

醒脑静注射液联合尿激酶治疗高血压脑出血的临床研究

靳冬¹, 王晶²

1. 武警后勤学院附属医院 中医科, 天津 300162
2. 天津中医药大学第二附属医院 针灸科, 天津 300143

摘要: **目的** 探讨醒脑静注射液联合注射用尿激酶治疗高血压脑出血的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2016年6月武警后勤学院附属医院收治的高血压脑出血患者84例为研究对象,采用Excel表法随机分为对照组和治疗组,每组各42例。两组采用微创引流穿刺术,向血肿腔内注入注射用尿激酶,10万单位加入到生理盐水5 mL中,保留2~3 h后引流。待血肿清除后拔管(5 d左右)。术后对照组静脉滴注5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d;治疗组在对照组的基础上术后静脉滴注醒脑静注射液,20 mL加入到生理盐水250 mL中,1次/d。两组患者均持续治疗4周。观察两组的临床疗效,比较两组的美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分和血清学指标。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为81.0%、92.9%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组NIHSS评分均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组NIHSS评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组血清C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和巨噬细胞转移抑制因子(MIF)水平均显著下降,胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些血清学指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 醒脑静注射液联合注射用尿激酶治疗高血压脑出血具有较好的疗效,能改善神经功能,降低血清炎症水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 醒脑静注射液;注射用尿激酶;高血压脑出血;神经功能缺损;NIHSS评分;血清学指标

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)06-1342-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.011

Clinical study on Xingnaojing Injection combined with urokinase in treatment of hypertensive cerebral hemorrhage

JIN Dong¹, WANG Jing²

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Armed Police Logistics College, Tianjin 300162, China
2. Department of Acupuncture and Moxibustion, Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300143, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xingnaojing Injection combined with Urokinase for injection in treatment of hypertensive cerebral hemorrhage. **Methods** Patients (84 cases) with hypertensive cerebral hemorrhage in Affiliated Hospital of Armed Police Logistics College from January 2015 to June 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 42 cases. Patients in two groups were treated with minimally invasive puncture, and injected Urokinase for injection into the intracavity of hematoma, added into 100 000 unit normal saline 5 mL, open drainage after 2 — 3 h retention, extubation after removal of hematoma (about 5 d). After surgery, patients in the control group were iv administered with 5% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xingnaojing Injection on the basis of the control group, 20 mL added into normal saline 250 mL, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores and serological index in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.0% and 92.9%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the NIHSS score in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, TNF- α , and MIF in two groups were

收稿日期: 2018-02-08

作者简介: 靳冬(1981—),男,河北人,主治医师,博士,研究方向为中西医结合脑病。E-mail: zhouyu5726@163.com

significantly decreased, but the levels of IGF-1 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serological indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xingnaojing Injection combined with Urokinase for injection has clinical curative effect in treatment of hypertensive cerebral hemorrhage, can improve neurological function, and reduce serum inflammatory level, which has a certain clinical application value.

Key words: Xingnaojing Injection; Urokinase for injection; hypertensive cerebral hemorrhage; nerve function defect; NIHSS score; serological index

高血压脑出血是指由高血压病引起的脑实质内出血,发病年龄多集中于50~60岁,男性发病率稍高,有时年轻的高血压患者也可发病。多急骤起病,在急性脑血管病中约占1/3,进展迅速,病情凶险,具有很高的死亡率(40%~60%)和病残率,是高血压病最严重的并发症之一。及时清除血肿、降低颅内压和改善神经功能的缺损是对高血压脑出血患者进行临床治疗的首要原则^[1]。微创神经外科的飞速发展对高血压脑出血患者带来了福音。其中作为微创手术的穿刺引流术凭借其创伤小、操作简便、恢复快等优势被广泛应用,已成为颅内血肿清除的一种重要术式^[2]。尿激酶是从人尿液中分离精制得到的一种蛋白质,通过抑制血小板聚集可有效预防血栓形成,作用于颅内血肿可有效促进血肿溶解,并避免其对周围脑功能区造成影响^[3]。醒脑静注射液是由麝香、冰片、栀子、郁金等中药经科学方法精制而成的中药注射液,具有醒神止痉、清热凉血、行气活血、解毒止痛的功效,对改善高血压脑出血患者认知功能、抑制血清炎症反应水平和神经功能改善具有重要意义^[4]。因此,本研究选取2015年1月—2016年6月武警后勤学院附属医院收治的84例高血压脑出血患者,观察醒脑静注射液联合注射用尿激酶治疗高血压脑出血的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2016年6月武警后勤学院附属医院收治的高血压脑出血患者84例为研究对象,均符合中华医学会制定的高血压脑出血诊断标准^[5]。其中男57例,女27例,年龄58~76岁,高血压史7.5~10.6年,颅内血肿18~29 mL。本研究通过医院伦理委员会审核批准,患者及家属知情,同意参加研究。

