DOI: 10.16016/j.1000-5404.1999.04.034

4 Nakane S, Tsujino A, Shirabe, *et al*. A case of malignant rheumatoid arthritis with transverse myelopathy and multiple lacunar infarction. Rinsho Shinkeigaku, 1997, 37(8): 685
5 Imae S. Clinical evaluation on etiology and surgical outcome in syringomyelia associated with chiari type Ⅰ malformation. No To Shinkei, 1997, 49(12): 1131

(收稿: 1998-11-30;修回: 1999-03-25)
(编辑 冷怀明)

颌面部撞击伤并发颅脑损伤的早期药物治疗

The early treatment with drugs for brain injury complicating maxillofacial impact injury

张从纪* 李慧增 廖维宏** 杨 军 史文进 (第三军医大学附属西南医院口腔科) 重庆, 400038

提 要 目的: 探索临床应用氯胺酮和纳络酮对颌面部撞击致颅脑损伤的早期治疗的可能性。方法: 采用落体撞击大鼠颌面部发生中等程度脑损伤的动物模型,给予氯胺酮或/和纳络酮进行早期药物治疗,观察大鼠神经功能的恢复时间。结果: 氯胺酮治疗组和纳络酮治疗组大鼠提前 1 d恢复至伤前水平;联合用药组提前 2 d 结论: 氯胺酮和纳络酮对颌面部撞击致颅损伤有一定的早期治疗作用;联合用药,疗效更好。

采用落体撞击致大鼠颌面部损伤并发颅脑损伤的动物模型,观察及探讨了氯胺酮(KET)和纳络酮(NLX)对损伤的治疗作用,为临床上对该类创伤进行早期药物治疗提供了依据。

1 材料与方法

1.1 动物与分组

Wistar大鼠 48只,雌雄不拘;体重 200~220 g;将大鼠分为损伤组, KET治疗组, NLX治疗组和 KET+NLX治疗组,每组 12只。分别于伤前,伤后 1~10 d每日观测。KET治疗组大鼠在致伤后 1 h内给予 5% KET治疗(120 mg/kg. IP); NLX治疗组大鼠在伤后 1 h内给予 0.4% NLX治疗(1 mg/kg. IP); KET+NLX治疗组大鼠在伤后给予 KET和 NLX同时治疗,给药方式同上。

1.2 致伤方式

大鼠以 2%戊巴比妥钠(40 mg/kg. IP)麻醉,面部剪毛备皮,以改进的落体撞击致伤装置致伤[1],重锤为 100 g,坠落高度 75 cm,冲击头直径为 2 mm,撞击部位为上颌骨中部。

1.3 观测指标

大鼠神经功能障碍的观察参照 Okuyama的方法[2],采用木条平衡作业和木条行走作业来检测。在木条平衡作用中,最长记录时间为 60 s,若无异常则终止计时。

1.4 病理学观察

每组各取 3只大鼠,分别于伤后 1 3 5 d断头处死,切取前脑组织 1块,分别作光镜和电镜观察。

1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x}\pm s$表示。各组均数间的比较采用方差分析。

2 结果

实验结果见表 1 2

表 1 木条平衡作业时间(t/s, $\bar{x}\pm s$)

	伤前	伤后时间				
		1 d	2 d	3 d	4 d	5…… 10 d
损伤组	60	29.3± 5.9**	40.7± 6.2**	54.3± 6.9**▲▲	59.4± 0.8	60…… 60
KET组	60	35.5± 9.8**△	43.6± 5.7**	52.9± 7.8*▲	60	60…… 60
NLX组	60	37.6± 7.5**△	46.7± 5.8**	56.7± 8.9▲	59.9± 1.1	60…… 60
KET+NLX组	60	43± 9.2**△△	55.4± 8.2*△	58.5± 8.9	60	60…… 60

*: $P<0.05$,**: $P<0.01$与伤前比较;△: $P<0.05$,△△: $P<0.01$与损伤组比较;
▲: $P<0.05$,▲▲: $P<0.01$与 KET+NLX组比较

* 张从纪,男, 30岁,住院医师,博士研究生
** 附属大坪医院野战外科研究所第三研究室 重庆, 400042

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2 木条行走作业时间 (t /s,$\bar{x}\pm s$)

	伤前	伤后时间								
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d	8 d	9 d	10 d
损伤组	5.1± 0.6	56.5± 3.1**	12.3± 3.0**▲▲	9.5± 3.5**▲▲	8.6± 1.9**▲▲	7.3± 1.4**	7.1± 1.9**	6.5± 0.8	6.0± 1.4	5.3± 0.9	5.2± 0.7
KET组	5.2± 0.4	13.9± 2.1**△△	10.2± 1.5**△▲	8.4± 2.1**△▲	7.3± 1.4**△▲	7.0± 0.9**	6.3± 1.1	6.4± 1.2	6.0± 1.7	5.5± 0.8	5.1± 1.2
NLX组	5.0± 1.0	14.6± 2.7△△	11.7± 2.3**△▲	8.3± 1.9**△▲	7.6± 2.0**△▲	7.2± 1.3*	6.5± 0.8	6.3± 1.8	5.9± 0.7	5.6± 0.9	5.2± 1.1
KET+ NLX组	5.1± 1.1	10.5± 1.1**△△	8.8± 2.1**△△	7.6± 1.9**△△	7.0± 1.4△	6.3± 2.7	6.0± 0.8	5.6± 1.5	5.6± 1.9	5.2± 1.3	5.3± 2.1

