

## 醒脑静注射液联合阿托伐他汀治疗急性脑出血的临床研究

鲁新建

延安大学咸阳医院 脑血管病科, 陕西 延安 712000

**摘要:** **目的** 观察醒脑静注射液联合阿托伐他汀治疗急性脑出血的临床疗效。**方法** 选取2013年1月—2014年12月延安大学咸阳医院收治的急性脑出血患者120例,随机分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组患者在常规治疗的基础上口服阿托伐他汀钙片,20 mg/次,1次/d。治疗组患者在对照组的治疗基础上静脉滴注醒脑静注射液,20 mL/次,以生理盐水500 mL稀释后滴注,2次/d。两组均连续治疗12周。观察两组的临床疗效,比较两组治疗过程中C反应蛋白(CRP)、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、一氧化氮(NO)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)活性以及神经功能缺损(NIHSS)评分的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为73.33%、88.33%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组CRP、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MDA、NO、NIHSS评分均显著降低,SOD显著升高,同组治疗前后差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 醒脑静注射液联合阿托伐他汀治疗急性脑出血具有较好的临床疗效,可降低炎症相关因子和NIHSS评分,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 醒脑静注射液;阿托伐他汀钙片;急性脑出血;C反应蛋白;白细胞介素1 $\beta$ ;肿瘤坏死因子 $\alpha$ ;丙二醛;超氧化物歧化酶

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)10-1221-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.10.009

## Clinical study on Xingnaojing Injection combined with atorvastatin in treatment of acute cerebral hemorrhage

LU Xin-jian

Department of Cerebrovascular Diseases, Xianyang Hospital of Yan'an University, Yan'an 712000, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical efficacy of Xingnaojing Injection combined with atorvastatin in treatment of acute cerebral hemorrhage. **Methods** Patients (120 cases) with acute cerebral hemorrhage in Xianyang Hospital of Yan'an University from January 2013 to December 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. The patients in the control group were *po* administered with Atorvastatin Calcium Tablets on the basis of conventional treatment, 20 mg/time, once daily. The patients in the control group were *iv* administered with Xingnaojing Injection, 20 mL/time, which was added into normal saline 500 mL, twice daily. Two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of CRP, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NO, MDA, SOD, and NIHSS scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 73.33% and 88.33%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, CRP, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MDA, NO, and NIHSS scores were significantly decreased, and SOD was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). These observational indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Xingnaojing Injection combined with atorvastatin has good clinical curative effect in treatment of acute cerebral hemorrhage, and can reduce the inflammation related factors and NIHSS scores, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Xingnaojing Injection; Atorvastatin Calcium Tablets; CRP; IL-1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ ; NO; MDA; SOD

急性脑出血是指非外伤性脑实质内血管破裂引发的颅内出血,其主要原因是由于脑血管的病变有关<sup>[1]</sup>。脑出血的直接诱发因素与脑血管类疾病以及情绪激动等有关,由于其死亡率很高,并且在非死

收稿日期: 2015-07-09

作者简介: 鲁新建(1978—),研究方向是中西医结合治疗脑血管病。Tel: 13092991276 E-mail: luxj1978@163.com

亡病例中,患者大多数伴有认知功能、运动功能障碍等后遗症<sup>[2]</sup>。在 CT 诊断中,患者壳核或丘脑出血破入脑室并填充整个脑室系统,血肿量在大脑半球多于 60 mL、丘脑 30~50 mL,小脑 10 mL,并且中线结构位移大于 1 cm。急性脑出血的临床症状表现为浅度昏迷或中度昏迷;双侧瞳孔不等光、光反应迟钝等指标为有手术指征,对于符合该手术指征的患者进行手术治疗<sup>[2]</sup>。对于 CT 诊断过程中,脑干出血大于 30 mL,出血入脑室且光反应和颅内压指标等不符合手术指征的患者无手术指征,则进行保守治疗<sup>[3]</sup>。临床针对急性脑出血的传统治疗方法主要使用阿托伐他汀,通过快速长期的降低血液中血脂含量以缓解急性脑出血症状。但是通过对急性脑出血病理学的研究过程中发现,阿托伐他汀虽然疗效不错,但是治疗效果全面性并不好,所以延安大学咸阳医院采用醒脑静注射液联合阿托伐他汀治疗急性脑出血取得了良好的临床应用效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2013 年 1 月—2014 年 12 月延安大学咸阳医院收治并且确诊为急性脑出血的患者 120 例,其中,男 71 例,女 49 例,年龄 37~56 岁,平均年龄(46.07±9.01)岁;平均病程(5.73±1.07) d,并且所有患者在本院确诊时均未发现其他脑出血相关并发症,均依照急性脑出血诊断方法和纳入标准。所有患者家属均签署知情同意书。

