

doi: 10. 3969/j. issn. 1002 - 7386. 2019. 21. 022

· 论著 ·

醒脑静注射液对高血压脑出血患者炎症因子和神经功能的影响

王友亮

【摘要】 目的 探讨醒脑静注射液对高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage ,HICH)患者炎症因子和神经功能的影响。方法 选择 2017 年 1 月至 2018 年 11 月神经外科收治的 HICH 患者 118 例 随机分为研究组和对照组 每组 59 例。对照组采用 0.9% 氯化钠溶液进行干预 研究组采用醒脑静注射液治疗。采用双抗体夹心-酶联免疫吸附试验(double antibody sandwich-enzyme linked immunosorbent assay ,DAS-ELISA)测定血清 C-反应蛋白(C-reactive protein ,CRP)、白介素-6(interleukin-6 ,IL-6)、白介素-8(interleukin-8 ,IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)水平。结果 研究组治疗总有效率为 93.22% 明显高于对照组的 79.66% ($P < 0.05$)。2 组治疗后血清 CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 水平较治疗前明显降低 ,NIHSS 评分和 CNDS 评分较治疗前明显降低 ,以研究组的降低幅度更明显($P < 0.05$)。2 组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 醒脑静注射液有利于明显缓解 HICH 患者的炎症程度 进而明显改善神经功能 值得临床推广应用。

【关键词】 醒脑静注射液; 高血压脑出血; 炎症因子; 神经功能

【中图分类号】 R 743.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002 - 7386(2019)21 - 3291 - 04

Effects of Xingnaojing injection on inflammatory factors and nerve function in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage WANG Youliang. Department of Surgery ,TCM Hospital of Jv County ,Shandong ,Jv County 276500 ,China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of Xingnaojing injection on inflammatory factors and nerve function in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). **Methods** A total of 118 patients with HICH who were admitted and treated in our hospital from January 2017 to November 2018 were randomly divided control group and research group ,with 59 patients in each group. The patients in control group were given 0.9% sodium chloride solution ,however ,the patients in research group were given Xingnaojing injection. The serum levels of CRP ,IL-6 ,IL-8 ,TNF- α were detected by DAS-ELISA. **Results** The total effective rate in research group was 93.22% ,which was significantly higher than that (79.66%) in control group ($P < 0.05$). After treatment ,the serum levels of CRP ,IL-6 ,IL-8 ,TNF- α were significantly decreased in both groups and NIHSS and CNDS scores were significantly decreased in both groups ,moreover the decrease degree in research group was more significant than that in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Xingnaojing injection can significantly relieve inflammation extent in patients with HICH ,and improve nerve function of patients ,therefor ,which is worthy of clinical application.

【Key words】 Xingnaojing injection; hypertensive intracerebral hemorrhage; inflammatory factors; nerve function

高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage ,HICH)是常见的危急重症之一 ,其在老年人群中的患病率和死亡率均较高 ,约占所有脑出血的 60% ,若不及时干预则可能严重影响认知功能和生活质量^[1]。炎症因子在 HICH 后继发脑水肿中发挥重要的作用 ,原发性脑组织损伤 ,血肿占位效应、凝血酶和炎性因子的大量释放加重脑组织的神经损伤程度^[2]。相关文献证实 ,及时清理血肿组织 ,控制颅内压和改善神经功能是 HICH 患者的治疗原则^[3]。微创穿刺引流术由于具有操作简单和创伤小等优势而广泛应用于 HICH 患者的治疗中。醒脑静注射液是由天然麝香、郁金、栀子、冰片等中药提取而成的古方制剂 ,具有止

痛行气、凉血解痉、醒脑开窍和解毒活血等作用 ,通过增加脑组织血供 ,促进血肿吸收、改善微循环和降低颅内压 ,从而使患者在降低炎症程度 ,改善神经功能中获益^[4]。本研究对醒脑静注射液对高血压脑出血患者炎症因子和神经功能的影响进行研究 ,旨在最大程度改善临床疗效 结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 11 月我院神经外科收治的 HICH 患者 118 例 ,采用随机数字表法分为研究组和对照组 每组 59 例。2 组患者性别比、年龄、高血压病程、体重指数(BMI)、出血部位、合并症等差异无统计学意义($P > 0.05$) ,具有可比性。见表 1。

