

# 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠对脑损伤所致脑水肿的影响研究

赖淑华<sup>1\*</sup>, 江志贤<sup>2#</sup>(1. 泉州市第一医院药剂科, 福建泉州 362000; 2. 泉州市第一医院神经外科, 福建泉州 362000)

中图分类号 R741;R971;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)42-3992-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.42.21

**摘要** 目的:观察单唾液酸四己糖神经节苷脂钠(GM1)治疗对脑损伤所致脑水肿的临床疗效。方法:78例脑损伤致脑水肿患者随机分为治疗组与对照组,各39例。对照组予常规治疗。治疗组加用GM1,急性期(2周)100 mg加入100 ml生理盐水中,ivgtt,qd;维持期(2周)20 mg肌注,每日1~2次。4周为1个疗程。测算脑水肿面积,行格拉斯哥昏迷(GCS)评分,测定血清中一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(NOS),记录不良反应。结果:治疗前,治疗组与对照组的GCS评分分别为(9.6±1.0)分和(9.8±1.3)分,治疗后分别为(12.9±1.6)分和(11.2±1.5)分,均较治疗前提高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),且治疗组更高( $P<0.05$ )。两组治疗7 d水肿面积均明显增大( $P<0.01$ ),治疗14、28 d均明显缩小( $P<0.01$ );组间比较,治疗组治疗7、14、28 d脑水肿面积均明显较小( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。治疗组NO、NOS均显著降低( $P<0.01$ ),组间比较差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。两组均无严重不良反应出现。结论:GM1治疗脑损伤所致脑水肿,可明显降低水肿面积、NO及NOS,改善GCS评分。

**关键词** 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠;脑损伤;脑水肿;一氧化氮;一氧化氮合酶

## Effects of Monosialotetrahexosyl Ganglioside Sodium on Brain Edema Induced by Brain Injury

LAI Shu-hua<sup>1</sup>, JIANG Zhi-xian<sup>2</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Quanzhou First Hospital, Fujian Quanzhou 362000, China; 2. Dept. of Neurology, Quanzhou First Hospital, Fujian Quanzhou 362000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the effects of monosialotetrahexosyl ganglioside sodium (GM1) on brain edema induced by brain injury. METHODS: 78 patients with brain edema induced by brain injury were randomly divided into control group and treatment group with 39 cases in each group. The control group received conventional treatment. The treatment group was additionally treated with GM1 100 mg added into 100 ml normal saline intravenously once a day at acute stage (2 weeks); received intramuscular injection of GM1 20 mg once to twice a day. A treatment course lasted for 4 weeks. The brain edema area was calculated and glasgow coma scale (GCS) was scored. The serum level of nitric oxide (NO) and nitric oxide synthase (NOS) were determined, and ADR were recorded. RESULTS: Before treatment, GCS of control group and treatment group were (9.6±1.0) and (9.8±1.3), respectively; after treatment, they were (12.9±1.6) and (11.2±1.5), both increased greatly ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), and the treatment group was much higher ( $P<0.05$ ). The brain edema area increased greatly in 2 groups after 7 d of treatment ( $P<0.01$ ), while decreased significantly after 14 d and 28 d of treatment ( $P<0.01$ ). The brain edema area of treatment group was obvious smaller than control group after 7, 14 and 28 d of treatment ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). The levels of NO and NOS in treatment group decreased greatly ( $P<0.01$ ), and there were statistically significant differences between two groups ( $P<0.01$ ). No severe ADR was observed in two groups. CONCLUSIONS: For the patients with brain edema after brain injury, GM1 can decrease the brain edema area, the level of NO and NOS, and improve GCS.

**KEYWORDS** Monosialotetrahexosyl ganglioside sodium; Brain injury; Brain edema; NO; NOS

脑水肿是指脑内水分增加、导致脑容积增大的病理现象,可引起颅内压增高、脑组织损伤,严重者可导致伤残甚至死亡,因此须予积极治疗。脑水肿诱因较多,包括外伤、颅内感染、脑血管病、颅内肿瘤等,其中外界因素引起的颅脑损伤是脑水肿常见致病因素之一。颅脑损伤引起脑水肿的发病机制包括血脑屏障破坏、钙超载、氧自由基增加、脑微循环功能障碍等<sup>[1]</sup>。神经节苷脂是多数哺乳动物细胞膜的组成部分,参与突解的发生过程,调节脑细胞内钙离子平衡,减少活性氧产