**诊断标准** 中老年患者在活动中或情绪激动时突然发病,迅速出现局灶性神经功能缺损症状以及头痛、呕吐等颅高压症状,症状表现为轻度或中度昏迷,颅内无脑疝;且无严重的脏器疾病,无血液病和肿瘤及过敏反应,应考虑脑出血的可能,结合头颅 CT 检查,可以迅速明确诊断<sup>[4]</sup>。

**排除标准** 颅内形成脑疝,进入深度或中度昏迷;患者合并严重的脏器疾病,有合并血液病和肿瘤以及过敏反应。

### 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 2 mL/支,产品批号 12021908;阿托伐他汀钙片由辉瑞制药有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 11091401。

### 1.3 分组和治疗方法

所有患者按照随机分组的方法随机分为对照组和治疗组,每组各 60 例。其中,对照组男 35 例,

女 25 例,年龄 38~55 岁,平均年龄(46.58±8.67)岁。治疗组男 36 例,女 24 例,年龄 37~56 岁,平均年龄(45.67±9.22)岁。两组患者组间一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者入院后均给予脱水、止血、血压血糖监控、脑细胞活化剂注射等常规治疗方案。对照组患者在常规治疗方案的基础上口服阿托伐他汀钙片,20 mg/次,1 次/d。治疗组患者在对照组的治療基础上静脉滴注醒脑静注射液,20 mL/次,以生理盐水注射液 500 mL 稀释后滴注,2 次/d。两组均连续治疗 12 周。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[5]</sup>

以患者入院为准,至治疗 12 周为治疗观测结束,其中每隔 1 周为疗效观察点。以神经功能缺损(NIHSS)评分的变化判定两组患者的临床疗效。基本痊愈:患者症状和体征基本恢复正常,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 17%以下。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

### 1.5 观察指标

观测点当天分别测量患者血清中 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、一氧化氮(NO)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)活性以及 NIHSS 评分。清晨抽取 2 组患者前臂空腹静脉血 5 mL,室温下放置 2 h 后,进行离心分离所取血液样本的血清,置于-70 °C 保存 1 h 后进行检测,检测所用试剂型号和批次一致。检测血清中 CRP、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NO、MDA 和 SOD 活性<sup>[6]</sup>。其中 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-1 $\beta$  检测采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试剂盒购自上海依科赛生物制品有限公司,检测过程中严格依照试剂盒使用方法进行。NO 通过分光光度计法检测,MDA 使用试剂盒比色法检测,试剂盒购自 Sigma-Aldrich 公司,SOD 活性检测使用化学测定法,使用 Tris-HCL 试剂进行检测,Tris-HCL 试剂购自南京探求生物技术有限公司,检验过程中均严格依照试剂盒或试剂检验标准。

### 1.6 不良反应

观察并记录两组在治疗过程中有无肌痛、恶心、腹泻、胃肠胀气、荨麻疹、皮疹等不良反应发生。

### 1.7 统计学方法

使用 SPSS 12.0 软件软件进行统计学分析,

CRP、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NO、MDA 水平、SOD 活性、NIHSS 评分等计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 经  $t$  检验, 计数资料采用  $\chi^2$  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 4 例, 显著进步 12 例, 进步 28 例, 总有效率为 73.33%; 治疗组基本痊愈 14 例, 显著进步 27 例, 进步 12 例, 总有效率为

为 88.33%, 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 两组观察指标比较

治疗后, 两组 CRP、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MDA、NO、NIHSS 评分均显著降低, SOD 显著升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

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 | 60  | 4      | 12     | 28   | 16   | 73.33  |
| 治疗 | 60  | 14     | 27     | 12   | 7    | 88.33* |

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组观察指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 60$ )

