维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2006)01-0113-04

奥拉西坦治疗轻中型脑伤的临床研究

谢延风，张 涛，孙晓川，但 炜，唐文渊

（重庆医科大学附属第一医院神经外科，重庆 400016）

【摘 要】目的：通过神经电生理监测来评价益智药奥拉西坦治疗轻中型脑伤的疗效。方法：采用随机双盲对照试验，对照药物为吡拉西坦。将连续收治的 48 例轻中型脑伤患者随机分入奥拉西坦组和吡拉西坦组，每组 24 例。分别于用药前、用药 21 天后进行定量脑电图和 P300 数据采样。统计分析各组用药前后定量脑电图和 P300 的差异；比较两种药物对定量脑电图和 P300 的影响。结果：两组患者用药后的定量脑电图和 P300 均有明显改善（$P<0.05$）；奥拉西坦对脑电图和 P300 的影响较吡拉西坦更大（$P<0.05$）。结论：奥拉西坦对轻中型脑伤患者脑功能的改善有明显促进作用，且功效较吡拉西坦更强。

【关键词】奥拉西坦；定量脑电图；P300；脑外伤

【中国图书资料分类号】R286.1; R741.044 【文献标识码】B 【收稿日期】2005-07-27

Clinical study on effect of oxiracetam on mild and moderate brain injury.

XIE Yanfeng, et al

(*Department of Neurosurgery , the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: To assess the effects of nootropics oxiracetam on mild and moderate brain injure by neuroelectriphisilogy test. *Methods*: A study of randomised double-blind contrast test was performed with piracetam as contrast medicine. 48 consecutive patients with either mild or moderate brain injury were randomly assigned to either oxiracetam group or piracetam group with 24 cases in each group. The recordings of qEEG and P300 were obtained before administration of the agents and 21 days after the treatment. The differences in qEEG and P300 before and after medication were analyzed statistically and effects of the two medicines on qEEG and P300 were compared. *Results*: The significant improvement in qEEG and P300 was found in both groups after treatment ($P<0.05$). The effect of oxiracetam on qEEG and P300 was more significant than that of paracetam ($P<0.05$). *Conclusion*: Oxiracetam can distinctly improve the brain function of the mild and moderate brain injure, and have better efficacy than piracetam.

【Key words】 Oxiracetam; qEEG; P300; Brain injury

益智药（nootropics）奥拉西坦（oxiracetam）是一种能促进学习、增强记忆力的新型中枢神经系统药物。它作用于大脑皮层，具有选择性激活、保护和促进受损神经细胞功能恢复的特性。迄今为止，奥拉西坦用于治疗脑外伤方面的研究较少。我们采用神经电生理监测，以评价奥拉西坦治疗轻中型脑伤的疗效。

1 对象与方法

1.1 实验设计

本研究分两阶段。第一阶段采用随机双盲阳性药物对照试验，将连续收治的 48 例轻中型脑伤患者随机分入试验组和对照组，每组 24 例，在接受药物治疗前、后分别行定量脑电图（qEEG）和 P300 检测。第二阶段为开放试验，即药物揭密后，对两组患者的 qEEG 和 P300 参数进行分析比较。试验前由患者或家属签知情同意书。

1.2 试验药品及剂量疗程

1.2.1 试验药 奥拉西坦，无色透明针剂 4.0g 加入 250ml 生理盐水静脉滴注，每日 1 次，不限滴速。该药由长沙怀恩医药研究所、广东世信药业有限公司提供。

1.2.2 对照药 吡拉西坦，其外观、剂型、包装与试验药完全相同，剂量和用法亦相同。药品仍由长沙怀恩医药研究所、广东世信药业有限公司提供。

1.2.3 疗程 21 天为一疗程，治疗期间禁用其它促智药，两组患者其他治疗一致。

1.3 病例选择

1.3.1 入选类型 轻中型脑外伤患者。

作者介绍：谢延风（1965- ），男，硕士，副教授，主要研究方向：功能神经外科、颅脑损伤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.3.2 具体条件 (1)年龄在 18 岁～65 岁，性别不限。(2)经 CT 或 MRI 证实的非重型颅脑损伤患者。(3)GCS 大于 8 分。(4)受伤时间不超过 3 天。

