

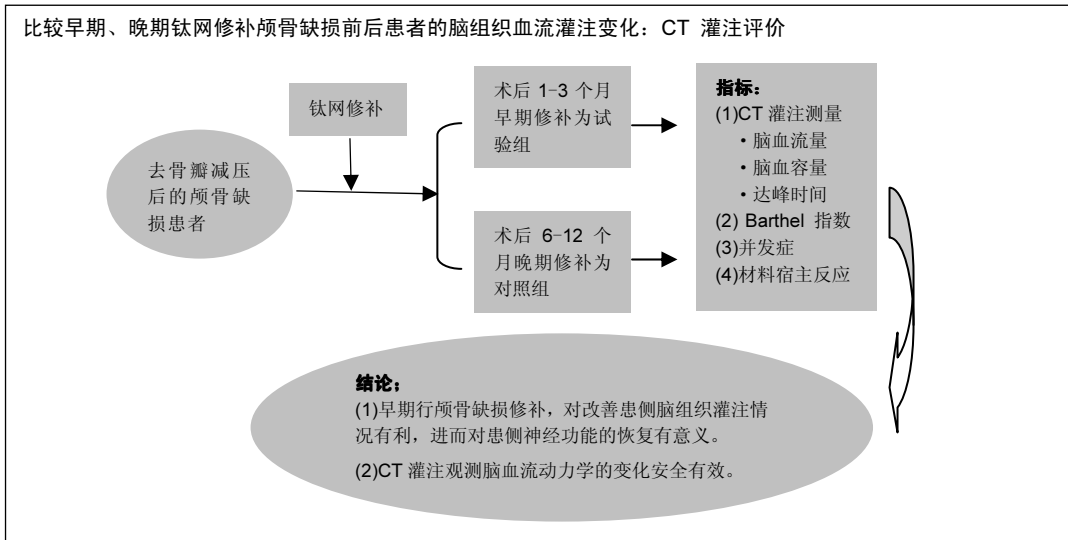
基于CT灌注评价早期钛网修补颅骨缺损对脑血流量及神经功能康复的影响：随机对照临床试验

庄亚瑟, 方志成, 刘伯毅, 陈黎, 俞旦峰(十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)重症医学科, 湖北省十堰市 442000)

引用本文: 庄亚瑟, 方志成, 刘伯毅, 陈黎, 俞旦峰. 基于CT灌注评价早期钛网修补颅骨缺损对脑血流量及神经功能康复的影响: 随机对照临床试验[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(26):4228-4233.

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.26.022 ORCID: 0000-0002-4113-6313(庄亚瑟)

文章快速阅读:



庄亚瑟, 男, 1990年生, 湖北省丹江口市人, 汉族, 宁夏医科大学毕业, 硕士, 医师, 主要擅长于脑外伤等疾病的急危重症治疗。

通讯作者: 方志成, 硕士, 主任医师, 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)重症医学科, 湖北省十堰市 442000

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2017)26-04228-06

稿件接受: 2017-05-25

文题释义:

CT灌注技术:是CT检查的附加功能,是通过螺旋CT仪器来实现的一项技术,它基于核医学的放射性示踪剂稀释和中心容积定律原理,具有多参数、扫描迅速、设备普及等优点。

CT灌注评价脑血流量:借助CT灌注技术观测对比剂在颅脑的浓度及分布是否随时间变化的情况,评估脑组织血液动力学情况。首先静脉注射对比剂,当其通过脑组织和血管时,扫描选定区域获得密度曲线,时间-密度曲线反映的是测定区域中对比剂浓度和时间的相关性,间接反映脑组织血液灌注量。

摘要

背景:创伤性脑损伤后去骨瓣减压治疗形成了颅骨缺损,目前公认最合适的颅骨修补人工材料为金属钛网,其生物相容性良好,在临床上获得了广泛应用,但脑损伤后颅骨缺损修复的时机仍存在争议。

目的:采用CT灌注技术比较早期、晚期钛网修补颅骨缺损前后患者的脑组织血流灌注变化以及神经功能康复情况。

方法:试验为单中心、前瞻性、观察性临床试验,在中国湖北省,湖北医药学院附属太和医院完成。选取2013年1月至2016年1月收治的颅脑损伤后去骨瓣减压患者86例,均采用钛网进行颅骨修复,随机分为2组,试验组40例行早期颅骨修补(去骨瓣减压术后1-3个月),对照组46例行晚期颅骨修补(去骨瓣减压术后6-12个月)。颅骨修补术前3d和术后第10天,应用CT灌注技术观察脑组织血液灌注量变化;术后30d评价日常活动能力Barthel指数。试验于2017年7月12日在北美临床试验中心注册(NCT03222297)。试验方案经十堰市太和医院伦理委员会批准,批准号为2012第(08)号。临床试验研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和医院对人体研究的相关伦理要求。参与试验的患病个体及其家属为自愿参加,均对试验过程完全知情同意,在充分了解治疗方案的前提下签署“知情同意书”。

