

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.24.045

异丙酚联合地氟烷麻醉对颅脑损伤患者脑保护及脑供氧平衡的影响*

王仕斌¹ 王雪婷² 薛荣亮³ 陈 蓉⁴ 路丕周⁵ 刘世明^{6Δ}

(1 陕西中医药大学附属安康市中医医院麻醉科 陕西 安康 725000; 2 陕西中医药大学附属安康市中医医院护理部 陕西 安康 725000;

3 西安交通大学第二附属医院麻醉科 陕西 西安 710004; 4 陕西中医药大学附属安康市中医医院疼痛科 陕西 安康 725000;

5 延安市人民医院神经外科 陕西 延安 716000; 6 延安市人民医院药剂科 陕西 延安 716000)

摘要 目的:探讨异丙酚联合地氟烷麻醉对颅脑损伤患者脑保护及脑供氧平衡的影响。**方法:**选取我院 2018 年 1 月至 2019 年 1 月接受手术治疗的 80 例颅脑损伤患者,按照双盲随机原则将入选对象分为研究组和对照组各 40 例,两组患者采取相同的术前麻醉诱导,术中对照组患者采取异丙酚维持麻醉,研究组患者采取异丙酚联合地氟烷维持麻醉,对比两种麻醉方案对颅脑损伤患者脑保护及脑供氧平衡的影响。**结果:**研究组患者苏醒时间、定向恢复时间明显短于对照组($P<0.05$);两组患者诱导前脑氧分压(PbO_2)对比差异无统计学意义($P>0.05$),术中及术后,研究组患者 PbO_2 水平明显高于对照组($P<0.05$);术毕及术后 1 h,研究组患者丙二醛(MDA)、谷氨酸(Glu)均明显低于对照组($P<0.05$),而血浆超氧化物歧化酶(SOD)明显高于对照组($P<0.05$); T_0 时刻,两组患者脑氧摄取率(OER)、动-静脉血氧含量差($Da-jvO_2$)、脑灌注压(CPP)、平均动脉压(MAP)对比无统计学差异($P>0.05$), T_1 - T_3 时刻,两组患者 OER、 $Da-jvO_2$ 、CPP、MAP 对比差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**异丙酚联合地氟烷用于颅脑损伤患者的麻醉,具有稳定的麻醉效果,并可保护患者脑组织,维持脑供氧平衡,确保手术顺利开展,且预后效果良好。

关键词:异丙酚;地氟烷;颅脑损伤;脑保护;脑供氧平衡

中图分类号:R651.1;R614 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)24-4793-04

Effects of Propofol Combined with Desflurane Anesthesia on Brain Protection and Brain Oxygen Supply Balance in Patients with Craniocerebral Injury*

WANG Shi-bin¹, WANG Xue-ting², XUE Rong-liang³, CHEN Rong⁴, LU Pi-zhou⁵, LIU Shi-ming^{6Δ}

(1 Department of Anesthesiology, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi, 725000, China; 2 Department of Nursing, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi, 725000, China; 3 Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710004, China; 4 Department of Pain, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi, 725000, China; 5 Department of Neurosurgery, Yan'an People's Hospital, Yan'an, Shaanxi, 716000, China; 6 Department of Pharmacy, Yan'an People's Hospital, Yan'an, Shaanxi, 716000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of propofol combined with desflurane anesthesia on brain protection and brain oxygen supply balance in patients with craniocerebral injury. **Methods:** 80 patients with craniocerebral injury who were operated in our hospital from January 2018 to January 2019 were selected. According to the double-blind randomized principle, the selected subjects were divided into study group and control group with 40 cases each. The patients in the two groups were given the same preoperative anesthesia induction. During the operation, the patients in the control group were given propofol to maintain anesthesia, while the patients in the study group were given propofol combined with desflurane to maintain anesthesia. Comparison of the effects of two anesthesia schemes on brain protection and brain oxygen supply balance in patients with craniocerebral injury. **Results:** The recovery time and set force recovery time of patients in the study group was significantly shorter than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in partial pressure of brain oxygen(PbO_2) before induction between the two groups ($P>0.05$). During and after the operation, the level of PbO_2 in the study group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$); after the operation and 1 h after the operation, the levels of malondialdehyde (MDA) and Glutamate (Glu) in the study group were significantly lower than that in the control group ($P<0.05$), while the level of superoxide dismutase(SOD) in plasma was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$).

