

七叶皂苷钠联合尿激酶和地塞米松治疗结核性脑膜炎的疗效观察

王永峰

河北省胸科医院, 河北 石家庄 050041

摘要: **目的** 探讨七叶皂苷钠联合尿激酶和地塞米松治疗结核性脑膜炎的临床疗效。**方法** 选取 2011 年 4 月—2014 年 4 月在河北省胸科医院接受治疗的结核性脑膜炎患者 76 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 38 例。对照组向髓鞘内注射地塞米松磷酸钠注射液, 2.5 mg/次, 前 4 周: 2 次/周, 然后 1 次/周; 并髓鞘内注入注射用尿激酶, 10 万单位/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉输注注射用七叶皂苷钠, 20 mg 加入到 5% 葡萄糖溶液 250 mL, 1 次/d。两组患者均治疗 8 周。观察两组的临床疗效, 比较两组脑脊液中细胞数、蛋白质、葡萄糖、氯化物和颅内压的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 78.95%、94.74%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组脑脊液中细胞数、蛋白质和颅内压均显著下降, 而葡萄糖和氯化物水平均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察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** 七叶皂苷钠联合尿激酶和地塞米松治疗结核性脑膜炎具有较好的临床疗效, 可明显改善脑脊液中各项指标, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 注射用七叶皂苷钠; 注射用尿激酶; 地塞米松磷酸钠注射液; 结核性脑膜炎; 鞘内给药

中图分类号: R978.3

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2016)10 - 1644 - 04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.10.032

Clinical observation of sodium aescinate combined with urokinase and dexamethasone in treatment of tuberculous meningitis

WANG Yong-feng

Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang 050041, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of sodium aescinate combined with urokinase and dexamethasone in treatment of tuberculous meningitis. **Methods** Patients (76 cases) with tuberculous meningitis in Hebei Chest Hospital from January 2013 to February 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 38 cases. Patients in the control group were iv intrathecal administered with Dexamethasone Sodium Phosphate Injection, 2.5 mg/time, the first 4 weeks: twice weekly, then once weekly. Patients in the control group were also iv intrathecal administered with Urokinase for injection, 100 000 U/time, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Sodium Aescinate for injection on the basis of the control group, 20 mg added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of cell number, protein, glucose, chloride and intracranial pressure in cerebrospinal fluid in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 78.95% and 94.74%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, cell number and protein of cerebrospinal fluid and intracranial pressure in two groups were significantly decreased, but glucose and chloride of cerebrospinal fluid in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Sodium aescinate combined with urokinase and dexamethasone has clinical curative effect in treatment of tuberculous meningitis, and can significantly improve the various indexes of cerebrospinal fluid, which has a certain clinical application value.

Key words: Sodium Aescinate for injection; Urokinase for injection; Dexamethasone Sodium Phosphate Injection; tuberculous meningitis; intrathecal administration

收稿日期: 2016-03-24

作者简介: 王永峰 (1978—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为结核病学。Tel: 17732827785 E-mail: wyf7785@163.com

结核性脑膜炎是一种由结核分枝杆菌引起的脑膜非化脓性炎症性疾病,在中枢神经系统结核中占70%作用^[1]。结核性脑膜炎也是肺外结核中对患者危害最大一种疾病,其致死率和致残率很高,发病率也呈逐年上升趋势。结核性脑膜炎的临床表现隐匿,脑脊液中核分枝杆菌检出率较低,常常延误诊断和早期治疗,导致严重后果^[2]。因此,结核性脑膜炎的早期诊断至关重要,如能尽早诊断和合理治疗,可明显提高临床治愈率、降低死亡率和减少后遗症。七叶皂苷钠具有消除脑水肿,清除自由基,增加脑血流量,扩张血管,改善微循环,促进脑细胞功能恢复等作用^[3-4]。地塞米松具有抗过敏、抗感染、抗内毒素及抑制免疫等作用^[5]。尿激酶是从尿液中提取出的一种蛋白水解物,在一定条件下可以转化为纤溶酶,具有分级纤维蛋白,对蛋白凝块进行溶解等作用,髓鞘内注射还能够起到溶解纤维黏连和预防瘢痕形成的作用^[6]。基于上述药物作用,本研究采用七叶皂苷钠联合尿激酶和地塞米松治疗结核性脑膜炎,获得了较为满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2011年4月—2014年4月在河北省胸科医院接受治疗的结核性脑膜炎患者76例为研究对象,所有患者均有不同程度的高热、头痛、意识障碍等表现症状,经检查及诊断,均符合结核性脑膜炎诊断标准^[7]。其中男41例,女35例;年龄19~58岁,平均 (36.69 ± 3.53) 岁;假肿瘤型29例,脑膜脑炎21例,脑血管病变型21例,截瘫或四肢瘫痪型5例。所采用治疗方案经医院伦理委员会批准,并经所有患者均知情同意。

