

醒脑静联合依达拉奉治疗高血压脑出血疗效及其可能的作用机制*

新疆医科大学第二附属医院 买丽克·伊明 郑茜 古孜丽努尔·吐尼亚孜*, 乌鲁木齐 830063

摘要 目的:探讨醒脑静联合依达拉奉治疗高血压脑出血的疗效及其对患者一氧化氮(NO)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平的影响。方法:选择92例高血压脑出血患者,按随机数字表法分为对照组和实验组,每组46例。在稳定血压、控制脑水肿和调控体温等内科治疗的基础上,实验组给予依达拉奉联合醒脑静治疗,对照组给予依达拉奉治疗,2组均治疗14 d。比较2组患者治疗前、后颅内血肿体积、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分以及血清NO、IGF-1和MIF水平的变化,治疗后90 d随访,比较2组患者的生活质量(SS-QOL量表评分)、生活能力(Barthel指数)与预后(mRS评估)情况。结果:治疗7、14 d后,实验组的血肿体积明显较对照组小($P < 0.05$)。治疗3、7、14 d后,2组患者的NIHSS评分较治疗后当日显著降低($P < 0.05$),且实验组显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗14 d后,2组患者NO和IGF-1水平明显升高,MIF水平显著降低,实验组患者的改善程度明显大于对照组($P < 0.05$)。治疗后90 d,实验组和对照组的预后良好率分别为80.43%和60.87% ($P < 0.05$),实验组患者生活能力和生活质量显著高于对照组($P < 0.05$)。结论:在高血压脑出血治疗中应用醒脑静联合依达拉奉能够促进血肿吸收,改善神经功能缺损,调节NO、IGF-1和MIF水平。

关键词 高血压脑出血;醒脑静;依达拉奉;一氧化氮;胰岛素样生长因子-1;巨噬细胞移动抑制因子

中图分类号 R743.34

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190211

Effectiveness of Xingnaojing combined with edaravone in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage and possible mechanism MAILIKE · Yiming, Zheng Xi, GUZILINUER · Tuniyazi*. The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 860063, China

Abstract Objective: To explore the curative effect of Xingnaojing combined with edaravone in the treatment of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage and its effect on nitric oxide (NO), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) levels. Methods: Ninety-two patients with hypertensive intracerebral hemorrhage were divided into control group and experimental group by random number table (46 cases for each group). Edaravone, and edaravone combined with Xingnaojing treatments were respectively used on the basis of medical treatment such as stabilizing blood pressure, controlling cerebral edema and regulating body temperature, etc. The two groups were treated for 14 days. The hematoma volume, National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score, serum NO, IGF-1 and MIF levels before and after treatment in two groups were compared. The patients were followed up from 90th day after treatment. Quality of life (SS-QOL scale score), ability to live (Barthel index) and prognosis (mRS assessment) were compared between the two groups. Results: The hematoma volume after treatment for 7 days and 14 days in the experimental group was significantly lower than that in the control group correspondingly ($P < 0.05$). After treatment for 3, 7 and 14 days, the NIHSS score in the two groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and that in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment for 14 days, the NO and IGF-1 levels increased significantly, and the MIF levels reduced significantly in the two groups, more significantly in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). After treatment for 90 days, the prognosis good rate in the experimental group and control group was 80.43% and 60.87% respectively ($P < 0.05$). The life ability and the life quality in the experimental group were significantly improved as compared with those in the control group ($P < 0.05$). Conclusions: Xingnaojing combined with edaravone in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage can promote the absorption of hematoma, improve nerve function defect, and regulate NO, IGF-1 and MIF levels.

Keywords Hypertensive intracerebral hemorrhage; Xingnaojing; Edaravone; Nitric oxide; Insulin like growth factor-1; Macrophage migration inhibitory factor

*基金项目:国家973科技项目(No:2012CB722405)

*通信作者:古孜丽努尔·吐尼亚孜,E-mail:443414473@qq.com

高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)是原发性脑出血最常见的类型,在老年人群中具有高发病率、高致残率和高死亡率等特点,可以损伤患者的脑神经功能,严重影响患者的生命健康和生活能力^[1]。以控制血压、血糖、血脂,防治脑水肿为主的内科保守治疗是高血压脑出血的主要治疗方式,但存在血肿吸收缓慢,遗留神经功能缺损和预后不佳等不足。醒脑静是中医治疗 HICH 中常用的活血化瘀药物,依达拉奉是一种强效的羟自由基清除剂和抗氧化剂,在脑出血早期使用可减轻和防止继发性脑损伤,对脑细胞功能的恢复有积极作用^[2,3]。正常生理情况下,脑脊液和血清中 NO、胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor, IGF-1)、巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)的水平保持相对稳定,对机体的细胞因子平衡意义重大^[4]。本研究探讨依达拉奉联合醒脑静治疗 HICH 患者的疗效及其可能的机制,报道如下。

