

依达拉奉在颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿患者中的临床效果观察

The clinical effect of edaravone in intracranial tumor patients with brain edema after gamma knife surgery

余少雄 尹勇 刘泽

(深圳市龙岗区第二人民医院, 广东 深圳, 518112)

中图分类号: R273 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2015) 36-0130-03 证型: ID

【摘要】目的: 观察研究依达拉奉在颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿患者中的临床疗效。方法: 选取 2012 年 5 月—2015 年 2 月我院收治的颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿患者 132 例, 依据随机数字表法将所有患者均分成观察组和对照组各 66 例。其中对照组给予地塞米松磷酸钠、甘露醇的治疗, 观察组则在对照组的基础上接受依达拉奉的治疗。观察比较两组患者的治疗总有效率、NIHSS 缺损评分以及不良反应等指标。结果: 观察组治疗后 1 周、治疗后 2 周时血清 TNF- α 值与 NIHSS 缺损评分均明显优于对照组, 比较差异存在统计学意义 ($P < 0.01$); 两组各相邻时间段之间血清 TNF- α 值与 NIHSS 缺损评分分别比较差异明显, 差异存在统计学意义 ($P < 0.01$); 观察组临床治疗总有效情况明显优于对照组, 比较差异存在统计学意义 ($P < 0.01$); 两组病患治疗期间均未出现明显不良反应与并发症。结论: 依达拉奉治疗颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿的临床效果显著, 安全性较高, 具有重要的临床应用价值。

【关键词】依达拉奉; 颅内肿瘤; NIHSS 缺损评分; γ -刀; 脑水肿

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of edaravone in intracranial tumor patients with brain edema after gamma knife surgery. Methods: 112 cases of intracranial tumors patients with brain edema, who received gamma knife surgery in our hospital from May 2012 to February 2015, were randomly divided into observation group and control group, 56 cases in each group. The control group received dexamethasone sodium phosphate and mannitol and the observation group received edaravone on the basis the treatment of the control group. The total effective rate, NIHSS defects score, adverse reactions and other indicators of two groups were observed. Results: The serum TNF alpha value and NIHSS defects score of observation group were significantly better than that of the control group one week and two weeks after treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.01$); the difference of serum TNF alpha values NIHSS defects score between adjacent time periods was significantly different, the difference was statistically significant ($P < 0.01$); the total efficiency of the observation group was significantly better than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.01$); no obvious adverse reaction and complications occurred in two groups during treatment. Conclusion: The clinical effect of edaravone in intracranial tumor patients with brain edema after gamma knife surgery was remarkable and of high security, it had important clinical value.

【Keywords】Edaravone; Intracranial tumor; NIHSS Defects score; Gamma knife; Brain edema

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2015.36.059

γ -刀为现今临床各种颅内肿瘤常用的放射治疗方式, 虽然疗效显著, 但是放射治疗后却极易并发脑水肿, 并且临床用于干预并发症的手段较少^[1]。一般情况下, 临床多采用糖皮质激素和甘露醇对相应并发症进行治疗^[2]。因此如何安全且有效地对颅内肿瘤 γ -刀术后并发脑水肿的患者进行治疗极为迫切。本次研究通过观察研究依达拉奉在颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿患者中的临床疗效, 取得较为满意的结果, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 5 月—2015 年 2 月我院收治的颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿患者 132 例。病例纳入标准: ①所有纳入研究的

患者都是在颅内肿瘤 γ -刀术后出现有恶心、呕吐、头痛等的临床表现, 且经头部 CT 或者 MRI 扫描确诊为脑水肿; ②所有患者都签署了知情同意书; ③本次研究获得了医院伦理会的批准。排除标准: ①出现昏迷的患者; ②生命体征出现不稳定的患者; ③手术后出现严重并发症的患者; ④心、肝、肺、肾等重要器官的功能存在障碍的患者; ⑤未签署知情同意书的患者。依据随机数字表法将所有患者均分成两组, 随机数字为奇数者对应为观察组, 随机数字为偶数者对应为对照组各 66 例。观察组男性 40 例, 女性 26 例; 年龄 20~73 岁, 平均年龄 (56.1 \pm 5.9) 岁; 肿瘤类型: 脑转移瘤 22 例, 脑胶质瘤 15 例, 脑膜瘤 12 例, 颅咽管瘤 10 例, 松果体区肿瘤 7 例。对照组男