作者单位: 276500 山东省莒县中医院外二科

表 1 2 组患者一般资料比较

n = 59

项目	研究组	对照组	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
性别(例)			0.034	0.853
男/女	32/27	33/26		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.24 ± 8.02	58.09 ± 7.65	0.589	0.186
高血压病程(年, $\bar{x} \pm s$)	8.59 ± 2.15	8.61 ± 2.08	0.051	0.419
发病至住院时间(h, $\bar{x} \pm s$)	14.02 ± 8.95	13.97 ± 9.02	0.030	0.518
平均血肿量(ml, $\bar{x} \pm s$)	24.01 ± 7.26	24.03 ± 7.33	0.015	0.628
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	22.98 ± 5.18	23.11 ± 6.02	0.126	0.418
出血部位(例)			1.361	0.615
基底节	31	32		
脑干	9	7		
丘脑	5	4		
脑室	6	7		
小脑	8	9		
合并症(例)				
糖尿病	13	14	0.048	0.827
冠心病	15	16	0.044	0.834
高脂血症	19	20	0.038	0.845

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准: 患者均符合《中国脑出血诊治指南(2014)》标准^[5]关于 HICH 的诊断标准, 具有高血压病史, 具有典型的出血部位(基底节、脑干、丘脑、脑室和小脑)。发病至住院时间 ≤ 48 h, 美国国立卫生院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS) ≥ 1 分。

1.2.2 排除标准^[6]: 具有药物过敏史, 长期使用糖皮质激素治疗合并感染性疾病、严重肝肾功能障碍、凝血功能障碍、海绵状血管畸形、脑肿瘤、继发性脑血管病、认知功能障碍和精神性疾病等患者。

1.3 治疗方法 患者采用微创穿刺引流术, 在 CT 辅助下准确定位颅表穿刺点, 根据其于血肿距离选择合适长度的颅内血肿穿刺针, 第 1 次抽吸总出血量的 1/3, 经颅内血肿穿刺针注入 0.9% 氯化钠溶液对颅腔进行反复冲洗直至冲洗液清亮为止。再向血肿腔内注入尿激酶(山东绿叶制药公司, 规格: 10 万 U/支) 1 支 + 0.9% 氯化钠溶液 5 ml, 留置 2~3 h 后开放引流。根据引流液颜色和引流量及时复查颅脑 CT, 明确血肿清理情况, 对于血肿清理程度 $\geq 90\%$ 则考虑拔管。必要时联合血压颅内压控制, 纠正酸碱水电解质紊乱, 维持呼吸, 营养神经, 清除氧自由基和对症支持等治疗。对照组患者采用 0.9% 氯化钠溶液 250 ml 静脉滴注, 1 次/d。研究组患者采用醒脑静注射液(大理药业公司, 规格 5 ml/支) 20 ml + 0.9% 氯化钠溶液 250 ml, 1 次/d 持续治疗 4 周。

1.4 检测方法 患者治疗前后采集空腹静脉血 5 ml, 置于不含抗凝剂的试管内, 4 000 r/min 离心后置于 -20°C 的冻箱中待测, 采用双抗体夹心-酶联免疫吸附试验(double antibody sandwich-enzyme linked immunosorbent assay, DAS-ELISA) 测定 C-反应蛋白(C-reactive

protein, CRP)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。试剂盒由北京邦定生物医学公司提供, RT-6500 酶标仪由上海中庸检验设备公司提供。

1.5 观察指标

1.5.1 临床疗效: 参照 NIHSS 评分标准^[7]评定临床疗效, NIHSS 评分降低 91%~100% 评定为痊愈; NIHSS 评分降低 46%~90% 评定为显效; 对于 NIHSS 评分降低 18%~45% 评定为有效; 对于 NIHSS 评分降低 $< 18\%$ 评定为无效。治疗总有效 = 痊愈 + 显效 + 有效。

1.5.2 炎症因子: 比较 2 组治疗前后血清 CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 水平的差异。

1.5.3 神经功能: 参照 NIHSS 和临床神经功能缺损程度量表(clinical nerve deficiency scale, CNDS) 标准评定神经功能, NIHSS 总分值 43 分, 分值越高提示神经缺损程度越严重, CNDS 总分值 45 分, 分值越高提示神经缺损程度越严重。

