

丁苯酞对老年高血压性脑出血钻孔引流术治疗后神经功能及预后的影响

贾耀辉^{1*}, 陈慧敏^{1#}, 郭贤利², 高永开³, 代永庆¹(1. 汉中 3201 医院神经外科, 陕西 汉中 723000; 2. 延安大学医学院生物化学与分子生物学教研室, 陕西 延安 716000; 3. 延安市人民医院神经外科, 陕西 延安 716000)

中图分类号 R743.34 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3701-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.29

摘要 目的: 探讨丁苯酞氯化钠注射液对老年高血压性脑出血(HICH)钻孔引流术治疗后神经功能及预后的影响。方法: 选取2015年1月—2016年6月我院收治的老年HICH患者80例作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各40例。两组患者均接受钻孔引流术治疗, 对照组患者术后给予常规治疗; 观察组患者于术后第5天在对照组基础上给予丁苯酞氯化钠注射液100 mL, ivgtt, bid。两组患者均治疗14 d。观察两组患者临床疗效和两组存活患者术前及术后28 d中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表(CSS)评分, 比较两组患者术前及术后14 d脑水肿体积、血清同型半胱氨酸(HCY)和P物质(SP)水平。结果: 两组患者各病死1例, 观察组患者临床总有效率为87.5%, 显著高于对照组的67.5%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。术前, 两组存活患者CSS评分、脑水肿体积、血清HCY、SP水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 术后28 d, 两组存活患者CSS评分显著降低, 术后14 d, 两组患者SP水平显著升高, 血清HCY水平显著降低, 脑水肿体积显著缩小, 且观察组患者上述指标显著优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 丁苯酞氯化钠注射液能显著提高老年HICH患者钻孔引流术后的临床疗效, 改善神经功能缺损, 减轻术后脑水肿, 并且能够降低血清HCY水平, 提高SP水平。

关键词 丁苯酞氯化钠注射液; 钻孔引流术; 老年; 高血压性脑出血; 脑水肿; 同型半胱氨酸; P物质

Effects of Butylphthalide on Neurological Function and Prognosis of Elderly Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage after Trepanation and Drainage Surgery

JIA Yaohui¹, CHEN Huimin¹, GUO Xianli², GAO Yongkai³, DAI Yongqing¹(1. Dept. of Neurosurgery, No. 3201 Hospital of Hanzhong, Shaanxi Hanzhong 723000, China; 2. Dept. of Biochemistry and Molecular Biology, School of Medicine, Yan'an University, Shaanxi Yan'an 716000, China; 3. Dept. of Neurosurgery, Yan'an People's Hospital, Shaanxi Yan'an 716000, China)

- [8] Mohsen IA, Elkattan E, Nabil H, et al. Effect of metformin treatment on endometrial vascular indices in anovulatory obese/overweight women with polycystic ovarian syndrome using three-dimensional power doppler ultrasonography[J]. *J Clin Ultrasound*, 2013, 41(5): 275-282
- [9] 王玮, 常康, 李晓冬, 等. 胰岛素增敏剂对PCOS大鼠子宫内膜胰岛素受体底物表达的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(12): 24-29
- [10] Pittonen TT, Chen J, Erikson DW, et al. Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(9): 3765-3775
- [11] 王成刚. 不同体重指数多囊卵巢综合征患者糖脂代谢及性激素指标变化规律研究[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(12): 1779-1781
- [12] 王慧颖, 林喧. 加减苍附导痰汤调控痰湿阻滞型多囊卵巢综合征患者子宫内膜容受性研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(6): 31-34.
- [13] 罗娟, 郭荣. 补肾化痰祛瘀法治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(6): 14-15.
- [14] 潘爱珍, 陈克芳, 侯祥平, 等. 苍附导痰汤对肥胖型多囊卵巢综合征大鼠的瘦素、脂联素水平及胰岛素敏感指数的影响[J]. 中医临床研究, 2015, 7(1): 4-6
- [15] 李红, 常新勇. 苍附导痰汤加减结合达英-35治疗多囊卵巢综合征的临床效果观察[J]. 河南医学研究, 2014, 23(10): 44-46
- [16] 谢冬敏, 张志敏, 姚映淑. 经阴道超声对子宫内膜容受性综合评价的研究[J]. 疾病监测与控制, 2015, 9(8): 548-549.
- [17] 陈林丽, 彭成忠, 涂美琳, 等. 经阴道超声在不孕症患者子宫内膜容受性评估中的临床应用价值[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(11): 1959-1960
- [18] 丁彩飞, 王晨晔, 杨欣, 等. 苍附导痰汤加减方对多囊卵巢综合征不孕症患者子宫内膜容受性的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(11): 1297-1301.

