

灯盏细辛注射液联合依达拉奉治疗高血压脑出血的临床研究

魏德芝¹, 刘含嫣², 王中华¹, 储谨¹, 张梅¹, 韩华翌¹, 刘龙民^{1*}

1. 上海市静安区闸北中心医院 中医内科, 上海 200070

2. 上海市徐汇区虹梅街道社区卫生服务中心, 上海 200233

摘要: **目的** 探讨灯盏细辛注射液联合依达拉奉注射液治疗高血压脑出血的临床疗效。**方法** 选取上海市静安区闸北中心医院在2023年4月—2024年3月收治的100例高血压脑出血患者,按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组50例。对照组静脉滴注依达拉奉注射液,2次/d,3支/次,加入适量生理盐水在30min内滴完。治疗组在对照组基础上静脉滴注灯盏细辛注射液,1次/d,40mL/次,加入250mL生理盐水充分稀释后滴注。两组持续治疗14d。比较两组的临床疗效、神经功能、颅内血管状态、脑血管功能和血清指标。**结果** 治疗组的总有效率较对照组更高,差异有统计学意义(96.00% vs 84.00%, $P < 0.05$)。治疗后,两组的国家卫生研究院卒中评分量表(NIHSS)评分均降低($P < 0.05$),治疗组的NIHSS评分较对照组更低($P < 0.05$)。治疗后,两组的脑血肿量、水肿量、半暗带面积较治疗前降低($P < 0.05$),治疗组的脑血肿量、水肿量、半暗带面积与对照组比较更低($P < 0.05$)。治疗后,两组的动态阻力、周围阻力均降低,平均流速升高($P < 0.05$);治疗组的动态阻力、周围阻力低于对照组,平均流速高于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组的血清白细胞介素-18(IL-18)、热休克蛋白47(HSP47)、CD163、中枢神经特异性蛋白S100 β (S100 β)水平均降低($P < 0.05$);治疗组的血清IL-18、HSP47、CD163、S100 β 水平低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 灯盏细辛注射液联合依达拉奉注射液可提高高血压脑出血的治疗效果,改善神经功能,降低脑血肿症状,改善脑血管功能,降低神经炎性损伤。

关键词: 灯盏细辛注射液; 依达拉奉注射液; 高血压脑出血; NIHSS评分; 脑血肿量; 水肿量; 半暗带面积; 动态阻力; 周围阻力; 平均流速; IL-18; HSP47; CD163; S100 β

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)12-3099-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.013

Clinical study of Dengzhan Xixin Injection combined with edaravone in treatment of hypertensive cerebral hemorrhage

WEI Dezhi¹, LIU Hanyan², WANG Zhonghua¹, CHU Jin¹, ZHANG Mei¹, HAN Huayi¹, LIU Longmin¹

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Jing'an District Zhabei Central Hospital, Shanghai 200070, China

2. Shanghai Xuhui District Hongmei Street Community Health Service Center, Shanghai 200233, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Dengzhan Xixin Injection combined with Edaravone Injection in treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage. **Methods** 100 Patients with hypertensive intracerebral hemorrhage were divided into two groups, with 50 cases every group. The control group patients were treated with intravenous infusion of Edaravone Injection, twice daily, 15 mL each time. On the basis of the control group, patients in the treatment group received intravenous drip of Dengzhan Xixin Injection, once daily, 40 mL/time. Two groups were treated for 14 d. The clinical efficacy, neurological function, intracranial vascular status, cerebrovascular function, and serum indicators between two groups were compared. **Results** The total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group (96.00% vs 84.00%, $P < 0.05$). NIHSS scores of both groups were decreased ($P < 0.05$), and NIHSS scores in the treatment group was lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the amount of cerebral hematoma, edema, and penumbra area in both groups were decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the

收稿日期: 2024-09-18

基金项目: 上海市“十四五”中医特色专科和中医急诊能力提升(第一批)项目(ZYTSZK2-6)