1.3.3 排除标准 (1)年龄在 18 周岁以下或 65 周岁以上。(2)对试验药物过敏者。(3)颅内血肿需手术者。(4)妊娠、拟妊娠及哺乳者。(5) 合并有心血管、肝肾严重原发性疾病，肝功能（ALT、AST）超过正常值 1.5 倍；肾功能（BUN、Cr）超过正常值范围。(6)造血系统严重原发性疾病。（白细胞 $< 4.0 \times 10^9$/L，血小板 $< 100 \times 10^9$/L）。(7)正在应用其它相关脑保护剂者。(8)严重复合伤。(9)3 个月内参加过其它药物实验者。(10)精神病患者；痴呆患者；酒精依赖者；对镇静剂已形成药物依赖者。

1.3.4 入选结果 共入选 48 例患者，对照组及试验组各 24 人，其中男 29 例，女 19 例，年龄 18 岁～65 岁，平均 34.7 岁，车祸伤 21 例、跌伤 10 例，钝器伤 8 例，坠落伤 5 例，拳击伤 4 例。在这些患者中，其中 CT 或 MRI 证实脑挫裂伤者 27 例，挫裂伤灶共 36 个，分别分布于额、颞、顶、枕部。证实为弥漫性轴索损伤 3 例，另外其中颅骨骨折 10 例。余 21 例 CT 或 MRI 未发现颅内异常。

1.4 观察指标及监测方法

本研究监测指标包括定量脑电图（quantitative EEG.，qEEG）和事件相关诱发电位中的 P300。

qEEG 监测时，采用脑电监测系统，用 qEEG 中 θ 频段、α 频段的相对功率值及 θ/α 比值作为观察疗效的指标。分别于用药前、用药 21 天完毕后选取肉眼所见无伪迹的片断 30s 为一个采样单元，然后利用功率谱分析技术进行处理。由于脑外伤引起的脑电图改变常为弥散性的，为便于统计分析，我们仅选取了 F_3、F_4、C_3、C_4、O_1、$O_2$6 个点进行统计分析。

P300 检查采用肌电/诱发电位仪，所用的声刺激为由两种刺激随机编排成的刺激列，一种为高频率纯音（2000HZ）作为靶刺激；一种是低频率纯音（1000HZ）作为非靶刺激，要求受试者注意其中的靶刺激并作出反应。电极安放按国际 10/20 系统法，记录电极分别放置于 Fz、Cz、Pz 等处，参考电极为 A1 和 A2，FP2 接地电极阻抗 $< 5K\Omega$。根据每次测试得出的结果分别记录下 P300 的波潜伏期、波幅、平均反应时间和准确率作为分析指标。

1.5 统计学方法

所有数据以平均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，对吡拉西坦组和奥拉西坦组用药前后的数据进行配对 t 检验，以分析用药前后参数差异；对两组用药前后的参数差值进行两样本 t 检验，以分析两组间差异。数据分析采用 SPSS11.0 for windows 软件。

2 结 果

所有患者均按计划完成实验，未行手术治疗，无并发症，无 1 例死亡。

两组患者年龄、GCS 无显著性差异（$P>0.05$），说明两组病例具有可比性。统计学分析见下表 1。

表 1 两组患者的临床资料

分组	例数	年龄	GCS
吡拉西坦组	24	35.60 ± 17.56	12.11 ± 2.45
奥拉西坦组	24	34.82 ± 16.74 *	11.46 ± 3.21 *

（*$P>0.05$，vs 吡拉西坦组）

两组患者用药前后的 qEEG 和 P300 参数配对 t 检验均示 $P<0.05$，即两组患者用药后的定量脑电图和 P300 均有明显改善；两组患者用药前后的 qEEG 和 P300 参数差值的两样本 t 检验示 $P<0.05$，即奥拉西坦组对脑电图和 P300 的影响较吡拉西坦组更大。统计学分析详见下表 2、表 3。

