

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.12.016

七叶皂苷钠联合尼卡地平治疗高血压脑出血临床观察*

任大钊, 陶于凤, 姚琦

(青海省西宁市第一医疗集团第二分院·大通回族土族自治县第二人民医院, 青海 西宁 810102)

摘要:目的 探讨七叶皂苷钠联合尼卡地平治疗高血压脑出血的临床疗效。方法 按随机数字表法将医院2015年2月至2017年11月收治的103例高血压脑出血患者分为对照组(51例)和试验组(52例)。在对症治疗基础上,两组患者均予盐酸尼卡地平注射液,试验组患者加用注射用七叶皂苷钠,均治疗14 d。结果 试验组总有效率为92.31%,明显高于对照组的76.47% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者残留血量、脑水肿体积显著小于治疗前,且试验组小于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,两组患者血钙水平升高,血肌酐、水通道蛋白1(AQP-1)、水通道蛋白4(AQP-4)水平均显著降低,且试验组均优于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,两组患者痴呆量表评分、Barthel指数、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分均较治疗前改善,且试验组改善幅度更优 ($P < 0.05$);试验组与对照组不良反应发生率相当(7.69%比9.80%, $P > 0.05$)。结论 七叶皂苷钠联合卡地平治疗高血压脑出血,可显著提高临床疗效,改善血钙、血肌酐、AQP-1、AQP-4水平。

关键词:七叶皂苷钠;尼卡地平;高血压脑出血;临床疗效

中图分类号:R969.4;R972+.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)12-0051-03

Clinical Observation on Sodium Aescinate Combined with Nicardipine in the Treatment of Hypertensive Cerebral Hemorrhage

REN Dazhao, TAO Yufeng, YAO Qi

(The Second Branch of the First Medical Group of Xining City, The Second People's Hospital of Datong Hui and Tu Autonomous County, Xining, Qinghai, China 810102)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of sodium aescinate combined with nicardipine in the treatment of hypertensive cerebral hemorrhage. **Methods** Totally 103 patients with hypertensive cerebral hemorrhage admitted to our hospital from February 2015 to November 2017 were divided into the control group(51 cases) and the experimental group(52 cases) according to the random number table method. On the basis of symptomatic treatment, the patients in the two groups were treated with Nicardipine Hydrochloride Injection, on this basis, the patients in the experimental group were treated with Sodium Aescinate for Injection. Both groups were treated for 14 d. **Results** The total effective rate of the experimental group was 92.31%, which was significantly higher than 76.47% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the residual blood volume and brain edema volume of the two groups were significantly less than those before treatment, and those of the experimental group were less than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum calcium in the two groups was significantly increased, while the levels of serum creatinine, aquaporin 1(AQP-1), AQP-4 in the two groups were significantly decreased, those in the experimental group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the dementia scale score, Barthel index and National Institutes of Health stroke scale(NIHSS) score in the two groups were improved, and the improvement in the experimental group was better than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group(7.69% vs. 9.80%, $P > 0.05$). **Conclusion** Sodium aescinate combined with nicardipine can significantly improve the clinical effect, serum calcium, creatinine, the levels of AQP-1 and AQP-4 in patients with hypertensive cerebral hemorrhage.

Key words: sodium aescinate; nicardipine; hypertensive cerebral hemorrhage; clinical effect

高血压脑出血是由于颅内压升高所致,发病率较高,发病急,预后差,致残率和致死率高^[1]。约80%的血肿由于频繁呕吐、过度脱水、血压过高等因素在6 h内持续扩大,并短时间形成脑疝,严重威胁患者生命安全^[2]。快速有效降低高血压脑出血患者的血压对于控制病情有重要意义。尼卡地平为钙离子拮抗剂,可有效解除脑血管痉挛,使血压迅速恢复至正常水平,但单用剂量较大,且会影响患者的血流动力学^[3]。七叶皂苷钠可有效促进血肿吸收,降低颅内压,改善微循环,同时具有抗