作者简介: 魏德芝(1985—),女,主治医师,硕士,研究方向为中医药治疗脑血管病。E-mail: weidezhi002@163.com

*通信作者: 刘龙民(1968—),男,主任医师,博士,研究方向为中医内科。E-mail: longminliu@126.com

treatment group had lower amounts of cerebral hematoma, edema, and penumbra area ($P < 0.05$). The dynamic resistance and peripheral resistance of both groups were decreased, but the average flow velocity was increased ($P < 0.05$). The dynamic resistance and peripheral resistance of the treatment group were lower than those of the control group, but the average flow velocity was higher than that of the control group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-18, HSP47, CD163, and S100 β in both groups were decreased ($P < 0.05$), and these factors in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Dengzhan Xixin Injection and Edaravone Injection can improve the therapeutic effect of hypertensive intracerebral hemorrhage, improve neurological function, reduce symptoms of cerebral hematoma, improve cerebrovascular function, and reduce neuroinflammatory injury. **Key words:** Dengzhan Xixin Injection; Edaravone Injection; hypertensive cerebral hemorrhage; NIHSS score; amount of cerebral hematoma; edema; penumbra area; dynamic resistance; peripheral resistance; average flow velocity; IL-18; HSP47; CD163; S100 β

高血压脑出血发病率较高, 具有较高致死率和致残率, 脑出血部位和形成的血肿可造成神经组织损伤, 影响患者预后^[1]。目前临床治疗高血压脑出血的常用药物包括利尿剂、钙离子拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、血管扩张剂、抗血小板聚集药物等^[2]。依达拉奉能有效清除脑组织氧化自由基, 降低神经细胞损伤, 发挥脑血管和神经功能的保护作用, 是临床治疗高血压脑出血的常用药物^[3]。灯盏细辛注射液由酚酸类成分组成, 可扩张血管、改善血液循环、抗血小板聚集, 促进纤溶活性, 增加脑组织血液灌注量, 适用于脑血管疾病的治疗^[4]。为了提高高血压脑出血的疗效, 本研究考察了灯盏细辛注射液联合依达拉奉注射液治疗高血压脑出血的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取上海市静安区闸北中心医院在 2023 年 4 月—2024 年 3 月收治的 100 例高血压脑出血患者, 其中男 61 例, 女 39 例; 年龄 48~77 岁, 平均年龄 (52.37 ± 6.76) 岁; 病程 2~9 h, 平均病程 (3.51 ± 0.83) h; 病位分为脑室 36 例、基底 27 例、脑叶 17 例、丘脑 20 例。本研究通过上海市静安区闸北中心医院伦理委员会批准 (编号 202303-112)。

纳入标准: (1) 符合《中国脑出血诊治指南 (2019)》中高血压脑出血的标准^[5]; (2) 病情稳定, 生命体征平稳; (3) 患者家属签订知情同意书。

排除标准: (1) 对灯盏细辛注射液、依达拉奉明确过敏; (2) 大量出血需手术治疗; (3) 主要器官严重功能不全; (4) 精神疾病; (5) 急慢性感染病变; (6) 脑肿瘤、缺血性脑卒中、颅内结构改变等其他病变; (7) 颅脑手术史。

1.2 药物

灯盏细辛注射液, 规格 2 mL/支, 云南生物谷

药业股份有限公司, 批号 20230215、20231208。依达拉奉注射液, 规格 5 mL/支, 南京先声东元制药有限公司, 批号 20230301、20231119。

1.3 分组与治疗方法

将 100 例患者按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组 50 例。对照组中男 32 例, 女 18 例; 年龄 49~76 岁, 平均年龄 (52.11 ± 6.61) 岁; 病程 1~8 h, 平均 (3.40 ± 0.77) h; 病位分为脑室 17 例、基底 14 例、脑叶 8 例、丘脑 11 例。治疗组中男 29 例, 女 21 例; 年龄 48~77 岁, 平均 (52.63 ± 6.91) 岁; 病程 2~9 h, 平均 (3.62 ± 0.89) h; 病位分为脑室 19 例、基底 13 例、脑叶 9 例、丘脑 9 例。两组资料无明显差异, 存在可比性。