结果与结论:①两组患者颅骨修补后缺损侧顶叶皮质、缺损处皮质的脑血容量和脑血流量均高于颅骨修补前($P < 0.05$),达峰时间则低于颅骨修补前($P < 0.05$);颅骨修补后试验组的缺损侧顶叶皮质、缺损处皮质的脑血容量和脑血流量均高于对照组($P < 0.05$),达峰时间则低于对照组($P < 0.05$);②颅骨修补术后30d试验组的Barthel指数得分高于对照组($P < 0.05$);③说明早期行颅骨缺损修补,对改善患侧脑组织灌注情况有利,进而对患侧神经功能的恢复有意义,而CT灌注观测脑血流动力学的变化安全有效。

关键词:

生物材料; 材料相容性; 颅骨缺损; 钛网; CT灌注; 脑血流量; Barthel指数

主题词:

生物相容性材料; 减压颅骨切除术; 钛; 组织工程

Zhuang Ya-se, Master, Physician, Department of Critical Care Medicine, Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine), Shiyan 442000, Hubei Province, China

Corresponding author: Fang Zhi-cheng, Master, Chief physician, Department of Critical Care Medicine, Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine), Shiyan 442000, Hubei Province, China

基金资助:

湖北省卫生计生科研项目(WJ2015MB308)

Effects of early skull repair with titanium mesh on cerebral blood flow and neurological recovery: a randomized controlled clinical trial based on CT perfusion evaluation

Zhuang Ya-se, Fang Zhi-cheng, Liu Bo-yi, Chen Li, Yu Dan-feng (Department of Critical Care Medicine, Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine), Shiyan 442000, Hubei Province, China)

Abstract

BACKGROUND: A skull defect is inevitable after decompression treatment for traumatic brain injury. Titanium mesh as the most recognized skull repair material has good biocompatibility and has been widely used in clinical practice.

However, the timing for skull repair after brain injury is still in dispute.

OBJECTIVE: To compare the changes of brain perfusion and the recovery of neurological function in patients with skull defects before and after early and late-stage titanium mesh repair based on CT perfusion technique.

METHODS: This was a single-center, prospective, observational clinical trial that was completed at the Taihe Hospital, Hubei University of Medicine in Hubei Province, China. Eighty-six patients with craniocerebral injury who had undergone decompression with removal of bone flap from January 2013 to January 2016 were recruited and subjected to skull repair using titanium mesh. All the patients were randomized into two groups: test group ($n=40$) with early skull repair within 1–3 months after decompression and control group ($n=46$) with late-stage skull repair within 6–12 months after decompression. CT perfusion technology was used to observe changes of brain perfusion at 3 days operatively and at 10 days postoperatively. The Barthel index was evaluated at 30 days postoperatively. The trial was registered with ClinicalTrials.gov (identifier: NCT03222297) on July 12th, 2017. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Taihe Hospital with the approval No. 2012 (08), and performed in accordance with the *Declaration of Helsinki*, formulated by the World Health Organization and the hospital's ethical requirements for human research. All the patients and their families were voluntary to participate in the trial, were fully informed of the trial process, and then signed the informed consent prior to the initialization of the trial.

RESULTS AND CONCLUSION: The postoperative cerebral blood volume and cerebral blood flow at the parietal cortex on the side of skull defect and at the cortex in the defect region were significantly higher in the two group than the baseline ($P < 0.05$), while the time to peak was lower than the baseline ($P < 0.05$). Compared with the control group, significantly higher cerebral blood volume and cerebral blood flow as well as shorter time to peak were observed in the test group ($P < 0.05$). The Barthel index of the test group was also significantly higher than that of the control group at 30 days postoperatively ($P < 0.05$). Overall, early skull repair with titanium mesh is helpful to improve the cerebral blood perfusion at the affected side and the recovery of neurological function. In addition, CT perfusion technology is a safe and effective method to monitor hemodynamic changes in the brain.

