

乌司他丁联合醒脑静注射液治疗急性重型高血压脑出血的临床研究

王华民, 齐平建

南阳市中心医院 神经外科一区, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 探讨乌司他丁注射液联合醒脑静注射液治疗急性重型高血压脑出血的临床疗效。**方法** 选取2015年3月—2019年2月在南阳市中心医院神经外科治疗的180例急性重型高血压脑出血患者为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各90例。对照组患者静脉滴注醒脑静注射液, 20 mL/次, 1次/d; 治疗组患者在对照组治疗基础上静脉滴注乌司他丁注射液, 20万单位/次, 2次/d, 两药间隔1 h滴注。两组患者均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的格拉斯哥昏迷(GCS)评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数(BI)评分、血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 对照组与治疗组总有效率分别为67.78%、83.33%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗3、7、14 d后, 两组患者GCS评分均较治疗前升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗7、14 d后, 治疗组患者GCS评分显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者NIHSS评分明显下降, BI评分显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组患者NIHSS评分、BI评分均显著优于对照组, 两组比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 且治疗组炎症因子水平显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 乌司他丁注射液联合醒脑静注射液治疗急性重型高血压脑出血具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 增强炎症反应的抑制能力, 提高生活质量, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 乌司他丁注射液; 醒脑静注射液; 急性重型高血压脑出血; GCS评分; NIHSS评分; BI评分; 血清炎症因子

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)06-1151-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.020

Clinical study on ulinastatin combined with Xingnaojing Injection in treatment of acute severe hypertensive intracerebral hemorrhage

WANG Hua-min, QI Ping-jian

No. 1 Department of Neurosurgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: Objective To explore clinical efficacy of Ulinastatin Injection combined with Xingnaojing Injection in treatment of acute severe hypertensive intracerebral hemorrhage. **Methods** Patients (180 cases) with acute severe hypertensive intracerebral hemorrhage in Nanyang Central Hospital from March 2015 to February 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 90 cases. Patients in the control group were iv administered with Xingnaojing Injection, 20 mL/time, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Ulinastatin Injection on the basis of the control group, 200 000 U/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and GCS scores, NIHSS scores, BI scores, and the serum levels of inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 67.78% and 83.33%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 3, 7, and 14 d, GCS scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment for 7 and 14 d, the GCS score in the treatment group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS scores in two groups were significantly decreased, but BI scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the NIHSS score and BI score in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, IL-1, IL-8, and TNF- α in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum level of inflammatory factors in the treatment group was significantly

收稿日期: 2020-02-19

作者简介: 王华民(1983—), 男, 河南南阳人, 主治医师, 硕士, 从事血性脑血管病的诊疗。E-mail: huaminw@126.com

lower than that in the control group, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ulinastatin Injection combined with Xingnaojing Injection has clinical curative effect in treatment of acute severe hypertensive intracerebral hemorrhage, can improve the clinical symptoms, enhance the inhibition ability of inflammatory reaction, and improve the quality of life, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Ulinastatin Injection; Xingnaojing Injection; acute severe hypertensive intracerebral hemorrhage; GCS score; NIHSS score; BI score; serum level of inflammatory factor

高血压脑出血占我国急性脑血管病的 20%~30%，是一种严重威胁国民健康的疾病^[1-2]。学者们对其的研究投入了大量的精力，尤其对于高血压脑出血的治疗一直是研究的热点。醒脑静注射液是安宫牛黄丸组方制成的注射剂，能增强脑出血患者的组织细胞耐缺氧能力，促进意识和神经功能的恢复，改善预后^[3]；但多数患者的脑水肿、脑缺氧状况改善不理想，预后仍欠佳。乌司他丁是广谱的蛋白酶抑制剂，抑制炎症反应、减轻组织水肿作用明显，在脑梗死的治疗中被逐渐应用^[4]。鉴于此，本研究选取在南阳市中心医院神经外科治疗的 180 例急性重型高血压脑出血患者为研究对象，探究了乌司他丁注射液联合醒脑静注射液在急性重型高血压脑出血救治中的疗效，以期为临床应用提供参考。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月—2019 年 2 月在南阳市中心医院神经外科治疗的 180 例急性重型高血压脑出血患者为研究对象。其中男 107 例，女 73 例；年龄 40~70 岁，平均年龄（56.95±7.36）岁；发病至就诊时间间隔 2~15 h，平均时间（7.5±4.9）h；脑叶出血 58 例，基底节出血 96 例，脑干出血 5 例，小脑出血 21 例；出血量 7~50 mL，平均（35.83±7.58）mL。

