

纳洛酮治疗急性中重型颅脑损伤的系统评价

汤石林, 符 晖, 朱云龙

(南华大学第一附属医院 ICU, 湖南 衡阳 421001)

摘要: **目的** 评价纳洛酮治疗急性中重型颅脑损伤的疗效及安全性。 **方法** 通过电子检索和手工检索, 运用 Cochrane 协作网系统评价的方法对纳入使用纳洛酮治疗急性中重型颅脑损伤的随机对照试验(RCT)进行系统评价, 共检出 32 个 RCT, 其中 20 个研究符合纳入标准, 共 2 086 例患者。其中常规治疗组 1 037 例, 采用止血、脱水、降颅压、抗炎、营养、预防癫痫、外科手术及其它对症支持治疗; 纳洛酮组 1 049 例, 在常规治疗基础上加入纳洛酮治疗。 **结果** 纳洛酮组与常规治疗组比较, 能显著增加 GOS 评分的均数, 改善患者 3 个月的预后[WMD = 0.74, 95% CI(0.57, 0.91)]; 能明显增加 GCS 评分的均数, 改善患者近期的 Glasgow 昏迷评分[WMD = 1.74, 95% CI(1.45, 2.04)] [WMD = 1.79, 95% CI(1.46, 2.13)]; 能明显缩短患者的清醒时间[WMD = -1.03, 95% CI(-1.54, -0.52)]。6 个研究讨论了纳洛酮可能出现的不良反应: 包括皮疹、肝肾损害、胃肠道反应及躁动不安等, 其不良反应的发生率小于 1%。 **结论** 本系统评价显示, 纳洛酮能明显改善患者近期的疗效及预后, 但其远期疗效和安全性还有待更多的多中心、大样本 RCT 予以证实。

关键词: 纳洛酮; 急性颅脑损伤; 系统评价

中图分类号: R651.15

文献标识码: A

文章编号: 2095-1116(2011)06-0669-05

A Systematic Review of Clinical Effect of Naloxone for Acute Moderate and Severe Brain Injury

TANG Shi-lin, FU Hui, ZHU Yun-long

(Intensive Care Unit of the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To assess the effectiveness and safety of naloxone for acute moderate and severe brain injury. **Methods** The method of cochrane systematic review was used to evaluate the randomized controlled trials(RCTs) of naloxone for acute moderate and severe brain injury. A total of 32 RCTs were identified through date search, and 20 RCTs including 2086 cases were included in the present meta analysis, which consisted of two groups, namely naloxone group and conventional therapy group. The patients($n = 1037$) in conventional therapy group were treated with hematischesis, dehydration, anti-infection, surgical operation, anti-epilepsy and stress ulcer therapy. The patients($n = 1049$) in naloxone group were treated with naloxone on the basis of conventional therapy. **Results** Meta-analysis of glasgow outcome scale after three months of therapy showed Naloxone treatment group and conventional treatment group had statistical significance [WMD = 0.74, 95% CI(0.57, 0.91)]. Naloxone treatment group considerably ameliorated prognosis compared with conventional treatment group. Meta-analysis of four trials showed two groups had statistical significance [RR = 0.53, 95% CI(0.39, 0.71)]. Meta-analysis of Glasgow coma scale showed two groups had statistical significance [WMD = 1.74, 95% CI(1.45, 2.04)] [WMD = 1.79, 95% CI(1.46, 2.13)] at the Seventh days and tenth days of therapy. Naloxone treatment group considerably improved the recovery of coma than that of conventional treatment group [WMD = -1.03, 95% CI(-1.54, -0.52)]. Only six trials reported the adverse events of Naloxone including skin eruption, renal and hepatic injuries, mania, and so on. While the other trials did not report the adverse events, the incidence rate of adverse events was less than 1.0% , in addition. **Conclusion** Meta-regression analysis results suggest that naloxone can significantly improve the

recent efficacy and prognosis in patients, but lacking more reliable evidence for long-term follow-up and security, which needed to be verified in further high-quality RCTs.