Subject headings: Biocompatible Materials; Decompressive Craniectomy; Titanium; Tissue Engineering

Funding: the Scientific Research Project for Health and Family Planning in Hubei Province, No. WJ2015MB308

Cite this article: Zhuang YS, Fang ZC, Liu BY, Chen L, Yu DF. Effects of early skull repair with titanium mesh on cerebral blood flow and neurological recovery: a randomized controlled clinical trial based on CT perfusion evaluation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2017;21(26):4228-4233.

0 引言 Introduction

创伤性脑损伤后去骨瓣减压治疗形成了颅骨缺损, 失去了脑颅的生理和功能的完整性, 大气压直接作用于大脑组织, 使大脑内环境发生了紊乱; 并且体位的变化使颅脑内容物经常移动, 处于一个不稳定的位置, 随着时间的延长, 可能会出现代偿性的脑室扩大和脑萎缩, 进而引起神经功能和认知上的障碍, 因此进行颅骨缺损的修复势在必行^[1-2]。颅骨缺损的修复材料有很多, 包括自体骨、同种异体骨、非金属材料(有机玻璃、骨水泥、硅橡胶等)及金属材料钛网^[3-5]。不同材料的性能各有优劣, 而钛合金因具有良好的生物相容性和强度, 不老化, 密度轻, 不含铁原子, 磁场内不磁化, 术后不影响CT、MRI、脑电图、X射线检查等优势, 成为一种较理想的颅骨修补材料, 在临床上获得了广泛应用^[6-11]。

创伤性脑损伤后颅骨缺损修复的时机仍存在争议。有些学者认为去骨瓣减压术后如果没有合并脑积水和颅内感

染应尽早进行颅骨缺损的修补, 使头皮与硬膜之间粘连得以分离, 解除头皮对脑血管的牵拉、压迫和扭曲等负面影响, 从而使颅内压保持跟以前一样的状态, 最关键的是可以减少因颅骨缺损造成的各种继发性的神经功能障碍, 促进脑表面的血流量增加, 从而降低癫痫的发作频率。当然也有学者认为应该晚期修复颅骨缺损, 他们认为脑损伤术后血肿吸收是一个漫长的过程, 有些患者在3个月之后甚至更长才能吸收, 有可能继发脑水肿, 并且手术创伤对脑组织的恢复造成负面影响, 不利于神经康复。

基于颅骨缺损修复时机尚没有统一的观点, 课题组进行了此次多样本的、随机、双盲的临床试验研究, 拟收集颅脑损伤后去骨瓣减压的患者, 均采用钛网进行颅骨修复, 将其随机分为2组, 试验组行早期颅骨修补术, 对照组行晚期颅骨修补术, 并采用CT灌注技术观察颅骨修复前后脑组织血流灌注情况, 比较不同时期的颅骨修补手术对患者脑组织血流灌注以及神经功能康复的影响。

1 试验设计与方法 Study design and methods

1.1 试验目的 ①评价应用CT灌注(CT Perfusion, CTP)

技术观察钛网修补颅骨缺损前后脑组织血液灌注量变化的可行性; ②确定应用三维钛网修补颅骨缺损的最佳时机; 比较早期颅骨修补(去骨瓣减压术后1-3个月)及晚期颅骨修补(去骨瓣减压术后6-12个月)神经功能康复的效果。

1.2 试验方法选择及理由 首先, 在国内还没有采用CT灌注评价早期颅骨缺损修补术对脑血流量的变化和神经功能康复的临床试验研究, 所以采用此研究为方法上的创新; 其次, 本研究借助放射性示踪剂联合CT观测脑血流动力学的变化情况, 拟解释颅骨修补的时机对脑血流的影响, 此为技术上的创新。

1.3 减少、避免偏倚的措施 ①患者的入组严格按照纳入排除标准筛选; ②应用计算机随机数字法进行随机分组; ③所有的颅骨修补手术均由同一组医师进行, 采用同一品牌的钛网材料; ④日常活动能力Barthel指数评定由同一名熟练的医师进行评定; ⑤采用了盲法: 评估者(包括CT灌注及Barthel指数评定)不清楚患者的分组情况; 手术医师也不知道患者的分组情况; 数据的统计分析由不清楚分组的专业统计人员进行。