* 基金项目:陕西省卫生厅科研基金项目(2015JM6129)

作者简介:王仕斌(1981-),男,硕士,主治医师,研究方向:临床麻醉,E-mail:wsb15229993366@163.com

Δ 通讯作者:刘世明(1971-),男,本科,副主任药师,研究方向:药理学及药物临床应用,E-mail:liu1971shiming@163.com

(收稿日期:2019-08-23 接受日期:2019-09-18)

At T_0 , there was no significant difference in brain oxygen uptake rate(OER), arterio-venous oxygen content difference(Da-jvO₂), cerebral perfusion pressure(CPP) and mean arterial pressure(map) between the two groups($P>0.05$). At T_1 - T_3 , there were significant differences in OER, Da-jvO₂, CPP and MAP between the two groups($P<0.05$). **Conclusion:** Propofol combined with desflurane can be used in the anesthesia of patients with craniocerebral injury, which has stable anesthesia effect, can protect the brain tissue, maintain the balance of brain oxygen supply, ensure the smooth operation and good prognosis.

Key words: Propofol; Desflurane; Craniocerebral injury; Brain protection; Brain oxygen supply balance

Chinese Library Classification(CLC): R651.1; R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)24-4793-04

前言

颅脑损伤病情危急,因受到创伤,脑部循环受阻,增加颅内压,造成血管破裂,需尽早采取手术方法挽救患者生命^[1,2],但是因解剖部位特殊性,其对麻醉方式的要求也比较高,如果麻醉方式不合理,可能会造成继发性脑损伤,发生脑血管病理性改变,致使脑部缺氧,影响手术效果^[3]。对此,手术需保障患者麻醉用药安全性,而术中选择何种麻醉药物一直是临床研究的重点问题,有效的麻醉药物可促使脑组织功能恢复,维持脑供氧平衡^[4]。异丙酚、地氟烷是手术常用麻醉药物,据相关研究表明,两者联合麻醉可保护脑组织,促使脑组织功能恢复^[5-7]。对此,本研究将异丙酚、地氟烷应用于颅脑损伤患者,旨在探讨联合麻醉

对颅脑损伤患者脑保护及脑供氧平衡的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2018 年 1 月至 2019 年 1 月接受手术治疗的 80 例颅脑损伤患者,按照双盲随机原则,将入选对象分为研究组和对照组各 40 例。入选标准:均经过影像学检查而确诊;患者或家属均知晓本研究内容,并自愿签署知情同意书。排除标准:合并肝肾功能障碍;合并严重感染性疾病;存在麻醉禁忌症;中途因各种原因退出本研究。两组患者在性别、年龄、病情及致伤原因等一般资料经过统计学分析,组间对比数据差异无统计学意义($P>0.05$),具有良好对比价值。见表 1。

表 1 两组患者一般资料对比
Table 1 Comparison of general data between the two groups

Groups	n	Gender (male/female)	Average age (years)	Condition			Cause of injury		
				Brain- swelling	Subarachnoid hemorrhage	Intracranial hematoma formation	Traffic accident	Heavy injury	Fall and hurt oneself
Study group and	40	24/16	47.61± 2.30	6	21	13	19	8	13
Control group	40	25/15	48.59± 2.32	8	20	12	20	9	11
T/ χ^2 value	-	0.234	0.471		0.319			0.478	
P value	-	>0.05	>0.05		>0.05			>0.05	

