

• 论著 •

己酮可可碱对外伤性脑梗死的保护作用

王怀瓴¹, 冯春国², 林 坚¹, 许 琛¹

(1. 温州医学院第二附属医院脑外科, 浙江 温州 325027; 2. 安徽医科大学附属医院脑外科, 安徽 合肥 230000)

【摘要】 目的:探讨己酮可可碱(PTX)对外伤性脑梗死(TCI)的治疗作用及其机制。**方法:**选择 34 例 TCI 患者按随机原则分为两组。治疗组 18 例,除常规治疗外,加用 PTX 0.2~0.6 g 加入 500 ml 生理盐水中静脉滴注,每日 1 次,10 d 为 1 个疗程,共用 3 个疗程;对照组 16 例仅用常规治疗。比较两组患者的生存质量;用磁共振波谱分析法(MRS)测定梗死区域的代谢物质 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、肌酸(Cr)含量及乳酸(Lac)聚集情况变化。**结果:**治疗组生存质量明显好于对照组($\chi^2=4.25, P<0.05$);MRS 检测的代谢数据也均明显好于对照组(NAA/Lac 为 3.27 ± 0.50 比 1.61 ± 0.28 , Cho/Lac 为 4.53 ± 0.38 比 1.47 ± 0.19 , Cr/Lac 为 3.84 ± 0.36 比 1.71 ± 0.23),差异均有显著性(P 均 <0.05)。**结论:**PTX 对 TCI 有较好的治疗作用。

【关键词】 己酮可可碱;脑梗死;外伤性;保护作用

中图分类号:R277.7 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2006)05-0279-03

Protective effect of pentoxifylline on patients with traumatic cerebral infarction WANG Huai-ou¹, Feng Chun-guo², LIN Jian¹, XU Jing¹. 1. Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, Zhejiang, China; 2. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui, China

【Abstract】 Objective: To investigate the therapeutic effect of pentoxifylline (PTX) and indexes measured by magnetic resonance spectroscopy (MRS) in treating traumatic cerebral infarction (TCI). **Methods:** Thirty-four TCI patients were randomly divided into two groups: treatment group and control group. Besides routine treatment applied in control group, PTX 0.2-0.6 g plus 500 ml normal saline was intravenously dripped once a day in the treatment group. Routine therapy was used in the control group only. Ten days constituted a therapeutic course and 3 courses were carried out in both groups. Ability of daily life was compared between the two groups. N-acetylaspartic acid (NAA), choline (Cho), creatine (Cr) and Lactic acid (Lac) in infarct part of brain were measured by proton MRS. **Results:** Compared with control group, the ability of daily life and indexes measured by MRS in the treatment group were better than those of the control group (NAA/Lac 3.27 ± 0.50 vs. 1.61 ± 0.28 , Cho/Lac 4.53 ± 0.38 vs. 1.47 ± 0.19 , Cr/Lac 3.84 ± 0.36 vs. 1.71 ± 0.23 , $\chi^2=4.25$, all $P<0.05$). **Conclusion:** PTX has a relatively good therapeutic effect for treatment of TCI.

【Key words】 pentoxifylline; traumatic cerebral infarction; protection effect

外伤性脑梗死(trumatic cerebral infarction, TCI)是继发或伴发颅脑损伤一种常见、比较严重的病理改变,若得不到及时的诊断和治疗,会影响颅脑损伤的预后和加重病情。己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)是甲基黄嘌呤衍化物,作为血管扩张剂曾用于治疗血管性疾病^[1]。总结本院采用 PTX 治疗外伤性脑梗死 18 例的经验,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例入选标准:①有明确头部外伤史,受伤机制不限;②排除伤前或既往有脑梗死病史;③排除合并其他重要脏器损伤和衰竭;④格拉斯哥昏迷评分

