

# 脑电双频指数评价 2 种剂量纳洛酮 在重度颅脑损伤患者中的治疗价值

许超,李伯恩,李芳,邢明尧,朱辉,沈涛

**[摘要]** **目的:**观察 2 种不同剂量纳洛酮对重度颅脑损伤患者的脑电双频指数(BIS)的影响,探讨 2 种不同剂量纳洛酮的临床疗效,以及用 BIS 评估重度颅脑损伤预后的可行性。**方法:**收集 55 例成人重度颅脑损伤患者,按照入院先后时间顺序随机分为对照组(18 例),小剂量纳洛酮组(A 组,18 例)和大剂量纳洛酮组(B 组,19 例),对照组给予常规治疗,在常规治疗基础上,A 组给予纳洛酮  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,B 组给予纳洛酮  $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,治疗 14 d,3 组在此期间持续监测记录 BIS 值;在治疗 1 个月末对患者进行格拉斯哥预后评分(GOS)。**结果:**3 组患者入院第 1 天的 BIS 值差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),A 组和 B 组患者入院治疗第 14 天时 BIS 值均较入院第 1 天显著升高( $P < 0.01$ )。B 组患者入院第 14 天 BIS 值升高程度均明显高于对照组和 A 组( $P < 0.01$ )。A 组和 B 组治疗 1 个月末 GOS 评分均高于对照组( $P < 0.01$ ),且 B 组患者治疗 1 个月末 GOS 评分明显高于 A 组( $P < 0.01$ )。3 组患者入院第 14 天 BIS 值与 GOS 评分呈明显正相关关系( $P < 0.01$ )。3 组患者治疗 1 个月末的病死率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**早期大剂量纳洛酮可保护重度颅脑损伤患者的神经功能,但不能降低病死率,BIS 对脑损伤程度及预后评估效果良好。

**[关键词]** 颅脑损伤;脑电双频指数;纳洛酮

[中图法分类号] R 651.1

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.08.009

## The evaluation of therapeutic value of two different doses of naloxone in patients with severe craniocerebral injury using bispectral index

XU Chao, LI Bo-en, LI Fang, XING Ming-yao, ZHU Hui, SHEN Tao

(Department of Intensive Medicine, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233040, China)

**[Abstract]** **Objective:**To observe the effects of two different doses of naloxone on Bispectral index (BIS) in patients with severe craniocerebral injury, explore the clinical curative effects of different doses of naloxone, and evaluate the feasibility of the BIS in judging the prognosis of patients with severe craniocerebral injury. **Methods:** Fifty-five adult patients with severe craniocerebral injury were divided into the control group (18 cases), low-dose naloxone group (group A, 18 cases) and high-dose naloxone group (group B, 19 cases) according to the admission time. The control group were treated with routine method. The groups A and B were treated with  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  and  $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  naloxone based on the routine method for 14 days. The BIS value in groups A and B were recorded during treatment, and the scores of Glasgow Outcome Scale (GOS) in groups A and B were measured after 1 month of treatment. **Results:**The differences of the BIS value between three groups were not statistically significant in the first day of admission ( $P > 0.05$ ), and the BIS value in groups A and B after 14 days of admission increased significantly compared with that in the first day of admission ( $P < 0.01$ ). The increasing degree of BIS value after 14 days of admission in group B was significantly higher than that in control group and group A ( $P < 0.01$ ). The scores of GOS in groups A and B were significantly higher than that in control group ( $P < 0.01$ ), and the score of GOS in group B was significantly higher than that in group A after 1 month of admission ( $P < 0.01$ ). The BIS value of patient was significantly positive correlation with the GOS score after 14 days of admission ( $P < 0.01$ ). The differences of the mortality after 1 month of treatment between 3 groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:**The treatment of the severe craniocerebral injury with early large dose naloxone can improve the nerve function, but which can not reduce the mortality of patients. The effect of BIS in evaluating the degree of brain damage and prognosis is good.