1.2 麻醉方法

两组患者均采取开颅去骨瓣减压+血肿清除术治疗。手术前开放静脉通道,清除呼吸道异物,确保呼吸道通畅性。同时,密切注意患者的生命体征变化。在手术前 30 分钟肌肉注射 0.5 mg 阿托品。对照组患者采取异丙酚麻醉,肌肉注射芬太尼 3 μ g/kg、万可松 0.1 mg/kg、异丙酚 1.5 mg/kg,注射完毕后,快速进行气管插管。研究组患者采取异丙酚联合地氟烷麻醉,异丙酚 0.03mg/kg,地氟烷 0.15 μ g/kg,再加入适量生理盐水稀释注射,实施气管插管处理,连接麻醉机,实施机械通气治疗。

1.3 评价标准

对比两组患者的麻醉效果,包括苏醒时间、定力恢复时间;评价两组患者全面诱导前、手术中、术毕脑氧分压(PbrO₂),记录和对比两组患者术毕、术后 1 h 丙二醛(MDA)、谷氨酸(Glu)、血浆超氧化物歧化酶(SOD);评估两组患者静脉注射前(T_0)、静脉注射后 30 min(T_1)、静脉注射后 60 min(T_2)、手术结束(T_3)的含氧量指标,包括脑氧摄取率(OER)、动-静脉血氧含量差(Da-jvO₂)、脑灌注压(CPP)、平均动脉压(MAP)。

1.4 统计学方法

采取统计学软件 SPSS19.0 对本研究所获取的数据进行统计学分析,意识消失时间、苏醒时间、定力恢复时间、脑保护、供氧平衡等计量资料采取平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比数据采取 t 检验;性别、病情、致伤等计数资料采取百分数来表示,组间对比数据采取 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者麻醉效果对比

研究患者苏醒时间(13.4±5.3)min、定力恢复时间(17.1±7.2)min,明显短于对照组(20.5±4.6)min、(27.0±6.4)min,差异有统计学意义($T=5.747, 6.128$;均 $P<0.05$)。

2.2 两组患者 PbrO₂、MDA、Glu、SOD 水平对比

两组患者诱导前 PbrO₂ 对比差异无统计学意义($P>0.05$),术中及术后,研究组患者 PbrO₂ 水平明显高于对照组($P<0.05$);术毕及术后 1 h,研究组患者 MDA、Glu 均明显低于对照组($P<0.05$),而 SOD 明显高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 PbrO₂、MDA、Glu、SOD 水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of PbrO₂, MDA, Glu and SOD levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PbrO ₂ (mm Hg)		MDA(μ mol/L)		Glu(μ mol/L)		SOD(U/mL)	
		Before induction	During operation	After the operation	After the operation	1 h after the operation	After the operation	1 h after the operation	After the operation
Study group and	40	9.31 $\pm$ 2.32	13.51 $\pm$ 2.51	16.30 $\pm$ 3.31	6.4 $\pm$ 1.4	6.2 $\pm$ 1.2	2.2 $\pm$ 0.3	2.1 $\pm$ 0.3	110.7 $\pm$ 14.9
Control group	40	9.36 $\pm$ 2.34	10.71 $\pm$ 2.49	13.70 $\pm$ 3.32	7.5 $\pm$ 1.7	7.2 $\pm$ 1.6	2.5 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 0.2	101.4 $\pm$ 14.9
T value	-	0.378	3.447	4.784	3.219	4.105	3.208	4.117	5.127
P value	-	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者含氧量指标对比