1.4 试验设计类型 多样本、随机对照、双盲临床试验研究。

1.5 试验完成地点 中国, 湖北省, 湖北医药学院附属太和医院神经外科及医学影像中心。

1.6 受试者选择

1.6.1 纳入标准 ①因颅脑损伤而行单侧额颞叶去骨瓣减压术, 术后窗口无感染; ②患者同意接受钛网修复颅骨缺损; 患者及家属同意接受CT灌注检查, 患者及家属对临床试验方案了解并同意参与试验, 并签署书面“知情同意书”。

1.6.2 排除标准 ①患有高血压和糖尿病没有控制、严重心脏病、脑肿瘤、脑脓肿、脑梗死的患者; ②患有干扰局部灌注数据的疾病, 比如颅内动脉瘤、动静脉畸形等; ③合并颅骨凹陷骨折、颅底骨折的患者; ④脑积水患者。

1.6.3 入组时间 病例的收集时间是2013年1月至2016年1月。

1.6.4 每位受试者的预期参与持续时间 每位受试者随访至术后1个月, 因此其预期参与持续时间为35-40 d。

1.6.5 临床试验所需的受试者数量 3年共纳入符合纳入排除标准的86例患者, 均为因颅脑损伤施行标准外伤大骨瓣开颅术和单侧去骨瓣手术后, 颅骨缺损部位位于额颞顶部。

1.7 招募 医生在门诊或急诊收治的因颅脑损伤而行单侧额颞叶去骨瓣减压术患者及家属群中宣传此次试验的招募条件, 有感兴趣的患者或家属可通过主治医师, 以电话、e-mail或微信的形式联系项目负责人, 招募至研究组进行筛选。符合要求的患者在了解试验内容, 签署试验知情同

意书后入组。

1.8 试验分组

1.8.1 产生序列分配的方法 应用计算机随机数字法进行随机分组, 86例患者随机分为2组, 试验组40例, 对照组46例。

1.8.2 分配隐藏及实施 计算机产生的2组随机名单装入密封的不透明的信封中, 由指定的不参与手术干预的课题组成员保存。

1.8.3 盲法 评估者(包括CT灌注及Barthel指数评定)不清楚患者的分组情况; 手术医师也不知道患者的分组情况; 数据的统计分析由不清楚分组的专业统计人员进行。

1.9 干预措施 试验组患者在去骨瓣减压术后1-3个月颅骨修补手术, 对照组患者在去骨瓣减压术后6-12个月行颅骨修补术。两组术式一样, 均为同一人操作。

颅骨修补材料: 均采用钛网材料。

手术方法: 采用全麻, 仰卧位, 在旧创口位置分离头皮和脑组织, 特别是分离脑组织表面新生长得膜, 止血, 冲洗, 放置术前根据三维CT扫描颅脑后设计的三维钛网, 进一步塑形使其达到最大程度美观, 并紧贴颅骨创缘, 并用6个钛钉固定达到钛网边缘无翘起, 检查没有出血点, 逐层缝合头皮。

术后处理: 术后抗感染治疗连续5 d, 应用头孢呋辛0.75 g, 1次/d; 观察引流量, 当24 h引流量小于10 mL时拔除引流管; 并给予营养支持治疗。

1.10 有效性和安全性评价方法

1.10.1 有效性评价方法

(1)主要评价指标: 应用CT灌注技术观察钛网修补颅骨缺损前后脑组织血液灌注量变化。操作时点是颅骨修补术前3 d和术后第10天。从患者肘正中静脉以5 mL/s的速度注射碘普罗胺50 mL, 注药后延迟3 s采用飞利浦256排螺旋CT进行连续扫描50 s, 之后采用飞利浦专用的工作站进行图像处理。

(2)次要评价指标: 日常活动能力Barthel指数。术后30 d由同一名熟练的医师对试验组和对照组每个患者进行评定。Barthel指数满分100分, 得分越高说明日常活动能力越好, 60分以上: 有轻度残疾, 但生活基本自理; 40-60分: 中度残疾, 生活需要帮助; 20-40分: 重度残疾, 生活需要很大帮助; 20分以下: 完全残疾, 生活完全依赖。