Key words: naloxone; acute brain injury; systematic review

近年来国内外大量研究证明颅脑损伤后脑组织中内源性阿片肽含量异常改变有可能参与了继发性颅脑损伤发病过程。盐酸纳洛酮是一种人工合成的非特异性阿片受体拮抗剂,它能有效地阻断急性颅脑损伤后内源性阿片肽含量异常升高所造成的继发性脑损害,如纳洛酮能有效维持颅脑伤后血压和脑灌注压、控制颅内压、减轻脑水肿、改善脑代谢等^[1]。特别是对于昏迷和呼吸抑制的病人,纳洛酮有快速逆转意识障碍、解除呼吸抑制的作用^[2]。但至今国内外尚无有关纳洛酮治疗急性中重型颅脑损伤病人确切疗效的报道。因此,本文收集了临床中所有关于纳洛酮治疗急性中重型颅脑损伤的随机对照试验,用 Cochrane 协作网的系统评价方法进行评价,以了解纳洛酮治疗急性中重型颅脑损伤患者的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 设计类型 所有涉及纳洛酮治疗临床急性中重型颅脑损伤的随机对照试验。

1.1.2 研究对象 15 ~ 65 岁之间的患者,急性中重型颅脑损伤 (GCS 评分 3 ~ 12 分),开始接受治疗距受伤不超过 24 h。

1.1.3 干预措施 常规治疗组与纳洛酮组对照,其中常规治疗组采用止血、脱水、降颅压、抗炎、营养、预防癫痫、外科手术及其它对症支持治疗。纳洛酮组在常规治疗基础上加入纳洛酮治疗,其治疗的疗程、剂量、给药途径不限。

1.1.4 疗效判定指标 本研究采用下列指标评价纳洛酮的疗效及安全性:(1)一般临床症状,包括生命体征、神志、瞳孔等;(2)格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow Coma Scale);(3)格拉斯哥预后评分 (Glasgow Outcome Scale);(4)语言功能与运动功能分级;(5)康复期生活质量评估;(6)病死率;(7)不良反应。凡采用上述一项或多项指标的研究均被纳入。

1.2 文献检索

1.2.1 计算机检索 检索 Cochrane 图书馆临床对照试验数据库 (2010. 6)、MEDLINE (1950 ~ 2010. 6)、CBM (1979 ~ 2010. 6)、CNKI (1979 ~ 2010. 6)、VIP (1989 ~ 2010. 6)、万方全文数据库 (1979 ~

2010. 6)。英文检索词:Naloxone, Acute headtrauma。中文检索词:纳洛酮、金尔伦、苏诺、急性颅脑损伤、急性颅脑外伤。

1.2.2 手工检索 手工检索相关杂志,包括药学、药理学、临床药理学、神经科等杂志。向厂家收集未发表的临床研究资料。

1.3 评价方法

由两位研究者独立资料检索、质量评价和资料提取,交叉核对结果。临床试验的质量评价^[3]包括 ① 随机分配方法;②分配隐藏情况;③是否采用盲法;④是否采用意向治疗分析。所有质量标准均满足者,发生选择性偏倚、实施偏倚、损耗性偏倚和测量偏倚的可能性最低,评为 A 级;如其中任何一条或多条质量评价标准仅部分满足 (或不清楚),则该研究存在相应偏倚的可能性为中等,评为 B 级;如其中任何一条或多条完全不满足 (未使用或不正确),则该研究存在相应偏倚的高度可能性,评为 C 级。如遇分歧通过讨论解决或由第 3 位研究人员协助解决。临床试验如资料不全,尽可能与原作者取得联系,由其补充。

1.4 资料收集概况

最初共检出 32 个可能符合纳入标准的试验,阅读全文后复筛排除未采用随机分组方法的 9 个研究,治疗措施存在混杂因素的 2 个研究,另有 1 个为待评价研究,其具体的统计数据不清,与作者联系后未获得答复,最终共纳入 20 个研究^[4~23],研究地点均在中国 (详见表 1)。该 20 个研究共纳入 2 086 例患者,其诊断均符合急性颅脑损伤的诊断标准^[5],并经临床检查、头颅 CT 确诊。常规治疗组 1 037 例治疗包括止血、脱水、降颅压、抗炎、营养、预防癫痫、外科手术及其它对症支持治疗,纳洛酮组 1 049 例在常规治疗基础上加入纳洛酮治疗,均在发病后 24 h 内输入纳洛酮。

1.5 资料分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.2 软件进行 Meta 分析,分类资料用相对危险度 (RR) 作为疗效效应量,计量资料采用标准均数差 (SMD) 或加权均数差 (WMD) 作为疗效效应量,二者均以 95% CI 表示。各纳入研究结果间进行异质性检验,采用 χ^2 检验, $P < 0.1$ 和 $I^2 > 50\%$ 采用随机效应模型,反之,则采用固定效应模型进行合并分析。如纳入研究数量足够多,采用漏斗图分析是否存在潜在的发表偏倚。