3 讨 论

奥拉西坦是一种能促进学习，增强记忆力，保护受损神经细胞的中枢神经系统药物。它通过谷氨酸盐受体、蛋白激酶 C（PKC）、胆碱能神经元和促脑代谢作用于中枢神经系统[1-3]。奥拉西坦通过激活脑细胞腺苷酸激酶，促进线粒体内 ATP 的合成，提高 ATP/ADP 比值；同时提高脑细胞对葡萄糖的利用；促进氨基酸和磷脂的吸收及蛋白质合成；加速大脑半球间经胼胝体的信息传递速度[4]，因而具有激活，保护和修复脑细胞的作用。奥拉西坦能增加蓝斑神经细胞放电频率；抑制锥体细胞兴奋；增强 Schaffer 侧支纤维的突触后电位；并能促进海马 CA1 区神经细胞的超级化[5,6]。由此可见奥拉西坦对中枢神经的电生理活动是有影响的。但这些研究主要是在治疗痴呆方面，而奥拉西坦治疗脑外伤疗效的神经电生理的研究，目前尚无文献报道。因此我们选择了灵敏度较高的 qEEG 和 P300 监测作为研究方法。

脑外伤早期脑电图变化的特点主要是 δ、θ 慢波的增多，α、β 波功率减弱；且 δ、θ 慢波的增多常为弥散性，这与脑外伤后皮质锥体细胞的线粒体肿胀，影响突触后电位的释放，从而引起脑机能障碍有关；既有生理性的功能失调，也有受伤所致的病理变化。慢波的功率与损伤的轻重有关，即脑挫裂伤时，以 θ 功率增高为主，脑伤越严重，θ 功率就越高越明显。若存在颅内血肿，则在广泛性 δ、θ 功率增高的基础上，血肿部位的 δ、θ 功率呈局

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 两组患者定量脑电图相对功率值比较

监测指标	部位	吡拉西坦组（%）		奥拉西坦组(%)		两组治疗前后差值(%)	
		治疗前	治疗后*	治疗前	治疗后*	吡拉西坦组	奥拉西坦组▲
α	F3	8.68 ± 3.89	21.38 ± 3.88	8.90 ± 3.35	34.03 ± 7.39	12.70 ± 1.66	25.12 ± 7.51
	F4	9.04 ± 4.85	22.23 ± 5.67	9.48 ± 4.14	34.22 ± 8.88	12.18 ± 1.13	24.71 ± 8.16
	C3	8.88 ± 3.62	21.83 ± 3.93	9.45 ± 5.01	33.19 ± 9.00	12.95 ± 1.68	23.73 ± 10.78
	C4	9.61 ± 4.12	22.18 ± 6.80	9.14 ± 3.89	33.32 ± 11.86	12.56 ± 1.62	24.18 ± 10.34
	O1	9.83 ± 5.47	21.97 ± 5.27	10.66 ± 5.35	32.16 ± 10.08	12.13 ± 1.01	21.50 ± 9.47
	O2	10.77 ± 5.35	22.39 ± 5.87	10.89 ± 5.73	33.61 ± 12.44	12.62 ± 1.65	22.71 ± 11.34
θ	F3	40.91 ± 12.84	23.74 ± 8.87	37.88 ± 10.91	12.57 ± 4.62	17.17 ± 5.53	17.17 ± 5.53
	F4	40.98 ± 12.12	23.14 ± 8.86	39.29 ± 13.65	12.77 ± 5.28	17.83 ± 5.59	26.51 ± 12.81
	C3	38.04 ± 12.21	22.01 ± 8.98	38.88 ± 11.47	11.53 ± 4.66	16.93 ± 4.62	27.35 ± 11.71
	C4	38.13 ± 13.32	21.85 ± 10.47	37.07 ± 11.56	11.99 ± 4.89	16.28 ± 4.68	25.08 ± 12.23
	O1	27.05 ± 9.01	12.82 ± 7.60	28.71 ± 7.91	10.19 ± 4.43	14.22 ± 3.49	18.51 ± 7.48
	O2	28.44 ± 6.58	11.42 ± 5.37	29.26 ± 9.20	9.54 ± 4.15	17.02 ± 4.98	19.72 ± 9.43
θ/α	F3	3.27 ± 1.53	1.29 ± 1.20	3.12 ± 1.48	0.27 ± 0.11	1.97 ± 0.62	2.86 ± 1.48
	F4	3.28 ± 1.96	1.15 ± 1.14	3.09 ± 1.55	0.29 ± 0.18	2.12 ± 1.05	2.80 ± 1.52
	C3	3.15 ± 2.00	1.27 ± 1.21	3.20 ± 1.62	0.29 ± 0.21	1.88 ± 0.71	2.90 ± 1.66
	C4	2.93 ± 1.71	1.12 ± 1.01	2.95 ± 1.33	0.33 ± 0.23	1.82 ± 0.64	2.62 ± 1.30
	O1	1.46 ± 1.16	0.48 ± 0.30	1.56 ± 0.54	0.21 ± 0.15	0.98 ± 0.37	1.35 ± 0.39
	O2	1.52 ± 1.20	0.46 ± 0.24	1.53 ± 0.59	0.22 ± 0.17	0.95 ± 0.27	1.35 ± 0.43

