

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2022-05-014

· 临床研究 ·

依达拉奉联合七叶皂苷钠治疗老年高血压脑出血引流术后患者的效果

赵明亮¹, 许 鹏², 赵俊涛¹, 杨元慧¹

(1. 郑州中康医院神经外科, 河南 新密 452370; 2. 联勤保障部队第九八八医院神经外科, 河南 郑州 450000)

摘要 目的: 探究依达拉奉联合七叶皂苷钠治疗老年高血压脑出血软通道微创穿刺引流术后患者的效果。方法: 选取老年高血压脑出血患者 102 例作为研究对象, 将其随机分为两组。两组均采用软通道微创穿刺引流术治疗, 对照组 51 例术后给予依达拉奉治疗, 观察组 51 例在对照组基础上联合七叶皂苷钠治疗。比较两组神经功能、生活活动能力、炎症因子水平、内皮功能及不良反应。结果: 治疗后, 观察组神经功能及生活活动能力均优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 炎症因子水平较对照组低 ($P < 0.05$); 内皮功能优于对照组 ($P < 0.05$); 两组不良反应比较, 无统计学差异 ($P > 0.05$)。结论: 七叶皂苷钠联合依达拉奉能有效抑制炎症反应, 改善血管内皮功能和神经功能。

关键词: 高血压脑出血; 七叶皂苷钠; 炎症因子; 内皮功能

中图分类号: R743.34

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2022)05-0064-05

Effects of edaravone combined with sodium aescinate on elderly patients with hypertensive intracerebral hemorrhage after drainage

ZHAO Mingliang¹, XU Peng², ZHAO Juntao¹, YANG Yuanhui¹. (1. Dept. of Neurosurgery, Zhongkang Hospital of Zhengzhou, Xinmi 452370; 2. Dept. of Neurosurgery, No. 988 Hospital of Joint Support Force, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of edaravone combined with sodium aescinate on elderly patients with hypertensive intracerebral hemorrhage after soft channel minimally invasive puncture and drainage. Methods: 102 elderly patients with hypertensive intracerebral hemorrhage were selected as the research objects, who were randomized into two groups. All patients in both groups were treated with soft channel minimally invasive puncture and drainage. Then, 51 cases in the control group were treated with edaravone after surgery, while another 51 cases in the observation group received sodium aescinate treatment on the basis of the control group. The neurological function, activity of daily living, inflammatory factor levels, endothelial function and adverse reactions were compared between the two groups. Results: After treatment, the improvement of neurological function and activity of daily living in the observation group was better than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the levels of inflammatory factors were lower than those in the control group ($P < 0.05$); the endothelial function was better than that of the control group ($P < 0.05$); and there was no significance of adverse reactions between both groups ($P > 0.05$). Conclusion: Edaravone combined with sodium aescinate can

effectively inhibit the inflammatory response and improve vascular endothelial function and neurological function in patients.

Keywords: hypertensive intracerebral hemorrhage; sodium aescinate; inflammatory factor; endothelial function

脑出血是一种非外伤性脑内血管破裂导致的出血性脑血管病,致残致死率均较高,其中高血压脑出血最为常见,中老年人患病率高,高血压会造成血管壁弹性及强度下降,血压突然升高致使病变血管破裂出血^[1]。目前,最常用的治疗方法是外科手术,软通道微创穿刺引流术对颅脑伤害较小的微创手术方式逐渐被应用于临床^[2]。手术创伤加上脑组织坏死,容易引起炎症反应及血管内皮功能损伤,造成脑水肿、神经功能损伤等,因此术后恢复同样重要。依达拉奉是脑保护药物,可减轻脑水肿,改善神经功能,但单一用药维持时间较短,作用稍显不足^[3];七叶皂苷钠具有抗渗出、抗炎及促进血肿吸收等作用,能有效改善微循环,可增强脑出血术后疗效^[4]。因此,本研究通过两种药物联合应用于老年高血压脑出血软通道微创穿刺引流术后患者的治疗中,探讨其临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年9月至2021年9月郑州中康医院神经外科接收的老年高血压脑出血行软通道微创穿刺引流术患者102例,将其随机分为两组。对照组51例,男28例,女23例;年龄60~82岁,平均(71.1±5.6)岁;出血部位:小脑5例,脑叶8例,丘脑6例,基底节32例。观察组51例,男26例,女25例;年龄60~80岁,平均(69.9±5.6)岁;出血部位:小脑6例,脑叶9例,丘脑8例,基底节28例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经郑州中康医院医学伦理委员会批准并同意。