| 组别 | 观察时间    | CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )         | IL-1 $\beta$ /(ng·L <sup>-1</sup> ) | TNF- $\alpha$ /( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) | SOD/(U·mL <sup>-1</sup> )            | MDA/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )  | NO/(ng·L <sup>-1</sup> )          | NIHSS 评分/分                         |
|----|---------|-----------------------------------|-------------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 对照 | 治疗前     | 12.79 $\pm$ 1.28                  | 10.98 $\pm$ 1.32                    | 46.57 $\pm$ 4.98                           | 81.14 $\pm$ 8.89                     | 16.76 $\pm$ 1.42                   | 7.01 $\pm$ 0.67                   | 15.61 $\pm$ 1.58                   |
|    | 治疗 2 周  | 9.10 $\pm$ 0.68*                  | 8.41 $\pm$ 0.62*                    | 38.87 $\pm$ 4.11*                          | 95.49 $\pm$ 9.47*                    | 14.12 $\pm$ 1.47*                  | 6.13 $\pm$ 0.48*                  | 14.39 $\pm$ 1.42*                  |
|    | 治疗 4 周  | 7.49 $\pm$ 0.23*                  | 7.40 $\pm$ 0.37*                    | 37.84 $\pm$ 2.76*                          | 132.47 $\pm$ 14.01*                  | 9.57 $\pm$ 1.05*                   | 4.31 $\pm$ 0.38*                  | 13.01 $\pm$ 1.36*                  |
|    | 治疗 6 周  | 5.69 $\pm$ 0.41*                  | 5.51 $\pm$ 0.32*                    | 29.87 $\pm$ 2.43*                          | 144.68 $\pm$ 14.79*                  | 7.54 $\pm$ 1.31*                   | 3.41 $\pm$ 0.28*                  | 11.29 $\pm$ 1.13*                  |
|    | 治疗 8 周  | 4.98 $\pm$ 0.20*                  | 4.67 $\pm$ 0.41*                    | 28.71 $\pm$ 2.56*                          | 158.47 $\pm$ 16.23*                  | 7.01 $\pm$ 1.18*                   | 3.30 $\pm$ 0.21*                  | 9.37 $\pm$ 1.27*                   |
|    | 治疗 10 周 | 4.58 $\pm$ 0.14*                  | 4.12 $\pm$ 0.11*                    | 28.04 $\pm$ 1.56*                          | 160.47 $\pm$ 15.91*                  | 7.00 $\pm$ 1.08*                   | 3.27 $\pm$ 0.22*                  | 7.96 $\pm$ 0.85*                   |
|    | 治疗 12 周 | 4.05 $\pm$ 0.17*                  | 4.01 $\pm$ 0.21*                    | 27.41 $\pm$ 2.47*                          | 162.47 $\pm$ 14.84*                  | 6.97 $\pm$ 1.02*                   | 3.20 $\pm$ 0.27*                  | 6.01 $\pm$ 0.52*                   |
| 治疗 | 治疗前     | 12.55 $\pm$ 1.37                  | 11.36 $\pm$ 1.27                    | 47.08 $\pm$ 5.02                           | 82.01 $\pm$ 9.67                     | 16.58 $\pm$ 1.57                   | 6.98 $\pm$ 0.67                   | 15.35 $\pm$ 1.42                   |
|    | 治疗 2 周  | 8.37 $\pm$ 0.48* $\blacktriangle$ | 7.96 $\pm$ 0.32* $\blacktriangle$   | 36.49 $\pm$ 2.98* $\blacktriangle$         | 121.47 $\pm$ 9.65* $\blacktriangle$  | 13.89 $\pm$ 1.42* $\blacktriangle$ | 5.11 $\pm$ 0.42* $\blacktriangle$ | 13.19 $\pm$ 1.36* $\blacktriangle$ |
|    | 治疗 4 周  | 6.07 $\pm$ 0.41* $\blacktriangle$ | 7.02 $\pm$ 0.17* $\blacktriangle$   | 34.68 $\pm$ 3.02* $\blacktriangle$         | 152.69 $\pm$ 15.71* $\blacktriangle$ | 9.21 $\pm$ 1.04* $\blacktriangle$  | 4.04 $\pm$ 0.29* $\blacktriangle$ | 11.17 $\pm$ 1.23* $\blacktriangle$ |
|    | 治疗 6 周  | 4.98 $\pm$ 0.28* $\blacktriangle$ | 4.31 $\pm$ 0.21* $\blacktriangle$   | 26.27 $\pm$ 1.79* $\blacktriangle$         | 160.49 $\pm$ 16.02* $\blacktriangle$ | 6.87 $\pm$ 1.29* $\blacktriangle$  | 3.04 $\pm$ 0.17* $\blacktriangle$ | 9.58 $\pm$ 1.14* $\blacktriangle$  |
|    | 治疗 8 周  | 3.78 $\pm$ 0.11* $\blacktriangle$ | 3.42 $\pm$ 0.17* $\blacktriangle$   | 19.77 $\pm$ 1.59* $\blacktriangle$         | 179.71 $\pm$ 17.00* $\blacktriangle$ | 6.75 $\pm$ 1.26* $\blacktriangle$  | 2.01 $\pm$ 0.14* $\blacktriangle$ | 7.47 $\pm$ 1.01* $\blacktriangle$  |
|    | 治疗 10 周 | 3.21 $\pm$ 0.14* $\blacktriangle$ | 4.02 $\pm$ 0.12* $\blacktriangle$   | 14.76 $\pm$ 1.27* $\blacktriangle$         | 183.71 $\pm$ 16.87* $\blacktriangle$ | 5.74 $\pm$ 1.27* $\blacktriangle$  | 1.00 $\pm$ 0.08* $\blacktriangle$ | 6.01 $\pm$ 0.88* $\blacktriangle$  |
|    | 治疗 12 周 | 3.01 $\pm$ 0.12* $\blacktriangle$ | 2.77 $\pm$ 0.09* $\blacktriangle$   | 14.12 $\pm$ 1.57* $\blacktriangle$         | 192.64 $\pm$ 15.75* $\blacktriangle$ | 4.72 $\pm$ 1.08* $\blacktriangle$  | 0.27 $\pm$ 0.03* $\blacktriangle$ | 4.45 $\pm$ 0.21* $\blacktriangle$  |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较:  $\blacktriangle P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group in the same time of treatment