纳入标准：（1）符合《中国脑出血诊治指南（2014）》中制定的高血压脑出血的诊断要点^[5]，经头颅电子计算机断层扫描（CT）检查确诊；（2）首次发病，起病时间<24 h；（3）术前格拉斯哥昏迷（GCS）评分 3~8 分，伴有不同程度的意识障碍；（4）患者家属均知情同意并签订知情同意书。

排除标准：（1）合并癫痫、脑部肿瘤、精神障碍性疾病者；（2）脑出血前合并急性或慢性感染性疾病者；（3）有严重心肝肾功能不全、呼吸衰竭、晚期脑疝患者；（4）对研究药物存在禁忌症。

1.2 药物

醒脑静注射液由无锡济民可信山禾药业股份有限公司生产，规格 10 mL/支，产品批号 141201、

160305、180515；乌司他丁注射液由广东天普生化医药股份有限公司生产，规格 2 mL：10 万单位/支，产品批号 031106065、031908073。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组，每组各 90 例。其中对照组男 52 例，女 38 例；年龄 42~70 岁，平均年龄（57.05±7.01）岁；发病至就诊时间间隔 2~14 h，平均时间（7.4±5.3）h；脑叶出血 27 例，基底节出血 49 例，脑干出血 3 例，小脑出血 11 例；出血量 7~50 mL，平均（36.12±5.58）mL。治疗组男 55 例，女 35 例；年龄 40~69 岁，平均年龄（56.81±7.70）岁；发病至就诊时间间隔 2~15 h，平均时间（7.5±4.5）h；脑叶出血 31 例，基底节出血 47 例，脑干出血 2 例，小脑出血 10 例；出血量 9~45 mL，平均（35.56±8.12）mL。两组患者一般临床资料间比较差异无统计学意义，具有可比性。

所有患者入院后均及时给予畅通气道、吸氧、降颅压、止血、维持水电解质/酸碱平衡、营养支持、控制血压、血糖、手术等常规治疗。对照组患者静脉滴注醒脑静注射液，20 mL/次，1 次/d；治疗组患者在对照组治疗基础上静脉滴注乌司他丁注射液，20 万单位/次，2 次/d，两药间隔 1 h 滴注。两组患者均连续治疗 14 d。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

以神经功能缺损评分的变化判定患者的临床疗效。基本痊愈：患者症状、体征基本恢复正常，美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分减少大于 90%；显著进步：NIHSS 评分减少 45%~90%；进步：NIHSS 评分减少 17%~44%；无效：NIHSS 评分减少小于 17%。

总有效率 = （基本痊愈 + 显著进步 + 进步）/ 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 GCS 评分 比较两组患者治疗前、治疗后 3、7、14 d 的 GCS 评分。GCS 评分包括睁眼、语言、肢体反应 3 个方面，总分 0~15 分，其中轻度意识障碍 13~14 分，中度意识障碍 9~12 分，重度意识

障碍 3~8 分^[7]。

1.5.2 神经功能损伤评分 采用 NHSS 评分评价两组神经功能损伤。NHSS 包含意识、语言、运动、感觉、肢体共济失调、面瘫、视野等项目，总分 0~42 分；正常或接近正常为 0~1 分，轻度为 2~4 分，中度为 5~15 分，中-重度为 16~20 分，重度为 21~42 分^[8]。

1.5.3 生活自理能力评分 采用 Barthel 指数 (BI) 评分评价两组生活自理能力。BI 评分包含进食、洗澡、修饰、穿衣、大小便、床椅转移、上下楼梯等项目，总分 0~100 分，分为完全自理 (100 分)、轻度功能障碍 (99~60 分)、中度功能障碍 (59~41 分)、重度功能障碍 (0~40 分)^[9]。

1.5.4 血清炎症因子水平 比较治疗前后两组患者血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平的变化。其中 hs-CRP 水平的测定采用免疫透射比浊法，其余 3 项指标水平的测定均采用放射免疫分析法，试剂盒均购自深圳晶美生物工程有限公司。

1.6 不良反应观察

治疗期间检测患者的血常规、肝肾功能，记录不良反应的发生情况，如神经源性水肿，胃肠道应激溃疡等。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对实验数据进行统计分析。

计量资料采用 F 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，以例数或率表示等级资料、计数资料，分别采用秩和检验、 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后，对照组基本痊愈 8 例，显著进步 12 例，进步 41 例，总有效率为 67.78%；治疗组基本痊愈 11 例，显著进步 21 例，进步 43 例，总有效率为 83.33%；两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；见表 1。

2.2 两组患者 GCS 评分比较

治疗 3、7、14 d 后，两组患者 GCS 评分均较治疗前升高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗 7、14 d 后，治疗组患者 GCS 评分显著高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者神经功能、生活自理能力比较

