维普资讯 http://www.cqvip.com



文章编号:0253－3626(2003)04－0516－05

# 定量脑电图监测不同剂量的纳洛酮对颅脑损伤患者的疗效探讨

但 炜，唐文渊

(重庆医科大学临床学院神经外科，重庆 400016)

【摘 要】目的：通过定量脑电图监测，探讨不同剂量的纳洛酮对急性脑伤患者不同伤情的疗效。方法：选择受伤后 12h 内入院的急性脑损伤患者 86 例，按伤情轻重分为 GCS3～5 分、GCS6～8 分、GCS9～12 分 3 组。每组再分为纳洛酮治疗组和对照组。纳洛酮治疗组又分为小剂量组及大剂量组。用定量脑电图监测，观察用药前、用药后 30min、1h、2h、24h、48h、72h、120h δ 频段相对功率值及总功率值的变化。结果：GCS9～12 分，纳洛酮治疗组用药 1h 后定量脑电图两个指标较对照组有显著性差异，大小剂量间无差异；GCS6～8 分，大小剂量组用药 1h 后脑电指标与对照组之间、大小剂量之间均有显著性差异。对 GCS3～5 分组，纳洛酮治疗组与对照组之间上述两项指标无显著性差异。结论：本文选用的小剂量与大剂量纳洛酮对中型脑伤有治疗作用，但两种剂量的疗效无差异：对 GCS6～8 分重型脑伤，上述两种剂量虽都有疗效，但大剂量组疗效更显著。

【关键词】纳洛酮；定量脑电图；脑外伤

【中国图书分类法分类号】R651.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－07－19

# Quantitative electroencephalogram study on effect of different－dose naloxone on moderate and severe acute head injuries

*DAN Wei, et al*

(*Department of Neurosurgery, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To reveal the effects of different doses of naloxone on moderate and severe acute head injuries by monitoring of qEEG. *Methods*: 86 patients with moderate and severe acute head injuries (Glasgow Coma Scale 3～12, within 12 hours after injury) were selected for this study. According to the severity of injury, all patients were classified into three groups: GCS3～5, GCS6～8 and GCS9～12. Patients of each group were then randomly assigned to treatment with naloxone or control. In naloxone groups, low doses of naloxone and high doses of naloxone were administered respectively to the patients with acute brain injury of different severity for three days. Relative power of δ frequency and absolute power of 1～25 frequency were monitored with qEEG before and 30 minutes, 1, 2, 24, 48, 72, 120 hours after administration. *Results*: In GCS 9 to 12 group, relative power of δ frequency and absolute power of 1～25 frequency were significanfly different ($P<0.05$) in qEEG between naloxone groups and control group, while there was no significant difference of all parameters between low dose and high dose naloxone groups($P>0.05$). In GCS 6 to 8 group, the two parameters were improved significanfly in naloxone groups and were significantly different between low dose and high dose naloxone groups. In GCS 3 to 5 group, all parameters were not significantly different between naloxone group and control group. *Conclusion*: These results suggest that treatment with naloxone in patients with moderate and severe head injuries is beneficial in terms of improved qEEG and there is no significant difference between low dose and high dose naloxone in GCS 9 to 12 group, but in GCS 6 to 8 group high dose naloxone shows better efficacy than low dose naloxone.

【Key words】Naloxone; qEEG; Head injury

有研究表明：在急性脑损伤后内源性阿片肽含量明显增高，增高的程度与伤情有关，这些物质可能参与继发性脑损害，持续性增高会明显影响病人的预后[1,2]。纳酪酮作为一种人工合成的、非特异性的阿片受体的纯拮抗剂，目前在临床上应用非常广泛。但它在临床应用中各家报道的剂量和用法差异较大，尤其是在急性脑损伤后前 3 天[3～6]，而且无论