资料与方法

一般资料 选择 2015 年 6 月~2016 年 12 月新疆医科大学第二附属医院就诊的高血压脑出血患者,纳入标准:①依据《中国高血压防治指南》^[5]和《中国脑出血诊治指南(2014)》^[6]明确诊断为高血压脑出血;②有明确高血压病史;③血肿体积幕上<30 mL,幕下<10 mL;④年龄<75 岁。排除标准:①血肿体积较大(幕上>30 mL,幕下>10 mL)和/或病情进行性加重;②有长期服用阿司匹林或抗凝药物史;③存在脑疝和/或严重出血倾向。本研究方案经医院伦理学委员会审议通过,并与患者家属签订知情同意书。共纳入患者 92 例,采用随机数字表法将患者分为实验组和对照组,每组 46 例。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性,见表

1。

治疗 在给予患者安静休息,稳定血压,控制血糖、血脂,防治颅内压升高等治疗的基础上,对照组应用依达拉奉注射液(国药国瑞,国药准字 H20080056,20 mL:30 mg)30 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 中,于 30 min 内静脉滴注完毕,2 次/d;实验组另加用醒脑静注射液(大理药业,国药准字 Z53021639,10 mL,成分:人工麝香、栀子、郁金、冰片,辅料:聚山梨酯 80、氯化钠)20 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中,缓慢静脉滴注,1 次/d,2 组均治疗 14 d。

评价指标 治疗后当日、3 d、7 d 和 14 d 时应用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分评估患者神经功能缺损与改善情况,分值 0~42 分,分数越高,神经功能受损越严重。应用颅脑 CT 评估血肿的体积,血肿体积(mL)=0.5×截面最大长轴(cm)×截面最大短轴(cm)×层面数(CT 扫描层厚为 1 cm)。对患者进行随访,于治疗后 90 d 采用 Barthel 量表(共 10 个项目,分值 0~100 分,分值越大,生活能力越好)评估日常生活活动能力;应用改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评估患者的预后状况(分为 0~6 共 7 个等级,≤2 分为预后良好),预后良好率=预后良好例数/总例数×100%;中文版脑卒中专用生活质量量表(SS-QOL)评估患者的生活质量(共 12 大类 49 个小项,每项分值 1~5 分,分值越高生活质量越好)。

实验室检测 于治疗前和治疗 14 d 后清晨采集患者静脉血 3 mL,高速离心机离心后取血清备用。使用硝酸还原酶法,NO 检测试剂盒(南京建成研究所)及其配套试剂,采用 752 分光光度计测量吸光度后计算 NO 水平。分别采用 IGF ELISA 试剂盒(上海西唐生物)、MIF ELISA 检测试剂盒(上海西

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	年龄(岁)	男[例(%)]	高血压史[例(%)]	卒中史[例(%)]	糖尿病史[例(%)]
对照组	46	60.62±4.78	27(52.94)	18(35.29)	8(15.69)	13(25.49)
实验组	46	61.45±4.89	29(56.86)	20(39.22)	12(26.09)	15(29.41)
组别	例	房颤史 [例(%)]	就诊时间 (h)	NIHSS 评分[例(%)]		
				<10 分	11~20 分	>20 分
对照组	46	16(31.37)	2.15±0.65	10(19.61)	33(64.71)	8(15.69)
实验组	46	13(25.49)	2.03±0.60	8(15.69)	34(66.67)	9(17.65)

唐生物),使用 HBS-1096A 全自动酶标仪定量检测患者血清 IGF-1 和 MIF 水平。

统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用百分数表示,组间比较用 χ^2 检验。所有检验均为双侧假设检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血肿体积 治疗后 2 组患者的血肿体积较治疗前有明显缩小,其中治疗 7d 和 14d 后实验组的血肿体积明显小于对照组($P < 0.05$),见图 1。

NIHSS 评分 治疗后 2 组患者的 NIHSS 评分较治疗后当日显著降低($P < 0.05$),且实验组显著低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者治疗后 NIHSS 评分比较

(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	NIHSS 评分			
		d0	d3	d7	d14
对照组	46	15.18 $\pm$ 3.26	13.56 $\pm$ 2.51 *	10.85 $\pm$ 2.34 *	7.75 $\pm$ 1.76 *
实验组	46	15.45 $\pm$ 3.38	11.22 $\pm$ 2.28 * Δ	8.68 $\pm$ 2.12 * Δ	5.73 $\pm$ 1.49 * Δ