表 1 纳入研究特征和方法学质量评价

研 究	例(纳洛酮组/常规治疗组)	疗效判断标准	等级	随访
韦名然 ^[4]	40(20/20)	GCS、GOS、死亡率	B	是
金尔伦全国课题组 ^[5]	511(256/255)	GCS、GOS、死亡率、语言及运动功能、RFLI、不良反应	A	是
陈亿民 ^[6]	131(62/69)	GCS、GOS、清醒时间	B	否
黄志雄 ^[7]	40(20/20)	GCS、GOS、语言及运动功能、RFLI、颅内压	B	是
兰周华 ^[8]	82(42/40)	GOS、清醒时间	B	是
关国梁 ^[9]	86(43/43)	GCS、GOS、EEG 异常率、ET	B	是
古金华 ^[10]	50(27/23)	GCS、神经功能缺损评分、清醒时间	B	是
邱 炜 ^[11]	44(22/22)	GCS、GOS、死亡率、语言及运动功能、RFLI	B	是
钟 海 ^[12]	68(34/34)	GCS、GOS	B	是
朗岳明 ^[13]	76(38/38)	GCS、GOS、语言及运动功能、不良反应	B	是
邓锋华 ^[14]	128(64/64)	GCS、GOS、清醒时间	B	是
陈志斌 ^[15]	86(44/42)	GCS、死亡率、清醒时间、不良反应	B	否
王宝民 ^[16]	79(41/38)	GCS、死亡率、清醒时间	B	是
王 曦 ^[17]	80(40/40)	死亡率、清醒时间	B	是
蒋 祁 ^[18]	65(31/34)	GCS、死亡率、不良反应、清醒时间	B	否
揭国庆 ^[19]	65(33/32)	GCS、GOS、不良反应	B	是
陶 玲 ^[20]	300(150/150)	GCS、GOS、语言及运动功能	B	是
尹 康 ^[21]	68(36/32)	GOS、清醒时间	B	是
陈自平 ^[22]	47(26/21)	GCS、GOS、BI、KPS	B	是
陈 兵 ^[23]	40(20/20)	GCS、GOS、死亡率、语言及运动功能、不良反应	A	是

2 结 果

2.1 纳入研究的概况

纳入的 20 个研究中。其中有 18 个研究^[4,6~22]提供了入院时患者的 GCS 评分为 3~8 分之间,2 个研究^[5,23]提供了患者入院时的 GCS 评分为 3~12 分。纳入的随机对照试验均为常规治疗组与纳洛酮组比较。研究中的临床疗效判定指标有清醒时间、Glasgow 预后评分、Glasgow 昏迷评分及安全性分析等。其中 6 个研究^[5,13,15,18,19,23]共 425 例病例报告了治疗过程中的不良反应。

2.2 疗效指标

2.2.1 治疗后 Glasgow 预后评分 有 3 个研究对远期随访缺乏相关资料,不能对纳洛酮的远期疗效进行评价,其他 17 个研究均有 1~6 个月时间不等的随访。5 个研究^[5,13,19~20,22]对药物治疗 3 个月后 Glasgow 预后评分进行了报道,数据为计量资料,纳洛酮组与常规治疗组比较,纳洛酮组能增加 GOS 评分的均数,改善患者 3 个月的预后[WMD = 0.74, 95% CI(0.57,0.91)]。4 个研究^[6,8,12,17]数据为计数资料,根据预后良好及不良分组,两组比较差异有显著性[RR = 0.53, 95% CI(0.39,0.71)]。2 个研究^[4,9]是在治疗后随访 6 个月,因样本量较少,未进行荟萃分析。2 个研究^[18,21]具体数据和时间交待不清,与作者联系后未获得答复,未进行分析。

2.2.2 治疗后 Glasgow 昏迷评分 有 11 个研究^[5,7,9~13,15,18~20]报道了纳洛酮治疗 7 天后 Glasgow 昏迷评分情况,有 12 个研究^[4~5,7,11~16,19,22~23]报道了纳洛酮治疗 10 天后 Glasgow 昏迷评分。其中有 10 个研究^[5~7,10~13,15,18~19]动态观察了 Glasgow 昏迷评分在治疗期间的变化情况,因观察时间点大部分不一致,本文只选取治疗后第 7 天和第 10 天进行评价。因 1 个研究^[17]未交待具体的数据,与作者联系未获得回答。对这些研究进行 Meta 分析,纳洛酮组与常规治疗组治疗第 7 天和第 10 天比较差异有显著性,纳洛酮明显增加 GCS 评分的均数,改善患者近期的 Glasgow 昏迷评分[WMD = 1.74, 95% CI(1.45,2.04)][WMD = 1.79, 95% CI(1.46,2.13)]。