炎、抗渗出及促利尿作用,对缓解脑水肿,提高静脉动力具有显著效果^[4]。本研究中探讨了尼卡地平联合七叶皂苷钠治疗高血压脑出血的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:高血压脑出血相关临床症状,包括反复呕吐、血压升高、意识障碍,并符合高血压脑出血诊断标准^[4]。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

*基金项目:青海省科技计划项目[2015-ZJ-782]。

第一作者:任大钊,男,大学本科,副主任医师,研究方向为普通内科学,(电子信箱)tianjin_519@sina.com。

排除标准:妊娠期或哺乳期;心功能不全;肝肾功能障碍;脑血管疾病,血液系统疾病;长期服用镇静镇痛药物;恶性肿瘤。

病例选择与分组:选取医院2015年2月至2017年11月收治的高血压脑出血患者103例,按随机数字表法分为试验组(52例)和对照组(51例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	高血压病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	平均动脉压 ($\bar{X} \pm s$,mmHg)	心率 ($\bar{X} \pm s$,次/分)
试验组($n=52$)	29/23	60.94 $\pm$ 5.16	6.12 $\pm$ 1.09	132.09 $\pm$ 13.56	85.01 $\pm$ 4.97
对照组($n=51$)	27/24	61.03 $\pm$ 6.08	6.06 $\pm$ 0.97	134.15 $\pm$ 14.92	86.13 $\pm$ 4.65
χ^2/t 值	0.083	0.081	0.295	0.734	1.180
P 值	0.773	0.936	0.769	0.465	0.241

1.2 方法

患者入院后均行抗感染、补液、维持酸碱平衡、营养神经和降低颅内压等对症支持治疗,并予盐酸尼卡地平注射液(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H10970244,规格为每支5 mL:5 mg)0.5~5.0 μ g/(kg·min),静脉滴注。观察组患者在此基础上将注射用七叶皂苷钠(武汉普生制药有限公司,国药准字H20057826,规格为每瓶5 mg)10 mg溶于0.9%氯化钠注射液50 mL,静脉滴注,每天1次。两组均连续治疗14 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

比较两组患者治疗前后残留血量和脑水肿体积。分别于治疗前后抽取清晨空腹肘静脉血各5 mL,3 000 r/min离心15 min,取上清液,置冰箱保存,采用全自动生化分析仪测定血钙、血肌酐水平,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定水通道蛋白1(AQP-1)、水通道蛋白4(AQP-4)水平。治疗前后,应用长谷川痴呆量表进行痴呆评分, ≥ 30 分表示智力正常, < 15 分表示痴呆^[5];应

用Barthel指数评分评价日常生活活动能力,满分为100分,得分越高表明自理能力越强^[6];应用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能缺损程度,得分越高表明神经功能缺损越严重^[7]。

疗效判定标准^[8]:显效,意识基本恢复,日常生活可自理,肢体肌力显著恢复;好转,意识基本清醒或伴有轻度模糊,肌力Ⅲ级;无效,意识模糊。总有效=显效+好转。

不良反应:记录两组患者治疗过程中恶心、呕吐、头晕等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗过程中,两组均发生不同程度的不良反应,包括恶心、呕吐、头晕等,对症处理后均缓解,且试验组与对照组不良反应发生率相当(7.69%比9.80%, $\chi^2=0.144$, $P=0.704>0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	好转	无效	总有效
试验组($n=52$)	26(50.00)	22(42.31)	4(7.69)	48(92.31)*
对照组($n=51$)	16(31.37)	23(45.10)	12(23.53)	39(76.47)

注:与对照组比较, $\chi^2=6.091$,* $P=0.012<0.05$ 。

表3 两组患者残留血量和脑水肿体积比较($\bar{X} \pm s$,mL)

组别	残留血量		脑水肿体积	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组($n=52$)	15.29 $\pm$ 1.27	6.32 $\pm$ 0.76*	28.93 $\pm$ 2.76	11.42 $\pm$ 1.26*
对照组($n=51$)	15.32 $\pm$ 1.41	10.04 $\pm$ 1.02*	28.78 $\pm$ 2.99	17.08 $\pm$ 1.57*
t 值	1.094	5.256	0.953	4.426
P 值	0.457	0.012	0.716	0.009

