

纳美芬对脑肿瘤术后的脑保护作用

胡枢坤, 黄峰平, 郑康

复旦大学附属华山医院神经外科, 上海市 200040

摘要:目的 探讨纳美芬对脑肿瘤手术后病人的治疗效果。方法 312例脑肿瘤手术的病人, 随机、单盲分为治疗组和对照组, 治疗组160例, 对照组152例。对照组予常规治疗, 治疗组在常规治疗的基础上加用纳美芬治疗5天, 治疗后3, 7, 14和90天予格拉斯哥昏迷评分(GCS)和barthel评分, 治疗后90天予Karnofsky评分进行远期疗效评价。结果 治疗后3天和90天, 治疗组GCS评分好于对照组。治疗后14天和90天, barthel评分提示治疗组神经功能改善率高于对照组。治疗后90天Karnofsky评分优于对照组。未见明显不良反应。结论 纳美芬对脑肿瘤手术后的患者可能具有脑保护作用。

关键词:纳美芬 脑肿瘤 意识 神经功能

Brain protective efficacy of nalmefene for patients with brain tumor undergone operation

HU Shu-Kun, HUANG Feng-Ping, ZHENG Kang. Department of neurosurgery, HuaShan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of nalmefene in the postoperative treatment of patients with brain tumor.

Methods 312 patients with brain tumors operated were randomly divided into treatment and control groups. Treatment group has 160 patients and control group has 152 patients. The control group received conventional therapy, and the treatment group was administered with nalmefene injection for 5 days beside the conventional therapy. The therapeutic effects were evaluated by the GCS 3, 7, 14 and 90 days after treatment. The neurological function was evaluated by the Barthel Index (BI) 3, 7, 14 and 90 days after treatment. The long-term prognosis was evaluated by the Karnofsky Index 90 days after treatment. **Results** The GCS score in the treatment group was significantly higher than that in the control group 3 and 90 days after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the BI indicated a higher recovery rate in the treatment group than controls ($P < 0.05$) in day 14 and 90. the Karnofsky Index shows better clinical prognosis in the treatment group ($P < 0.05$) 90 days after treatment. No adverse events were found. **Conclusions** Nalmefene is an effective and safe treatment for patients with brain tumor operated.

Key words: nalmefene; brain tumor; awareness; neurological function

任何颅脑手术均伴随不同程度的脑损伤, 兴奋性神经递质如内源性阿片肽类物质、兴奋性氨基酸、单胺类神经递质等含量在此过程中过度升高, 这些神经递质的含量增高导致了它们的相应受体(阿片肽受体、NMDA)超兴奋, 造成中枢神经系统的继发性损伤^[1,2]。阿片肽受体拮抗剂可以与阿片肽受体激动剂竞争, 与阿片肽受体结合, 且自身无激动作用, 从而阻断病理反应的通路起到神经保护作用^[3,4]。

纳洛酮作为传统的阿片肽受体拮抗剂, 在脑外伤、中风等病理状态下已经被证实具有积极的治疗作用, 在脑肿瘤术后的患者中也被广泛应用^[5,6]。纳美芬(nalmefene)作为全新一代的阿片肽受体拮抗剂, 将有逐渐替代纳洛酮的趋势^[7]。目前, 由于该药临床应用的时间较短, 国内还缺乏对其疗效的评价。因此, 本文通过随机、单盲、对照研究总结了本院脑肿瘤手术后应用纳美芬(乐萌, 成都天台山制药有限公司生产)的临床疗效及其副作用, 报

收稿日期: 2011-05-03; 修回日期: 2011-06-10

作者简介: 胡枢坤(1982-), 男, 硕士, 医师, 主要从事脑肿瘤和脑血管病方面的研究。

通讯作者: 郑康, 男, 副主任医师, 副教授, 主要从事各种颅内肿瘤的诊断治疗, 尤其颅底肿瘤的手术治疗的研究等。

告如下:

1 临床资料和方法

1.1 一般资料

随机选取 2009 ~ 2010 年期间我院神经外科住院并均经头颅 CT 和/或 MRI 检查确诊为颅内肿瘤的成人病例, 最小年龄 16 岁, 最大 70 岁, 平均年龄 47.6 岁, 性别男女比例为 1.2:1。所选病例入组标准为: ①成人, 年龄 15 岁以上; ②华山医院本院手术并得以确诊为脑肿瘤; ③既往没有开颅手术病史。排除标准为: 急诊手术肿瘤切除的病例; 3 个月随访期间因各种原因再次开颅手术的病例; 术后和给药期间有癫痫发作的病例; 有危及生命的心血管疾病, 收缩压 90 mmHg 以下或舒张压 120 mmHg 以上无法有效控制的病例; 术后应用阿片肽类以及其它阿片肽受体拮抗药物的病例。

1.2 治疗方法

采用随机、单盲、对照的方法, 排除用药不规范和后期进入排除上述指标的病例后共 312 例病人, 160 例为纳美芬治疗组, 152 例为对照组。两组均在我院行开颅脑肿瘤切除手术, 术后常规治疗。治疗组在常规处理基础上再静脉应用纳美芬, 纳美芬治疗从术后第 1 天开始, 剂量为 8 μ g/kg/天, 连续应用 5 天。

1.3 疗效判定和不良反应

疗效评估分别包括意识和神经功能。意识评估采用 GCS 评分, 将意识状况评为 3 级: GCS 3 ~ 8 分为重度意识障碍, GCS 9 ~ 12 分为中度意识障碍, GCS 13-15 分为轻度或无意识障碍。以患者术后第 1 天的意识状况为标准, 比较中、重度意识障碍病例术后第 3, 7, 14 和 90 天的意识变化。本文中意识评分的改善需同时符合 ①评分上升 ≥ 3 分; ②意识等级至少上升 1 级。应用 barthel 评分评价神经功能的改善, 术后 barthel 评分 ≥ 60 分或与术前相同可认为神经功能明显改善。应用 Karnofsky 评分直接评估脑肿瘤患者的临床预后, Karnofsky 评分 ≥ 70 分可认为生活可以完全自理, 神经功能恢复佳。

不良反应包括血生化指标的异常和临床新发症状两部分, 两组治疗前后均检查血常规、凝血功能、肝肾功能等指标, 同时记录患者各系统的临床伴发症状。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 11.1 统计学软件进行统计分析, 计

数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

纳美芬治疗组 160 例, 4 例 3 个月内死亡, 对照的 152 例患者中, 6 例 3 个月内死亡。两组在性别、年龄、体重、既往高血压、糖尿病、冠心病等方面的差异均无统计学意义, 证实了两组病例在基本生理指标方面的一致性(表 1)。在手术部位, 术前的生化指标, 临床伴随症状以及神经功能表现方面也没有统计学差异。

表 1 基本资料

	纳美芬(160 例)	对照(152 例)	P
男性(%)	58	54	>0.05
平均年龄(岁)	49	46	>0.05
平均体重(千克)	56	58	>0.05
高血压(例)	14	19	>0.05
糖尿病(例)	9	7	>0.05
冠心病(例)	3	3	>0.05
手术部位			>0.05
幕上 左侧	47	33	
右侧	51	53	
双侧或中央	24	31	
幕下	33	31	
幕上下	5	4	

治疗过程中随访血生化等各项指标和新发临床症状, 两组间不良反应发生率也未见统计学差异(表 2)。

表 2 纳美芬治疗过程中的不良反应

系统	纳美芬(例)	对照(例)	P
心血管系统	13	13	>0.05
消化系统	54	60	>0.05
神经系统			
焦虑	29	39	>0.05
幻觉	10	7	>0.05
眩晕	34	23	>0.05
脑血管意外	4	2	>0.05
血液生化指标			
血常规(三系下降)	8	10	>0.05
肝肾功能	14	12	>0.05
凝血功能(InR > 1.2)	19	16	>0.05

2.2 意识改善

患者的意识评分以术后第一天作为基线标准, 两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者的意识改善程度见表 3, 我们这里只统计术后中、重度

昏迷的病人。结果表明纳美芬组患者意识改善的比例在治疗后第 3、7、14 和 90 天均高于对照组，

其中以术后第 3 天和 90 天较为明显，其差异有统计学意义， $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗 3、7、14 和 90 天的意识改善比较