(GCS)4~8 分;⑤排除有出血倾向及凝血障碍。

1.2 一般资料:34 例患者中男 24 例,女 10 例;年龄 2~76 岁,平均 (31.3 ± 4.2) 岁。均有明确的头部外伤史,其中车祸伤 17 例,坠落伤 11 例,后仰跌伤 6 例;原发性脑干挫伤 2 例,脑挫裂伤 15 例,硬膜下血肿 12 例,脑内血肿 3 例,弥漫性轴索损伤 2 例;伤后至脑梗死发生时间: <24 h 8 例, $24\sim48$ h 21 例, >72 h 4 例, >3 d 1 例;中度昏迷 18 例,浅昏迷 12 例,意识模糊 4 例;肢体偏瘫 27 例,失语 3 例,有瞳孔变化、出现脑疝开颅手术 14 例。

1.3 影像学检查:发病后 24 h CT 表现显示,双侧梗死 4 例,单侧梗死 14 例;梗死位于基底节区 6 例,额顶叶 5 例,额叶 4 例,额颞顶叶 3 例。位于基底节

基金项目:浙江省温州市科技局科研基金资助项目(y2004a051)

作者简介:王怀瓴(1957-),男(汉族),浙江温州人,副主任医师。

区的梗死灶呈圆形或卵圆形低密度改变;皮质及皮质下呈扇形低密度改变,边界清楚,梗死范围往往与颅内动脉供血区域一致,可混有点状、小片状出血;早期梗死灶可能不规则,陈旧性梗死灶边界清楚。MRI 发现病灶较早,大约在 6 h 后或更早,T1W1 上呈低信号,T2W1 上呈高信号,形状大约和 CT 相似。

1.4 病例分组及治疗方法:两组患者按随机原则分为两组:治疗组 18 例,对照组 16 例;两组间年龄分布、性别、发病时间、临床表现、影像学检查等差异无显著性,有可比性。对照组常规用脱水、扩血管、营养神经、低温、维持水和电解质及酸碱平衡等治疗;如出现脑疝或影像学表现占位效应明显者,即行开颅去骨瓣减压手术。治疗组在对照治疗基础上加用 PTX 注射液 0.2~0.6 g 入 500 ml 生理盐水中静脉滴注,6~8 h 滴完,每日 1 次,10 d 为 1 个疗程,共用 3 个疗程。

1.5 观察指标及方法:比较两组患者的生存质量,通过磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)测定梗死灶范围脑组织中 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、肌酸(Cr)含量以及乳酸(Lac)聚集情况,用以判定 PTX 对外伤性脑梗死的治疗作用。

1.6 疗效判定标准:患者随访 0.5~1 年后用格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)评价恢复情况,分为良好(GR)、中度残废(MD)、重度残废(SD)、植物生存(V)和死亡(D)。

1.7 统计学方法:检测数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;将 GR 和 MD 并为另一组,SD、V 和 D 并为另一组进行比较。数据采用 SPSS 13.0 软件进行分析,采用单因素方差分析、t 检验和 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后情况(表 1):治疗组预后明显好于对照组($\chi^2 = 4.25, P < 0.05$)。

表 1 两组预后比较

Table 1 Comparison of prognosis between two groups

组别	疗效(例)					合计 (例)
	GR	MD	SD	V	D	
对照组	3	2	2	4	5	16
治疗组	7	5	3	1	2	18
总计	10	7	5	5	7	34

2.2 两组代谢物质比较(表 2):治疗 30 d 后 MRS 测定结果显示,治疗组梗死区域中 NAA、Cho 和 Cr 含量均明显升高,Lac 含量明显下降。

表 2 两组治疗后 NAA/Lac、Cho/Lac 和 Cr/Lac 的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of NAA/Lac, Cho/Lac and Cr/Lac after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	NAA/Lac	Cho/Lac	Cr/Lac
对照组	11	1.16 ± 0.28*	1.47 ± 0.19*	1.71 ± 0.23*
治疗组	16	3.27 ± 0.50	4.53 ± 0.38	3.48 ± 0.36