对照组患者静脉滴注依达拉奉注射液, 2 次/d, 3 支/次, 加入适量生理盐水在 30 min 内滴完。治疗组患者在对照组基础上静脉滴注灯盏细辛注射液, 1 次/d, 40 mL/次, 加入 250 mL 生理盐水充分稀释后滴注。两组持续治疗 14 d。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈: 可独立行走, 四肢肌力恢复至 5 级, 意识清晰; 好转: 患侧肌力恢复 1 级, 意识清晰, 球麻痹、失语好转或肌力恢复 2 级, 意识清晰; 无效: 病情无明显好转或病情恶化。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 神经功能 使用国家卫生研究院卒中评分量表 (NIHSS) 评分对患者神经功能进行评估, 由主治医师在治疗前后各评估 1 次。NIHSS 包括意识、步行、面瘫、言语、上肢肌力等, 分值 0~42 分, 分值越大症状越重^[7]。

1.5.2 颅内血管状态 患者在治疗前后使用飞利浦 Brilliance CT Big Bore 型 CT 头颅扫描, 由同组高资医师完成评测, 记录在治疗前后脑血肿量、水肿量、半暗带面积的变化。

1.5.3 脑血管功能 使用上海聚慕医疗 GT-3000 型脑血管功能检测仪对患者脑血管功能的进行评估,记录脑血管的动态阻力、周围阻力、平均流速,由同组高资医师进行检测,取 3 组有效数据的平均值作为最终值。

1.5.4 血清指标 获取患者治疗前后的空腹时的外周血,经 3 000 r/min 离心处理 10 min 后,获得上层血清待测,使用乐普 iTube 3000 型自动发光免疫分析仪采用放射免疫法测定白细胞介素-18 (IL-18)、热休克蛋白 47 (HSP47)、CD163、中枢神经特异性蛋白 S100 β (S100 β) 的水平,试剂盒使用烟台艾德康生物公司配套试剂盒。

1.6 不良反应观察

记录两组患者肝功能异常、血小板减少、心悸、皮肤瘙痒、头晕头痛、发热的发生情况。

1.7 统计学处理

运用 SPSS 28.0 处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间进行独立 t 检验,组内进行配对 t 检验,计数资料比较行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

由表 1 可知,治疗组的总有效率较对照组更高,差异有统计学意义 (96.00% vs 84.00%, $P < 0.05$)。

2.2 两组神经功能比较

由表 2 可知,治疗后,两组的 NIHSS 评分均降

低 ($P < 0.05$),治疗组的 NIHSS 评分较对照组更低 ($P < 0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	13	29	8	84.00
治疗	50	16	32	2	96.00*

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	治疗后
对照	50	24.30 \pm 5.37	16.07 \pm 4.28*
治疗	50	24.67 \pm 5.08	13.24 \pm 3.19* \blacktriangle

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs this group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment.

2.3 两组颅内血管状态比较

由表 3 可知,治疗后,两组的脑血肿量、水肿量、半暗带面积较治疗前降低 ($P < 0.05$),治疗组的脑血肿量、水肿量、半暗带面积与对照组比较更低 ($P < 0.05$)。

表 3 两组脑血肿量、水肿量、半暗带面积的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on hematoma volume, edema volume, and penumbra area between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	脑血肿量/mL	水肿量/mL	半暗带面积/cm ²
对照	50	治疗前	22.07 \pm 3.63	6.02 \pm 1.42	3.69 \pm 0.39
		治疗后	15.68 \pm 3.02*	4.83 \pm 1.27*	3.12 \pm 0.31*
治疗	50	治疗前	22.89 \pm 3.41	6.06 \pm 1.35	3.75 \pm 0.37
		治疗后	13.02 \pm 2.45* \blacktriangle	3.79 \pm 1.01* \blacktriangle	2.79 \pm 0.28* \blacktriangle

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs this group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment.