纳入标准:符合高血压脑出血诊断标准^[5];年龄 ≥ 60 岁;均行软通道微创穿刺引流术;自愿签署知情同意书。

排除标准:缺血性脑卒中;颅内动脉瘤破裂致出

血;对本研究药物过敏。

1.2 方法

两组患者入院后均进行软通道微创穿刺引流术治疗,术前经CT检查后确定出血部位,以最大出血层中点投射头皮位置为穿刺点,常规消毒后进行局部麻醉。切开头皮3 cm左右,用颅骨钻钻孔穿通颅骨,向血肿方向穿刺12F/14F带芯硅胶引流管,待引流管进入血肿腔后拔出管芯,抽吸30%左右的血液,再用少量0.9%氯化钠注射液冲洗血肿腔。腔内注入 $(3\sim 5)\times 10^4$ U尿激酶(武汉人福药业有限责任公司,国药准字:H42021792),置入并固定引流管,连接外置引流器,复查CT,据患者情况适时拔除引流管。术后,两组均给予控制血压、降颅压、纠正电解质紊乱及营养支持等常规基础治疗。

对照组在上述基础上给予依达拉奉(国药集团国瑞药业有限公司,国药准字:H20080056)30 mg与0.9%氯化钠注射液(100 ml)均匀混合静脉滴注,2次/d。观察组在对照组基础上联用七叶皂苷钠(无锡凯夫制药有限公司,国药准字:H20003914)10 mg与0.9%氯化钠注射液(250 ml)均匀混合静脉滴注,1次/d。重症可多次给药但不可超20 mg/d。两组患者均治疗2周,然后分析治疗效果。

1.3 观察指标

①神经功能:参照美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)评分评估,共计11个项目,总分42分,分数越高,则神经功能越差。生活活动能力采用巴氏指数(barthel index, BI)评价,10个项目,总分100分,分数与生活活动能力呈正比。②血清炎症因子水平:抽取患者空腹静脉血5 ml,离心取血清,检测治疗前后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)水平。③内皮功能:检测治疗前后血管内皮细胞生长因子(VEGF)、一氧化氮(NO)、内皮素-1 (ET-1)水平。

④不良反应。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 26.0 统计软件处理,计数资料以 n 、%表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NIHSS 评分、BI 评分

治疗后,观察组 NIHSS 评分低于对照组,而 BI 评分高于对照组,以上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组 NIHSS 评分及 BI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	NIHSS 评分		BI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	16.15±2.82	11.78±2.24*	42.63±4.86	65.58±5.39*
观察组	51	17.06±2.95	9.69±2.02*	41.39±4.34	78.14±6.02*
t		1.5896	4.9483	1.3591	11.1005
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.2 炎症因子水平

治疗后,观察组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平均较对

照组低 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	n	TNF- α		IL-1 β		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	82.15±15.82	38.09±6.95*	22.32±4.17	10.09±2.47*	119.87±8.24	61.31±6.06*
观察组	51	83.06±16.15	20.21±4.70*	23.87±4.26	5.16±2.07*	116.90±7.15	40.28±6.73*
t		0.2875	15.2191	1.8569	10.9248	1.9442	16.5834
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.3 内皮功能