1.2 药物

地塞米松磷酸钠注射液由郑州卓峰制药有限公司生产,规格1 mL:5 mg,产品批号110209;注射用尿激酶由天津生物化学制药有限公司生产,规格10万单位/支,产品批号20110108;注射用七叶皂苷钠由武汉普生制药有限公司生产,规格5 mg/支,产品批号110214。

1.3 分组和治疗方法

所有患者采用计算机随机分为对照组和治疗组,每组各38例。其中对照组男21例,女17例;年龄20~58岁,平均 (36.67 ± 3.58) 岁;假肿瘤型15例,脑膜脑炎10例,脑血管病变型11例,截瘫或四肢瘫痪型2例。治疗组男20例,女18例;年

龄19~56岁,平均 (36.65 ± 3.56) 岁;假肿瘤型14例,脑膜脑炎11例,脑血管病变型10例,截瘫或四肢瘫痪型3例。两组患者的性别、年龄和分型无统计学差异,具有可比性。

入选患者都进行常规抗结核治疗,进行腰穿并测量脑脊液压力,取脑脊液进行生化、常规及细菌检查;丢弃10 mL脑脊液,将10 mL温生理盐水缓慢注射,然后再放出脑脊液,再丢弃,再注入盐水,重复进行3次该操作,每次时间间隔为10 min,最好一次丢弃脑脊液5 mL。对照组向髓鞘内注射地塞米松磷酸钠注射液,2.5 mg/次,前4周为2次/周,然后1次/周;并髓鞘内注入注射用尿激酶,10万单位/次,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉输注注射用七叶皂苷钠,20 mg加入到5%葡萄糖溶液250 mL,1次/d。两组患者均治疗8周。

1.4 临床疗效评价标准^[8]

痊愈:治疗后,患者临床症状、体征消失,脑脊液常规及生化指标恢复正常;有效:治疗后,患者临床症状、体征消失,脑脊液常规及生化指标比治疗前明显好转;无效:治疗后,患者临床症状、体征消失,脑脊液常规及生化指标没有改变,甚至恶化。

$$\text{总有效率} = (\text{痊愈} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

采用日立7180全自动生化分析仪测定脑脊液中蛋白质、葡萄糖、氯化物含量;采用瑞-姬氏染色,光学显微镜对脑脊液细胞数进行检查;每次置换脑脊液及注药后采用脑脊液压力测量仪测量颅内压变化情况。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中可能出现颅内出血、肝肾功能损害、恶心、呕吐等不良反应的发生情况。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行数据分析,两组患者治疗前后脑脊液常规指标及生化指标和颅内压的变化采用 t 检验,临床疗效的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组痊愈18例,有效12例,总有效率为78.95%;治疗组痊愈28例,有效8例,总有效率为94.74%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组相关指标比较

治疗后, 两组脑脊液中细胞数、蛋白质和颅内压均显著下降, 而葡萄糖和氯化物水平均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察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2。

2.3 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中均未出现严重不良反应, 未见颅内出血及肝功能异常等不良情况。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	18	12	8	78.95
治疗	38	28	8	2	94.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

Table 2 Comparison on relevant indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 38$)

组别	观察时间	细胞数/($10^6 \cdot L^{-1}$)	蛋白质/($g \cdot L^{-1}$)	葡萄糖/($mmol \cdot L^{-1}$)	氯化物/($mmol \cdot L^{-1}$)	颅内压/kPa
对照	治疗前	343.84 $\pm$ 22.17	3.56 $\pm$ 0.34	1.08 $\pm$ 0.45	103.32 $\pm$ 8.63	3.52 $\pm$ 0.55
	治疗后	28.46 $\pm$ 4.18*	0.86 $\pm$ 0.21*	1.57 $\pm$ 0.48*	109.43 $\pm$ 8.36*	1.72 $\pm$ 0.14*
治疗	治疗前	343.73 $\pm$ 21.16	3.58 $\pm$ 0.32	1.09 $\pm$ 0.47	103.23 $\pm$ 8.54	3.51 $\pm$ 0.53
	治疗后	14.12 $\pm$ 4.21*▲	0.34 $\pm$ 0.22*▲	1.99 $\pm$ 0.53*▲	119.84 $\pm$ 8.85*▲	1.46 $\pm$ 0.17*▲