2.2.3 清醒时间 有 9 个研究^[6,8,10,14~18,21]报道了纳洛酮治疗急性颅脑损伤清醒时间情况,有 9 个研究用计量资料表示,因急性中重型颅脑损伤患者,病情危重患者预后差,持续植物状态,甚至死亡,导致样本例数减少,存在一定的偏倚。对 9 个研究^[6,8,10,14~18,21]进行 Meta 分析,纳洛酮组与常规治疗组比较差异有显著性,纳洛酮明显缩短患者的清醒时间[WMD = -1.03, 95% CI(-1.54,-0.52)]。其中有 2 个研究^[8,14]同时用计数资料表示纳洛酮治疗后的清醒例数,两组比较差异有显著性[RR = 0.78, 95% CI(0.59,0.91)]。

2.3 不良反应

只有 6 个研究^[5,13,15,18~19,23]报道了药物治疗过

程中出现了不良反应。其中 2 个研究^[5,13] 仅提到治疗期间有不良反应的发生,在治疗期间共有 11 例报告在用药前后出现不同程度的肝肾功能异常,但并无证据认为与用药有关,且均在对症治疗后好转。1 个研究^[18] 进行了统计学分析,治疗组出现 4 例胃肠道反应,生化检查发现 7 例肝肾功能出现不同程度损害,经对症治疗后均好转,治疗组与对照组比较差异无显著性。另有 1 个研究^[23] 在治疗期间,1 例患者在治疗第 2 天出现躁动不安,在排除颅高压、大小便不通等原因后,给予鲁米那、安定后,镇静效果不佳,联合应用吗啡和咪唑、安定后,患者在治疗第 5 天后好转。另外 2 个研究^[15,19] 报道未见不良反应的发生。

3 讨 论

中重型颅脑损伤大多预后欠佳,虽然随着现代诊疗技术的提高和相关科学的发展,其死亡率有明显下降,但死亡致残率、植物生存率仍居高不下。大量的动物和临床试验证实纳洛酮早期应用能竞争地阻止并取代吗啡样物质与受体结合,能有效地拮抗内源性阿片肽所致的继发性损害,逆转脑损伤引起的神经功能障碍控制颅内压,减轻脑水肿,促进损伤神经功能的恢复^[1]。本文通过对近 20 年来纳洛酮治疗急性颅脑损伤的文献进行阅读分析,共纳入 20 个研究(2 086 个病例),其中 6 个研究为中重型病例,GCS 评分在 3~12 分之间,其他的 14 个研究均为重型病例,GCS 评分在 3~8 分之间,两组比较中重型病例数无明显差异。但本文所纳入的大部分研究方法学质量较低,只有 2 个评分等级为 A 级。

在临床上纳洛酮已被用于治疗与内源性阿片类药物异常释放有关的多种疾病,如休克、呼吸抑制、神经系统损伤等。国外多中心随机对照试验已证实大剂量纳洛酮治疗急性脊髓损伤的疗效和安全性。研究发现在脑外伤后急性期应用纳洛酮,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。特别是对于脑外伤导致的昏迷和呼吸抑制,纳洛酮有快速逆转意识障碍,解除呼吸抑制的作用^[2]。纳洛酮组 GCS 评分的显著差异出现在用药后第 5 天,并持续直至治疗结束^[5]。只有 2 个研究对治疗后第 5 天的 GCS 评分进行分析,因样本量较少未进行分析。对纳洛酮治疗后第 7、第 10 天 GCS 评分 Meta 分析,发现纳洛酮组能明显改善治疗后第 7~10 天的格拉斯哥昏迷评分。同时,对纳洛酮组的 9 个研究分析发现,纳洛酮亦可缩短患者昏迷的

时间,促进苏醒,改善患者意识障碍。表明纳洛酮在改善患者近期的昏迷评分及清醒时间方面具有显著优势。

目前有关纳洛酮直接引起不良反应的病例报道较少。本文纳入的 6 个研究讨论了该疗法可能出现的不良反应包括:皮疹、肝肾损害、胃肠道反应及躁动不安等,其发生率不足 1%,纳洛酮治疗过程中出现不同程度损害,经对症治疗后均能好转,且不留后遗症,研究发现大部分病例并不能确定不良反应的发生与纳洛酮的使用有关。因样本量较少,无法对不良反应的指标进行评价,目前还不能纳洛酮治疗急性中重型颅脑损伤的安全性做出最终评价。综上,纳洛酮的安全性有待在今后的临床试验及临床应用中进行进一步评价。