2.4 两组脑血管功能比较

由表 4 可知,治疗后,两组的动态阻力、周围阻力均降低,平均流速升高 ($P < 0.05$);治疗组的动态阻力、周围阻力低于对照组,平均流速高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.5 两组血清指标比较

由表 5 可知,治疗后,两组的血清 IL-18、HSP47、CD163、S100 β 水平均降低 ($P < 0.05$);治

疗组的血清 IL-18、HSP47、CD163、S100 β 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.6 两组不良反应比较

由表 6 可知,两组在治疗期间不良反应未见明显差异。

3 讨论

高血压脑出血为临床常见危重症,发病迅速,危害严重,近年来随着老龄化加剧和生活压力的增

表 4 两组动态阻力、周围阻力、平均流速的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on dynamic resistance, surrounding resistance, and average flow velocity between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	动态阻力/(kPa·s·m ⁻¹)	周围阻力/(kPa·s·m ⁻¹)	平均流速/(cm·s ⁻¹)
对照	50	治疗前	460.27±67.66	1 850.26±210.73	14.25±2.30
		治疗后	372.25±57.64*	1 469.33±179.05*	16.73±3.09*
治疗	50	治疗前	463.18±69.75	1 895.53±201.48	14.06±2.14
		治疗后	323.04±50.78*▲	1 320.97±128.44*▲	20.09±3.36*▲

与本组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05。

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

表 5 两组血清 IL-18、HSP47、CD163、S100β 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serum levels of IL-18, HSP47, CD163, and S100β between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	IL-18/(ng·mL ⁻¹)	HSP47/(ng·mL ⁻¹)	CD163/(pg·mL ⁻¹)	S100β/(ng·mL ⁻¹)
对照	50	治疗前	272.38±22.65	555.12±63.49	593.25±108.93	1.24±0.25
		治疗后	230.02±16.72*	501.56±57.83*	445.26±79.04*	0.89±0.18*
治疗	50	治疗前	275.64±23.08	559.07±60.14	598.73±106.25	1.26±0.23
		治疗后	212.15±13.49*▲	438.33±52.07*▲	380.44±64.51*▲	0.79±0.15*▲

与本组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05。

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

表 6 两组不良反应发生率比较

Table 6 Comparison on adverse reaction incidence rate between two groups

组别	n/例	肝功能异常/例	血小板减少/例	心悸/例	皮肤瘙痒/例	头晕头痛/例	发热/例	发生率/%
对照	50	1	1	1	0	1	1	10.00
治疗	50	0	2	1	1	2	1	14.00

大,其发病人群也逐渐增多^[8]。高血压脑出血造成脑组织损伤的机制复杂,脑水肿的占位效应不仅直接破坏脑组织和周围血管,而且可产生多种毒性物质,引发脑组织继发性损伤^[9]。

依达拉奉通过抑制次黄嘌呤氧化酶和黄嘌呤氧化酶的活性强效清除氧化自由基,抑制炎症因子的释放,降低神经细胞缺血再灌注损伤,对高血压脑出血的神经发挥保护作用^[10]。中医将高血压脑出血归为“中风”的范畴,其主要病位在脑髓,与心肝、肾等多因素有关,瘀证贯穿整个发病进程,离经之血可致瘀,滞留于脉道,影响气机,导致气滞血瘀,脑络闭塞或瘀塞^[11]。灯盏细辛注射液能活血化瘀、通络止痛,符合该病的病机,并且灯盏细辛注射液还能扩张动脉微血管,增加红细胞变形能力,降低血液黏度,清除氧化自由基,加快血肿吸收,改善半暗带的血液循环,促进神经功能修复^[12]。本研究结果发现,治疗组的总有效率较对照组高,且 NIHSS 评分低于对照组,提示灯盏细辛注射液联

合依达拉奉可提高高血压脑出血的治疗效果,改善神经功能。

高血压脑出血形成的脑水肿可对周围脑组织造成继发性损伤,形成的血肿占位效应可造成周围血管和内皮细胞造成机械性损伤,可直接压迫周围脑组织变小,同时可诱发血红蛋白、凝血酶等多种活性物质的过度释放,加剧局部脑水肿^[13]。脑组织血肿可改变脑组织血液循环,造成动脉血流减慢、血管阻力增大^[14]。本研究结果显示,治疗组的动态阻力、周围阻力、脑血肿量、水肿量、半暗带面积均低于对照组,平均流速高于对照组,结果表明灯盏细辛注射液联合依达拉奉有助于清除高血压脑出血患者的血肿和水肿,降低半暗带面积,促进脑组织血液灌注的恢复,及时清除脑血肿和水肿,对减轻神经组织损伤具有积极意义。