注:与对照组比较;* $P < 0.05$

3 讨论

TCI 是颅脑损伤比较严重的并发症,其产生一般有几个机制^[2,3]:①血管痉挛:创伤性蛛网膜下腔出血,激活某些蛋白酶刺激脑血管,使其痉挛。②血管损伤:局部占位效应或外伤直接造成移位挤压导致血管内膜的损伤,血栓形成。③脑血液流变学改变:颅脑损伤后,限制液体进入量、脱水,应用利尿剂,使血液黏稠度增加,止血剂又使血液处在高凝状态,颅内高压时血流缓慢等导致脑微循环障碍。④外伤后内环境的改变:氧自由基(OFR)的产生,脂质过氧化反应及炎症反应等均导致血管进一步损伤痉挛。⑤生理特点:老年人由于存在动脉粥样硬化,管腔狭小,容易造成梗死;小儿植物神经发育不完善,血管自动调节能力差,易发生痉挛。TCI 除本身带来的脑缺血、缺氧造成的损害外,还有缺血改善后产生的一系列化学物质反应对脑组织的继发性损害,如:OFR 产生、脂质过氧化反应、炎症反应、神经递质的释放、钙离子内流、蛋白酶启动等^[4-6]。而 PTX 可通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)活化作用及肿瘤坏死因子- α mRNA 的表达起到抗炎作用^[1,7]。

TCI 对脑组织损害是多因素、多途径参与的复杂病理过程,综合治疗是关键。我们使用 PTX 对 TCI 患者进行治疗,通过 MRS 测定梗死灶的 NAA 和 Cr 含量及 Lac 堆积程度来判断缺血脑组织改善情况。NAA 是一种反映神经系统完整性的重要标志物,它普遍存在于神经元、轴索和髓鞘中,在脑组织损伤时会下降,其水平的高低直接反应神经功能的恢复状况;Cho 峰值与膜磷脂中胆碱浓度变化能反映细胞损伤情况;Cr 值代表组织中肌酸及磷酸肌酸浓度,与组织代谢水平有关;Lac 直接反映脑缺血、缺氧状况。MRS 检测出的代谢物质变化与预后具有很大的相关性,其敏感性和特异性均在 89%左右^[8-10]。PTX 对脑损伤的保护作用可能在于:①改善微循环,增加红细胞的变形性,增加组织氧分压,减少脑水肿,抑制血小板聚集,增强纤溶蛋白的活性,起抗血栓作用^[11-13]。②OFR 可加剧脑损伤^[14];

PTX 属甲基黄嘌呤衍生物,由于分子式的相近,通过竞争性抑制脑缺血损伤时产生的 OFR,也可以增加超氧化物歧化酶(SOD)的活性来发挥清除和抑制 OFR 的作用^[15]。③抑制炎症介质和黏附因子的产生和聚集,产生抗炎、抗免疫的作用^[16,17]。④抑制钙内流,发挥抗继发性损伤的作用^[17]。

综上所述,结合文献复习,PTX 对抑制 TCI 的缺血性及缺血/再灌注损伤的作用是明显的,不良反应少,我们建议在颅脑损伤早期使用,从而起到预防、治疗 TCI 的作用。

参考文献:

- [1]顾建军,孙华.己酮可可碱对内毒素诱导大鼠心肌细胞细胞间黏附分子-1 表达的影响及其机制[J].中国危重病急救医学,2006,18:109-112.
- [2]赵爱国,李新刚.外伤性脑梗塞的临床研究进展[J].国外医学·神经病学神经外科学分册,2004,31:176-179.
- [3]Kelkar A S,Karande S,Chaudhary V,et al. Traumatic posterior cerebral artery occlusion in a 14-month-old child [J]. Pediatr Neurol,2002,27:147-149.
- [4]柯庆,邓常青.黄芪对沙土鼠脑缺血/再灌注损伤的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8:105-108.
- [5]李建生,张卫红,赵君玫,等.川芎嗪和参麦注射液对脑缺血/再灌注损伤老龄大鼠 ATP 酶和自由基代谢的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8:210-212.
- [6]朴春花.脑缺血再灌注损伤的机制和对策[J].中国康复理论与实践,2002,8:428-431.
- [7]尹文,梁继河,虎晓岷,等.己酮可可碱对创伤性急性肺损伤兔肺组织肿瘤坏死因子- α 基因表达的影响及其意义[J].中国危重病急救医学,1999,11:643-645.
- [8]Ross B D,Ernst T,Kreis R,et al. 1H MRS in acute traumatic brain injury[J]. J Magn Reson Imaging,1998,8:829-840.
- [9]Friedman S D,Brooks W M,Jung R E,et al. Quantitative proton MRS predicts outcome after traumatic brain injury [J]. Neurology,1999,52:1384-1391.
- [10]Malik G K,Pandey M,Kumar R,et al. MR imaging and in vivo proton spectroscopy of the brain in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Eur J Radiol,2002,43:6-13.
- [11]Tweedy C J,Kalish R I,Cummings E A,et al. Effect of pentoxifylline on Wrb antigen[J]. Transfusion,1987,27:325-329.
- [12]郝嘉,郭红,肖颖彬.己酮可可碱的药理特性和临床新用途[J].中国新药与临床杂志,2002,21:183-186.
- [13]Solaroglu I,Okutan O, Kaptanoglu E,et al. Increased xanthine oxidase activity after traumatic brain injury in rats [J]. J Clin Neurosci,2005,12:273-275.
- [14]Waxman K,Eloi L,Dinh L,et al. Pentoxifylline alone versus pentoxifylline combined with superoxide dismutase prolongs survival in a rat hemorrhagic shock model [J]. Resuscitation,1993,26:237-242.
- [15]Dunzendorfer S,Schratzberger P,Reinisch N,et al. Augmentation of tumor necrosis factor- α -induced priming of fMet-Leu-Phe-stimulated neutrophils by pentoxifylline [J]. Immunol Lett,1997,58:75-78.
- [16]Neuner P,Klosner G,Schauer E,et al. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 β , IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor- α by human peripheral blood mononuclear cells [J]. Immunology,1994,83:262-267.
- [17]Silomon M,Pizanis A,Larsen R,et al. Pentoxifylline prevention of altered hepatocyte calcium regulation during hemorrhagic shock/resuscitation [J]. Crit Care Med,1998,26:494-500.

(收稿日期:2006-07-08)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

告读者:《中国中西医结合急救杂志》英文摘要写作要求

投《中国中西医结合急救杂志》文章的作者写作英文摘要时请按照如下要求。

- 1 总体要求:中英文摘要一致,英文摘要可略详于中文摘要。英文摘要实词以 250 个左右为宜。
- 2 文题:①文题为短语形式,可以为疑问句,但不能是陈述句和否定句。②用词宜少,以 10~15 个词为宜。③少用或不用冠词。④尽量避免多个“of”连用。⑤句首字母大写,余小写,专用名词词首字母大写。
- 3 作者姓名及单位:①用汉语拼音写出全部作者的姓名。②翻译全部作者的作者单位,按照科室,医院,单位所在市、邮编、所在省,China 的顺序书写。有通讯作者或责任作者时要以“Corresponding author:”开头,译出通讯作者或责任作者的姓名,单位,单位所在地、邮编、所在省,最后加 China。
- 4 正文:①采用报道性文摘,按照“Objective”、“Methods”、“Results”、“Conclusion”撰写英文摘要。其中,“Objective”要使用“To”开头的不定式短语形式,而“Methods”、“Results”和“Conclusion”均使用陈述句形式。尽量使用短句。②不使用第一人称“I”、“we”等。③“Methods”、“Results”用过去时,“Conclusion”用一般现在时。④英文缩写第一次出现时要注明英文全称,其后括号内注明缩写,如 interleukin-8 (IL-8)。⑤中药的名称用英文,应采用《中国药典》的名称,既包括植物(或动物、矿石等)的名称,也包括其药用部分和必要的炮制手段。中成药、方剂的名称:药名用汉语拼音,剂型用英文,并在英文后用括号加注中文,例如:Shenmai injection(参麦注射液)。⑥中医证型的英译文后以括号注明中文,例如:deficiency both of Yin and Yang(阴阳两虚)。⑦关于自拟处方,作者有对处方起名的权利,4 个字母以上首字母应大写。
- 5 关键词:①中英文一致,不能使用英文缩写。②所有单词小写,专用名词词首字母大写。

(本刊编辑部)