1.5.4 药物不良反应情况: 主要包括发热、脑积水和寒战。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 18.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用成组设计的 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验或非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 研究组治疗总有效率为 93.22% 明显高于对照组的 79.66%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 2 组血清 CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较 治疗前 2 组血清 CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 水平差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后 2 组 CRP、IL-6、IL-8、

表 2 2 组临床疗效比较

n = 59 例

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效 [例(%)]
研究组	22	24	9	4	55(93. 22)
对照组	13	14	20	12	4(79. 66)
χ^2 值					4. 627
P 值					0. 031

TNF- α 明显低于治疗前 , 差异有统计学意义 ($P < 0. 05$) , 且研究组 CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 明显低于对照组 , 差异有统计学意义 ($P < 0. 05$) 。见表 3。

表 3 2 组血清 CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较

n = 59 $\mu\text{g/ml}$, $\bar{x} \pm s$

组别	CRP	IL-6	IL-8	TNF- α
研究组				
治疗前	23. 06 \pm 7. 15	108. 65 \pm 19. 28	62. 33 \pm 14. 03	89. 01 \pm 12. 57
治疗后	9. 02 \pm 2. 51*	39. 02 \pm 8. 01*	35. 01 \pm 8. 51*	32. 06 \pm 9. 08*
t 值	14. 232	25. 618	12. 789	28. 210
P 值	< 0. 01	< 0. 01	< 0. 01	< 0. 01
对照组				
治疗前	23. 16 \pm 7. 08	108. 71 \pm 20. 31	62. 28 \pm 13. 97	88. 97 \pm 13. 02
治疗后	14. 09 \pm 5. 28	56. 11 \pm 10. 87	44. 01 \pm 9. 16	42. 81 \pm 10. 28
t 值	7. 889	17. 539	8. 401	21. 373
P 值	< 0. 01	< 0. 01	< 0. 01	< 0. 01

注: 与对照组比较 , * $t = 6. 661, 9. 722, 5. 529, 6. 020$ $P < 0. 001$

2.3 2 组药物不良反应情况比较 研究组总不良反应发生率为 8. 47% , 对照组为 10. 17% 。2 组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0. 05$) 。见表 4。

表 4 2 组药物不良反应情况的比较

n = 59 例

组别	发热	脑积水	寒战	总不良反应 [例(%)]
研究组	2	2	1	5(8. 47)
对照组	1	3	2	6(10. 17)
χ^2 值				0. 100
P 值				0. 752

2.4 2 组 NIHSS 评分和 CNDS 评分比较 治疗前 2 组 NIHSS 评分和 CNDS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0. 05$) ; 治疗后 2 组 NIHSS 评分和 CNDS 评分明显低于治疗前 , 差异有统计学意义 ($P < 0. 05$) , 研究组 NIHSS 评分和 CNDS 评分明显低于对照组 , 差异有统计学意义 ($P < 0. 05$) 。见表 5。

表 5 2 组 NIHSS 评分和 CNDS 评分比较

n = 59 分 , $\bar{x} \pm s$

组别	NIHSS 评分	CNDS 评分
研究组		
治疗前	23. 65 \pm 5. 14	28. 51 \pm 5. 68
治疗后	7. 12 \pm 2. 01*	10. 81 \pm 3. 02*
t 值	23. 006	21. 134
P 值	< 0. 001	< 0. 001
对照组		
治疗前	23. 71 \pm 5. 09	28. 63 \pm 5. 71
治疗后	10. 26 \pm 4. 16	16. 02 \pm 4. 11
t 值	15. 716	13. 768
P 值	< 0. 001	< 0. 001

注: 与对照组比较 , * $t = 5. 220, 7. 846$ $P < 0. 001$

3 讨论

及早清理颅内血肿 , 减轻脑水肿和脑血肿对脑组织压迫是治疗 HICH 的关键。目前 , HICH 的临床原则是控制颅内压血压 , 维持呼吸 , 营养脑神经 , 清除氧自由基 , 纠正酸碱及水电解质紊乱^[8]。醒脑静注射液主

要成分冰片、郁金、栀子和麝香等 , 可有效拮抗炎症递质的形成 , 清除自由基 , 避免羟自由基对脑细胞的毒性作用。中医学理论认为醒脑静的药效主要包括醒脑、开窍、活血、凉血、解毒和清热等^[9]。冯丽辉^[10]研究表明 , 醒脑静注射液可有效抑制毛细血管前括约肌收缩而改善脑组织缺血区灌注和微循环 , 从而发挥神经保护作用。本研究结果显示 , 加用醒脑静注射液治疗者治疗总有效率较常规治疗患者明显增高 , 两者药物不良反应发生率比较差异无显著性 , 与相关报道结果^[11]一致。可见醒脑静注射液可有效安全地应用于 HICH 患者的治疗期间。