作者介绍：但 炜(1963－ )，女，主治医师，硕士，主要研究方向：颅脑损伤的神经电生理变化。

维普资讯 http://www.cqvip.com



伤情轻重,均采用同一剂量治疗,这种治疗方案值得进一步探讨。本文选择常见的两种剂量进行比较研究,用定量脑电图监测患者用药前后的动态变化,旨在探索不同剂量对不同伤情患者的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例纳入标准

年龄介于 15~65 岁之间;急性颅脑损伤,中、重型,GCS 3~12min;开始接受治疗距受伤不超过 12h;无多发伤和(或)复合伤;试验前无使用影响脑电活动或对纳酪酮代谢及药理作用产生影响的药物。

### 1.2 临床资料

86 例急性中、重型闭合性脑外伤患者,男 59 例,女 27 例,年龄 18~65 岁,平均年龄 37.6 岁。受伤原因:车祸伤 36 例,跌伤 22 例,重物打击伤 5 例,坠落伤 23 例。本组病例诊断均经 CT 证实,其中以脑挫裂伤和/或脑内血肿为主 59 例,以颅内脑外血肿为主 21 例,原发性脑干伤和/或弥漫性轴索损伤为主 6 例。入院时发生脑疝者 15 例。入院后行手术清除血肿和/或脑挫裂伤灶 61 例,同时行去骨办减压 33 例,非手术治疗 25 例。用药前年龄及 GCS 各组间经统计学分析无显著性差异。

### 1.3 病例分组及给药途径方法

本试验采用完全随机对照研究。病人入院后按伤情分为 GCS3~5 分组、6~8 分组、9~12 分组;每组再分为纳络酮治疗组和常规治疗组(对照组)。纳络酮治疗组又按给入剂量不同分为小剂量组(4.8mg 纳洛酮用生理盐水稀释至 48ml 后使用微量泵 24h 静脉持续给药,第 10 天停药)和大剂量组(前 3 天用量:0.3mg/kg 纳洛酮用生理盐水稀释至 480ml 后使用微量泵 24h 静脉持续给药,后 7 天与小剂量用法同)。

所有病例入院后均收住 NICU.神经外科常规积极处理原发疾病。急性颅内血肿需急诊手术者立即手术;保守治疗的患者给予相应处理如脱水、预防感染、激素等;保持呼吸道通畅,必要时行气管切开改善通气。监测心肺功能及血液有关指标。

### 1.4 观察指标及监测方法

本文采用脑电图监测系统,用定量脑电图中的 δ 频段(1~3Hz)相对功率值及总功率值(1~25Hz 频带功率之和)作为观察疗效的指标。

使用 HS-2000 型数字化脑电图/脑电地形图监测系统,所有病例按照国际 10/20 系统安放针电极,作 16 导单极导联采样($Fp_1$、$Fp_2$、$F_3$、$F_4$、$C_3$、$C_4$、$P_3$、$P_4$、$O_1$、$O_2$、$F_7$、$F_8$、$T_3$、$T_4$、$T_5$、$T_6$),耳电极为参考电极。分别于用药前、用药后 30min、1h、2h、24h、48h、72h 选取肉眼所见无伪迹的片断 30s 为一个采样单元,利用功率谱分析技术进行处理,每个时段均选取 3 个采样单元,取其平均值为所得数据。将 δ 频段相对功率值及总功率值进行动态比较。

### 1.5 统计学处理

所有数据以平均数($\bar{x}$)±标准差($s$)表示,显著性检验采用无重复单因素方差分析($F$ 检验),多个样本均数间两两比较($q$ 检验)。

## 2 结 果

### 2.1 δ 频段相对功率值的动态变化

各组纳洛酮治疗前后 δ 频段相对功率值变化及统计学分析见表 1、2。

### 2.2 总功率值的动态变化

各组纳洛酮治疗前后总功率值变化及统计学分析见表 3、4。

### 2.3 临床结果

对照组、小剂量组、大剂量组死亡数分别是:GCS9~12 分组为 2/11、0/11、1/12;CS6~8 分组为 7/9、4/10、2/10;GCS3~5 分组为 7/8、7/9、7/9。所有病例治疗过程中未出现任何不良反应和中毒症状。