* 主治医师。研究方向: 神经外科疾病诊治。电话: 0916-2380469。E-mail: jiayh136@163.com

通信作者: 主治医师。研究方向: 神经外科疾病诊治。电话: 0916-2380468。E-mail: chenhm1s@163.com

(收稿日期: 2017-02-22 修回日期: 2017-06-29)
(编辑: 黄 欢)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of Butylphthalide and sodium chloride injection on neurological function and prognosis of elderly patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) after trepanation and drainage surgery. METHODS: During Jan. 2015 to Jun. 2016, 80 elderly HICH patients were selected from our hospital and then divided into control group and observation group according to random number table, with 40 cases in each group. Both group received trepanation and drainage surgery. Control group was given routine treatment. Observation group was given Butylphthalide and sodium chloride injection 100 mL, ivgtt, bid, on the fifth day after surgery, on the basis of control group. Both groups received treatment for 14 d. Clinical efficacies of 2 groups were observed. CSS scores were compared between 2 groups before surgery and 28 d after operation; volume of encephaledema, serum levels of homocysteine (HCY) and substance P (SP) were compared between 2 groups before surgery and 14 d after operation. RESULTS: The total response rate of observation group was 87.5%, which was significantly higher than 67.5% of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before surgery, there was no statistical significance in CSS scores, volume of encephaledema or serum levels of HCY and SP between 2 groups ($P > 0.05$). CSS scores 28 d after operation, SP levels 14 d after operation were significantly increased, volume of encephaledema and serum levels of HCY in 2 groups were significantly decreased, and the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Butylphthalide and sodium chloride injection can significantly improve clinical efficacy and hepatic function damage, relieve postoperative encephaledema, reduce serum levels of HCY and increase SP levels in elderly HICH patients after trepanation and drainage surgery.

KEYWORDS Butylphthalide and sodium chloride injection; Trepanation and drainage surgery; Elderly; Hypertensive intracerebral hemorrhage; Encephaledema; Homocysteine; Substance P

老年高血压性脑出血(HICH)是常见的神经外科疾病,其病死率较高,而存活患者也会遗留不同程度的言语障碍、肢体运动功能障碍等症状,严重影响患者身心健康及生活质量^[1]。及时清除血肿、改善神经功能缺损是HICH的主要治疗目标^[2]。钻孔引流术属于微创手术,已经在HICH中广泛应用,具有创伤小、术后恢复快等优势^[3]。在HICH发生后的病理改变中,脑水肿是主要环节,也是继发性脑损伤的重要因素,脑水肿的严重程度明显影响患者的预后^[4]。另外,血清同型半胱氨酸(HCY)和P物质(SP)也可以作为HICH患者预后的评价指标。丁苯酞氯化钠注射液主要用于急性脑卒中患者神经功能的改善,目前关于其对老年HICH患者钻孔引流术后脑水肿、血清HCY及SP影响的研究较少。为此,笔者以上述指标为评价标准,探讨了丁苯酞氯化钠注射液对老年高血压性脑出血(HICH)钻孔引流术后神经功能及预后的影响,以期临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)患者有明确的高血压病史;(2)计算机断层扫描(CT)/磁共振成像(MRI)等影像学检查见密度增高影,提示脑出血;(3)出血量50~80 mL;(4)格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分6~12分;(5)年龄 ≥ 60 岁。