3.1 醒脑静注射液对高血压脑出血患者炎症因子的影响 HICH 发生后导致全身释放大量炎症因子 , 提高血管通透性 , 造成病情的发展。相关文献证实 , CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 是引起脑损伤的主要炎症因子^[12]。由于 HICH 患者的脑组织缺血缺氧 , 导致炎症因子浓度的增加。本研究结果显示 , 加用醒脑静注射液治疗患者的血清炎症因子 (CRP、IL-6、IL-8、TNF- α) 较治疗前和常规治疗患者明显降低 , 可见醒脑静注射液可明显改善炎症程度 , 进而使 HICH 患者在获得更有效治疗中获益。有研究表明 , CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 等促炎性因子可通过增加血脑屏障和脑微血管的通透

性,促进大量炎性因子经血脑屏障进入脑组织,导致脑组织的水肿,加重病情程度^[13]。醒脑静注射液中的冰片、郁金、栀子和麝香均具有通窍的药理作用,其对于改善病情程度中的疗效让人满意。笔者认为醒脑静注射液可能通过明显改善 HICH 患者的病情程度,逆转脑组织的缺血缺氧状况,缓解炎症程度。陈雁斌等^[14]研究亦证实醒脑静注射液可通过发挥炎症拮抗作用而促进神经功能恢复。CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 在慢性炎症的维持和急性炎症的级联放大中发挥重要的作用,提示醒脑静注射液具有强有效的抗炎作用,其可能通过抑制脑水肿形成而使患者在改善神经功能中获益。

3.2 醒脑静注射液对高血压脑出血患者神经功能的影响 本研究结果显示,加用醒脑静注射液治疗患者 NIHSS 评分和 CNDS 评分较治疗前和常规治疗患者明显降低,可见醒脑静注射液明显改善神经功能,可能使 HICH 患者在获得更佳生活质量中获益。醒脑静注射液中的冰片、栀子性微寒味苦,具有醒脑、化痰、活血等作用;郁金具有清热、开窍和化痰等作用;麝香味芳香,具有开窍的药理作用,通过促进神经细胞的兴奋和脑组织的代谢,提高脑细胞营养及活力,进而促进神经功能恢复。且现代药理学研究证实,醒脑静注射液可通过降低脑组织耗氧,抑制血小板集聚,调节水电解质平衡,有利于控制理想的颅内压,促进患者神经功能的恢复^[15]。结合本研究结果,笔者认为:静脉滴注的醒脑静注射液通过血脑屏障直接作用在中枢神经,清除羟自由基,改善血流动力学,拮抗神经细胞损伤,保护神经功能。