生,发挥脑保护作用等。外源性神经节苷脂可通过血脑屏障进入中枢神经系统,并可以整合到神经细胞的细胞膜以发挥作用。单唾液酸四己糖神经节苷脂钠(GM1)临床已被广泛用于神经系统疾病的治疗<sup>[2]</sup>,但国内对于颅脑损伤脑水肿治疗的报道较少,对于具体作用机制尤其是具有多种活性的递质即一氧化氮(NO)的探讨更少。笔者2010年1月—2013年2月在常规治疗基础上辅以GM1治疗39例脑损伤致脑水肿患者,取得了较满意的疗效,现将结果报道如下。

[6] 刘琦,表明泉,肖灵君,等.中文版Oswestry功能障碍指数

\* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0595-28121723。E-mail:lunwen159@qq.com

# 通信作者:副主任医师。研究方向:脑血管病。电话:0595-22277223。E-mail:jiangzhixian@163.com

评定慢性腰痛患者的反应度研究[J].中国康复医学杂志,2010,25(7):621.

[7] 徐世民,刘亚,刘儒森.腰椎管狭窄症致神经源性间歇性跛行发病机制的实验研究[J].山东医药,2007,47(35):37.

(收稿日期:2014-04-28 修回日期:2014-09-16)

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

研究入选78例患者,均来自我院,有明确脑外伤史,且经头颅计算机X射线断层造影术(CT)证实存在明显脑水肿。排除:深度昏迷、严重休克患者;合并严重四肢损伤、胸腹腔大量出血;生命体征不稳定;遗传性糖脂代谢异常;其他严重内科疾病等。78例患者中,男性52例,女性26例;年龄15~80岁,平均年龄(38.5±7.2)岁;入院时格拉斯哥昏迷(GCS)评分平均(9.7±1.2)分。按随机数字表法将患者随机分为治疗组与对照组,各39例,经统计学分析,两组患者临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

所有患者均接受常规治疗,如清除呼吸道异物、排痰,抗感染,甘露醇(0.25~2 g/kg, 1 h内静滴)脱水、降低颅内压( $\leq 20$  mmHg, 1 mm Hg=133.322 Pa)、补充血容量等。治疗组加用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液,急性期(2周)100 mg加入100 ml生理盐水中,ivgtt,qd;维持期(2周)20 mg肌肉注射,每日1~2次。4周为1个疗程。

### 1.3 观察指标

(1)治疗前及治疗7、14、28 d行头颅CT,以CT显示的脑水肿最大层面的长×宽测算脑水肿面积;(2)治疗前后进行格拉斯哥昏迷(GCS)评分;(3)治疗前后清晨空腹采血,检测血清中NO、一氧化氮合酶(NOS)(试剂盒购自南京建成生物工程研究所);(4)记录不良反应。

### 1.4 统计学方法

应用SPSS 17.0软件包进行处理。计数资料用 $\chi^2$ 检验,计数资料用 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 GCS评分及脑水肿面积比较

治疗前,治疗组与对照组的GCS评分分别为(9.6±1.0)分和(9.8±1.3)分,组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后分别为(12.9±1.6)分和(11.2±1.5)分,均较治疗前有显著提高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),且治疗组更高( $P<0.05$ )。患者脑水肿变化情况见表1。

表1 两组患者脑水肿面积比较( $\bar{x}\pm s, \text{cm}^2$ )

Tab 1 Comparison of brain edema areas between 2 groups ( $\bar{x}\pm s, \text{cm}^2$ )

组别	n	治疗前	治疗7 d	治疗14 d	治疗28 d
治疗组	39	17.4±1.4	30.6±1.6* <sup>Δ</sup>	14.5±1.3**	3.7±0.5**
对照组	39	17.8±1.1	32.2±1.0*	19.1±1.2*	8.6±0.9*

同组治疗前、后比较: \* $P<0.01$ ;与对照组比较: <sup>Δ</sup> $P<0.05$ , \* $P<0.01$

After treatment vs. before treatment: \* $P<0.01$ ; vs. control group: <sup>Δ</sup> $P<0.05$ , \* $P<0.01$

由表1可见,与同组治疗前比较,两组治疗7 d脑水肿面积均明显增大( $P<0.01$ ),治疗14、28 d均明显缩小( $P<0.01$ );组间比较,治疗组治疗7、14、28 d脑水肿面积均较对照组缩小( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。