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表4及表5同。

表4 两组患者相关实验室指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	血钙(mmol/L)		血肌酐(μ mol/L)		AQP-1(μ g/mL)		AQP-4(μ g/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组($n=52$)	1.54 $\pm$ 0.12	3.17 $\pm$ 0.41*	85.15 $\pm$ 5.21	61.24 $\pm$ 7.15*	13.24 $\pm$ 1.53	3.04 $\pm$ 0.71*	151.24 $\pm$ 21.24	42.16 $\pm$ 5.56*
对照组($n=51$)	1.52 $\pm$ 0.14	2.09 $\pm$ 0.25*	85.66 $\pm$ 6.02	73.47 $\pm$ 8.02*	13.51 $\pm$ 1.62	6.02 $\pm$ 1.25*	150.94 $\pm$ 24.52	83.08 $\pm$ 6.12*
t 值	1.024	5.386	0.753	5.332	0.552	6.993	1.456	6.732
P 值	0.536	0.013	0.642	0.009	0.126	0.006	0.742	0.015

表5 两组患者相关评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

组别	痴呆量表评分		Barthel指数评分		NIHSS评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组($n=52$)	21.92 $\pm$ 1.85	31.81 $\pm$ 2.59*	71.58 $\pm$ 5.82	93.56 $\pm$ 0.69*	15.62 $\pm$ 1.25	6.25 $\pm$ 0.94*
对照组($n=51$)	22.67 $\pm$ 1.74	26.01 $\pm$ 3.15*	72.05 $\pm$ 4.71	80.63 $\pm$ 0.77*	15.57 $\pm$ 1.67	11.73 $\pm$ 1.26*
t 值	1.043	4.637	1.009	5.367	0.583	7.774
P 值	0.869	0.005	0.756	0.021	0.647	0.016

3 讨论

高血压脑出血多见于中老年人,发病原因主要包括过度用脑、体力劳动、情绪激动等引起血压突然升高,导致脑动脉血管破裂而引起的急性脑出血及继发性脑梗死等^[9-11]。高血压患者脑出血后还会因血压过高、呼吸道梗阻、频繁呕吐等导致再出血,同时,血压持续过高还会损伤靶器官^[12]。目前,临床治疗高血压脑出血的原则为有效降低血压并使其维持在相对正常范围^[13]。

尼卡地平为二氢吡啶类钙离子拮抗剂,可快速平稳降压,降压机制包括阻断钙离子经依赖 L 型钙通道经细胞外进入血管平滑肌细胞,降低兴奋收缩耦联,减少收缩反应性,缓解血管痉挛^[10]。还可抑制环磷酸腺苷二酯酶(cAMP-PDE)对血管平滑肌的影响,降低血管紧张素 II 水平,从而产生降压作用,但单用效果有限^[11]。

脑出血属中医“血瘀”范畴。七叶皂苷钠可促进血管壁前列腺素 F_{2α}(PGF_{2α})的分泌,提高促肾上腺皮质激素(ACTH)浓度,清除体内自由基,产生抗炎、抗渗出功效,提高静脉张力和静脉血流,改善血液循环,进而保护血管壁;皂苷既抗溶血又可溶血,保护脑细胞,减轻脑水肿,清除自由基,改善微循环,促进血管新生,预防血小板聚集,缓解组织缺氧,恢复脑组织功能,双向调节促纤溶机制和凝血机制,促进血肿吸收,避免再出血及出血后继发性梗死^[12]。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组;治疗后,两组患者残留血量、脑水肿体积均较治疗前显著减小,且观察组显著小于对照组,提示两药联用有协同作用;治疗后,两组患者血钙水平升高,血肌酐、AQP-1、AQP-4 水平均降低,且观察组更优,这是因为七叶皂苷钠与尼卡地平联合用药可改善肾功能及肾循环。血钙水平与高血压病情密切相关;肌酐为肌肉代谢产物,主要通过肾小球滤过,肾脏损伤时,患者肌酐水平提高,目前已成为判断肾脏损伤程度的重要指标;AQP-1 为原生型水通道,可调节机体多种生理功能,AQP-4 为四聚体蛋白,同脑水肿和血液灌注相关。治疗后,两组患者痴呆量表评分、Barthel 指数及 NIHSS 评分均较治疗前改善,且观察组改善幅度大于对照组,这是因为联合用药可降低封闭蛋白受损程度,缓解血脑屏障受损程度,改善血脑屏障通透性,减少脑细胞水分,缓解脑水肿^[13],并抑制高血压对肾脏的影响,扩张血管、改善微循环^[14]。两组患者治疗过程中均发生不同程度的不良反应,经对症处理后均缓解,两组不良反应发生率相当,提示联合用药不会增加不良反应。