治疗后，两组患者 NHSS 评分明显下降，BI 评分显著升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，且治疗组患者 NHSS 评分和 BI 评分均显著优于对照组，两组比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组患者血清炎症因子水平比较

治疗后，两组患者血清 hs-CRP、IL-1、IL-8、TNF- α 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$)，且治疗组炎症因子水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

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 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|-----|--------|--------|------|------|--------|
| 对照 | 90 | 8 | 12 | 41 | 29 | 67.78 |
| 治疗 | 90 | 11 | 21 | 43 | 15 | 83.33* |

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 GCS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 90$)

Table 2 Comparison on GCS scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 90$)

| 组别 | GCS 评分 | | | |
|----|-----------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 3 d | 治疗后 7 d | 治疗后 14 d |
| 对照 | 5.29 \pm 1.06 | 6.52 \pm 1.17* | 7.87 \pm 1.25* | 9.35 \pm 2.05* |
| 治疗 | 5.31 \pm 0.86 | 7.32 \pm 1.05* | 9.67 \pm 1.22* [▲] | 11.37 \pm 2.22* [▲] |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group treated in the same period

表3 两组NIHSS评分和BI评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on NIHSS scores and BI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 观察时间 | NIHSS 评分 | BI 评分 |
|----|-----|------|----------------|----------------|
| 对照 | 90 | 治疗前 | 33.42 ± 1.76 | 31.31 ± 1.88 |
| | | 治疗后 | 25.36 ± 1.19* | 49.97 ± 1.89* |
| 治疗 | 90 | 治疗前 | 33.58 ± 1.72 | 31.57 ± 1.86 |
| | | 治疗后 | 16.18 ± 1.42*▲ | 61.17 ± 2.81*▲ |

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

表4 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 90$)Table 4 Comparison on the serum level of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 90$)

| 组别 | 观察时间 | hs-CRP/(mg·L ⁻¹) | IL-1/(μg·L ⁻¹) | IL-8/(μg·L ⁻¹) | TNF-α/(μg·L ⁻¹) |
|----|------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 41.25 ± 10.35 | 0.45 ± 0.09 | 0.39 ± 0.08 | 1.47 ± 0.12 |
| | 治疗后 | 35.63 ± 9.54* | 0.30 ± 0.08* | 0.29 ± 0.07* | 1.32 ± 0.12* |
| 治疗 | 治疗前 | 39.77 ± 9.64 | 0.47 ± 0.11 | 0.38 ± 0.08 | 1.50 ± 0.10 |
| | 治疗后 | 24.39 ± 8.66*▲ | 0.19 ± 0.05*▲ | 0.13 ± 0.07*▲ | 1.07 ± 0.08*▲ |

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

2.5 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组发生肝功能损伤 3 例, 肾功能损伤 3 例, 神经源性水肿 6 例, 胃肠道损伤 6 例。治疗组发生肝功能损伤 4 例, 肾功能损伤 3 例, 神经源性水肿 5 例, 胃肠道损伤 7 例。两组不良反应情况差异无统计学意义。

3 讨论

急性重型高血压脑出血发病急, 病情重, 致残率致死率高, 给患者的家庭生活质量和社会的经济发展水平带来严重的影响, 所以提高此类患者的临床疗效具有重要的社会意义。

醒脑静注射液能通过血脑屏障作用于中枢神经系统, 改善患者脑血供应, 加速氧自由基清除, 减轻脑组织水肿, 可同时改善卒中、高热引起的意识障碍^[10-11]。乌司他丁可抑制炎症因子的表达和释放, 稳定溶酶体膜, 减少蛋白分解, 同时抑制自由基生成, 改善微循环, 提高缺血、炎症状态下心、脑、肝、肾等脏器实质细胞对缺氧的耐受能力; 乌司他丁是从人体尿液中提取的广谱蛋白酶抑制剂, 已被应用于急性重症胰腺炎、脓毒症、全身的炎症反应、多器官功能衰竭和脑外伤等疾病的临床治疗^[12]。本研究结果表明, 治疗组总有效率显著高于对照组, 说明乌司他丁与醒脑静注射液联合应用对急性重型高血压脑出血的治疗效果明显, 两药联合可增强治疗效果, 提高脑组织的抗炎症损伤能力, 减轻脑功

能损害, 进而改善预后。

GCS、NIHSS 和 BI 评分在临床中广泛使用, GCS 评分能客观反映颅脑损伤患者的昏迷程度, NIHSS 和 BI 评分在评估患者神经功能损伤后预后具有较高的应用价值。本研究中, 治疗 7、14 d 后治疗组患者的 GCS 评分以及治疗 7、14 d 后的 NIHSS 评分和 BI 评分均显著优于对照组 ($P < 0.05$), 提示乌司他丁联合醒脑静注射液在减轻患者的昏迷程度, 改善预后, 提高生活质量方面效果明显。此外, 本实验中治疗组和对照组的药物不良反应发生率无统计学差异, 可见在醒脑静注射液的基础上加用乌司他丁注射液并未增加急性重型高血压脑出血患者发生不良反应的风险。