1.10.2 安全性评价方法

(1)手术并发症及不良反应。

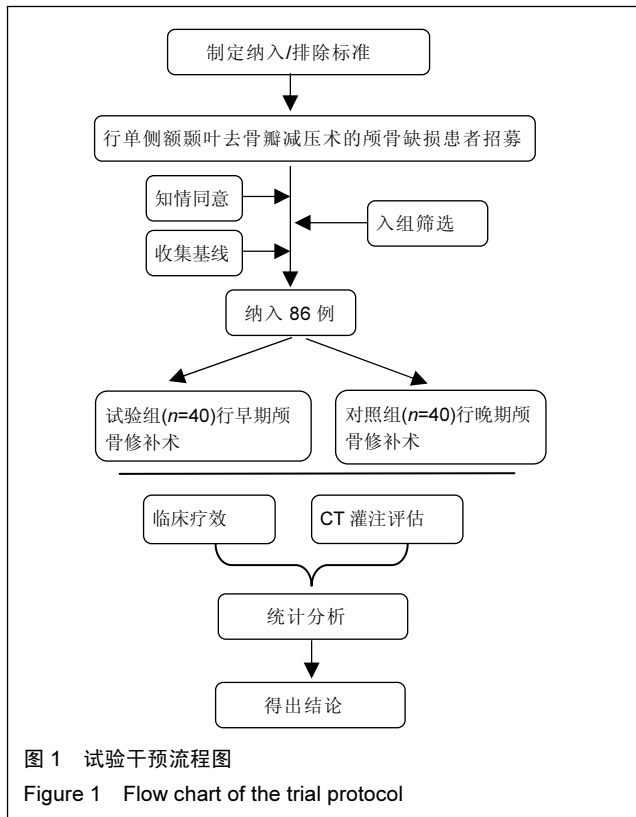
(2)材料宿主反应发生情况。

1.11 试验流程 试验流程图见图1。

1.12 统计学考虑

1.12.1 样本量的计算 结合作者以往经验, 试验假设试验组和对照组患者钛网修补颅骨缺损术后Barthel指数较修补前分别增加了20分和10分, Barthel指数的标准差设为8, 设 $\beta=0.1$, $power=90\%$, 显著性水准为双侧 $\alpha=0.05$,

采用PASS 11.0软件计算后样本量为每组63例, 按15%的脱落率计算, 应纳入74例。最终按入选标准和排除标准筛选后, 实际试验组纳入40例, 对照组纳入46例患者参加试验。



1.12.2 数据的统计方法 采用SPSS 21.0统计学软件对数据进行统计学处理。显著性水平 α 定为0.05, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

(1)基线: 两组患者性别构成是计数资料, 用 χ^2 检验比较组间差异; 年龄是计量资料, 用配对 t 检验比较两组患者的年龄是否存在统计学差异, 是否有可比性。

(2)主要疗效指标: CT灌注观察脑组织血液动力学变化的指标有脑血容量、脑血流量和达峰时间, 均为计量资料, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 首先用K-S检验验证资料是否服从正态分布, 如服从正态分布, 用配对 t 检验比较两组患者脑组织血液动力学指标是否存在统计学差异; 如不服从正态分布, 采用Wilcoxon的秩和检验。

(3)次要疗效指标: Barthel 指数为计量资料, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 首先用K-S检验验证资料是否服从正态分布, 如服从正态分布, 用成组 t 检验比较两组患者脑组织血液动力学指标是否存在统计学差异; 如不服从正态分布, 采用Wilcoxon的秩和检验。

(4)安全性评价: 并发症及不良反应发生为计数资料, 用 χ^2 检验比较组间差异。

1.13 数据管理

1.13.1 病例报告表填写与移交 试验开始前由课题组成员讨论设计统一的病例报告表, 并指定2名专门的数据录入

人员填写, 要求及时并严格遵照方案填写, 并保证数据真实完整且与原始资料一致, 监察员需定期核对原始数据, 所有的数据收集完成后, 核对无误, 交给项目负责人。

1.13.2 数据录入与修改 所有的资料以双重录入的形式转化为电子版文件。数据只有在监察员、数据录入人员均确认数据有误时方能修改。

1.13.3 数据库锁定 当所有患者的数据收集完成后, 核对文件的数据, 由项目负责人对数据库进行锁定, 之后数据不允许再作变动, 该文件需做备份。所有与本次临床试验有关的研究资料均由湖北医药学院附属医院保存。

1.13.4 数据处理 将数据库交给专业统计人员进行统计分析, 并由统计分析人员写出统计分析报告, 交付项目负责人, 写出研究报告。

1.14 研究的可行性分析 ①湖北医药学院附属太和医院医学影像中心实力雄厚, 对研究中的CT灌注提供了强大的技术支持; ②湖北医药学院附属太和医院神经外科是湖北省省级重点专科, 是鄂西北地区唯一能同时开展脑血管疾病显微外科手术和血管内介入治疗的科室, 该科室的实力能吸引颅脑损伤术后需要修补的患者, 为本研究的顺利开展提供一定的病例; ③湖北医药学院重症医学科集危重病医疗、教学、科研于一体, 是鄂西北地区危重患者诊治中心、重症医学人才培养中心, 科室规模、硬件设施、环境、设备均达到国内一流标准, 可对本研究的患者进行各种监测与支持治疗, 为患者康复提供了有力的保障。