T₀时刻, 两组患者的 OER、Da-jvO₂、CPP、MAP 对比差异

无统计学意义($P>0.05$), T₁-T₃时刻, 两组患者 OER、Da-jvO₂、

CPP、MAP 对比差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者含氧量指标对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of oxygen content indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	OER(%)				Da-jvO ₂ (vol%)				CPP(mm Hg)				MAP(mm Hg)			
		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
Study group and	40	44.5 $\pm$ 5.4	40.3 $\pm$ 5.2	38.2 $\pm$ 4.2	37.1 $\pm$ 3.2	8.4 $\pm$ 1.3	7.3 $\pm$ 1.3	6.8 $\pm$ 1.0	6.7 $\pm$ 1.2	72.7 $\pm$ 5.5	69.7 $\pm$ 3.7	70.4 $\pm$ 4.5	75.1 $\pm$ 5.0	15.4 $\pm$ 2.5	74.5 $\pm$ 10.5	80.7 $\pm$ 8.3	76.5 $\pm$ 10.1
Control group	40	44.6 $\pm$ 5.6	44.5 $\pm$ 5.3	42.4 $\pm$ 4.9	39.5 $\pm$ 4.7	8.3 $\pm$ 1.4	8.2 $\pm$ 1.4	7.9 $\pm$ 1.4	7.7 $\pm$ 1.4	72.6 $\pm$ 5.6	62.2 $\pm$ 3.5	63.1 $\pm$ 4.2	85.9 $\pm$ 5.9	15.5 $\pm$ 2.6	66.3 $\pm$ 10.3	64.5 $\pm$ 10.5	71.2 $\pm$ 10.2
T value	-	0.347	3.217	4.784	3.471	0.219	4.774	3.654	3.217	0.741	3.527	4.127	3.147	0.317	7.124	3.124	5.314
P value	-	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

颅脑损伤主要是因直接或间接作用所导致, 在受伤后, 因颅内压升高, 严重影响患者的脑细胞及脑组织功能, 对患者的心理及生理健康等造成极大伤害, 甚至威胁患者的生命安全^[8-10]。据相关研究显示^[11-13], 交通事故、高处坠落等是颅脑损伤患者的主要致病因素, 如果在发病后, 未能及时进行对症处理, 导致脑组织缺氧、缺血等情况, 直接性提高了继发性脑损伤几率。目前, 开颅手术是此种疾病的主要治疗方案, 其可降低颅脑损伤患者颅内压, 改善血液循环障碍^[14-17]。但是因为颅脑损伤患者脑部处于损伤状态, 对此, 在手术过程中需根据患者的临床特点, 结合手术治疗要求, 选择一种更有效、更安全的麻醉处理方案, 以保护患者的脑组织, 维持供氧平衡^[18-20]。

当前, 颅脑损伤手术一般采取全身性麻醉, 但是麻醉药物给药方式有多种, 麻醉药物不同、给药方式不同, 其麻醉效果也存在较大差异^[21]。其中, 常见麻醉给药方式包括吸入麻醉、吸入麻醉、静脉复合麻醉, 因为麻醉效果将直接影响手术效果及预后, 需谨慎选择。颅脑损伤手术不同于其他手术, 其具有全麻诱导、术中维持等特点, 需保持患者机体循环稳定, 保护脑灌注压, 维护患者呼吸, 保证患者充分氧合^[22-24]。异丙酚药物代谢迅速, 基本没有积蓄作用, 直接作用在机体中枢神经, 可调控中枢神经系统 γ -氨基丁酸及钠离子, 进而发挥镇静、镇痛作用^[25];

异丙酚可有效降低患者外周血管阻力, 促进血管扩张, 降低血压, 被广泛应用在临床中^[26]。但是经过长时间的临床研究发现, 单纯应用异丙酚麻醉的效果比较局限。地氟烷是一种新卤素化烷类麻醉气体, 其血气分配系数比较低, 其进入机体后, 血液组织溶解度低, 快速调节麻醉深度, 避免应激反应所造成的心率、血压波动^[27]。地氟烷在机体内生物转化率、分解代谢率均比较低, 对此, 患者在麻醉后苏醒安全, 并且可预测, 是一种很好的神经外科麻醉药物^[28]。