### 2.2 血清中NO和NOS比较

两组患者血清中NO、NOS比较见表2。

由表2可见,两组患者治疗前NO、NOS差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,对照组各指标无明显变化,治疗组NO、NOS均显著降低( $P<0.01$ ),且明显低于对照组( $P<0.01$ )。

### 2.3 不良反应比较

表2 两组患者血清中NO、NOS比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of serum level of NO and NOS between 2 groups( $\bar{x}\pm s$ )

指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
NO, $\mu\text{mol/L}$	26.1±4.7	15.7±2.5* <sup>Δ</sup>	25.2±4.9	23.8±3.1*
NOS, U/L	88.3±10.6	62.2±7.9* <sup>Δ</sup>	90.1±11.2	86.5±10.9*

同组治疗前、后比较: \* $P<0.01$ ;与对照组比较: <sup>Δ</sup> $P<0.01$

After treatment vs. before treatment: \* $P<0.01$ ; vs. control group: <sup>Δ</sup> $P<0.01$

治疗组有1例患者出现皮疹,症状较轻,未予特殊处理,自行缓解。其余患者无其他明显不适出现。

## 3 讨论

脑水肿的发病机制复杂,微循环障碍、脑缺血缺氧、血脑屏障通透性增加、脑内自由基增多、神经递质与神经肽类的变化等均可能参与<sup>[3]</sup>。其中,NO是一种具有多种生物活性的无机小分子,NO须在NOS作用下才能生成,NOS是NO生物合成的关键限速酶。多项研究显示,颅脑损伤后脑水肿局部NOS活性增强,NO含量增加,损害血管内皮细胞,破坏血脑屏障(BBB),促进液体进入组织间隙,同时降低脑血管的调节功能,减缓水肿液的消退<sup>[4-5]</sup>。如NOS抑制剂L-NAME、VAS203可明显减轻创伤性脑损伤所致大鼠脑水肿的形成<sup>[6]</sup>。Kim DW等<sup>[7]</sup>选用iNOS基因敲除小鼠和普通C57BL/6小鼠,分别制备脑出血模型,72 h后取出脑组织,测得血肿大小组织无显著差异,iNOS基因敲除小鼠脑组织中水含量明显较低,伊文思蓝渗出实验测得普通C57BL/6小鼠通透性明显较高,推测iNOS抑制剂可用于脑水肿的治疗。Mohammadi MT等<sup>[8]</sup>的研究表明,NOS活性增强时,加重了脑水肿和对血脑屏障通透性的破坏。人重组基质细胞衍生因子1(SDF-1 $\alpha$ )对创伤性脑损伤模型大鼠的神经保护作用也与降低NO及iNOS水平有关<sup>[9]</sup>。然而上述报道均局限于动物研究。

GM1是迄今研究最为深入的神经营苷脂成分,临床用于治疗血管性或外伤性中枢神经系统损伤如脑梗死、脑出血、新生儿缺血缺血性脑病,神经退行性疾病如帕金森病、阿尔兹海默病,以及外周神经病变等方面<sup>[2]</sup>。GM1可通过抑制新生大鼠缺氧缺血性脑损伤后NO的生成,影响海马细胞外信号调节激酶p-ERK表达,发挥对脑损伤的保护作用<sup>[10]</sup>。王哲等<sup>[11]</sup>以GM1治疗糖尿病周围神经病变,并与甲钴胺进行比较,结果发现GM1组患者血清NO水平显著降低。但对于其对颅脑损伤脑水肿患者NO水平的影响,国内外未见报道。

颅脑损伤后,脑血流量下降,脑血管扩张,脑血流过度灌注,脑组织缺血、水肿,并在7 d时达到高峰期,即使予以有效药物治疗,也难以完全逆转。本文也观察到两组患者在治疗后7 d脑水肿面积均达峰值,此后显著降低,表明病情缓解。治疗组治疗7、14、28 d时的脑水肿面积均较对照组明显缩小( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),显示对脑损伤有良好的保护作用;测得治疗后NO、NOS明显低于治疗前及治疗后的对照组( $P<0.01$ ),推测GM1发挥脑保护作用可能与其降低NOS活性,从而维持BBB完整,减少液体进入脑组织等有关。同时治疗组仅1例出现轻度皮疹,显示出安全性良好,与张莉等<sup>[12]</sup>的多中心临床研究报道相一致。

然而,本研究以患者为研究对象,限于临床可接受程度,暂时仅能测定其血清中NO、NOS含量,这与脑组织中含量可

# 我院抗结核药致不良反应92例报告分析

董方亮\*(连云港市第四人民医院,江苏连云港 222002)