## 3 讨 论

纳洛酮治疗急性脑损伤治疗期的疗效评价主要采用 GCS、生命体征、颅内压、头颅 CT 等。但通过 qEEG 评价纳洛酮的临床效果,国内外尚无报道。Hegerl[7]认为 EEG 是一种唯一能直接反映大脑皮层功能的诊断工具,用于监测脑功能的变化是一种客观、敏感、无创方便且有量化参数的指标。已有研究证明纳洛酮对动物脑外伤后 EEG 的影响[8],它可以改善因脑伤所致的脑电活动抑制。脑外伤后早期 EEG 改变可见局部或普遍性 α 指数减少,波幅降低、频率减慢和慢波增多,甚至电沉默等等。受伤早期局灶性改变一般为普遍性改变所遮盖,尤其是昏迷病人,慢波的量及波幅与脑功能损害程度有关,脑功能减退越明显,其脑电波频率越慢,波幅越低[9,10]。本文选择 δ 频段相对功率值及总功率值作为观察疗效的指标,前者反映慢波量的变化,后者与波幅的高低变化有关。在预试验中我们发现用药后多数脑区的 δ 频段相对功率值变化趋势一致,绝对能量的增加也是普遍性的,为了分析的方便,我们选取所有脑区 δ 频段相对功率值的平均值作为监测指

维普资讯 http://www.cqvip.com



标。

表 1 GCS3～12 分患者用药前后 δ 频段相对功率值的变化

| 伤情程度 | 组别 | 用药前 | 用药后 30min | 1h | 2h | 24h | 48h | 72h | 120h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GCS 9～12 分 | 对照组 ($n=11$) | 41.2±12.7 | 42.3±11.8 | 42.8±12.9 | 45.0±12.3 | 45.9±11.7 | 48.2±10.6 | 42.5±8.9 | 35.5±6.8 |
| | 小剂量 ($n=11$) | 43.5±12.5 | 39.9±11.7 | 35.0±9.9 | 34.6±9.1 | 34.0±10.4 | 35.7±9.6 | 30.6±8.1 | 25.6±7.1 |
| | 大剂量 ($n=12$) | 42.7±11.3 | 37.7±10.8 | 32.6±7.3 | 33.8±7.7 | 33.4±7.8 | 34.0±8.2 | 29.5±6.5 | 24.9±7.7 |
| | F 值 ($P$) | 0.09 ($P>0.05$) | 0.17 ($P>0.05$) | 3.05 ($P<0.05$) | 7.23 ($P<0.01$) | 7.36 ($P<0.01$) | 7.78 ($P<0.01$) | 7.01 ($P<0.01$) | 4.59 ($P<0.01$) |
| GCS 6～8 | 对照组 ($n=9$) | 58.1±12.7 | 58.6±12.3 | 58.8±11.71 | 59.0±12.4 | 61.6±9.7 | 68.1±12.6 | 73.5±8.9 | 68.0±10.8 |
| | 小剂量 ($n=10$) | 55.2±10.6 | 55.0±10.9 | 54.6±11.2 | 54.0±10.7 | 52.0±10.0 | 55.7±9.6 | 58.3±9.8 | 52.3±9.7 |
| | 大剂量 ($n=10$) | 54.6±9.7 | 53.7±10.1 | 46.6±9.8 | 42.3±10.9 | 44.2±8.8 | 47.4±8.7 | 50.2±8.5 | 47.8±8.3 |
| | F 值 ($P$) | 0.35 ($P>0.05$) | 0.58 ($P>0.05$) | 4.18 ($P<0.05$) | 6.56 ($P<0.01$) | 9.06 ($P<0.01$) | 9.73 ($P<0.01$) | 8.95 ($P<0.01$) | 10.4 ($P<0.01$) |
| GCS 3～5 | 对照组 ($n=8$) | 61.3±12.9 | 61.8±13.7 | 63.1±11.9 | 64.6±13.6 | 65.8±13.2 | 72.5±13.5 | 74.4±13.0 | |
| | 小剂量 ($n=9$) | 61.3±13.1 | 62.0±12.9 | 62.9±12.4 | 63.1±12.0 | 64.0±11.8 | 69.6±12.6 | 71.3±12.7 | |
| | 大剂量 ($n=9$) | 59.1±12.9 | 60.6±13.4 | 61.0±11.5 | 60.3±12.1 | 60.4±11.8 | 69.0±12.7 | 69.9±13.5 | |
| | F 值 ($P$) | 0.06 ($P>0.05$) | 0.11 ($P>0.05$) | 0.53 ($P>0.05$) | 1.25 ($P>0.05$) | 1.79 ($P>0.05$) | 1.68 ($P>0.05$) | 1.91 ($P>0.05$) | |