纳入标准:(1)有明确的高血压史(≥ 5 年);(2)格拉斯昏迷评分量表(GCS)评分6~12分,入院时CT检查显示颅内出血量 ≤ 30 mL;(3)发病后6 h内就诊,具有手术指征,无相关手术禁忌。

排除标准:(1)脑疝晚期、脑干功能衰竭;(2)严重心、肺、肝、肾功能障碍;(3)颅内动脉瘤、动静脉畸形引起的血肿;(4)脑干出血急性期。

1.2 分组和治疗方法

采用Excel表法随机分为对照组和治疗组,每组各42例。其中对照组患者男29例,女13例,平均年龄(61.6 \pm 4.8)岁,高血压史平均(8.6 \pm 5.1)年,颅内平均血肿(23.8 \pm 4.3) mL,出血部位:基底节15例、丘脑13例、小脑9例、脑叶5例。治疗组患者男28例,女14例,平均年龄(62.3 \pm 5.1)岁,高血压史平均(8.4 \pm 4.9)年,颅内平均血肿量(24.1 \pm 4.2) mL,出血部位:基底节12例、丘脑14例、小脑10例、脑叶6例。两组患者一般资料比较无统计学差异,具有可比性。

患者均采用微创引流穿刺术,利用CT血肿中心定位颅表穿刺点,根据其于颅表穿刺点的距离,选择长度适宜的颅内血肿穿刺针。一般首次抽吸总出血量的1/3即可,再经血肿穿刺针注入生理盐水反复冲洗至冲洗液透亮清澈。之后向血肿腔内注入注射用尿激酶(山东绿叶制药有限公司生产,规格10万单位/支,产品批号20141007),10万单位加入到生理盐水5 mL中,保留2~3 h后放开引流。根据引流液的量、颜色及时动态复查头部CT,了解血肿消除情况,并及时对尿激酶的使用剂量、方法进行调节,一般5 d左右血肿基本清除($\geq 90\%$)可考虑拔管。术后对照组静脉滴注5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d。治疗组在对照组的基础上术后静脉滴注醒脑静注射液(大理药业股份有限公司生产,规格5 mL/支,产品批号20140619),20 mL加入到生理盐水250 mL中,1次/d。两组患者均持续治疗4周。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

基本痊愈:NIHSS评分减少91%~100%,病残程度为0级;显著进步:NIHSS评分减少46%~90%,病残程度1~3级;进步:NIHSS评分减少18%~45%;无变化:NIHSS评分减少17%以内;

恶化: NIHSS 评分增加或缺少在 18%以上; 死亡。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能缺损评分 于治疗前以及治疗后 1、2、4 周采用 NIHSS 量表对患者的神经功能缺损进行评分。该量表共包含意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动等 11 条、15 项, 总分 42 分, 神经功能与得分呈反比^[7]。

1.4.2 血清学指标 分别于治疗前后对患者的血清学指标 C-反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 和巨噬细胞转移抑制因子 (MIF) 水平进行检测。于清晨抽取患者静脉血 10 mL, 待高速离心分离后待检测。其中 CRP、TNF- α 和 IGF-1 采用酶联免疫吸附法(美国罗氏 cobas 6000 自动生化分析仪)检测, MIF 采用放射免疫分析法(美国贝克曼库尔特 UniCel DxI 800 全自动化学发光免疫分析仪)检测。