排除标准:(1)血管畸形、动脉瘤等导致脑出血的相关疾病者;(2)脑干出血、起病超过24 h者;(3)合并颅内感染、血液系统疾病、严重心肺肝肾功能不全者;(4)存在药物应用禁忌证、手术禁忌证等患者。

1.2 研究对象

选取2015年1月—2016年6月在我院接受治疗的老年HICH患者80例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各40例。其中,对照组患者男性

23例,女性17例;年龄60~76岁,平均年龄(64.2 ± 7.5)岁;出血部位:基底节区28例,枕部5例,顶枕部4例,颞顶部3例。观察组患者男性21例,女性19例;年龄60~78岁,平均年龄(63.7 ± 8.4)岁;出血部位:基底节区26例,枕部3例,顶枕部7例,颞顶部4例。两组患者性别、年龄及出血部位等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经医院伦理委员会审核通过,所有患者或家属知情同意,并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均行钻孔引流术治疗。对照组患者术后给予控制血压、维持生命体征平稳、甘露醇脱水、维持水电解质、酸碱平衡、营养支持、营养脑细胞等常规治疗。观察组患者在对照组基础上于术后第5天开始给予丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司,批准文号:国药准字H20100041,规格:每100 mL含丁苯酞25 mg与氯化钠0.9 g)100 mL, ivgtt, bid。两组患者均连续治疗14 d。

1.4 观察指标

(1)术后28 d,根据中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表(China Stroke Scale, CSS)评价两组患者临床疗效。标准如下^[5]——基本治愈:CSS评分降低91%~100%,无致残;显著进步:CSS评分降低45%~90%,病残I~III级;进步:CSS评分降低18%~45%;无变化:CSS评分降低 $< 18\%$;恶化:CSS评分较术前升高;病死:患者去世。总有效=基本治愈+显著进步+进步。(2)比较两组存活患者术前和术后28 d CSS评分。CSS评分0~45分,其中0~15分为轻型,16~30分为中型,31~45分为重型。(3)比较两组存活患者术前及术后14 d脑水肿体积及血清HCY、SP水平。脑水肿体

积=π/6长轴×短轴×水肿层面高度×0.4。血清HCY采用循环酶法检测,SP采用放射免疫法检测,试剂盒均购于温州维日康生物科技有限公司,并严格按照说明书进行操作。

1.5 统计学方法

应用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料以例或百分率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率为87.5%,显著高于对照组的67.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

| 组别 | n | 基本痊愈 | 显著进步 | 进步 | 无变化 | 恶化 | 病死 | 总有效 |
|-----|----|----------|----------|---------|---------|--------|--------|-----------|
| 对照组 | 40 | 10(25.0) | 8(20.0) | 9(22.5) | 9(22.5) | 3(7.5) | 1(2.5) | 27(67.5) |
| 观察组 | 40 | 18(45.0) | 10(25.0) | 7(17.5) | 3(7.5) | 1(2.5) | 1(2.5) | 35(87.5)* |

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note:vs. control group,* $P < 0.05$

2.2 两组存活患者术前及术后28 d CSS评分比较

术前,两组存活患者CSS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后28 d,两组存活患者CSS评分均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组存活患者术前及术后28 d CSS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 2 Comparison of CSS scores between 2 groups of surviving patients before surgery and 28 d after operations($\bar{x} \pm s$,score)

| 组别 | n | 术前 | 术后28 d |
|-----|----|----------|------------|
| 对照组 | 39 | 15.5±3.6 | 12.1±2.4* |
| 观察组 | 39 | 16.2±4.1 | 10.2±1.8** |

注:与术前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note:vs. before reoperation,* $P < 0.05$;vs. control group,** $P < 0.05$