注:GCS 3～5 分组共 26 例,死亡 22 例,18 例入院后 120h 内死亡,4 例 2 周后死亡,故统计资料记录至用药后 72h。

表 2 GCS 3～12 分患者样本均数两两比较的 $q$ 检验

| 伤情程度 | 组别 | 用药前 $P$ | 用药后 30min | 1h | 2h | 24h | 48h | 72h | 120h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GCS | 对照与小 | >0.05 | >0.05 | <0.05 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 9～12 分 | 对照与大 | >0.05 | >0.05 | <0.05 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | 小与大 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| GCS | 对照与小 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 6～8 分 | 对照与大 | >0.05 | >0.05 | <0.05 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | 小与大 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| GCS | 对照与小 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| 3～5 分 | 对照与大 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| | 小与大 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

注:小=小剂量治疗;大=大剂量组。表 4 同。

纳洛酮作为一种非特异性的阿片受体的拮抗剂,在脑外伤后急性期应用可以维持血压和脑灌注压、控制颅内压、减轻脑水肿、改善脑代谢,在一定程度上阻止脑外伤后的继发性脑损害。目前已广泛应用于临床。本研究(表 1、3)可见:GCS6～12 分组应用纳洛酮治疗 1h 后,脑电活动的波幅明显增加(总功率值增加),而慢波所占的百分比却有下降(δ 频段相对功率值减少)。对于原发脑伤太重的特重型脑伤组(GCS3～5 分),纳洛酮治疗组脑电活动指标较对照组虽有一定程度的改善,但二者之间无统计学差异。

目前纳洛酮在临床上治疗急性颅脑损伤有报导

维普资讯 http://www.cqvip.com



用4.8mg/d:也有前 3 天 0.3mg/kg/d 或 0.4mg/kg/d,以后改为 4.8mg/d。两种剂量相差较大。本文发现:中型伤(GCS9～12 分组),小剂量与大剂量在治疗过程中,各时段脑电绝对功率值及δ频段相对功率值均无显著性差异(见表 2、4),$P>0,05$;对于重型伤(GCS6～8 分组),虽然小剂量组与对照组比较,多数时段 EEG 均有明显改善,但大剂量组的脑电总功率值及δ频段相对功率值改变更早,持续时间更长,改善更明显,两组之间有显著性差异。由于纳洛酮是阿片类受体的竞争性拮抗剂,颅脑损伤后伤情不同,脑脊液中β-内啡肽升高的程度不同,故所需的纳洛酮的量也不一样:或者可能是不同剂量阻断的阿片肽受体类型不同所致。因为有动物实验表明纳洛酮较小剂量时主要产生 $\mu$ 受体阻断效应,在大剂量时还拮抗 $\kappa$、δ受体,产生更强的神经保护作用。因此我们认为,在应用纳洛酮治疗急性颅脑损伤时,可以根据伤情轻重选取不同的剂量。这样既可以保证有效治疗,又可能减轻病人的经济负担。