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 2 组患者治疗前后血清 NO、IGF-1 和 MIF 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	NO($\mu\text{mol/L}$)		IGF-1(nmol/L)		MIF(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	42.66 $\pm$ 8.61	57.36 $\pm$ 9.74 *	33.68 $\pm$ 7.55	55.14 $\pm$ 8.69 *	64.78 $\pm$ 6.35	54.93 $\pm$ 6.02 *
实验组	46	40.01 $\pm$ 8.77	64.23 $\pm$ 10.43 * Δ	35.12 $\pm$ 7.67	61.31 $\pm$ 9.07 * Δ	66.02 $\pm$ 6.67	48.02 $\pm$ 5.79 * Δ

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

患者生活能力、生活质量和预后 治疗后 90d 随访,实验组患者的生活能力、生活质量和预后良好率均显著优于对照组($P < 0.05$),见表 4。

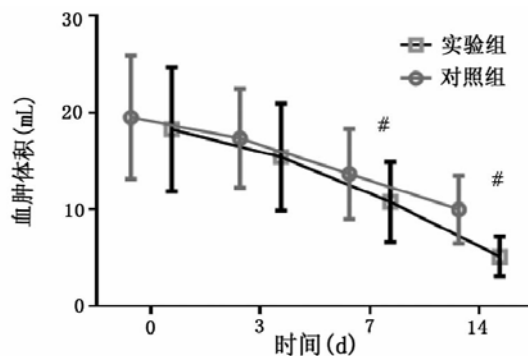
表 4 2 组患者生活能力、生活质量和预后情况的比较

组别	例	Barthel 指数	SS-QOL	mRS ≤ 2 分 [例(%)]
对照组	46	82.72 $\pm$ 5.12	128.08 $\pm$ 10.33	28(60.87)
实验组	46	89.56 $\pm$ 5.34 *	160.72 $\pm$ 19.78 *	37(80.43) *

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

讨 论

尽管目前多种 HICH 内科治疗的研究取得了一定进展,但 HICH 患者 3 个月死亡率和残疾率仍然较高,给患者造成了极大的痛苦,也给家庭和社会带来了巨大的经济负担^[7]。控制血肿体积、促进血肿的吸收,是治疗 HICH 的主要目的。本研究显示,治疗第 7、14 d 实验组的血肿体积明显小于对照组。



注:与对照组比较, # $P < 0.05$

图 1 2 组患者血肿体积比较

血清 NO、IGF-1 和 MIF 水平 治疗后 2 组患者血清 NO 和 IGF-1 水平明显升高($P < 0.05$),MIF 水平显著降低($P < 0.05$),且实验组患者的改善程度更为明显($P < 0.05$),见表 3。

可能是由于脑醒静具有凉血活血,开窍醒脑的功效,其方中含有的栀子苷可控制血压、减轻脑组织肿胀和抑制炎症反应,而冰片促进栀子苷透过血脑屏障,提高脑醒静的生物利用度^[8,9]。NIHSS 评分是评价卒中患者神经功能缺损和转归的常用量表,本研究中,治疗后 2 组 NIHSS 评分均明显下降,而实验组评分的下降速度和程度较对照组更快、更明显。血清 NO、IGF-1 和 MIF 是重要的脑组织相关因子^[10]。在脑出血后,NO 的合成减少、活性降低,脑出血风险加剧,不利于患者预后;IGF-1 被激活,透过血脑屏障进入脑组织内,对神经细胞起保护作用;MIF 活性此时被激活并活化机体中的多种细胞因子,增强神经细胞的炎症程度。本研究中,发生脑出血时患者的血清 NO 和 IGF-1 水平较低,MIF 水平较高,治疗后上述指标水平有明显改善,而实验组改善更为明显。依达拉奉具有较好的抗氧化和清除氧自由基能力,可抑制脂质过氧化,降低脑组织和其他

神经细胞的氧化损伤^[11,12]。脑醒静方中栀子有减轻脑组织损伤的作用;冰片改善血脑屏障通透性;麝香有抗氧化和抗炎效果;郁金可生肌止血,促进脑组织恢复^[13],另外脑醒静还可以抑制脑组织的细胞自噬作用。综合以上药物效果,有利于患者神经功能的改善和恢复^[14],使血肿周围炎症反应得到明显降低,血清 NO、IGF-1 和 MIF 水平逐步恢复正常范围。