IL-18 过表达可造成血脑屏障损伤,加快神经细胞程序性死亡,加重神经组织损伤^[15]。HSP47 是一种应激蛋白,在高血压脑出血引发的炎症反应刺

激下呈高表达,可通过阻止受损蛋白聚集和细胞凋亡以减轻脑缺血损伤,其水平与神经组织损伤程度呈正比^[16]。CD163属于跨膜糖蛋白,可抑制免疫反应,介导M2型巨噬细胞,促进抗炎因子的释放,炎症反应可促使CD163从细胞表面脱落,降低抗炎活性,其水平与炎症反应程度呈正相关^[17]。S100 β 为脑组织损伤的特异性蛋白,可促进血小板活化和纤溶功能亢进,进一步造成血脑屏障损伤^[18]。本研究结果显示,治疗组的血清IL-18、HSP47、CD163、S100 β 水平低于对照组,提示灯盏细辛注射液联合依达拉奉可减轻高血压脑出血患者的炎症反应,进一步减轻神经细胞的炎性损伤。

综上所述,灯盏细辛注射液联合依达拉奉注射液可提高高血压脑出血的治疗效果,改善神经功能,降低脑血肿症状,改善脑血管功能,降低神经炎性损伤。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 游潮,刘鸣,李浩. 高血压脑出血诊治中的若干问题[J]. 中国脑血管病杂志, 2011, 8(4): 169-171.
- [2] 李敏,谭勇. 高血压脑出血内科治疗进展[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(15): 181-183.
- [3] 李占彪,张红磊,张丽霞. 依达拉奉联合软通道引流术对高血压脑出血患者脑血管功能与血清炎症因子水平的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(2): 237-241.
- [4] 古联,邓旭. 灯盏细辛注射液治疗高血压脑出血35例分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(5): 530-531.
- [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(2019)[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005.
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 392.
- [7] 巫嘉陵,王纪佐,王世民,等. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分的信度与效度[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(2): 75-78.
- [8] 高利,姜树军,牛俊英. 高血压脑出血的临床研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(8): 977-979.
- [9] 孙伟,刘卫东. 高血压性脑出血的发病机制[J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 2005, 13(10): 756-758.
- [10] 黄艳丽,张海垠. 高血压脑出血患者应用依达拉奉联合局部亚低温治疗对患者神经损伤和认知功能的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(1): 88-92.
- [11] 陈阳,史胡桃,吴秀艳. 醒神活血汤联合针灸治疗高血压脑出血恢复期45例[J]. 环球中医药, 2023, 16(3): 553-556.
- [12] 柴福民,邱建东,杨维,等. 灯盏细辛注射液治疗高血压脑出血临床研究[J]. 医学研究通讯, 2004, 33(8): 18-20.
- [13] 杜鹏,哈斯也提·依不来音,木依提·阿不里米提,等. 高血压脑出血后血肿增大相关因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(9): 875-877.
- [14] 郭富强,杨友松,宋文忠. 高血压脑出血患者脑局部血流量的动态观察[J]. 中华神经科杂志, 2000, 22(5): 277-279.
- [15] 李改,胡兵,张会敏. 瘦素、IL-18、NLRP3与高血压性脑出血严重程度、预后的关系及其在预后评估中的价值[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(5): 628-633.
- [16] 罗建利,苟淋,桂先正. 颅内压联合血清热休克蛋白47检测对高血压脑出血患者神经功能缺损及预后评估的价值[J]. 山东医药, 2023, 63(31): 6-9.
- [17] 朱蔚骏,黄庆锋,罗勇华,等. 血清Omentin-1、Bcl-2、CD163水平与高血压脑出血病情程度和预后的关系[J]. 山东医药, 2023, 63(13): 56-59.
- [18] 张燕君,潘诗蕙,储伟. 血清S-100 β 、NES和D-D水平与高血压脑出血术后转归的相关性研究[J]. 海南医学, 2022, 33(1): 5-9.

[责任编辑 解学星]