性 41 例，女性 25 例；年龄 19~74 岁，平均年龄 (56.3±6.0) 岁；肿瘤类型：脑转移瘤 23 例，脑胶质瘤 14 例，脑膜瘤 14 例，颅咽管瘤 9 例，松果体区肿瘤 6 例。观察比较两组患者的性别、年龄、肿瘤类型等一般资料差异不明显，不具有统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性。

1.2 治疗方法

全部患者在手术后治疗期间给予纠正水、电解质紊乱的治疗。给予对照组 250 ml 120% 的甘露醇+10 mg 地塞米松磷酸钠注射液+500 ml 10% 的葡萄糖注射液，静脉滴注，治疗 2 个星期；观察组则在对照组用药的基础上使用 30 mg 的依达拉奉注射液+100 ml 生理盐水注射液，静脉滴注，治疗 2 个星期。

1.3 药物

甘露醇 (华润双鹤药业股份有限公司，国药准字 H11020861)，地塞米松磷酸钠注射液 [开封制药 (集团) 有限公司，国药准字 377062H02 生产企业]，葡萄糖注射液 [华裕 (无锡) 制药有限公司，国药准字 H83719709]，依达拉奉注射液 (国药集团国瑞药业有限公司，国药准字 H20080056)。

1.4 评价标准

评价临床疗效的标准：①显效：患者经治疗后精神状态趋于良好，头痛、呕吐等临床症状完全消失，超过 70.0% 的脑水肿范围得到减轻；②有效：患者经治疗后精神状态趋于良好，头痛、呕吐等临床症状得到显著好转，超过 30.0% 的脑水肿范围得到减轻；③无效：患者经治疗后精神状态比较差，头痛、呕吐等临床症状没有得到显著地改善，得到减轻的脑水肿范围小于 30.0%。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100.0%。参照 NIHSS 评分 (美国国立研究院制定的评分标准)^[3]对病患相应神经功能的缺损情况施行评分。血清中 TNF- α 值的检测严格依照试剂盒及仪器说明书进行相关测定操作：每一病患抽取 5 mL 静脉血，使用肝素抗凝，离心后取血浆，并

将其置于 -20℃ 环境保存备测；运用双抗体夹心法对 TNF- α 的浓度进行测定；试剂盒来自于北京邦定生物医学公司；酶标仪由国营东华电子管厂与第四军医大学联合研制生产制作。

1.5 观察指标

观察比较两组患者入院首日、治疗 1 周、治疗 2 周时的血清 TNF- α 值与 NIHSS 评分等指标；比较两组病患治疗后的临床总有效情况以及发生的不良反应等指标。

1.6 统计学方法

使用 SPSS18.0 统计学软件对研究所的数据进行处理，计数资料采用 χ^2 检验；计量资料用 ($\bar{x}\pm s$) 表示，采用 t 检验，以 $P<0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 比较两组病患不同时间段血清 TNF- α 值

两组入院首日血清 TNF- α 值比较差异不明显，不存在统计学意义 ($P>0.05$)；观察组治疗后 1 周、治疗后 2 周时血清 TNF- α 值均明显优于对照组，比较差异存在统计学意义 ($P<0.01$)；两组各组内相邻时间段之间血清 TNF- α 值比较差异明显，差异存在统计学意义 ($P<0.01$)，见表 1。

2.2 比较两组病患治疗有效情况

观察组临床治疗总有效情况明显优于对照组，比较差异存在统计学意义 ($P<0.01$)，见表 2。

2.3 比较两组病患不同时间段 NIHSS 缺损评分

两组入院首日 NIHSS 缺损评分比较差异不存在统计学意义 ($P>0.05$)；观察组治疗 1 周、治疗 2 周时 NIHSS 缺损评分均明显优于对照组，比较差异存在统计学意义 ($P<0.01$)；各组内相邻时间段 NIHSS 缺损评分比较差异明显，存在统计学意义 ($P<0.01$)，见表 3。

表 1 比较两组病患不同时间段 TNF- α 值 [$(\bar{x}\pm s)$, ng/L]