既往研究认为, 影响急性重型高血压脑出血转归的因素除血肿的占位效应外, 由炎症因子、自由基介导的继发性脑损害亦是其主要影响因素, 此类患者的损伤脑组织常伴有大量炎性因子、自由基的释放, 炎性因子、自由基的释放会引起脑组织水肿, 导致脑循环障碍, 致使脑组织缺血、缺氧, 二氧化碳和乳酸堆积, 血脑屏障破坏, 进一步加重脑组织损伤的恶性循环^[13-14]。hs-CRP 由肝脏合成, 在急性炎症和组织损伤时其含量迅速增加, 并协同其他细胞因子、黏附分子共同作用, 从而加重组织水肿和神经细胞损伤, 是反映机体炎症程度的敏感指标; IL-8 能够激活中性粒细胞, 促使其释放一系列活性

产物, 导致机体局部的炎症反应, 引起组织细胞损伤; IL-1、TNF- α 可增强嗜中性白细胞和单核细胞的黏附作用, 增加血管内皮的通透性, 且 TNF- α 可以诱导花生四烯酸代谢产物的释放和脂质过氧化物及氧自由基的产生, 可严重损害细胞膜使组织细胞功能发生改变, 这些血清炎症因子的水平与颅脑损伤程度呈正相关^[15]。所以尽早抑制炎症因子释放、清除自由基损伤是提高急性重型高血压脑出血患者的临床疗效、改善预后的关键。在本研究中, 治疗后两组患者血清 hs-CRP、IL-1、IL-8 和 TNF- α 水平均较治疗前降低, 且治疗组血清炎症因子显著低于对照组 ($P < 0.05$)。提示乌司他丁和醒脑静注射液联合应用对急性重型高血压脑出血患者急性期炎症因子的释放有明显的抑制作用, 与前期创伤性颅脑损伤的研究结果一致^[16]。提示乌司他丁与醒脑静联合应用对急性重型高血压脑出血患者脑功能的恢复更有利。

综上所述, 乌司他丁注射液联合醒脑静注射液治疗急性重型高血压脑出血具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 增强炎症反应的抑制能力, 提高生活质量, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 季祥举. 老年高血压脑出血 98 例急诊微创手术治疗的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(12): 2458-2459.
- [2] 刘彦西, 郝东宁, 周峰, 等. 高血压脑出血患者不同手术治疗的疗效及预后分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(19): 83-85.
- [3] Xu M, Su W, Xu Q P, *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.
- [4] Wang X H, Zhang X, Wei R L. Protective effects of acanthopanax vs. ulinastatin against severe acute pancreatitis-induced brain injury in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 24(2): 285-298.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南 (2014) [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-444.
- [6] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 (1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [7] 李继禄, 杨洪菊, 郭桂华, 等. 格拉斯哥昏迷评分动态曲线的记录及临床意义 [J]. 中华创伤杂志, 2005, 21(9): 708-709.
- [8] Pezzella F R, Pozzessere C, Siniscalchi A, *et al.* The cloud stroke unit: 24-hour acute stroke expertise-on-demand [J]. *Hosp Top*, 2013, 91(4): 81-86.
- [9] 卫生部疾病控制司, 中华医学会神经科学会. 中国脑血管病防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 31-32.
- [10] 卢志刚, 刘芸. 醒脑静注射液对急性脑梗死血瘀证患者疗效及相关指标的影响 [J]. 中国药房, 2016, 27(21): 2898-2900.
- [11] 郭晓明, 刘文科. 醒脑静注射液对重型颅脑损伤患者肠黏膜通透性及血浆二胺氧化酶的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(8): 2114-2115.
- [12] Li G, Li T, Li Y, *et al.* Ulinastatin inhibits oxidant-induced endothelial hyperpermeability and apoptotic signaling [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 7342-7350.
- [13] 徐永强, 刘超, 王阳洋, 等. 高血压脑出血后脑水肿的治疗进展 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(1): 281-283.
- [14] 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 和 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.
- [15] López-Cortés L F, Marquez-Arbizu R, Jimenez-Jimenez L M, *et al.* Cerebrospinal fluid tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6 and interleukin-8 as diagnostic markers of cerebrospinal fluid infection in neurosurgical patients [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(1): 215-219.
- [16] 王华民, 齐平建, 于东, 等. 乌司他丁联合醒脑静注射液治疗重度颅脑损伤的临床研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(29): 4119-4122.