1.15 临床试验的伦理问题及知情同意 试验方案经十堰市太和医院伦理委员会批准, 批准号为2012第(08)号。临床试验研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和医院对人体研究的相关伦理要求。参与试验的患病个体及其家属为自愿参加, 均对试验过程完全知情同意, 在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”。

1.16 对不良事件报告的规定

1.16.1 不良事件定义 受试者接受钛网移植颅骨缺损修补术后出现的不良医学事件, 但不一定与治疗有因果关系。

1.16.2 严重不良事件 试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡等事件。

1.16.3 报告程序 医师做好不良事件的记录, 包括不良事件的描述, 发生时间, 终止时间, 程度及发作频度, 是否需要治疗, 如需要, 记录给予的治疗。

发生严重不良事件时, 除了采取必要的治疗措施以外, 应在24 h内如实分别向当地食品药品监督管理局和国家食品药品监督管理局报告, 并及时向伦理委员会报告, 并在报告上注明日期, 严重不良事件处理结束后, 应提交受试者情况的后续报道。

1.16.4 不良事件的预测及采取的措施 颅骨修补手术常见的并发症是感染及排异反应, 与金属钛网的生物相容性相关, 感染包括切口感染、颅内感染等, 材料宿主反应包括钛网的暴露、移位、塌陷, 还有皮下积液、颅内出血及

脑脊液漏等。出现并发症一般是对症处理, 如果严重保守治疗不能好转, 可更换修补材料。

1.17 保密原则

1.17.1 受试者资料的保密 受试者参加试验及个人试验资料为个人隐私, 受试者的全名不会出现在所有记录及文件中, 患者姓名用拼音缩写表示。

1.17.2 研究数据的保密 临床试验数据包括书面数据和电子版数据两种形式, 电子版数据必须由专门计算机储存, 设定开机密码, 由资料管理员专人操作和管理; 书面数据存放于固定地点并加锁, 钥匙由资料管理员和项目负责人保管。

1.18 试验结果发表约定 研究结束后, 由主要研究者编写研究总结报告, 研究报告中将包括研究目的描述、研究中所使用的方法以及结果和结论, 并投稿。

2 结果 Results

2.1 试验状态 试验已经完成了病例的收集及干预, 数据已经基本收集完毕, 目前正在进行统计学分析, 以及临床试验的补注册。以下是部分的试验结果。

2.2 患者的基线资料比较 86例患者随机分为试验组和对照组, 试验组为早期修补组, 即去骨瓣减压术后 1-3 个月内行颅骨修补术; 对照组为晚期修补组, 即去骨瓣减压术后 6-12 月行颅骨修补术。其中试验组40例, 对照组46例。试验组中男性22例, 女性18例, 年龄在20-65岁, 平均年龄28.5岁; 对照组男性16例, 女性20例, 年龄在21.5-63.5岁, 平均年龄27.5岁。两组患者性别、年龄比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 有可比性。

2.3 两组患者颅骨缺损钛网修补前后脑组织血液动力学变化

2.3.1 缺损侧脑血容量比较 颅骨修补术前试验组和对照组的缺损侧顶叶皮质、缺损处皮质、基底节区的脑血容量相比差异无显著性意义($P > 0.05$); 手术后试验组和对照组缺损侧顶叶皮质和缺损处皮质的脑血容量均高于手术前, 且差异有显著性意义($P < 0.05$); 但是手术后试验组缺损侧的顶叶皮质、缺损处皮质的脑血容量高于对照组($P < 0.05$); 试验组和对照组基底节区的脑血容量相比差异无显著性意义($P > 0.05$)。见**表1**。

表1 两组颅骨修补术前术后颅骨缺损侧脑血容量比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mL/kg}$)
Table 1 Comparison of cerebral blood volume at the affected side in two groups before and after skull repair