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

3 讨论

结核性脑膜炎是由结核分枝杆菌引起的一种脑膜非化脓性炎症, 病变除了累及软脑膜外, 蛛网膜、脑实质、脑血管也常常受累, 是最严重的肺外结核, 有 19.0%~28.9% 的病死率^[8]。其损伤机制主要为结核分枝杆菌诱导细胞免疫反应而发生毒性反应和过敏反应^[9]。在治疗中, 这些因素比炎症本身更加容易至患者死亡, 因此, 通过对炎症反应的抑制来减少渗出物生成, 可以减少并发症和降低死亡率。其发病一般呈慢性或亚急性, 少数为急性起病, 病理改变有: (1) 脑膜广泛性、慢性炎症及结核结节形成; (2) 蛛网膜下腔, 特别是脑基底部的 Willis 动脉环、视交叉池和环池以及脚间池有大量炎症和纤维蛋白渗出; (3) 脑膜增厚、黏连, 导致颅底神经受压迫以及脑脊液循环通路阻塞, 引发脑积水; (4) 由于结核性动脉内膜炎和血栓的形成会导致脑软化灶或者脑梗死。一般认为, 脑脊液生化检查是诊断结脑的重要辅助方法, 脑脊液中氯化物降低和糖降低虽然不是结核性脑膜炎预后的敏感性指标, 但对于成人结核性脑膜炎的诊断和预后仍然有意义。对于大多数结核性脑膜炎患者来说, 其脑脊液中蛋白

质含量是增高的, 其病程越长, 越容易出现脑脊液蛋白质升高。而脑脊液细胞学的动态监测有助于结核性脑膜炎的早期快速诊断及判断预后。脑脊液压力也对结核性脑膜炎患者预后具有一定影响, 较高的脑脊液压力多提示预后不佳。因此, 早期合理、规范的抗结核治疗和有效的控制颅内压以及合理应用糖皮质激素, 对提高治愈率、减少后遗症至关重要。而近年来, 随着耐药菌的不断增多, 结核性脑膜炎的发病率也在逐年上升。

七叶皂苷钠是从娑罗子中提取的娑罗子皂苷制剂, 具有是消除脑水肿, 清除自由基, 增加脑血流量, 扩张血管, 改善微循环, 促进脑细胞功能恢复, 抑制血小板凝集及红细胞和血管壁的黏附, 有效改善梗塞灶供血, 降低血液黏稠度等功效^[3]。地塞米松具有抗感染、抗过敏、增强应激反应、抗休克以及抑制免疫等作用, 常用于治疗急症患者^[10]。有研究指出^[11-12], 将尿激酶向髓鞘内和脑室内注入, 可有效降解炎性纤维蛋白, 有利于脑脊液循环的改善。尿激酶是从尿液中提取出的一种蛋白水解物, 在一定条件下可以转化为纤溶酶, 具有分级纤维蛋白, 对蛋白凝块进行溶解等作用, 髓鞘内注射还能够起

到溶解纤维黏连和预防瘢痕形成的作用^[6]。基于上述药物作用,本研究对结核性脑膜炎患者采用七叶皂苷钠联合尿激酶和地塞米松髓鞘内注射治疗,取得了满意疗效。

本研究中,治疗组和对照组的总有效率分别为94.74%、78.95%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者脑脊液中葡萄糖和氯化物水平均比治疗前显著增加,而颅内压、蛋白质含量及细胞数量均明显降低,但治疗组上述指标改善的更明显($P<0.05$)。两组在治疗过程中均为出现严重不良反应。说明七叶皂苷钠联合尿激酶和地塞米松髓鞘内注射治疗结核性脑膜炎疗效确切。

综上所述,七叶皂苷钠联合尿激酶和地塞米松治疗结核性脑膜炎具有较好的临床疗效,可明显改善脑脊液中各项指标,具有一定临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 彭卫生,王英年,肖成志.新编结核病学[M].第2版.北京:中国医药科技出版社,2003:235-236.
- [2] 谢惠安,阳国太,林善梓,等.现代结核病学[M].北京:人民卫生出版社,2000:285-287.
- [3] 于松英.七叶皂苷钠的药理作用与临床应用[J].社区医学杂志,2012,10(5):39-40.
- [4] 万贵平,张真真,蔡雪婷,等.七叶皂苷钠抑制人白血病 Jurkat 细胞增殖的机制研究[J].中草药,2012,43(1):106-110.
- [5] 贾博琦,鲁云兰.现代临床实用药物手册[M].北京:北京医科大学出版社,2002:95.
- [6] 李叶娥.鞘内注射尿激酶治疗结核性脑膜炎23例疗效观察[J].广东医学院学报,2010,28(4):440-441.
- [7] 严碧涯,端木宏谨.结核病学[M].北京:人民出版社,2003:618.
- [8] 安得仲.神经系统感染性疾病的诊断与治疗[M].北京:人民卫生出版社,2005:387-399.
- [9] 王宇,孔忠顺.63例结核性脑膜炎的临床分析[J].中国现代医学杂志,2008,18(13):1940-1942.
- [10] 杜敏.糖皮质激素辅助治疗结核性脑膜炎研究进展[J].儿科药学杂志,2009,15(3):55-58.
- [11] 郭晓莹,钱小军,张齐龙.脑室外引流并注射大剂量尿激酶治疗结核性脑膜炎并脑积水[J].中国现代医学杂志,2011,21(32):4068-4070.
- [12] 李叶娥.鞘内注射尿激酶治疗结核性脑膜炎23例疗效观察[J].广东医学院学报,2010,28(4):440-441.