临床评价麻醉效果的重要指标是患者麻醉后的苏醒时间、定力恢复时间^[29,30]。本次研究结果显示, 研究患者苏醒时间、定力恢复时间等明显短于对照组, 说明对颅脑损伤患者实施异丙酚联合地氟烷麻醉, 有助于患者恢复定向力。另外本研究结果也显示, 研究组患者术中及术后 PbrO₂ 水平明显高于对照组; 术毕及术后 1 h, 研究组患者 MDA、Glu 均明显低于对照组, 而 SOD 明显高于对照组, 提示异丙酚联合地氟烷麻醉可提高患者脑氧分压, 降低脑氧代谢, 进而保护脑组织。临床脑组织含氧量指标有多个, 包括静脉血流、脑动脉等。通过本次研究结果显示, 两组患者 OER、Da-jvO₂、CPP、MAP 水平对比存在明显差异, 其中 OER、Da-jvO₂、CPP 可反映机体脑供氧平衡状态, 如果 OER、Da-jvO₂ 降低, 则说明脑组织供氧含量比脑组织需氧量大, 由此表明颅脑损伤患者采取异丙酚联合地氟烷麻醉可维持脑组织含氧量, 保证充足的脑组织需氧量。

综上所述,异丙酚联合地氟烷用于颅脑损伤患者的麻醉,具有稳定的麻醉效果,并可保护患者脑组织,增加脑组织含氧量,维持脑供氧平衡,确保手术顺利开展,且预后效果良好。

参考文献(References)