**[Key words]** craniocerebral injury; bispectral index; naloxone

重度颅脑损伤是颅脑疾病中的常见病,常诱发

严重应激反应,导致内源性阿片肽释放增加,通过各种病理生理过程,加重应激性疾病的发生发展。盐酸纳洛酮作为内源性阿片肽的拮抗剂,临床用于重度颅脑损伤的神经保护,但具体应用剂量存在争议。脑电双频指数(bispectral index, BIS)是近年来人们将脑电图的功率和频率经过快速傅立叶转换,再通

[收稿日期] 2015-04-23

[作者单位] 蚌埠医学院第二附属医院 重症医学科,安徽 蚌埠 233040

[作者简介] 许超(1977-),男,主治医师。

过双频谱分析最终得出的混合信息,由电脑拟合成一个最佳数字,从而反映大脑皮层的功能状况。我们用脑电双频指数对不同剂量纳洛酮的临床疗效进行评价。现作报道。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择我院重症监护室 2013 - 2014 年收治的颅脑损伤患者 55 例,入选标准:入院时格拉斯哥昏迷评分 3 ~ 8 分;伤后 12 h 内入院;均为闭合性颅脑损伤;无危及生命的合并伤。排除标准:年龄 < 18 岁;存在已知的先天性凝血功能紊乱;慢性肝功能不全的患者;慢性肾功能不全,需肾脏替代治疗的患者;慢性心功能不全的患者;明显的不可逆病情如肿瘤晚期;研究进程中较早死亡,资料不齐全;额面部皮肤严重挫裂伤无法进行 BIS 监测。其中男 33 例,女 22 例;年龄 23 ~ 71 岁;各类颅内血肿 11 例,原发性脑干损伤 7 例,脑挫裂伤 14 例,弥漫性轴索伤 6 例,脑挫裂伤并颅内血肿 17 例。

**1.2 方法** 对有手术指征及保守治疗过程中病情恶化者,均请神经外科会诊,必要时行手术治疗。所有患者均予维持呼吸循环稳定,控制颅压、保护营养神经、抗感染、保护胃肠道功能、维持水电解质酸碱平衡及营养支持等常规治疗。不使用镇痛镇静治疗。按入院先后时间顺序,随机分成对照组 18 例,小剂量纳洛酮组(A 组)18 例,大剂量纳洛酮组(B 组)19 例。对照组仅给予上述常规治疗,A 组加用纳洛酮  $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,B 组参考相关文献<sup>[1]</sup>加用纳洛酮  $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,微量泵持续静脉推注治疗 14 d。

**1.3 疗效评定** 入院开始持续使用 BIS 监测,记录 24 h BIS 值,至 14 d 纳洛酮治疗结束。在治疗 1 个月末,对患者进行格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS),并统计各组病死率。

**1.4 统计学方法** 采用方差分析和  $q$  检验、配对  $t$  检验、直线相关分析及秩和检验。

## 2 结果

**2.1 3 组患者 BIS 值和 GOS 评分比较** 3 组患者入院第 1 天的 BIS 值差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),A 组和 B 组患者入院治疗第 14 天时 BIS 值均较入院第 1 天显著升高( $P < 0.01$ )。B 组患者入院第 14 天 BIS 值升高程度均明显高于对照组和 A 组( $P < 0.01$ )。A 组和 B 组 GOS 评分均高于对照组( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ ),且 B 组患者 GOS 评分明

显高于 A 组( $P < 0.01$ ) (见表 1)。

表 1 3 组患者 BIS 值和 GOS 评分比较

分组	n	BIS 值		$t_{\text{配对}}$	P	GOS 评分/分
		入院第 1 天( $\bar{x} \pm s$ )	入院第 14 天( $\bar{d} \pm s_d$ )			
对照组	18	52.89 ± 7.54	2.84 ± 9.24	1.30	>0.05	2.77 ± 0.51
A 组	18	53.85 ± 4.62	7.15 ± 6.74	4.50	<0.01	3.19 ± 0.41 *
B 组	19	54.11 ± 4.04	19.96 ± 9.94 <sup>**<math>\Delta\Delta</math></sup>	8.75	<0.01	3.79 ± 0.57 <sup>**<math>\Delta\Delta</math></sup>
F		0.24	19.18	—	—	28.07
P	—	>0.05	<0.01	—	—	<0.01
MS <sub>组内</sub>	—	31.214	76.965	—	—	0.25