GCS 评分变化		3 天	7 天	14 天	90 天
纳美芬 (45 例)	<3	17	16	14	6
	3-6	25	26	27	32
	>6	2	3	4	7
意识等级上升		30	33	37	42
意识改善		25	28	31	39
对照 (42 例)	<3	27	23	20	14
	3-6	14	16	19	23
	>6	1	3	3	5
意识等级上升		20	25	29	34
意识改善		13	20	22	28
P		<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

2.3 神经功能改善

患者神经功能评价见表 4，Barthel 评分与术前相同或 ≥ 60 分被认为有神经功能的改善，经纳美芬治疗后患者神经功能的改善程度明显好于对照组。在术后 14 天和 90 天时，两组的差异有统计学意义， $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗 3、7、14 和 90 天的神经功能改善比较

Barthel 评分神经 功能改善	3 天	7 天	14 天	90 天
纳美芬(160 例)	115	122	132	145
对照(152 例)	101	106	110	122
P	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.4 远期预后评估

Karnofsky 评分可以评价脑肿瘤患者的预后，Karnofsky 评分 ≥ 70 分的患者生活可以自理。表 5 所示，纳美芬组病例 90 天后患者神经功能恢复的比例明显高于对照组， $P < 0.05$ 。

表 5 两组治疗的远期预后比较

Karnofsky 评分(90 天)	≥ 70 分的病例数
纳美芬(160 例)	137(85.6%)
对照(152 例)	108(71.1%)
P < 0.05	

3 讨论

阿片肽受体拮抗剂对脑损伤后的脑保护作用从基础到临床均已证实，有文献报道纳美芬作为全

新一代的阿片肽受体拮抗剂，在脑出血和脑外伤等病理变化过程中确有脑保护作用^[4,8-10]。本组临床试验表明，经纳美芬治疗脑肿瘤术后患者的意识水平和神经功能恢复程度好于对照组，亦未发现明显的不良反应。意识程度从术后 3 天开始好转，而神经功能的恢复直到术后第 14 天才有明显的差异。术后 90 天时，纳美芬组无论意识，神经功能还是预后，均明显优于对照组^[11]，这证实纳美芬对脑损伤后脑组织可能有一定的保护作用，同时，未见明显的不良反应。该药通过竞争性阻断内源性阿片肽对神经功能的损害作用，可以减少自由基的产生、小胶质细胞活化和炎症介质的释放，改善神经细胞的能量代谢，逆转钙离子、兴奋性氨基酸升高等对神经系统的损害作用^[8,11-13]。

脑部损伤后机体处于应激状态，下丘脑释放因子促使垂体前叶分泌过量强啡肽。强啡肽是人体内主要的内源性阿片肽之一，过量强啡肽通过与阿片肽受体结合，抑制儿茶酚胺和前列腺素对心血管的调节功能，使脑损伤周围的脑血流下降，使组织水肿进行性加重，进一步加重脑灌注损害和微循环障碍。强啡肽在血浆和脑脊液中的含量变化可反映患者的预后程度，脑部损伤越重，强啡肽含量越高^[1-3]。目前，临床广泛应用传统内源性阿片肽受体阻断剂—纳洛酮，它在超大剂量给药时可起到一定的阻断过量强啡肽的神经毒性作用，通过一系列病理生理机制，包括稳定溶酶体膜、改善微循环、降低内皮素和肿瘤坏死因子水平等作用，保护神经细胞，逆转脑神经功能障碍，促进损伤神经功能的

恢复^[14,15]。

纳美芬是继纳洛酮之后合成的又一种换代纯度高的阿片受体拮抗剂-特异性 κ 受体拮抗剂,具有更强的阿片受体亚型竞争力,纳美芬静注2分钟即可产生受体拮抗作用,5分钟之内可阻断80%的大脑阿片受体。纳美芬的 $t_{1/2}$ 约为11小时,远远大于纳洛酮的1~2小时^[7,16]。纳美芬相比较纳洛酮,对过量强啡肽这一神经损害因子的阻断作用更强,并具有不存在剂量依赖性的肝脏毒性作用和拮抗作用持续时间更长等优点^[17,18]。因此,理论上,纳美芬比较纳洛酮在脑肿瘤术后的患者中有着更为显著的疗效,这也是我们目前有待于在临床上进一步研究证实的推测。