*: $P<0.05$,**: $P<0.01$与伤前比较;△: $P<0.05$,△△: $P<0.01$与损伤组比较;
▲: $P<0.05$,▲▲: $P<0.01$与 KET+ NLX组比较

损伤组大鼠致伤后出现鼻腔出血,面部软组织挫伤,上颌骨呈粉碎性骨折,但无明显骨质缺损,硬膜外和蛛网膜下腔也有大面积出血。光镜见:蛛网膜下腔出血,间质水肿,脑组织内部小血管充血,血管周围水肿。电镜见:神经元细胞核肿胀,染色质溶解,胞浆有空泡样改变,线粒体肿胀,嵴断裂。毛细血管周围间隙增宽,管腔变窄。上述变化各时间组间差异不显著。

药物治疗各组变化与损伤组基本相同,NLX+ KET组中在光镜下仍见有硬膜外及蛛网膜下腔出血,血管周围水肿。电镜下见神经元细胞浆中有空泡,线粒体肿胀,毛细血管周围间隙增宽。

3 讨论

本实验采用 100 g× 75 cm的致伤能量撞击大鼠上颌骨中部,造成中等程度的颌面部撞击伤并发颅脑损伤的伤势。脑组织损伤机制可能是撞击力通过上颌骨直接传递给前脑组织,使脑组织变形和移位,形成损伤,这与人体该类损伤的机制相一致[3]。

颌面部撞击致颅脑损伤,可造成原发性脑损伤和继发性脑损伤。继发性脑损伤可以加重原发性脑损伤,导致神经功能障碍,甚至发展成不可逆性损伤。当前多认为,脑损伤后脑组织兴奋性氨基酸的含量明显增加,过度刺激其 NMDA受体,引起离子通道的开放,Na^+, Cl^-和水内流,细胞内 Ca^{2+}超载,引发一系列病理反应[2]。另外,在脑损伤过程中,内源性阿片肽可能也发挥着重要作用。近年来,国内外学者均有报道脑损伤后脑脊液中内源性阿片肽的含量显著增高,动物实验也发现,在蛛网膜下腔注射强啡肽 A,可使神经功能的损伤加重[4]。

本实验选用 NMDA受体非竞争性拮抗剂 KET和内源性阿片肽受体拮抗剂 NLX作为早期治疗药物,对大鼠进行颌面部撞击致脑损伤的治疗观察,通过木条平衡作业和行走作业分别了解大鼠的平衡能力以及逃避反应和精细运动技巧能力。结果发现,KET和 NLX的治疗作用基本相同,二者之间差异不明显,均在用药后第 1天即表现出明显的治疗作用,在木条行走作业实验中,大鼠提前 1 d达到伤前水平。KET+ NLX治疗组与损伤组比较差异更加明显,在木条平衡和行走作业中,大鼠分别提前 1 d和 2 d恢复到伤前水平,并且与 KET治疗组和 NLX治疗组相比差别显著($P<0.05$)。这说明 KET和 NLX均可参于继发性脑损伤的治疗,其作用效果基本相当,而联合用药效果更好。

因此,本实验结果提示:颌面部撞击致颅脑损伤可能是颅脑内环境改变等多种因素综合作用的结果,阿片肽、兴奋性氨基酸均参与了这一过程,故在急性脑损伤的治疗中应采取综合治疗的方法,联合用药,可取得最佳效果。

关键词 颌面损伤;脑损伤;氯胺酮;纳络酮
中图法分类号 R782.4; R651.15

参考文献

1 张从纪,李慧增,廖维宏,等.颌面部撞击伤并发颅脑损伤的动物模型的建立.第三军医大学学报, 1997, 19(2): 161
2 Okuyama S, Yamada S, Ogawa S, *et al*. Effect of VA-045, a novel apovincaminic acid derivative, on closed head injury-induced neurological dysfunction in aged rats. Neurol Res, 1997, 19(3): 300
3 Haug R H, Adams J M, Conforti P J, *et al*. Cranial fractures associated with facial fractures. J Oral Maxillofacial Surg, 1994, 52(7): 729
4 Wrathall J R, Teng Y D, Choinere D, *et al*. Ameliortion of functional deficits from spinal cord trauma with systemically administered NBQX and antagonist of NMDA receptors. Experimental Neurology, 1996, 137(1): 119

(收稿: 1998-01-13;修回: 1998-10-15)
(编辑 冷怀明)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net