组别		顶叶皮质	缺损处皮质	基底节区
实验组	手术前	50.21±20.14	55.78±10.28	59.06±30.22
	手术后	80.16±1.039 ^{ab}	92.25±16.58 ^{ab}	60.86±25.51
对照组	手术前	49.56±12.34	56.55±20.06	57.89±26.20
	手术后	65.66±10.33 ^a	73.62±12.60 ^a	62.34±19.67

表注: 与手术前比, ^a $P < 0.05$; 与对照组手术后比, ^b $P < 0.05$ 。

2.3.2 缺损侧脑血流量比较 手术前试验组和对照组的缺损侧顶叶皮质、缺损处皮质、基底节区的脑血流量相比差异无显著性意义($P > 0.05$); 手术后试验组和对照组缺损侧顶叶皮质和缺损处皮质的脑血流量均高于手术前, 且差异有显著性意义($P < 0.05$); 然而, 手术后试验组缺损侧的顶叶皮质和缺损处皮质的脑血流量高于对照组($P < 0.05$); 试验组和对照组基底节区的脑血流量相比差异无显著性意义($P > 0.05$)。见**表2**。

表2 两组颅骨修补术前术后颅骨缺损侧脑血流量比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mL/(kg} \cdot \text{min)}$)
Table 2 Comparison of cerebral blood flow at the affected side in two groups before and after skull repair

组别		顶叶皮质	缺损处皮质	基底节区
实验组	手术前	456.78±95.65	532.50±181.22	601.26±203.30
	手术后	701.99±115.22 ^{ab}	852.22±103.56 ^{ab}	618.82±212.66
对照组	手术前	463.25±100.21	526.67±172.23	610.55±193.26
	手术后	596.99±105.50 ^a	723.35±106.69 ^a	623.65±182.43

表注: 与手术前比, ^a $P < 0.05$; 与对照组手术后比, ^b $P < 0.05$ 。

2.3.3 达峰时间比较 手术前试验组和对照组的缺损侧顶叶皮质、缺损处皮质、基底节区的达峰时间相比差异无显著性意义($P > 0.05$); 手术后试验组和对照组缺损侧顶叶皮质和缺损处皮质的达峰时间均低于手术前, 且差异有显著性意义($P < 0.05$); 手术后试验组缺损侧顶叶皮质、缺损处皮质和基底节区的达峰时间均低于对照组, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。见**表3**。

表3 两组颅骨修补术前术后达峰时间比较 ($\bar{x} \pm s, \text{s}$)
Table 3 Comparison of the time to peak in two groups before and after skull repair

组别		顶叶皮质	缺损处皮质	基底节区
实验组	手术前	25.325±1.960	24.322±2.008	24.966±2.265
	手术后	20.960±2.296 ^{ab}	21.854±1.988 ^{ab}	20.225±2.016 ^{ab}
对照组	手术前	24.566±1.264	24.563±2.001	23.960±1.965
	手术后	22.698±2.063 ^a	21.362±1.0236 ^a	22.564±2.002 ^a

表注: 与手术前比, ^a $P < 0.05$; 与对照组手术后比, ^b $P < 0.05$ 。

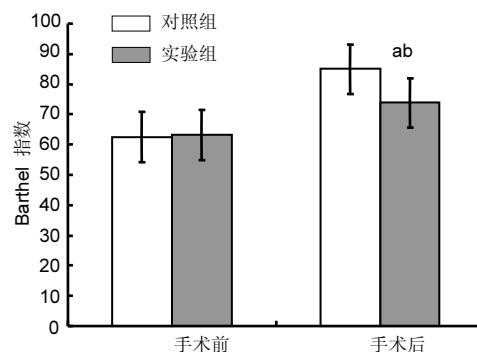


图2 两组颅骨修补术前术后 Barthel 指数比较
Figure 2 Comparison of Barthel index in two groups before and after skull repair

图注: 与手术前比, ^a $P < 0.05$; 与对照组手术后比, ^b $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者颅骨缺损钛网修补前后 Barthel指数比较手术前试验组和对照组Barthel指数评分比较差异无显著性意义($P > 0.05$); 手术后试验组和对照组的Barthel指数评分均高于手术前, 且差异有显著性意义($P < 0.05$); 但是手术后试验组的Barthel指数评分高于对照组, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。见图2。