（*P<0.05，vs 治疗前； ▲P<0.05，vs 吡拉西坦组）

表 3 两组患者的 P300 参数比较

监测指标	吡拉西坦组		奥拉西坦组		两组治疗前后差值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	吡拉西坦组	奥拉西坦组
波潜伏期(ms)	389.66 ± 23.80	382.82 ± 24.85*	392.87 ± 19.20	374.84 ± 18.58*	6.84 ± 5.51	18.02 ± 15.18▲
反应时间(ms)	438.01 ± 22.99	425.83 ± 23.60*	438.12 ± 17.87	419.46 ± 18.05*	12.17 ± 9.74	18.67 ± 10.77▲
波幅值(μV)	4.56 ± 1.46	6.38 ± 1.81*	4.64 ± 1.74	8.70 ± 2.92*	1.82 ± 0.84	4.05 ± 2.44▲
正确率（%）	40.27 ± 36.24	42.08 ± 26.59☆	42.23 ± 28.58	41.22 ± 38.07☆		

（*P<0.05,vs 治疗前；▲P<0.05,vs 吡拉西坦组；☆P>0.05,vs 治疗前）

限性增高，同时伴有 α、β 功率的减弱；并且由于脑水肿，其变化的范围常较血肿更大[7]。

本研究发现两组患者经过 21 天的治疗后，qEEG 中 θ 慢波功率均有减少，而 α 波逐渐活跃，θ/α 也随之降低，经统计学处理差异有显著性（P<0.05），说明两组药物对患者的脑功能改善均有效。这可能与自然病程有一定的关系，但通过与对照药物的效果参数比较，即两组患者用药前后的 qEEG 参数差值的统计学处理，差别仍有显著性（P<0.05），说明奥拉西坦促进脑功能恢复的作用较吡拉西坦更明显。

P300 之绝对潜伏期和平均反应时间反映受试者大脑的高级思维活动；而 P300 之波幅反映对外来信息量摄取的多少。而正确率受患者的主观影响较大，且只能代表对靶刺激进行按键操作的对错，不能视为患者对靶刺激反应的灵敏程度。通过本研究发现：所有患者的波潜伏期、平均反应时间较正常人延长，波幅较低。经过 21 天的治疗后波潜伏期、平均反应时间均有不同程度的缩短，波幅升高，经统计学处理差异有显著性（P<0.05），说明两组药物

维普资讯 http://www.cqvip.com

对患者的认知功能改善均有效；两组患者在治疗前后对靶刺激反应的正确率无明显差异（$P>0.05$）。患者对靶刺激的反应时间明显缩短，说明患者对传入信息的组织和辨别能力明显提高，同时对信息的加工能力提高[8]。这与药物提高脑细胞的代谢能力，加快神经传导速度有密切的关系。通过与对照组的比较，两组患者用药前后的 P300 波潜伏期、波幅、平均反应时间差值的两样本 t 检验，提示有统计学差别（$P<0.05$），说明奥拉西坦对患者的认知功能改善较吡拉西坦强。即使排除自然病程的影响，奥拉西坦仍有明显的促智作用，疗效肯定，因而是一种更好的促进神经功能恢复的药物。

本研究通过神经电生理的检测分析，认识到奥拉西坦对脑外伤患者脑功能的恢复及认知功能障碍的改善有肯定的疗效，从而为其在脑外伤方面的应用提供了客观的理论依据。

参 考 文 献

[1] Nicoletti F, Casabona G, Genazzani AA, et al. Excitatory amino acids and neuronal plasticity: modulation of AMPA receptors as a novel substrate for the action of nootropic drugs [J]. Funct Neurol, 1992;7:413-422.