综上,纳美芬注射液作为一种新型阿片肽受体拮抗剂,在脑肿瘤术后的患者中可能会有广泛的临床应用前景,进一步探讨并明确该药在脑肿瘤术后患者中的疗效,将会为此种药物在我国临床上更合理和广泛的应用提供科学根据,为脑肿瘤术后患者的治疗及康复提供更多样的药物选择。

参 考 文 献

- [1] Osborn MD, Lowery JJ, Skorput AG, et al. In vivo characterization of the opioid antagonist nalmefene in mice. *Life Sci*, 2010, 86(15-16):624-630.
- [2] Thomas W, Sherwood and Candice C. Askwith. Dynorphin Opioid Peptides Enhance Acid-Sensing Ion Channel 1a Activity and Acidosis-Induced Neuronal Death. *The Journal of Neuroscience*, 2009, 29(45):14371-14380.
- [3] Ammon-Treiber S, Stolze D, Schröder H, et al. Effects of opioid antagonists and morphine in a hippocampal hypoxia/hypoglycemia model. *Brain Inj*, 2000, 14(10):933-942.
- [4] Sharma H S, Patnaik R, Patnaik S, et al. Antibodies to dynorphin A (1-17) attenuate closed head injury induced blood-brain barrier disruption, brain edema formation and brain pathology in the rat. *Brain Edema*, 2010, 106:301-306.
- [5] Calvanio R, Burke DT, Kim HJ, et al. Naloxone effects on motor function, speech, and activities of daily living in a patient with traumatic brain injury. *Neuropharmacology*, 2005, 49(8):1160-1169.
- [6] Sareen D. Neuroprotective agents in acute ischemic stroke. *J Assoc Physicians India*, 2002, 50:250-258.
- [7] Ingman K, Hagelberg N, Aalto S, et al. Prolonged central

mu-opioid receptor occupancy after single and repeated nalmefene dosing. *J Neuropsychopharmacology*, 2005, 30(12):2245-2253.

- [8] Clark WM, Coull BM, Karukin M, et al. Randomized trial of Cervene, a kappa receptor-selective opioid antagonist, in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 1996, 6(1):35-40.
- [9] 朱海兵, 温预关, 黄河清. 盐酸纳美芬的药理作用及临床应用. *广州医药*, 2008, 39(4):105-106.
- [10] H. S. Sharma, F. Nyberg, T. Gordh, et al. Topical application of dynorphin A (1-17) antibodies attenuates neuronal nitric oxide synthase up-regulation, edema formation, and cell injury following focal trauma to the rat spinal cord. *Acta Neurochir*, 2006, 96:309-315.
- [11] 叶友忠, 袁贤瑞, 姜维喜, 等. 影响前、中颅底脑膜瘤术后患者远期疗效的多因素分析. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2008, 35(1):18-20.
- [12] T Winkler, H. S. Sharma, T. Gordh, R. D. et al. Topical application of dynorphin A (1-17) antiserum attenuates trauma induced alterations in spinal cord evoked potentials, microvascular permeability disturbances, edema formation and cell injury. *Amino Acids*, 2002, 23:273-281.
- [13] 廖日房. 阿片类拮抗药纳美芬注射剂临床研究. *南方医科大学学报*, 2008, 28(10):560-561.
- [14] Liu B, Ou L, Hong JS, Naloxone protects rat dopaminergic neuron against inflammatory damage through, inhibition of microglia activation and super oxide generation. *J pharmacol Exp Ther*, 2000, 293(2):607-617.
- [15] Chang RC, Rota C, Glover RE, et al. A novel effect of an opioid receptor antagonist naloxone, on the production of reactive oxygen species by microglia, a study by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *BrainRes*, 2000, 854(1-2):224-229.
- [16] Brittain HG, Lafferty L, Boussierski P, et al. Stability of Revex, nalmefene hydrochloride injection. *J Pharm Sci Technol*. 1996, 50(1):35-39.
- [17] Kim S, Wagner HN Jr, Villemagne VL, et al. Longer occupancy of opioid receptors by nalmefene compared to naloxone as measured in vivo by a dual-detector system. *J Nucl Med*, 1997, 38(11):1726-1731.
- [18] Rezazadeh M, Yamini Y, Seidi S. Electromembrane extraction of trace amounts of naltrexone and nalmefene from untreated biological fluids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(15-16):1143-1148.