Forces [J]. *Can J Surg*, 2015,58(3 Suppl 3):S153-S156.
- [11] Li J, Jiang J Y. Chinese head trauma data bank; effect of hyperthermia on the outcome of acute head trauma patients[J]. *J Neurotrauma*, 2012,29(1):96-100.
- [12] Stocchetti N. Traumatic brain injury: problems and opportunities[J]. *Lancet Neurol*, 2014,13(1):14-16.
- [13] 马迎辉,刘绍明. 颅脑创伤后脑缺血性损伤研究进展[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*,2013,12(1):84-86.
- [14] 尹文,李俊杰. 急性创伤性凝血病的研究进展[J]. *创伤外科杂志*,2014,16(3):197-200.
- [15] 尹文,李俊杰. 感染性休克发病机制的研究进展[J]. *中国急救医学*,2015,35(3):196-202.
- [16] Yan E B, Satgunaseelan L, Paul E, *et al.* Post-traumatic hypoxia is associated with prolonged cerebral cytokine production, higher serum biomarker levels, and poor outcome in patients with severe traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2014,31(7):618-629.
- [17] 张宁,尹文. 创伤性休克容量复苏的最新进展[J]. *中国急救医学*,2014,34(3):266-272.
- [18] Ziegelitz D, Arvidsson J, Hellstrom P, *et al.* Pre-and postoperative cerebral blood flow changes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus measured by computed tomography (CT)- perfusion[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015[Epub ahead of print].
- [19] Davis T, Ings A. Head injury: triage, assessment, investigation and early management of head injury in children, young people and adults (NICE guideline CG 176) [J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2015,100(2):97-100.
- [20] 刘洋,吕发金. 颅脑 CT 灌注成像研究进展[J]. *中国医学影像技术*,2015,31(5):779-782.
- [21] 匡祎,陈伟建,郑葵葵,等. CT 灌注成像评估急性自发性脑出血周围组织血流动力学变化[J]. *中华医学杂志*,2015,95(43):3514-3518.
- [22] 刘科. 奥拉西坦在颅脑损伤中的应用及疗效[J]. *中华神经外科杂志*,2012,28(5):538-540.
- [23] 罗成义,柯以铨,徐如祥,等. 注射用注射用奥拉西坦治疗颅脑损伤的随机、双盲、对照、多中心临床研究[J]. *中华神经医学杂志*,2011,10(2):192-196.
- [24] 孙艳,张赛,韩广,等. 醒脑静注射液联合奥拉西坦治疗重型颅脑创伤疗效观察[J]. *武警后勤学院学报:医学版*,2015,24(4):280-282.
- [25] 王敬,张杰,周杰. 奥拉西坦和吡拉西坦治疗脑器质性综合症临床疗效的系统评价[J]. *中国循证心血管医学杂志*,2016,8(2):160-163,170.
- [26] 李春祥,覃华宏,冯小云. 奥拉西坦联合尼莫地平治疗血管性认知障碍的临床观察[J]. *临床荟萃*,2014,29(8):858-860.
- [27] 高源. 奥拉西坦胶囊对高血压脑梗死患者神经系统损害疗效观察[J]. *临床荟萃*,2012,27(18):1628.
- [28] 熊浩峰,程强,彭礼波,等. 高压氧联合奥拉西坦对重型颅脑外伤患者记忆与智能的影响[J]. *中国药业*, 2013,22(15):85-86.
- [29] 宋艳玲,孙乔,李柏娜,等. 奥拉西坦衍生物的合成及其促智作用的研究[J]. *现代药物与临床*,2014,29(11):1195-1198.
- [30] 刘丽,姚旻,赵爱源. 石杉碱甲及奥拉西坦对老年血管性痴呆的疗效分析[J]. *武警后勤学院学报:医学版*, 2015,24(12):959-961.
- [31] 郭永祥,孙霞. 奥拉西坦对重型颅脑损伤患者 TNF- $\alpha$  的影响[J]. *海南医学院学报*,2015,21(9):1222-1224.
- [32] 杜杰,张志清,杨秀岭. 奥拉西坦的基础研究和临床应用相关性评价[J]. *河北医科大学学报*,2013,34(5):617-620.

(收稿时间:2016-06-23 修回时间:2016-07-16)