[2] Fordyce DE, Clark VJ, Paylor R, et al. Enhancement of hippocampally-mediated learning and protein kinase C activity by oxiracetam in learning-impaired DBA/2 mice[J]. Brain Res, 1995; 20:170-176.

[3] Mochizuki D, Sugiyama S, Shinoda Y. Biochemical studies of oxiracetam (CT-848) on cholinergic neurons [J]. Nippon Yakurigaku Zasshi, 1992;99:27-35.

[4] 焦效兰. 促智药的基本概况及奥拉西坦的药理和临床[J]. 内蒙古医学院学报, 1995;6(17):85-88.

[5] Olpe HR, Pozza MF, Jones RS, et al. Comparative electrophysiological investigations on oxiracetam and piracetam[J]. Clin Neuropharmacol, 1986;9: 48-55.

[6] Hokonohara T, Sako K, Shinoda Y, et al. The effects of oxiracetam (CT-848) on local cerebral glucose utilization after focal cerebral ischemia in rats [J]. Jpn J Pharmacol, 1992;58: 127-135.

[7] 谭郁玲.临床脑电图与脑电地形图学[M].北京：人民卫生出版社, 1999;338-339.

[8] Lew HL, Lee EH, Pan SS, et al. Electrophysiologic abnormalities of auditory and visual information processing in patients with traumatic brain injury[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2004;83: 428-433.

（上接第 99 页）

参 考 文 献

[1] Mele D, Pedini I. Anatomical M-mode: a new techi- nique assessment of left ventricular size and function[J]. Am J Cardiol, 1998;78:291-297.

[2] Roberta A, Phillips, M.I.R., et al. The five view technique for stress Echocardiography: a description and evaluation of segmental imaging and reported angiographic data[J]. Echocardiography, 1997;14(5):231-241.

[3] 苏海砾, 钱蕴秋, 王晓敏, 等. 二维超声室壁运动异常与冠脉病变范围的关联性[J]. 心脏杂志, 2001;13(3):185-187.

[4] Genevnieve Derameaux, MD. Toppler Tissue Imaging quantitates regional wall motion during myocardial ischemia and reperfusion[J]. Circulation, 1998;97:1970-1977.

[5] Peteiro J, Monserrat L, Fabregas R, et al. Comparison of two-dimensional echocardiography and pulsed Doppler tissue imaging during dobutamine-atropine stress testing to detect coronary artery disease[J]. Echocardiography, 2001;18(4):275-284.

[6] 郑哲岚, 徐启彬, 姚 磊, 等. 多谱勒组织声像图与二维超声心动图对冠心病诊断的对比研究[J]. 中国超声医学杂志, 1998;14(6):17-20.

[7] Scipione Carerj, Antonio Micari. Anatomical M-mode: a old-new technique[J]. Echocardiography, 2003;20(5):357-361.

[8] Chan J, Wabvi S, Cain P. Anatomical M-Mode; a novel technique for the quantitative evaluation of regional wall motion analysis during dobutamine echocardiography [J]. Int J Card Imaging, 2000;16(4):247-255.

[9] Iwado Y, Mizushige K. Quantitative analysis of myocardial response to dobutamine by measurement of left ventricular wall motion using ommidirectional M-mode echocardiography[J]. Am J Cardiol, 1999;83(5):765-769.

[10] Srotmann JM, Escobar Kbitting JP, Wilkenshoff UM, et al. Anatomic M-mode echocardiography: A new approach to assess regional myocardial function-A comparative in vivo and in vitro study of both fundamental and second harmonic imaging modes[J]. J Am Soc Echocardiogr, 1999;12(5):300-307.

[11] 王廉一, 李 越, 温朝阳, 等.任意角度 M 型超声心动图对心肌梗塞患者和异常室壁分析 [J]. 中国超声医学杂志, 1998;14(1):11-13.

[12] 李 璞, 徐长新, 迟 斌. 自动室壁分区运动分析技术与全方位 M 型超声心动图对冠心病节段性室壁运动异常的对比研究[J]. 中国超声医学杂志, 2002;18(9):666-668.