治疗后,观察组 VEGF、ET-1 水平均低于对照

组,NO 水平高于对照组,以上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组 VEGF、NO、ET-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VEGF (ng/L)		NO (μ mol/L)		ET-1 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	142.46±22.57	103.09±14.95*	8.32±2.17	11.39±2.47*	84.87±9.94	63.31±8.06*
观察组	51	143.25±23.62	94.21±13.70*	7.87±1.96	14.16±3.07*	85.90±9.15	52.28±7.73*
t		0.1727	3.1273	1.0990	5.0204	0.5445	7.0534
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.4 不良反应

对照组出现注射部位疼痛2例,皮疹1例,头晕3例,总不良反应发生率为11.76%(6/51);观察组出现注射部位肿胀2例,头晕1例,总不良反应发生率为5.88%(3/51),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

脑出血会引起脑细胞及组织的一系列生理病理变化和神经功能损伤,严重者甚至会引起脑疝,是急性脑血管疾病中最为凶险的一类,最常见的类型为高血压性脑出血。急危重症多需外科手术治疗,近年来的软通道微创穿刺引流术因其损伤小、手术时间短的优势逐渐成为治疗的主流,其可以快速改善颅内高压,效果明显^[6]。脑出血术后恢复同样不容忽视,患者多合并脑水肿等各种并发症,不利于神经功能恢复,故如何更好地改善脑水肿,降低早期炎症反应程度,提高血管内皮功能,修复受损的脑神经细胞至关重要。

手术是高血压脑出血患者的一种创伤性应激源,会引发炎症反应及氧化应激反应,除直接损伤神经细胞外,还会引起血管痉挛,造成微循环障碍,肺、肾等机体重要器官供血不足,增加感染风险,加重神经功能损伤。 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 是脑出血后分泌的促炎细胞因子, $IL-6$ 具有促炎及抗炎双向调节作用,可反映炎症反应程度,评估病情及预后^[7]。本研究结果显示,治疗后观察组NIHSS评分及BI评分均优于对照组, $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 及 $IL-6$ 水平均较对照组低,故联合用药可有效降低炎症因子水平,改善神经功能,效果优于单纯使用依达拉奉。依达拉奉有较强的清除氧自由基作用,可以迅速透过血脑屏障,阻挡脑细胞过氧化进程,减轻血管内皮损伤及脑水肿,改善炎症反应,并能控制S100- β 水平以减轻神经功能损伤^[8]。七叶皂苷钠是目前用于外伤性水肿的常用药物,研究表明,其具有抗炎、抗渗出及改善微循环障

碍等多种作用^[9]。首先,七叶皂苷钠可以通过清除氧自由基,抑制血管紧张素II主要受体 AT_1R 的表达,从而抑制RAS系统,有效降低毛细血管通透性,改善血管张力,加快血液循环,减轻脑水肿及脑神经功能损伤;其次,脑组织中神经肽类物质SP与受体结合会诱导炎症反应,大量细胞因子如 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 等被释放到脑组织中,而七叶皂苷钠能有效抑制SP受体表达,上调抗炎因子水平,减少促炎因子分泌,从而有效减轻炎症反应程度,修复脑损伤,提升脑神经功能^[10]。

高血压脑出血患者因脑组织缺氧坏死,激活补体及血小板,从而损伤血管内皮结构及功能。VEGF直接作用于血管内皮细胞,能使血管通透性增加,新生血管生成速度加快。NO可以增加组织血流量、舒张血管,而ET-1具有拮抗NO作用、收缩血管,故VEGF、NO及ET-1水平能综合评估血管内皮功能及平衡状态^[11]。本研究结果显示,治疗后观察组内皮功能优于对照组,表明联合用药能有效改善血管内皮功能,其效果优于单纯用依达拉奉治疗。依达拉奉具有亲脂基团,能通过抑制脂质过氧化程度,加大氧自由基清除力度,减轻局部氧化应激,提高NO等舒血管因子水平,修复血管内皮细胞功能^[12]。七叶皂苷钠中含有三萜皂苷钠盐成分,具有促进神经营养蛋白分泌、抗炎等作用,可通过激活脑组织中核因子 κB 信号通路,上调VEGF蛋白表达,加快新生血管生长及细胞增殖。大量炎症细胞因子释放会直接损伤血管内皮功能,并激活补体与血小板功能,反向加重炎症反应程度,七叶皂苷钠能有效下调炎症因子释放,抑制血小板促凝作用,保证血管舒缩功能正常,维持NO及ET的动态平衡,改善血管内皮细胞功能,这在同类研究中也有证实^[13-14]。本研究中两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义,表明联合用药不增加不良反应发生风险,安全性较高。值得注意的是,本病炎症反应不仅受疾病和手术刺激影响,还会受尿激酶冲洗、引流管留置时间等因素影