提高患者远期预后,特别是生活能力和生活质量的提高是 HICH 的重要治疗目标。本研究中,实验组患者的生活能力、生活质量和预后良好率均显著高于对照组。实验组患者更好的远期预后得益于在依达拉奉抗氧化和减轻炎症反应的基础上,联合醒脑静改善脑部微循环、加速血肿吸收和抑制脑组织自噬的作用,以及中医“疏通经络,醒脑开窍”功效,有效促进了患者早期预后恢复,降低了遗留神经功能缺损的风险,为患者康复治疗打下了良好基础。

综上所述,在高血压脑出血患者的治疗中应用醒脑静联合依达拉奉能够促进血肿吸收,改善神经功能缺损,调节血清 NO、IGF-1 和 MIF 水平。

参考文献

- 1 孙彩霞. 颅内血肿微创清除术对高血压脑出血患者并发症和神经功能的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(2): 163-164.
- 2 高利. 高血压性脑出血急性期中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学, 2016, 19(30): 3641-3648.
- 3 汪雪菁, 汤永红, 占克斌, 等. 依达拉奉治疗高血压脑出血的临床观察[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(7): 705-708.
- 4 陈宝友, 李强, 刘爱, 等. 脑出血患者血清中一氧化氮、胰岛素样生长因子-I 和巨噬细胞转移抑制因子的表达水平及意义[J]. 中

国老年学, 2015, 35(7): 1750-1751.

- 5 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南: 2010 年修订版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012. 17-21.
- 6 中华医学会神经病学分会, 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-444.
- 7 Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study[J]. Neuroepidemiology, 2015, 45(3): 190-202.
- 8 Xu P, Du SY, Lu Y, et al. The effect of stroke and other components in Xing-Nao-Jing on the pharmacokinetics of geniposide[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 152(2): 302-307.
- 9 Xu M, Su W, Xu QP, et al. Effect of Xingnaojing injection on cerebral edema and blood-brain barrier in rats following traumatic brain injury[J]. Chin J Traumatol, 2010, 13(3): 158-162.
- 10 蒋令修, 梁宇, 陈文武, 等. 急性脑出血患者血清一氧化氮、胰岛素样生长因子、巨噬细胞移动抑制因子水平及临床意义[J]. 中国医药导报, 2016, 13(1): 58-61.
- 11 Ishibashi A, Yoshitake Y, Adachi H. Investigation of effect of edaravone on ischemic stroke[J]. Kurume Med J, 2013, 60(2): 53-57.
- 12 Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, et al. Effects of edaravone on early outcomes in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator[J]. J Neurol Sci, 2014, 345(1-2): 106-111.
- 13 Peng W, Yang J, Wang Y, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of xingnaojing treatment for stroke[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 210851.
- 14 Wei G, Huang Y, Li F, et al. XingNaoJing, prescription of traditional Chinese medicine, prevents autophagy in experimental stroke by repressing p53-DRAM pathway[J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 377.

(2017-09-25 收稿 2018-09-19 修回)

(上接第 112 页)

- 10 Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, et al. Use of an oral stable isotope label to confirm variation in red blood cell mean age that influences HbA1c interpretation[J]. Am J Hematol, 2015, 90(1): 50-55.
- 11 杨健萍, 叶铁真. 红细胞寿命检测方法及其应用的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(5): 428-433.
- 12 Strocchi A, Schwartz S, Ellefson M, et al. A simple carbon monoxide breath test to estimate erythrocyte turnover[J]. J Lab Clin Med, 1992, 120(3): 392-399.
- 13 Basu S, Banerjee D, Ghosh M, et al. Erythrocyte membrane defects and asymmetry in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and myelodysplastic syndrome[J]. Hematology (Amsterdam, Netherlands), 2010, 15(4): 236-239.
- 14 Ramsey H, Zhang Q, Brown DE, et al. Stress-induced hematopoietic

failure in the absence of immediate early response gene X-1 (IEX-1, IER3)[J]. Haematologica, 2014, 99(2): 282-291.

- 15 张圣明, 李建华, 李广宙等. 慢性再生障碍性贫血患者红细胞寿命测定及膜蛋白的形态学观察[J]. 潍坊医学院学报, 1996(1): 1-4.
- 16 Rodvien R, Gillum A, Weintraub LR. Decreased glutathione peroxidase activity secondary to severe iron deficiency: a possible mechanism responsible for the shortened life span of the iron-deficient red cell[J]. Blood, 1974, 43(2): 281-289.
- 17 Nagababu E, Gulyani S, Earley CJ, et al. Iron-deficiency anaemia enhances red blood cell oxidative stress[J]. Free Radic Res, 2008, 42(9): 824-829.

(2019-01-09 收稿 2019-02-20 修回)