$q$  检验:与对照组比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;与 A 组比较  $\Delta \Delta P < 0.01$

**2.2 3 组患者 BIS 值与 GOS 评分直线相关性分析及病死率比较** 3 组患者入院第 14 天 BIS 值与 GOS 评分呈明显正相关关系( $r = 0.853$ ,  $P < 0.01$ )。3 组患者治疗 1 个月末病死率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 2)。

表 2 3 组患者治疗 1 个月末病死率比较(n)

分组	n	生存	病死	病死率/%	Hc	P
对照组	18	14	4	22.22	0.19	>0.05
A 组	18	15	3	16.67		
B 组	19	15	4	21.05		
合计	55	44	11	20.00		

## 3 讨论

重度颅脑损伤患者内源性  $\beta$  内啡肽( $\beta$ -EP) 释放增加,而增高程度与疾病及意识障碍程度呈正相关<sup>[2]</sup>。脑损伤后脑间质中增高  $\beta$ -EP 与相应受体结合,影响脑干网状上行激动系统,抑制中枢神经功能及神经感觉运动的传导,对神经、细胞有直接毒性作用,使脑水肿、颅内高压进一步加重<sup>[3]</sup>。如何阻断内源性阿片肽诱发神经系统的再损伤,成为治疗重度颅脑损伤的重点。纳洛酮能拮抗内源性  $\beta$ -EP 和强啡肽的产生,保护神经细胞膜上的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶的活性,发挥中枢催醒作用,减轻氧交换障碍,提高脑组织的氧供,使神经功能得到修复。故纳洛酮广泛用于重度颅脑损伤、脑出血、缺血缺氧性脑病等疾病的治疗中,但目前其使用剂量有争议。动物实验研究<sup>[4]</sup>表明,小剂量纳洛酮主要产生  $\mu$  受体阻断效应,而大剂量时对  $\mu$  及  $\kappa$ 、 $\delta$  受体均产生拮抗作用。国外临床研究<sup>[5-6]</sup>发现,颅脑外伤患者中应用小剂量纳洛酮可显著加重运动神经的功能障碍;但大剂量的纳洛酮却表现出强效的神经保护作用。国内相关研究<sup>[1,7]</sup>认为,大剂量的纳洛酮早期应用对

神经的保护作用显著优于常规剂量纳洛酮。本研究结果证实,纳洛酮确实可以改善患者意识状态及预后,随剂量增大,其 BIS 值改善更加明显,GOS 评分也明显改善,但对患者治疗 1 个月未病死例数无显著影响,表明更多的阻断内源性阿片肽与受体结合,可以更显著地减轻神经的继发性损伤,更有效地保护患者残留的脑功能,但对于病情过重或脑功能损伤极其严重的患者仍无法挽救其生命,大剂量相较于小剂量纳洛酮可加快患者意识恢复,改善功能预后,但最终生存率无改善。