2.3 两组患者术前及术后14 d脑水肿体积比较

术前,对照组和观察组存活患者脑水肿比较无统计学差异($P > 0.05$)。术后14 d,两组存活患者脑水肿体积均显著减小,且观察组存活患者脑水肿体积显著小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组存活患者术前及术后14 d脑水肿体积比较($\bar{x} \pm s$,cm³)

Tab 3 Comparison of cerebral edema volume between 2 groups of surviving patients before surgery and 14 d after operations($\bar{x} \pm s$,cm³)

| 组别 | n | 术前 | 术后14 d |
|-----|----|------------|--------------|
| 对照组 | 39 | 28.55±3.18 | 16.39±2.84* |
| 观察组 | 39 | 29.14±3.35 | 12.16±2.32** |

注:与术前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note:vs. before reoperation,* $P < 0.05$;vs. control group,** $P < 0.05$

2.4 两组存活患者术前及术后14 d HCY及SP水平比较

术前,两组存活患者HCY及SP水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后14 d,两组存活患者HCY水平显著降低,SP水平显著升高,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组存活患者术前及术后14 d HCY及SP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of HCY and SP levels between 2 groups of surviving patients before surgery and 14 d after operations($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时期 | HCY,umol/L | SP,pg/ml |
|-----|----|--------|-------------|--------------|
| 对照组 | 39 | 术前 | 21.84±4.57 | 19.22±4.34 |
| | | 术后14 d | 17.25±3.42* | 23.15±5.18* |
| 观察组 | 39 | 术前 | 22.06±5.12 | 19.65±4.62 |
| | | 术后14 d | 13.14±2.58 | 26.36±5.43** |

注:与术前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note:vs. Preoperative,* $P < 0.05$;vs. control group,** $P < 0.05$

3 讨论

HICH是高血压病的危重并发症之一,长期高血压可导致小动脉血管壁变硬、内膜增厚、微小动脉瘤等病理改变,当血压骤升时,病变血管可能出现破裂出血,从而导致脑出血的发生^[6]。HICH起病急骤,病死率及致残率较高,老年人群较为多见,如不能得到及时有效地治疗,病情持续进展,将威胁患者生命。

钻孔引流术属于微创手术,能够有效清除患者血肿,改善患者神经功能缺损,且具有创伤小的优点,已经在HICH中广泛应用^[7]。目前,在手术治疗的同时,术后常常辅助药物治疗,以提高手术疗效。丁苯酞氯化钠注射液是一种新型抗脑缺血药物,具有阻止神经细胞在低氧低糖环境中受到损失^[8]、增加脑组织微血管数量、促进血管新生等作用,在脑出血中具有良好的应用基础^[9]。本研究结果显示,术后28 d时,两组患者均病死1例,观察组患者治疗总有效率明显提高,且治疗后反映神经功能缺损的CSS评分显著降低,表明术后应用丁苯酞注射液能够提高老年HICH患者的疗效,并显著改善神经功能缺损,这主要与丁苯酞注射液改善脑能量代谢、抑制氧化应激、抑制炎症损失、抑制细胞凋亡等作用有关^[10]。

脑水肿是HICH发生后病理改变的主要环节,其中血肿机械压迫形成的占位效应引起病变周围脑组织微循环障碍、凝血块回缩、血浆蛋白渗出导致病变周围胶体渗透压改变是脑水肿发生的主要机制^[11]。研究表明^[12],脑水肿与HICH的预后密切相关,是导致HICH患者术后高致残率及高病死率的重要因素。早期通过手术方式清除血肿能够缓解血肿占位效应导致的脑水肿效应,但术后如何缓解脑水肿仍然是亟待解决的难题。另外,随着研究的不断深入,多种血清学指标也可以作为HICH患者的预后指标。HCY是一种含有巯基的氨基酸,是蛋氨酸及半胱氨酸代谢过程中的中间产物,可以通过内皮细胞损伤、血小板及凝血功能紊乱等途径导致动脉粥样