### 2.3 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组均未发生肌痛、恶心、腹泻、胃肠胀气、荨麻疹、皮疹等不良反应。

## 3 讨论

急性脑出血在临床治疗过程中, 炎症反应和氧化应激是该病症对脑部造成出血性损伤的病理原因之一<sup>[7]</sup>。在临床应用, 醒脑静注射液有抗炎、降低体温、促进意识恢复、保护神经细胞的作用。阿

托伐他汀对血脂有明显的调节作用, 并且有良好的抗炎、抗氧化、抗凝等作用。讨论醒脑静注射液联合阿托伐他汀在临床治疗急性脑出血的应用有良好的药理和应用价值基础<sup>[8]</sup>。

醒脑静注射液具有调节保护中枢神经、清除血液中氧自由基、抗氧化以及抑制神经细胞凋亡的药理学作用<sup>[9]</sup>。阿托伐他汀具有快速、持续、长久的降血脂作用, 且能有效抗动脉粥样硬化、降低血压、

抵御炎症、抗氧化损伤、抗心律失常等药理作用<sup>[10]</sup>。两者的药理学作用在理论研究上对于治疗急性脑出血有相互促进、互相补充的作用。

血清中 CRP 是炎症反应的重要标志物之一；TNF- $\alpha$  是急性损伤早期验证的细胞因子；NO 是自由基之一；以上因子均与急性脑出血有密切关系，其含量变化直接反应了脑出血症状的变化情况。并且血清中 IL-1 $\beta$ 、SOD、MDA 以及 NIHSS 评分均能反应急性脑出血的严重程度以及治疗效果<sup>[11]</sup>。本研究结果表明，治疗组的治疗效果优越于对照组。在整个治疗过程中，通过对 CRP、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NO、MDA、SOD 活性等数据的分析可以看出，醒脑静注射液联合阿托伐他汀治疗急性脑出血具有促进作用。从神经功能缺损评分对比上来看，治疗组优于对照组，可见醒脑静注射液联合阿托伐他汀治疗急性脑出血具有互相促进疗效的作用。

综上所述，醒脑静注射液联合阿托伐他汀治疗急性脑出血具有较好的临床疗效，可降低炎症相关因子水平和 NIHSS 评分，具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

[1] 唐宇平, 蔡定芳. 急性脑出血损伤的病理生理学机制 [J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 2015(1): 13-17.

- [2] 何萍霞. 老年急性脑出血患者的 CT 特征及临床诊断分析 [J]. 吉林医学, 2013, 3(4): 14-14.
- [3] 李立伟. 16 层螺旋 CT 应用于 60 例老年急性脑出血的临床诊断 [J]. 中国现代医生, 2014, 11(8): 139-140.
- [4] 劳小平, 罗丹, 罗雅. 自发性脑出血急性期血压水平与近期神经功能恢复的相关性 [J]. 右江医学, 2015, 4(20): 18-20.
- [5] 于永才, 吴世政, 候倩. 血栓通联合阿司匹林治疗老年急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(7): 782-785.
- [6] 孙丹峰, 王发明, 庞伟茂. 阿托伐他汀对急性脑出血患者血浆炎症因子的影响及疗效观察 [J]. 海峡药学, 2013, 2(10): 108-109.
- [7] 王娅, 况技兵. 阿托伐他汀在脑梗死患者中的作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 9(7): 1069-1069.
- [8] 纪明慧. 脑出血患者应用他汀类药物的安全性 [J]. 实用医学杂志, 2014, 12(10): 31-32.
- [9] 何锋. 醒脑静注射液治疗脑出血昏迷 30 例 [J]. 陕西中医, 2014, 4(17): 32-33.
- [10] 贺涓涓, 洪华, 杨世亮. 阿托伐他汀对脑缺血再灌注大鼠血脑屏障的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 2(9): 29-31.
- [11] 朱德才, 王申, 王彩芝, 等. 超敏 C-反应蛋白与心脑血管疾病的研究进展 [J]. 临床急诊杂志, 2013, 10(28): 231-233.