组别	n	入院首日	1 周后	2 周后
治疗组	66	882.14±72.18 ^a	685.18±62.28 ^b	527.68±51.44 ^c
对照组	66	869.27±67.51 ^d	763.59±65.37 ^e	635.36±62.38 ^f
t		0.97	6.50	9.97
P		>0.05	<0.01	<0.01

注：t^{ab}=15.46, t^{bc}=14.59, t^{cd}=8.42, t^{de}=10.62, P<0.01

表 2 比较两组病患治疗有效情况 [n (%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	66	32 (48.5)	30 (45.5)	4 (6.1)	62 (93.9)
对照组	66	22 (33.3)	26 (39.4)	18 (26.8)	48 (72.7)
χ^2		2.36	0.58	9.53	9.53
P		>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

表 3 比较两组病患不同时间段 NIHSS 缺损评分 [$(\bar{x}\pm s)$, 分]

组别	n	入院首日	1 周后	2 周后
观察组	66	22.48±6.25 ^a	12.16±3.82 ^b	9.35±3.01 ^c
对照组	66	21.73±5.82 ^d	17.58±5.38 ^e	13.06±4.62 ^f
t		0.65	6.18	5.03
P		>0.05	<0.01	<0.01

注：t^{ab}=10.54, t^{bc}=4.32, t^{cd}=3.92, t^{de}=5.83

2.4 比较两组病患治疗期间不良反应发生情况

两组病患治疗期间均未出现明显不良反应与并发症，不影响临床治疗与研究。

3 讨论

放射性脑水肿是颅内肿瘤患者采用 γ -刀放射治疗后多见的并发症，临床对其的预防比较困难，干预方式也有限^[4]。放射性脑水肿与自由基、细胞因子等引发的继发性脑损伤有紧密的联系，这与单纯性的脑水肿有着很大的区别，其发生的机制目前虽然还没有完全地了解清楚，但有资料指出，其与肿瘤发生的部位、容积以及性质，射线的照射剂量及血脑屏障受到破坏的程度有很密切联系^[5,6]。在放射治疗过程中，当血管内皮细胞和胶质细胞遭到放射性的损伤后，毛细血管的通透性增加、神经纤维发生脱髓鞘，血脑屏障也因此受到破坏^[7]。放射性脑水肿在病理学上为血管源性脑水肿的表现：白质内进行扩展、组织间液出现增多。有研究^[8]发现，单次大剂量的放疗可引起组织合成释放更多的血管活性物质，与此同时还增加了血管的通透性，从而导致形成血管源性脑水肿。而从生物化学层面来说，新近的研究^[9]指出，水通道蛋白为脑水肿进展过程中的关键影响因素，而水通道蛋白-4 又是脑组织内表达最多的水通道蛋白亚型，因此，放射性脑水肿的治疗亦能从抑制水通道蛋白-4 的表达入手，以减轻脑水肿发生的范围以及改善大脑神经纤维，保护脑功能，安全有效。临床价值极为临床上放射性脑水肿的治疗多使用甘露醇、肾上腺皮质激素、地塞米松等药物，虽然在一定程度上能够干预反射性脑水肿，但这些药物同时也能对机体产生一定的损害。甘露醇使用后能引起显著的肾功能损害，长期使用地塞米松等糖皮质激素药物极易引起机体的电解质紊乱^[10,11]。依达拉奉是临床中新近研究出来的脑保护剂，具有较高的脂溶性，应用后能很容易穿过血脑屏障抵达脑组织，是一种可广泛应用于脑损伤的自由基清除剂^[12]。经药理学研究^[13]表明，依达拉奉可用于减轻脑水肿的机制可能有：一是其能对黄嘌呤氧化酶及次黄嘌呤氧化酶活性进行抑制，并刺激细胞生成前列腺素，减少释放作为炎症介质的白三烯，进而减轻脑水肿和继发的脑损伤，从而对迟发性神经元的死亡形成抑制，发挥显著的脑保护作用；二是其能直接将羟基清除，有效抑制机体生成脂质自由基，并通过有效抑制由自由基介导的蛋白质核酸不可逆破坏效应等来发挥减轻放射性脑水肿的作用；三是其能抑制细胞表达水通道蛋白-4，进而发挥减轻脑水肿的效果。依达拉奉通过各种机制发挥着强大的显著，值得在颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿的治疗中广泛应用。