硬化,在HICH患者中水平较高,并随治疗好转下降,与HICH病情预后具有一致性^[13-14]。SP是由11个氨基酸组成的多肽,在神经系统及胃肠系统中广泛存在。发生HICH时,神经元受到损害,SP的合成、释放减少,血清SP水平降低,可能导致神经递质紊乱,加重病情^[15-16]。本研究结果显示,观察组患者术后14d时的脑水肿体积减小,血清HCY水平降低,SP水平升高,表明丁苯酞注射液能够减轻HICH患者术后脑水肿,并降低HCY水平,升高SP水平,有利于患者预后。

综上所述,丁苯酞氯化钠注射液能显著提高老年HICH患者钻孔引流术后的临床疗效,改善神经功能缺损,减轻术后脑水肿,并且能够降低血清HCY水平,提高SP水平。然而本研究病例数较少,且未对安全性进行评价,仍需扩大样本量进行深入研究。

参考文献

- [1] Yang G, Shao G. Clinical effect of minimally invasive intracranial hematoma in treating hypertensive cerebral hemorrhage[J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(3): 677-681.
- [2] Yang G, Shao GF. Elevated serum IL-11, TNF- α , and VEGF expressions contribute to the pathophysiology of hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) [J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(8): 1253-1259.
- [3] 马涛,张玉磊,孙政,等. 微创钻孔引流术与小骨窗开颅术治疗中等量基底节区高血压脑出血的疗效比较[J]. *安徽医药*, 2013, 17(12): 2114-2115.
- [4] 苏海,张毅,陈皓,等. 高血压脑出血老年患者血浆脑钠肽变化和脑水肿的关系[J]. *重庆医学*, 2013, 42(25): 2975-2976.
- [5] 陶子荣. 我国脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准信度、效度及敏感度的评价[J]. *第二军医大学学报*, 2009, 30(3): 283-285.
- [6] Tian DZ, Wei W, Dong YJ. Influence of COL1A2 gene variants on the incidence of hypertensive intracerebral hemorrhage in a Chinese population[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(1). doi: 10.4238/gmr.15017369.
- [7] 伊恋,李星达,王建秀,等. 依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(29): 4130-4132.
- [8] 张金梁,刘方伶,牛宝军,等. 经额钻孔引流治疗高血压性基底节区脑出血临床疗效观察[J]. *河北医学*, 2014, 20(12): 2050-2052.
- [9] 张振昶,武国德,郭佳,等. 丁苯酞胶囊治疗缺血性脑血管病40例[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(5): 1176-1177.
- [10] 许云鹤,刘永刚,赵小妹,等. 丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的疗效及对血清sTRAIL、OPG、TNF- α 的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(13): 3-4.
- [11] 宛丰,黄梅,吕衍文,等. MMP-9与脑出血后迟发性脑水肿的关系研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2014, 21(2): 110-112.
- [12] 姚宏伟,周海云,陈轩,等. 早期高压氧治疗对微创血肿清除后脑出血患者脑水肿及神经功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(1): 48-50.
- [13] 郭德江. 血浆同型半胱氨酸浓度与高血压脑出血预后分析及其治疗[J]. *中国临床医生杂志*, 2015, 43(4): 73-75.
- [14] 孙巧,杨水泉. 同型半胱氨酸、胱抑素C水平与高血压病及高血压脑出血的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(5): 495-497.
- [15] 郑立冲,王协锋. 微创颅内血肿清除术对高血压脑出血患者的疗效及炎性因子、血清铁蛋白、血清P物质的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2015, 27(10): 59-63.
- [16] 周凡,姚长江. 尼麦角林对脑卒中患者的血清P物质及吞咽功能的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(4): 404-406.

(收稿日期:2016-11-14 修回日期:2017-03-13)

(编辑:黄欢)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