综上所述,研究表明纳洛酮有改善急性中重型颅脑损伤患者的近期和远期预后的趋势。因国内评价纳洛酮治疗急性中重型颅脑损伤的临床试验及其病例总数相对较少,多数研究的方法学质量较低,有必要继续开展高质量、大样本的随机对照试验以获得更可靠的证据。

参考文献:

- [1] 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[J]. Brain Res, 2000 (1-2), 85: 224-229.
- [2] Chen CJ, Cheng FC, Liao SL, et al. Effects of naloxone on lactate, pyruvate metabolism and antioxidant enzyme activity in rat cerebral ischemia/reperfusion[J]. Neurosci Lett, 2000, 23(2): 113-116.
- [3] Peter Jüni, Douglas G Altman, Matthias Egger. Assessing the quality of controlled clinical trials[J]. BMJ, 2001, 323 (7303): 4246.
- [4] 韦名然, 涂锦泉, 周 利, 等. 大剂量盐酸纳洛酮治疗重型颅脑损伤 20 例疗效观察[J]. 医学临床研究, 2004, 21(4): 408-409.
- [5] 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): 135-138.
- [6] 陈亿民, 林庭凯, 洪湖强, 等. 金尔伦治疗急性重型脑外伤的临床研究[J]. 实用神经疾病杂志, 2005, 8(2): 1-2.
- [7] 黄志雄, 徐如祥, 王清华, 等. 纳洛酮对急性颅脑损伤治疗效果的临床研究[J]. 中国危重急救医学杂志, 2002, 14(11): 695.

- [8] 兰周华,林锦波,林智敏,等. 纳洛酮对急性重型颅脑损伤促醒疗效的临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2005,8(4):333-334.
- [9] 关国梁,黄志雄,林启明,等. 纳洛酮对颅脑外伤患者神经功能的保护作用[J]. 中华实验外科杂志,2003,20(5):470-471.
- [10] 古金华,何世娟. 纳洛酮辅助治疗重型颅脑损伤临床观察[J]. 临床合理用药,2010,3(3):38-39.
- [11] 邱 炜,黄 娜,姚雪峰,等. 纳洛酮早期应用对急性中重型颅脑损伤神经功能恢复的探讨[J]. 华中医学杂志,2006,30(3):185-186.
- [12] 钟 海,何荣涛,谢 隽,等. 纳洛酮治疗急性重型颅脑损伤 34 例[J]. 医药导报,2009,28(2):194-195.
- [13] 郎岳明. 纳洛酮治疗重型颅脑损伤的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志,2001,10(5):315-317.
- [14] 邓锋华,曾波黄,万 龙. 纳洛酮治疗重型颅脑损伤临床观察[J]. 江西医药,2009,44(12):1192-1194.
- [15] 陈志斌,陈艺坛,龚进红,等. 纳洛酮治疗重症颅脑损伤的临床疗效观察[J]. 临床军医杂志,2004,32(1):29-30.
- [16] 王宝民,王希柱,胡艳玲,等. 盐酸纳洛酮在急性重型颅脑损伤治疗中的应用研究[J]. 中国药房,2006,17(4):288-289.
- [17] 王 曦,季方茹,荆洪英,等. 盐酸纳洛酮治疗急性重型颅脑损伤的疗效分析[J]. 黑龙江医药科学,2005,28(2):69-70.
- [18] 蒋 祁,王康文,文爱国. 盐酸纳洛酮治疗急性重型颅脑损伤昏迷的疗效观察[J]. 中国现代医药杂志,2006,8(7):42-43.
- [19] 揭国庆,黄 强. 盐酸纳洛酮治疗中重型颅脑损伤的疗效分析[J]. 浙江创伤外科,2002,7(1):14-15.
- [20] 陶 宁,胡家正. 早期大剂量纳洛酮治疗重型颅脑损伤的临床研究[J]. 西部医学,2006,18(2):179-180.
- [21] 尹 康. 早期应用纳洛酮治疗重型颅脑损伤的疗效评价[J]. 浙江创伤外科,2006,11(6):550-551.
- [22] 陈自平,邹国荣,龙 敏. 早期应用盐酸纳洛酮治疗急性重型颅脑损伤 26 例疗效观察[J]. 山东医药,2009,49(39):90-91.
- [23] 陈 兵,刘运生. 中等剂量纳洛酮治疗急性中、重型颅脑损伤的随机双盲临床试验研究[J]. 湖南医科大学学报,2002,27(1):58-60.

(此文编辑 蒋湘莲)