综上所述,七叶皂苷钠联合尼卡地平治疗高血压脑出血效果显著,可改善血钙、血肌酐及 AQP-1 和 AQP-4 水平,促进康复,有效改善预后。

参考文献:

- [1] 卢 军. 丹参注射液联合尼莫地平治疗急性高血压脑出血 84 例[J]. 中国药业,2013,22(4):86-87.
- [2] HORI YS, OHKURA T, EBISUDANI Y, et al. Hypertensive Cerebral Hemorrhage in a Patient with Turner Syndrome Caused by Deletion in the Short Arm of the X Chromosome[J]. *Pediatr Neurosurg*, 2018, 53(3):167-170.
- [3] 连晓东, 林 麒. 高血压并发脑出血尼卡地平治疗期间血钙和血肌酐水平的变化及意义[J]. *广东医学*, 2016, 37(17):2660-2663.
- [4] ZHAO J, ZHOU C. The protective and hemodynamic effects of dexmedetomidine on hypertensive cerebral hemorrhage patients in the perioperative period[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5):2903-2908.
- [5] KOUNNAVONG S, SOUNDVONG K, XAYAVONG S, et al. Lao language version of the Revised Hasegawa's Dementia Scale[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2017, 79(2):241-249.
- [6] SILVEIRA LTYD, SILVA JMD, SOLER JMP, et al. Assessing functional status after intensive care unit stay: the Barthel Index and the Katz Index[J]. *Int J Qual Health Care*, 2018, 30(4):265-270.
- [7] CHEN T, XU G, TAN D, et al. Effects of platelet infusion, anticoagulant and other risk factors on the rehaemorrhage after surgery of hypertensive cerebral hemorrhage[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(5):795-799.
- [8] 方泽波, 侯玉清, 谢晋国. 注射用七叶皂苷钠联合盐酸尼卡地平注射液治疗高血压脑出血患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(6):618-621.
- [9] 陈建玲, 谈晓侠, 刘会玲. 甘露醇用量和疗程与高血压性脑出血后迟发性水肿的关系[J]. *中国药业*, 2016, 25(3):26-29.
- [10] BHOGAL P, BUCKE P, GANSLANDT O, et al. Mechanical thrombectomy in patients with M1 occlusion and NIHSS score ≤ 5 : a single-centre experience[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 1(4):165-171.
- [11] YANG G, SHAO G. Clinical effect of minimally invasive intracranial hematoma in treating hypertensive cerebral hemorrhage[J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(3):677-681.
- [12] YANG Q, ZHUANG X, PENG F, et al. Relationship of plasma matrix metalloproteinase-9 and hematoma expansion in acute hypertensive cerebral hemorrhage[J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(3):213-218.
- [13] 石进峰, 邢富强, 马明明. 微创血肿清除术后应用 β -七叶皂苷钠治疗高血压脑出血的疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(4):487-489.
- [14] 杨 宁. 七叶皂苷钠对高血压脑出血术后脑组织水肿及血清 S100 β 、hs-CRP、NO、ET-1 水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(32):3572-3574.

(收稿日期:2018-08-29)