响,加重炎症反应^[15]。

综上所述,七叶皂苷钠联合依达拉奉能通过清除氧自由基等机制有效抑制炎症反应,改善血管内皮功能,促进神经功能修复,且不增加不良反应发生风险,值得临床推广使用。

参考文献:

- [1] 袁海潮,王秋芳,吴艳,等.中青年和老年急性脑出血患者致病原因及发病影响因素比较[J].华南预防医学,2021,47(9):1214-1217.
- [2] LIU J, CHENG J, ZHOU H, et al. Efficacy of minimally invasive surgery for the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage: a protocol of randomized controlled trial[J]. Medicine, 2021, 100(3):e24213.
- [3] 祝丹丹,夏磊,陈泉,等.依达拉奉对脑出血血肿周围水肿的影响[J].心脑血管病防治,2021,21(1):90-92.
- [4] 马琳,游广辉,戚志平,等. β -七叶皂苷钠联合依达拉奉治疗老年高血压脑出血术后病人的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(10):1745-1748.
- [5] 游潮,刘鸣,于学忠,等.高血压性脑出血中国多学科诊治指南[J].中国急救学,2020,40(8):689-702.
- [6] 龚金兵,张占伟,张蕾,等.微创软通道穿刺引流术治疗高血压性重症脑干出血的疗效观察[J].中国微侵袭神经外科杂志,2020,25(3):124-125.
- [7] KARIMY J K, REEVES B C, KAHLE K T. Targeting TLR4-dependent inflammation in post-hemorrhagic brain injury[J]. Expert Opin Ther Targets, 2020, 24(6):525-533.
- [8] 张芮娟.依达拉奉+阿托伐他汀钙治疗脑梗死的效果及对患者神经功能的影响[J].贵州医药,2021,45(11):1728-1729.
- [9] 马琳,游广辉,戚志平,等. β -七叶皂苷钠联合依达拉奉治疗老年高血压脑出血术后病人的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(10):1745-1748.
- [10] 黄景贺,贾贺,李富慧,等.七叶皂苷钠治疗高血压脑出血的疗效及对血清 GM-CSF、HMGB-1 的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(16):3035-3038.
- [11] MATTA R, FENG Y, SANSING L H, et al. Endothelial cell secreted VEGF-C enhances NSC VEGFR3 expression and promotes NSC survival[J]. Stem Cell Res, 2021, 53:102318.
- [12] 刘杨,吴功祥,杨静.丁苯酞联合依达拉奉对高血压脑出血患者脑血管功能及降钙素基因相关肽和沉默信息调节因子 1 水平的影响[J].中国医药,2020,15(5):703-707.
- [13] 余玲玲,余立娟,费龙. β -七叶皂苷钠对急性创伤性脑损伤大鼠脑保护作用研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2020,23(2):131-137.
- [14] 张军,周佩洋.七叶皂苷钠联合氯吡格雷治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(17):2898-2901.
- [15] 钱明,蔡刚,张毅,等.高血压脑出血脑室外引流术后颅内感染的影响因素分析[J].浙江医学,2021,43(24):2693-2694,2697.

[收稿日期:2022-05-12]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:阳雨君]