本次研究结果显示，观察组治疗 1 周后、治疗 2 周后时血清 TNF- α 值与 NIHSS 缺损评分均明显优于对照组，比较差异存在统计学意义 ($P < 0.01$)；两组各组内相邻时间段之间血清 TNF- α 值与 NIHSS 缺损评分分别比较差异明显，差异存在统计学意义 ($P < 0.01$)。这与杨波^[14]和杨敏^[15]的研究结果相似，表明依达拉奉能够有效的降低反射性脑损伤所致的血清高 TNF- α 值，同时其还可有效提升病患相应神经功能、改善病患预后，临床价值显著。观察组临床治疗总有效情况明显优于对照组，比较差异存在统计学意义 ($P < 0.01$)。这与龙超^[16]的研究结果相似，表明在颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿患者的治疗中，

依达拉奉能够有效改善病患脑水肿的程度与范围，进而使病患因脑水肿而出现的相应不良临床症状得到有效控制与缓解，临床疗效优良。两组病患治疗期间均未出现明显不良反应与并发症。这在一定程度上凸显了依达拉奉的安全性。

综上所述，依达拉奉在颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿患者中的临床治疗效果肯定，安全可靠，具有较高的临床价值。

参考文献:

[1] 范学政, 郑景辉, 刘秋华, 等. 射波刀在颅内肿瘤治疗中的应用[J]. 医学综述, 2013, 19(8): 1417-1420.

[2] Dietrich W, Erbguth F. Increased intracranial pressure and brain edema[J]. Med Klin Intensivmed Nofmed, 2013, 108(2): 157.

[3] 陈美华, 顾冬梅. 重组人组织型纤溶酶原激活剂溶栓后脑出血的脑梗死患者血压、心率、NIHSS 评分和 GCS 评分的分析[J]. 中国实用护理杂志, 2013, 29(32): 26-28.

[4] 陈登奎, 庄进学, 朱明霞, 等. 伽马刀治疗癫痫致迟发性放射性脑水肿及脑坏死的临床研究[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(3): 304-307.

[5] Raitt S. High altitude cerebral oedema during adventure training on Mount Kenya[J]. J R Army Med Corps, 2012, 158(3): 245.

[6] Myers K A, Reeves M, Wei X C, et al. Cerebral edema in maple syrup urine disease despite aewholTI screening diagnosis and early initiation of treatment[J]. JIMD Rep, 2012, (3): 103.

[7] Choi I Y, Ju C, Anthony Jalin A M, et al. Activation of Cannabinoid CB2 Receptor-Mediated AMPK/CREB Pathway Reduces Cerebral Ischaemic Injury[J]. Am J Pathol, 2013, 182(3): 928.

[8] 张维, 刘军, 王海亮, 等. 甲泼尼龙对放射性脑水肿大鼠脑组织 AQP4 mRNA 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(6): 1211-1212.

[9] 李凯, 周杰, 车万民, 等. 依达拉奉对中、重型颅脑损伤患者脑水肿及预后的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2014, (16): 128-130.

[10] 王雪峰, 张旭东, 倪园园, 等. 甘露醇联合神经节苷脂治疗顽固性放射性脑水肿疗效观察[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2012, 32(4): 400-401.

[11] 蔡伦. 甲基强的松龙冲击疗法治疗放射性脑水肿的临床研究[D]. 华中科技大学, 2013.

[12] 刘家斌. 依达拉奉对急性期放射性脑损伤保护作用实验研究[D]. 南昌大学医学院, 2010.

[13] 张晓庆. 依达拉奉药理作用和临床应用的研究进展[J]. 医药导报, 2011, 30(7): 918.

[14] 杨波. 依达拉奉对老年脑梗死患者血清 TNF- α 和 IL-8 的影响及其疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(3): 591-592.

[15] 杨敏. 依达拉奉对脑出血患者神经肽 Y 和脑水肿的影响[J]. 海南医学, 2013, 24(1): 18-20.

[16] 龙超, 贺少枫, 郭健, 等. 依达拉奉对颅内肿瘤 γ -刀术后脑水肿的治疗作用及血清 TNF- α 水平的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(14): 11-13.

作者简介:

余少雄 (1968-), 男, 广东饶平人, 本科, 副主任医师, 研究方向: 神经外科。