**表 3　GCS 3～12 分患者用药前后总绝对功率值的变化**

| 伤情程度 | 组别 | 用药前 | 用药后 30min | 1h | 2h | 24h | 48h | 72h | 120h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GCS 9～12 分 | 对照组 ($n=11$) | 2032.8±221.7 | 2012.5±221.6 | 2005.6±217.2 | 2136.5±219.6 | 1992.0±215.9 | 2023.0±201.5 | 2045.7±215.9 | 2015.7±211.3 |
| | 小剂量 ($n=11$) | 2015.5±226.5 | 2035.7±224.3 | 2238.3±217.5 | 2398.1±215.1 | 2254.6±213.7 | 2238.7±223.1 | 2296.4±218.8 | 2315.7±224.5 |
| | 大剂量 ($n=12$) | 1997.7±223.7 | 2057.4±227.8 | 2296.7±229.3 | 2402.7±213.9 | 2312.2±231.8 | 2363.0±219.7 | 2331.8±223.2 | 2399.4±222.6 |
| | F值 ($P$) | 0.08 ($P>0.05$) | 0.17 ($P>0.05$) | 4.07 ($P<0.05$) | 6.59 ($P<0.01$) | 9.78 ($P<0.01$) | 5.09 ($P<0.01$) | 7.78 ($P<0.01$) | 9.01 ($P<0.01$) |
| GCS 6～8 | 对照组 ($n=9$) | 1291.9±210.6 | 1283.6±205.3 | 1281.8±217.5 | 1191.7±190.2 | 1279.0±187.6 | 1264.7±184.1 | 1182.7±179.9 | 1103.0±182.9 |
| | 小剂量 ($n=10$) | 1272.4±175.6 | 1307.6±178.1 | 1516.7±187.6 | 1379.6±179.4 | 1717.7±185.2 | 1551.3±179.6 | 1367.1±185.1 | 1322.3±182.9 |
| | 大剂量 ($n=10$) | 1263.3±168.4 | 1317.9±172.3 | 1997.6±175.4 | 1677.4±163.2 | 2133.4±171.3 | 1692.2±165.8 | 1549.4±168.7 | 1533.6±176.3 |
| | F值 ($P$) | 0.08 ($P>0.05$) | 0.13 ($P>0.05$) | 24.9 ($P<0.01$) | 19.6 ($P<0.01$) | 34.7 ($P<0.01$) | 20.4 ($P<0.01$) | 19.1 ($P<0.01$) | 22.3 ($P<0.01$) |
| GCS 3～5 | 对照组 ($n=8$) | 687.4±239.8 | 659.7±221.0 | 645.4±225.6 | 623.7±217.6 | 588.9±236.1 | 598.7±246.5 | 378.2±259.9 | |
| | 小剂量 ($n=9$) | 726.5±219.5 | 737.8±211.9 | 712.8±208.7 | 689.8±221.7 | 634.9±235.2 | 633.3±237.8 | 421.6±248.9 | |
| | 大剂量 ($n=9$) | 693.6±221.9 | 732.4±229.4 | 727.0±239.8 | 721.4±241.7 | 687.4±245.7 | 645.1±238.1 | 465.7±237.0 | |
| | F值($P$) | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | |

**表 4　GCS 3～12 分患者样本均数两两比较的 $q$ 检验**

| 伤情程度 | 组别 | 用药前 $P$ | 用药后 30min | 1h | 2h | 24h | 48h | 72h | 120h |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GCS | 对照与小 | >0.05 | >0.05 | <0.05 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 9～12 分 | 对照与大 | >0.05 | >0.05 | <0.05 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | 小与大 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| GCS | 对照与小 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 6～8 分 | 对照与大 | >0.05 | >0.05 | <0.05 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | 小与大 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| GCS | 对照与小 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| 3～5 分 | 对照与大 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| | 小与大 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

维普资讯 http://www.cqvip.com



## 参 考 文 献

[1] 江基尧,朱 诚,陈长策,等.急性颅脑伤患者脑脊液中β-内啡肽含量变化及其临床意义[J].中华医学杂志,1988;68(8):422-424.