中图分类号 R978.3;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)42-3994-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.42.22

**摘要** 目的:总结常用抗结核药的不良反应,为临床合理用药提供参考。方法:对我院2010—2013年肺结核病患者在抗结核治疗中出现药品不良反应(ADR)的92例患者的临床资料进行回顾性分析。结果:92例患者中,男性63例(68.48%),女性29例(31.52%);口服给药引发的ADR最多,有71例(77.17%);ADR以肝功能损害(32.61%)为主,其次是过敏反应(27.17%)。结论:抗结核药的ADR发生率较高,以肝功能损害、过敏反应为最常见,临床应引起重视。

**关键词** 抗结核药;结核病;药品不良反应

## Analysis of 92 Cases Antitubercular Agent-induced ADR Reports in Our Hospital

DONG Fang-liang(Lianyungang Forth People's Hospital, Jiangsu Lianyungang 222002, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To summarize common antitubercular agent-induced ADR, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: The clinical information of 92 tuberculosis patients suffering from ADR during antitubercular therapy in our hospital during 2010—2013 were analyzed retrospectively. RESULTS: Among 92 patients, there were 63 male (68.48%) and 29 female (31.52%); 77.17% (71 cases) of the ADR cases were induced by oral administration; ADR mainly manifested as liver injury (32.61%), followed by allergic reaction (27.17%). CONCLUSIONS: The incidence of antitubercular agent-induced ADR is high, and liver function and allergic reaction are the most common ADR. Great importance should be attached to these.

**KEYWORDS** Antitubercular agent; Tuberculosis; ADR

能有所不同;此外,由于研究仪器等的局限,深度昏迷等患者未能入选,研究结果可能存在一定偏差,均有待在以后具备相关研究条件时加以验证。

### 参考文献

- [1] Ho ML, Rojas R, Eisenberg RL. Cerebral edema[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(3):258.
- [2] Rong X, Zhou W, Xiao-wen C, et al. Ganglioside GM1 reduces white matter damage in neonatal rats[J]. *Acta Neurol Exp: Wars*, 2013, 73(3):379.
- [3] Adeva MM, Souto G, Donapetry C, et al. Brain edema in diseases of different etiology[J]. *Neurochem Int*, 2012, 61(2):166.
- [4] Jullienne A, Badaut J. Molecular contributions to neurovascular unit dysfunctions after brain injuries: lessons for target-specific drug development[J]. *Future Neurol*, 2013, 8(6):677.
- [5] Chen W, Qi J, Feng F, et al. Neuroprotective effect of all-icin against traumatic brain injury via Akt/endothelial nitric oxide synthase pathway-mediated anti-inflammatory and anti-oxidative activities[J]. *Neurochem Int*, 2014, 68(1):28.
- [6] Terpolilli NA, Zweckberger K, Trabold R, et al. The novel nitric oxide synthase inhibitor 4-amino-tetrahydro-L-bi-opterine prevents brain edema formation and intracranial

hypertension following traumatic brain injury in mice[J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(11):1963.

- [7] Kim DW, Im SH, Kim JY, et al. Decreased brain edema after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in mice lacking the inducible nitric oxide synthase gene. Laboratory investigation[J]. *J Neurosurg*, 2009, 111(5):995.
- [8] Mohammadi MT, Shid Moosavi SM, Dehghani GA. Contribution of nitric oxide synthase (NOS) activity in blood-brain barrier disruption and edema after acute ischemia/reperfusion in aortic coarctation-induced hypertensive rats[J]. *Iran Biomed J*, 2011, 15(1/2):22.
- [9] Sun W, Liu J, Huan Y, et al. Intracranial injection of recombinant stromal-derived factor-1 alpha (SDF-1 $\alpha$ ) attenuates traumatic brain injury in rats[J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(4):287.
- [10] 敬小青,李俊玫,马桂云,等.GM1对缺氧缺血(HI)新生大鼠脑损伤后NO水平及海马CA1区p-ERK表达的影响[J]. *河北医学*, 2010, 16(1):1.
- [11] 王哲,魏宁,赵英召,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗糖尿病周围神经病变临床疗效观察[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2013, 21(2):107.
- [12] 张莉,王维治,张莹,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗急性脑梗死的有效性和安全性的多中心临床研究[J]. *中国药房*, 2010, 21(42):3985.

(收稿日期:2014-08-21 修回日期:2014-09-09)

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0518-85770747。E-mail:lygdf@163.com