- [1] Villalobos D, Bilbao A, López-Muñoz F, et al. Self-awareness as a key process for rehabilitation of patients with acquired brain injury: a systematic review[J]. Rev Neurol, 2020, 70(1): 1-11
- [2] Chen LJ, Zhang RG, Yu DD, et al. Shenqi Fuzheng Injection Ameliorates Radiation-induced Brain Injury [J]. Curr Med Sci, 2019, 39(6): 965-971
- [3] 刘传辉,陈浩,邱庆明,等.两种麻醉药对急性颅脑外伤患者术后血清NSE、S100B蛋白、炎症因子及认知功能的影响[J].武警医学, 2017, 28(9): 905-908
- [4] 孙金龙. 不同麻醉用药对重症颅脑损伤患者氧分压及代谢的影响[J].实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 55-58
- [5] 陈亮,黄朝菲,谢莲花.七氟烷或异丙酚复合瑞芬太尼麻醉对腹腔镜手术患者的不同影响[J].华夏医学, 2019, 32(1): 36-38
- [6] 敬广霞,吕东东,赵发民,等.七氟烷、异丙酚分别与瑞芬太尼复合麻醉在老年腹腔镜胆囊切除术中的麻醉效果[J].中国合理用药探索, 2017, 14(8): 14-17
- [7] 邓丁玲,申佳凡.地氟烷、七氟烷和异丙酚用于老年患者前列腺电切术苏醒时间及术后认知功能的比较[J].中国现代医学杂志, 2018, 28(31): 104-107
- [8] Berger HR, Nyman AKG, Morken TS, et al. Transient effect of melatonin treatment after neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats[J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0225788
- [9] Tunthanathip T, Udomwitthayaphiban S. Development and Validation of a Nomogram for Predicting the Mortality after Penetrating Traumatic Brain Injury[J]. Bull Emerg Trauma, 2019, 7(4): 347-354
- [10] Villalobos D, Bilbao A, López-Muñoz F, et al. Self-awareness as a key process for rehabilitation of patients with acquired brain injury: a systematic review[J]. Rev Neurol, 2020, 70(1): 1-11
- [11] 陈丽青,郭雷光,芮女芳,等.浙江某县 2016 年颅脑损伤流行病学分析[J].中国乡村医药, 2019, 26(10): 59-60
- [12] 马锦华,高静,王珊珊,等.西安市 2025 例颅脑损伤住院患者临床及流行病学特点[J].创伤外科杂志, 2017, 19(6): 411-416
- [13] 何洪波.新形势下渝东南地区颅脑创伤的流行病学调查研究[J].系统医学, 2017, 2(19): 22-24
- [14] Lad KA, Maheshwari A, Saxena B. Repositioning of an anti-depressant drug, agomelatine as therapy for brain injury induced by craniotomy[J]. Drug Discov Ther, 2019, 13(4): 189-197
- [15] Hong CS, Deng D, Vera A, et al. Laser-interstitial thermal therapy compared to craniotomy for treatment of radiation necrosis or recurrent tumor in brain metastases failing radiosurgery [J]. J Neurooncol, 2019, 142(2): 309-317
- [16] 赵继波,李媛莉,汪业铭,等.PETCO₂与行择期开颅手术老年患者脑血流、颅内压、脑糖氧代谢的相关性[J].中国老年学杂志, 2019, 39(12): 2925-2927
- [17] 胡刚,郭成军,胡愿,等.动态监测颅内压在重型颅脑损伤患者标准大骨瓣开颅术后治疗中的临床意义[J].中华保健医学杂志, 2019, 21(4): 351-354
- [18] 魏健强,薛婷婷,李建,等.颅脑外伤患者围术期抗氧化能力及氧化代谢状态的变化探讨[J].中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(17): 5-7
- [19] 宋贺,张花平,邱延伟,等.右美托咪定对重症颅脑损伤患者围术期脑组织的保护作用及对血清炎症因子的影响[J].中国医院用药评价与分析, 2019, 19(5): 530-533
- [20] 盛福庭,彭卫东,徐建立,等.不同维持剂量右美托咪定对颅脑损伤手术患者脑组织的保护作用[J].广西医学, 2018, 40(7): 778-782
- [21] 张伟.不同麻醉方式对重型颅脑损伤急诊手术患者的影响[J].中国现代医生, 2017, 55(13): 122-124
- [22] 喻国平,钟涛,陈秋.丙泊酚联合盐酸羟考酮对颅脑创伤急诊手术患者的麻醉效果及相关蛋白表达的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(12): 1339-1343
- [23] 马磊,陈希瑶,赵静,等.丙泊酚镇静对颅脑损伤患者脑氧供需平衡的影响[J].现代生物医学进展, 2018, 18(16): 3076-3079, 3088
- [24] 吴宇娟,高巨.创伤性颅脑损伤患者机械通气研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志, 2019, 40(5): 485-489
- [25] Magori N, Fujita T, Mizuta K, et al. Inhibition by general anesthetic propofol of compound action potentials in the frog sciatic nerve and its chemical structure [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2019, 392(3): 359-369
- [26] Mikkelsen MLG, Ambrus R, Rasmussen R, et al. The effect of dexmedetomidine on cerebral perfusion and oxygenation in healthy piglets with normal and lowered blood pressure anaesthetized with propofol-remifentanyl total intravenous anaesthesia [J]. Acta Vet Scand, 2017, 59(1): 27
- [27] 王涵,伍志超,包晓航.七氟烷和地氟烷对非体外循环冠脉搭桥患者血流动力学和应激反应的影响[J].四川医学, 2018, 39(3): 320-323
- [28] Krings M, Höllig A, Liu J, et al. Desflurane impairs outcome of organotypic hippocampal slices in an in vitro model of traumatic brain injury[J]. Med Gas Res, 2016, 6(1): 3-9
- [29] 卢剑华. 右美托咪啶联合丙泊酚用于无痛胃镜检查的效果和安全性分析[J].现代消化及介入诊疗, 2017, 22(1): 80-82
- [30] 胡计嫔,嵇富海,杨建平,等.瑞芬太尼与芬太尼在泌尿外科腹腔镜手术麻醉中的应用效果 [J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(12): 1395-1398