[2] Lyeth BC, Dixon CE, Jiang JY. Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury [J]. J Cere Blood Flow Metab, 1991;11:114-118.

[3] 杨 刚,唐文渊.金尔伦(盐酸纳洛酮)治疗急性中、重型脑外伤的神经电生理研究[J].中华神经外科杂志,2001;17(3):146-148.

[4] 金尔伦全国多中心双盲临床研究课题组.金尔伦(盐酸纳洛酮)治疗急性颅脑损伤病人随机双盲多中心前瞻性临床研究[J].中华神经外科杂志,2001;17(3):135-139.

[5] 邱建华,朱志安,张 红,等.金尔伦(盐酸纳洛酮)治疗急性重型脑外伤的临床研究[J].中华神经外科杂志,2001;17(3):143-145.

[6] 漆松涛,邱炳辉,徐博昆,等.金尔伦(盐酸纳洛酮)治疗急性重型脑外伤的临床研究[J].中华神经外科杂志,2001;17(3):149-151.

[7] Hegerl U, Moller A. Electroencephalography as a diagnostic instrument in Alzheimer's diease: reviews and perspectives [J]. J Int Psycho Geriatr, 1997;9(suppll):237.

[8] McIntosh TK, Hayes RL, Dewitt DS, et al. Endogenous opioids may mediate secondary damage after experimental brain injury[J]. Am J Physiol, 1987;253:E565-574.

[9] Stockard JJ, Bickford RG, Aupg MH. The electroencephalogram in traumatic brain injury [M]. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology. Volume 23. Injuries of the Brain and Skull Part 1. Amsterdam: Elsevier, 1975;317-367.

[10] 黄远桂.神经系统疾病影像学诊断意义(二):脑电图、脑电地形图的临床意义[J].中国实用内科学杂志,1996;16(11):641-643.

(上接第 492 页)

者使微血管扩张。其次,在皮片移植后稍晚期,由于bFGF对内皮细胞的促增殖分化作用,来自皮瓣受床及伤口边缘的新生微血管迅速形成并供血,为缺血皮瓣及时提供了稳定的血液供应。带真皮下血管网皮片与伤口边缘及受床间及时建立有效的血液循环对缺血的皮片的存活至关重要。bFGF正是通过其上述生物学功能,作用于皮片微血管再生这个关键环节,增加了带真皮下血管网皮片存活面积。这说明:一定剂量的外源性bFGF直接作用于组织中的血管内皮细胞,促其增殖分化,形成新的血管连接,加快了带真皮下血管网皮片与受床间微循环重建。

## 参 考 文 献

[1] Hayek L, Culler FL, Beattie GM, et al. An in vivo model for study of the angiogenic effects of bFGF[J]. Biochem Biophys Res Cummun, 1987;147:876-880.

[2] Sadao tsukada. Transfer of the free skin grafts with a preserved subcutaneous vascular network[J]. Annal Plast Surg, 1980;4:500.

[3] 钟德才.真皮下血管网皮片移植血运重建的实验研究[J].解放军医学杂志,1983;8:11.

[4] Moscateli D, Joseph-Silverstein J, Presta M, et al. Multiple form of an angiogenesis factor: basic fibroblast growth factor [J]. Biochem, 1988;70:83-90.

[5] Montesano R, Vassalle JD, Baird A, et al. Basic fibroblast growth factor induces angiogenesis in vitro[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1986;83:2091-2096.

[6] Baffour R, Berman J, Garb JL, et al. Enhanced angiogenesis and growth of collaterals by in vivo administration of recombinant bFGF in a rabbit model of acute lower limb ischemia: dose-response effect of bFGF[J]. J Vase Surg, 1992;16:181-191.

[7] Hockel M, Burke JF. Angiotropin treatment prevent flap necrosis and enhances dermal regeneration in rabbits[J]. Achiv Surg, 1989;124:693-698.

[8] Cuevas P, Carceller P, Ortega S, et al. Hypotensive activity of FGF[J]. Science, 1991;254:1208-1209.