综上所述,醒脑静注射液有利于明显缓解 HICH 患者的炎症程度,进而明显改善神经功能,值得临床应用。

参考文献

- Han M, Ding S, Zhang Y, et al. Serum copper homeostasis in hypertensive intracerebral hemorrhage and its clinical significance. *Biol Trace Elem Res* 2018, 185: 56-62.
- Zhao J, Mao Q, Qian Z, et al. Effect of mild hypothermia on expression of inflammatory factors in surrounding tissue after minimally invasive hematoma evacuation in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Exp Ther Med* 2018, 15: 4906-4910.
- Riveralara L, Murthy SB, Nekoovaghtak S, et al. Influence of bleeding pattern on ischemic lesions after spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhage with intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care* 2018, 29: 180-188.
- 乔潜林, 白新学, 刘海玉, 等. 醒脑静注射液对脑出血合并肺部感染患者神经功能与凝血功能和炎症指标的影响. *中华医院感染学杂志* 2017, 27: 3878-3881.
- 柳平, 阮垂云, 曹书芳, 等. 醒脑静注射液联合盐酸纳洛酮注射液治疗高血压性脑出血的疗效观察. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18: 174-176.
- 王冬梅. 醒脑静注射液对高血压脑出血患者临床指标的影响分析. *中国实用医药* 2018, 13: 97-98.
- Song J, Lyu Y, Wang M, et al. Treatment of human urinary kallidinogenase combined with maixuekang capsule promotes good functional outcome in ischemic stroke. *Front Physiol* 2018, 9: 84-86.
- Salvetti M, Paimi A, Bertacchini F, et al. Therapeutic approach to hypertensive emergencies: hemorrhagic stroke. *HBP Cardiovasc Prevent*, 2018, 25: 191-195.
- 杨卉卉, 崔传峰, 范开亮, 等. 醒脑静注射液治疗脓毒症的研究进展. *中国中医急症* 2017, 26: 460-463.
- 冯丽辉. 醒脑静注射液治疗急性脑梗塞的治疗效果. *齐齐哈尔医学院学报* 2017, 38: 158-159.
- 尹楠, 唐志鹏, 徐国栋, 等. 醒脑静注射液对老年重症脑梗死的疗效及血清 VEGF、IL-8 水平的影响. *河北医药* 2018, 40: 393-396.
- 易文轶, 刘正金, 韦玲. 醒脑静联合纳洛酮对肝性脑病患者认知功能的改善效果及其对血清炎症因子水平的影响. *海南医学* 2018, 29: 616-620.
- 郭成军, 申天喜, 胡刚, 等. 醒脑静注射液联合高压氧治疗老年颅脑损伤致昏迷患者的疗效及对血清炎症因子的影响. *中国老年学杂志* 2018, 38: 100-102.
- 陈雁斌, 邓珊珊. 醒脑静注射液对脑梗死缺氧诱导因子-1 α 表达的影响. *中国临床药理学与治疗学* 2017, 22: 821-824.
- 张斯佳, 赵海苹, 罗玉敏. 醒脑静注射液在神经系统疾病中的临床应用现状. *中西医结合心脑血管病杂志* 2017, 15: 2720-2723.

(收稿日期: 2019-05-17)

(上接 3290 页)

- Meng X, Li Y, Luan H, et al. Therapeutic effect of photodynamic therapy combined with imiquimod in the treatment of anal condyloma acuminatum and its effect on immune function. *Exp Ther Med* 2018, 16: 3909-3912.
- 黄国新, 叶庭路, 陈办成, 等. 布洛芬缓释胶囊缓解尿道内尖锐湿疣患者光动力治疗疼痛效果观察. *中华实用诊断与治疗杂志* 2016, 30: 517-518.
- 段颖, 黄英. 冷冻联合 5-氨基酮戊酸光动力治疗尖锐湿疣的临床疗效观察和护理体会. *中华全科医师杂志* 2015, 14: 230-232.
- 陈洪强, 赵敏, 熊大正, 等. 调 Q 激光联合免疫调节剂治疗尖锐湿疣的研究. *皮肤病与性病* 2018, 40: 521-523.
- 马军格, 王艳花, 郭粉娥, 等. 卡介菌多糖核酸联合冷冻治疗尖锐湿疣疗效观察. *现代中西医结合杂志* 2013, 22: 3554-3556.
- 刘婷, 杨莉莉, 夏立新, 等. 卡介菌多糖核酸联合咪喹莫特对尖锐湿

疣 CO₂ 激光术后免疫功能的影响. *中国性科学* 2017, 26: 69-72.

- 刘海文, 李爱莉. 光动力疗法联合卡介菌多糖核酸注射液治疗尖锐湿疣的临床疗效观察. *中国现代医生* 2018, 56: 25-28.
- 王振华, 杨芳红, 孙怡, 等. 卡介菌多糖核酸对尖锐湿疣患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞的影响. *中华皮肤科杂志* 2014, 47: 665-666.
- 罗志广, 杨国良, 黄秀娟, 等. 激光术后联合卡介菌多糖核酸和匹多莫德治疗复发性尖锐湿疣多中心随机对照观察. *海南医学* 2015, 34: 2151-2152.
- 周秋霞, 陶茂灿. 卡介菌多糖核酸联合重组人干扰素 α -2b 凝胶对尖锐湿疣 CO₂ 激光治疗术后复发预防作用. *中国微生态学杂志*, 2014, 26: 921-923.
- 罗志广, 江光明, 黄秀娟, 等. 卡介菌多糖核酸治疗复发性尖锐湿疣疗效评价. *中国麻风皮肤病杂志* 2014, 25: 423-424.

(收稿日期: 2019-06-11)