1.5 不良反应观察

观察两组不良反应发生情况, 包括体温异常、腹泻、恶心呕吐、头晕和腹部疼痛等。

1.6 统计学方法

利用 SPSS 22.0 软件对数据进行整理分析, 计数资料和计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 其中计数资料进行 χ^2 检验, 计量资料进行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本痊愈 6 例, 显著进步 9 例,

进步 19 例, 总有效率为 81.0%; 治疗组基本痊愈 14 例, 显著进步 7 例, 进步 18 例, 总有效率为 92.9%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 NIHSS 评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 CRP、TNF- α 和 MIF 水平均显著下降, IGF-1 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些血清学指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生腹泻 2 例, 头痛 1 例, 体温异常 2 例, 腹部疼痛 2 例, 不良反应发生率为 16.7%。治疗组发生腹泻 2 例, 头痛 2 例, 体温异常 3 例, 腹部疼痛 1 例, 不良反应发生率为 19.0%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

高血压脑出血又称脑出血, 是由高血压引发脑部出血的一种自发性脑出血, 是脑血管病中死亡率和致残率都很高的一种疾病, 主要病理基础是高血压和动脉硬化^[8]。近年来, 随着影像学的发展, 为通过微创手术治疗疑难杂症奠定了基础。通过 CT

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	死亡/例	总有效率/%
对照	42	6	9	19	5	3	0	81.0
治疗	42	14	7	18	2	1	0	92.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分			
		治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 4 周
对照	42	13.23 \pm 3.46	11.63 \pm 3.45*	9.23 \pm 2.52*	7.01 \pm 1.57*
治疗	42	13.47 \pm 4.34	9.32 \pm 3.72* [▲]	7.01 \pm 2.23* [▲]	4.15 \pm 1.63* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group at the same time after treatment

表3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)	IGF-1/(nmol L ⁻¹)	MIF/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	22.58 ± 6.12	89.87 ± 14.13	28.51 ± 7.31	69.21 ± 15.32
	治疗后	13.32 ± 4.05*	47.57 ± 11.23*	41.43 ± 10.31*	56.84 ± 11.47*
治疗	治疗前	21.79 ± 5.84	88.39 ± 15.58	29.62 ± 8.01	68.65 ± 15.48
	治疗后	10.23 ± 3.44*▲	36.51 ± 10.32*▲	61.84 ± 10.57*▲	44.47 ± 12.32*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment

定位血肿,再应用特制YL型一次性颅内血肿穿刺针清除血肿,创伤小,可以迅速清除大部分血肿,最大程度地挽救病人生命和神经功能,疗效肯定。虽然超早期微创穿刺引流在高血压脑出血的治疗中效果较好,但脑部仍存在部分血肿无法彻底清除。研究显示,残留的血肿的降解产物自由基会对脑组织产生持续性伤害,一些小体积降解产物甚至进入蛛网膜下腔随着脑脊液循环进入脑室,造成脑梗死和积水^[9]。目前国内外对于残留血肿多采用尿激酶溶解引流的方式。尿激酶是由人尿或人肾培养物制成的蛋白酶,是非选择性纤溶酶原激活剂,能激活血液中的纤维蛋白酶原,能快速消耗血肿内的纤维蛋白原以溶解血肿^[10]。在微创穿刺引流后联用尿激酶有利于促进残存的血肿液化,避免机械式破碎血肿对周围邻近脑组织造成的损伤,同时可保持颅内压平稳,促进血肿快速清除,并降低颅内高压^[11]。

国外研究显示,通过内外科综合性的联合治疗,能提高高血压脑出血患者的临床疗效^[12]。醒脑静注射液源自传统名方“安宫牛黄丸”,具有清热解毒、凉血活血、开窍醒脑的功效。药理作用和现代临床研究显示,醒脑静注射液能增加大脑对各种脑损伤因子的耐受性,调节中枢神经系统,促进大脑的修复;能减轻脑水肿,改善脑微循环,加速患者的意识恢复,改善神经缺失功能状况^[13]。此外,醒脑静注射还能对抗脑缺血再灌注损伤,抑制炎症反应,减少TNF-α、CRP等炎症因子的释放^[14]。