3 讨论 Discussion

CT灌注技术是CT检查的附加功能, 是通过螺旋CT仪器来实现的一项技术, 它基于核医学的放射性示踪剂稀释和中心容积定律原理, 具有多参数、扫描迅速、设备普及等优点。本研究借助CT灌注技术观测对比剂在颅脑的浓度及分布是否随时间变化的情况, 评估脑组织血液动力学情况。首先静脉注射对比剂, 当其通过脑组织和血管时, 扫描选定区域获得密度曲线, 时间-密度曲线反映的是测定区域中对比剂浓度和时间的相关性, 间接反映脑组织血液灌注量。结果发现无论是早期还是晚期进行颅骨修补, 均能增加缺损侧顶叶皮质和缺损处皮质的脑血容量和脑血流量($P < 0.05$), 减少达峰时间($P < 0.05$), 说明颅骨缺损修复后, 患侧脑组织灌注得到改善。与晚期颅骨修复相比, 早期进行颅骨修复患者的缺损侧顶叶皮质和缺损处皮质的脑血容量和脑血流量增加更明显($P < 0.05$), 达峰时间减少更多($P < 0.05$), 说明早期进行颅骨修复的效果更优。而Barthel指数评定结果也证实了这点, 早期进行颅骨修复的试验组的得分显著高于对照组, 说明试验组患者的神经功能的恢复更好。

综上所述, 创伤性脑损伤后去骨瓣减压后早期进行颅骨缺损修补术, 对改善患侧脑组织灌注情况有利, 进而对患侧神经功能的恢复有意义, 可改善患者的认知, 减少神经功能障碍的发生率。

作者贡献: 庄亚瑟进行试验设计, 刘伯毅进行手术; 陈黎进行评估; 俞旦峰进行资料收集; 庄亚瑟成文; 方志成审核。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 临床试验方案经十堰市太和医院伦理委员会批准, 批准号为2012第(08)号。研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和医院对人体研究的相关伦理要求。文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《临床试验方案规范指南》(SPIRIT指南); 该临床试验方案于2017年7月12日在北美临床试验注册中心注册, 注册号为NCT03222297; 参与实验的患病个体及其家属应自愿参加, 所有供者、受者均对实验过程完全知情同意, 在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”。

文章查重: 文章出版前已经过CNKI反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 冯家丰, 杨成, 崔伟. 数字化三维成型钛网颞肌下修补颅骨缺损并重建颞肌附着点的疗效观察[J]. 中国修复重建外科杂志, 2014, 28(5):597-600.
- [2] Miyamoto I, Funaki K, Yamauchi K, et al. Alveolar ridge reconstruction with titanium mesh and autogenous particulate bone graft: computed tomography-based evaluations of augmented bone quality and quantity. Clin Implant Dent Relat Res. 2012;14(2):304-311.
- [3] 张海防. 不同材料修复颅骨缺损的比较[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(34):5142-5148.
- [4] 陈兰, 孙敏, 张皓峰, 等. 生物活性材料支架诱导成年大鼠神经再生脑损伤的研究[J]. 中国康复理论与实践, 2014, 19(4):209-210.
- [5] Parshikov VV, Mironov AA, Kazantsev AA, et al. Intraperitoneal and retromuscular abdominal wall repair using ultra-light and titanium-containing polypropylene mesh (experimental research). Khirurgiia (Mosk). 2016;(4):40-44.
- [6] Hansen DV, Lui JH, Parker PR, et al. Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex. Nature. 2010;464(7288):554-561.
- [7] 李邦安, 刘鹏鹏. 数字化多点成型技术塑形钛网修补颅骨缺损16例[J]. 蚌埠医学院学报, 2010, 35(7):707-709.
- [8] Yamada H, Nakaoka K, Sonoyama T, et al. Clinical Usefulness of Mandibular Reconstruction Using Custom-Made Titanium Mesh Tray and Autogenous Particulate Cancellous Bone and Marrow Harvested From Tibia and/or Iliac. J Craniofac Surg. 2016;27(3): 586-592.
- [9] Levine RA, McAllister BS. Implant Site Development Using Ti-Mesh and Cellular Allograft in the Esthetic Zone for Restorative-Driven Implant Placement: A Case Report. Int J Periodontics Restorative Dent. 2016;36(3):373-381.
- [10] Gordon CR, Tamargo RJ, Brem H, et al. Discussion of Effect of Reflection of Temporalis Muscle During Cranioplasty With Titanium Mesh After Standard Trauma Craniectomy. J Craniofac Surg. 2016;27(3): 654-655.
- [11] Blaiss CA, Yu TS, Zhang G, et al. Temporally specified genetic ablation of neurogenesis impairs cognitive recovery after traumatic brain injury. J Neurosci. 2011; 31(13):4906-4916.