脑损伤程度评估至今没有金标准,但格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)是临床中广泛使用的评估指标,但准确性和可靠性一直有争论。BIS 是由监护仪采集患者的原始脑电图信号,通过计算机分析得出的量化数值,其数值范围 0~100,其中 100 为清醒状态,0 为无脑电活动状态<sup>[8-9]</sup>。经历了数次升级换代,目前 BIS 的使用目的多元化。国外学者<sup>[10-11]</sup>研究表明重度颅脑损伤患者 GCS 评分与 BIS 值两者之间存在明确的相关性,两者结合可更好评判患者的意识状态及预后。国内学者<sup>[12-13]</sup>研究显示,BIS 与 GCS 评分呈正相关,可成为新型的脑损伤程度评估和监测工具。本研究采取了 BIS 值代替 GCS 评分,通过治疗,A 组和 B 组患者入院第 14 天的 BIS 值均较入院第 1 天明显提高( $P < 0.01$ )。采用不同剂量纳洛酮治疗后的 BIS 值与实际观察到的患者状况及 GOS 评分的变化趋势是符合的,且相关分析证实两者呈良好的正相关关系。由于 BIS 值易受到肌电干扰、头部敷料包扎等因素影响,在使用过程中需定时校准,并清洁皮肤油脂,增强信号稳定性,有时需要外科医生配合,在手术结束或换药时留置电极片,尽管如此,工作中仍有可能遇到不能保证监测正常进行的情况,这对 BIS 的临床应用造成一定困扰。但是 BIS 作为一种新型的客观的脑电监测手段,具有巨大的优越性及临床价值,值得我们在临床中推广。

综上所述,大剂量纳洛酮应用较小剂量可改善患者残存的神经功能,从而改善生存质量,但不能降低病死率;BIS 值作为神经功能监测手段,可用于脑

功能的损伤程度及预后的评估,更好地帮助临床工作者作出正确判断。

#### [参 考 文 献]

- [1] 涂艳阳,付建芳,付菊芳,等. 不同剂量纳洛酮对重型颅脑损伤后  $\beta$ -内啡肽影响的实验研究[J]. 实用预防医学,2011,18(3):494.
- [2] 卿帅,孙广运. 纳洛酮的临床使用进展[J]. 中国现代医生,2012,50(4):36.
- [3] 康亨. 纳洛酮对颅脑外伤患者神经功能的保护和和治疗作用[J]. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(13):86.
- [4] AL-HASHIMI M, SCOTT SW, THOMPSON JP, *et al.* Opioids and immune modulation: more questions than answers [J]. Br J Anaesth, 2013, 111(1):80.
- [5] ZHANG H, WANG X, LI Y, *et al.* Naloxone for severe traumatic brain injury: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(12):e113093.
- [6] FLAMM E, YOUNG W, COLLINS W, *et al.* Aphases trial of naosome treatment in acute spinal coninjury[J]. J Neurosurg, 1985, 63(4):390.
- [7] SCHULLER PJ, NEWELL S, STRICKLAND PA, *et al.* Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers [J]. Br J Anaesth, 2015, 115(1):95.
- [8] HSIA SH, WU CT, WANG HS, *et al.* The use of bispectral index to monitor unconscious children [J]. Pediatr Neurol, 2004, 31(1):20.
- [9] COTTENCEAU V, MASSON F, SOULARD A, *et al.* Asymmetry of Bispectral Index (BIS) in severe brain-injured patients treated by barbiturates with unilateral or diffuse brain injury [J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2012, 31(12):275.
- [10] HWANG S, LEE SG, PARK JI, *et al.* Continuous peritransplant assessment of consciousness using bispectral index monitoring for patients with fulminant hepatic failure undergoing urgent liver transplantation [J]. Clin Transplant, 2010, 24(1):91.
- [11] EBTEHAJ M, YAQUBI S, SEDDIGHI AS, *et al.* Correlation between BIS and GCS in patients suffering from head injury [J]. Ir J Med Sci, 2012, 181(1):77.
- [12] 李涛,张明,钱俊英,等. 脑电双频指数与昏迷患者 GCS 评分及 GCS-Pittsburgh 评分及预后的相关性研究[J]. 山东医药, 2010, 50(51):12.
- [13] 书国伟,张珏,费智敏,等. 成人急性脑损伤脑电双频指数和格拉斯哥昏迷评分相关性研究[J]. 上海交通大学学报, 2013, 33(7):1010.

(本文编辑 刘梦楠)