一氧化氮、IGF-1和MIF的动态平衡,对脑脊液、血清和其他细胞因子等有重要意义^[15-16]。TNF-α是由单核巨噬细胞产生的促炎性因子,为炎症启动的重要因子,可促进炎性细胞聚集,加重炎症反应的发生^[17]。CRP由肝脏产生,具有激活补体,促进吞噬和免疫调理作用,其水平变化能反映体内炎症水平的变化情况^[18]。本研究中,治疗后,两组患者血清中CRP、TNF-α、IGF-1和MIF水平均改善显

著(P<0.05),且治疗组与对照组比较,改善更显著(P<0.05),提示联合治疗对于降低血清学指标,改善患者病情具有积极促进作用。此外,治疗组NIHSS评分和临床疗效均显著高于对照组,提示该方法对于提升患者神经功能和临床疗效同样具有积极意义。

综上所述,醒脑静注射液联合注射用尿激酶治疗高血压脑出血具有较好的疗效,能改善神经功能,降低血清炎症水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 刘朝典. 微创颅内血肿清除术治疗高血压性脑出血临床研究 [J]. 中外医学研究, 2014, 12(13): 135-136.
- [2] 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.
- [3] 陈辉, 李永飞, 陈锋, 等. 多针微创穿刺结合持续对冲引流治疗重症高血压脑出血 52 例 [J]. 中国微创外科杂志, 2015, 15(10): 950-952.
- [4] 李丽. 醒脑静对重症脑出血患者血清炎症因子水平的影响及神经保护作用 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(20): 62-63.
- [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 脑卒中临床疗效评定标准 [J]. 中华神经外科杂志, 1996, 29(6): 387-390.
- [6] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [7] Pezzella F R, Picconi O, De Luca A, et al. Development of the Italian version of the National Institutes of Health Stroke Scale: It-NIHSS [J]. Stroke, 2009, 40(7): 2557-2559.
- [8] 郑毅, 徐学君. 高血压脑出血病理及病理生理研究进展 [J]. 重庆医学, 2012, 41(4): 385-387.
- [9] 张帆, 游潮. 高血压脑出血手术治疗的研究进展 [J]. 中国脑血管病杂志, 2010, 7(4): 210-214.
- [10] 范东, 汪学清, 孟涛, 等. 微创软通道大剂量尿激

- 酶治疗高血压脑出血 72 例 [J]. 宁夏医学杂志, 2012, 34(5): 458-459.
- [11] 尚士超, 武兆久, 孟 磊. 微创穿刺引流联合尿激酶冲洗在高血压脑出血患者中的应用效果及其对局部脑血流的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(4): 153-155.
- [12] Huttnerh B, Kiphuth I C, Teuber L, *et al.* Neuroendocrine changes in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2013, 18(1): 39-44.
- [13] 黄艳娇. 醒脑静注射液联合微创穿刺引流术治疗对中等量高血压性基底节区脑出血患者脑水肿、血清 AQP4 的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(13): 2564-2568.
- [14] 郭杵强. 醒脑静注射液治疗急性脑出血的系统评价 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(11): 155—156.
- [15] 王京娥, 陈 燕, 高 山, 等. IGF-1、HMGB-1、GSN 和 MIF 水平在高血压脑出血中的意义 [J]. 河北医药, 2016, 38(18): 2733-2736.
- [16] 庄 严, 王丹丹, 李 欣, 等. 高血压性脑出血患者血一氧化氮、内皮素 1 和肿瘤坏死因子 α 水平的变化 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(4): 384-386.
- [17] 张明伟, 彭俊, 刘阳, 等. 高血压脑出血患者血清和颅内血肿液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量研究 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2010, 9(2): 138-141.
- [18] 高立功, 谭文刚. 血清 IL-6、hs-CRP、Lep、E2 及神经功能相关指标在老年高血压脑出血患者中的检测价值 [J]. 海南医学院学报, 2014, 20(3): 334-336.