

中图分类号: R969.4; R971 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)09-0102-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.09.024



依达拉奉联合神经内镜术治疗高血压脑出血临床观察*

何少武, 李霞, 陈明鼎

(海南省万宁市人民医院, 海南 万宁 571500)

摘要:目的 探讨依达拉奉联合神经内镜术治疗高血压脑出血的临床疗效, 以及对患者脑血管和神经功能的影响。方法 选取医院2019年11月至2021年11月收治的高血压脑出血患者96例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各48例。两组患者均采用神经内镜术治疗, 观察组患者加用依达拉奉, 连续治疗2周。结果 观察组总有效率为93.75%, 明显高于对照组的79.17% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$), 且观察组患者不同时间的NIHSS评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者的超氧化物歧化酶、脑源性神经营养因子、5-羟色胺水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 丙二醛水平明显低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者的脑血管平均血流流速、平均血流量均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 外周阻力明显低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组和对照组患者治疗期间药品不良反应发生率相当 (19.57% 比 8.33%, $P > 0.05$)。结论 依达拉奉联合神经内镜术治疗高血压脑出血临床疗效良好, 能有效抑制机体氧化应激反应, 改善患者的脑血管功能和神经, 降低术后情绪功能障碍的发生风险, 且安全性较好。

关键词: 高血压脑出血; 依达拉奉; 神经内镜术; 临床疗效; 神经功能; 脑血管功能

Clinical Observation of Edaravone Combined with Neuroendoscopy in the Treatment of Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage

HE Shaowu, LI Xia, CHEN Mingding

(People's Hospital of Wanning, Wanning, Hainan, China 571500)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of edaravone combined with neuroendoscopy in the treatment of patients with hypertensive cerebral hemorrhage, and its effect on the patients' cerebrovascular and neurological function brain function. **Methods** A total of 96 patients with hypertensive intracerebral hemorrhage admitted to the hospital from November 2019 to November 2021 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 48 cases in each group. The patients in the two groups were treated with neuroendoscopy, on this basis, the patients in the observation group were treated with edaravone. Both groups were treated for two weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 93.75%, which was significantly higher than 79.17% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the

*基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目[20A200364]。

第一作者: 何少武, 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向为高血压脑出血与外伤脑出血的诊治, (电子信箱)heshawu75@163.com。

- 临床军医杂志, 2021, 49(1): 92-94.
- [12] 李培蕾, 张富生. 温阳化痰疏肝汤配合瑞舒伐他汀对冠心病心绞痛患者血液流变学、血脂的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(1): 81-83.
- [13] KOSHY A, GREEN T, TOMS A, et al. The role of exercise hemodynamics in assessing patients with chronic heart failure and left ventricular assist devices[J]. Expert Rev Med Devices, 2019, 16(10): 891-898.
- [14] RASHNAVADI T, MACNAB A, CHEUNG A, et al. Monitoring spinal cord hemodynamics and tissue oxygenation: a review of the literature with special focus on the near-infrared spectroscopy technique[J]. Spinal Cord, 2019, 57(8): 617-625.
- [15] OSIMO EF, BAXTER LJ, LEWIS G, et al. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels [J]. Psychol Med, 2019, 49(12): 1958-1970.
- [16] WITHERS AS, GRIEVE A, LOVELAND JA. Correlation of white cell count and CRP in acute appendicitis in paediatric patients[J]. S Afr J Surg, 2019, 57(4): 40-41.
- [17] CHOY EH, DE BENEDETTI F, TAKEUCHI T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(6): 335-345.
- [18] CAMPANATI A, PAOLINELLI M, DIOTALLEVI F, et al. Pharmacodynamics of TNF- α inhibitors for the treatment of psoriasis[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2019, 15(11): 913-925.
- [19] ZHANG M, LI F, WANG X, et al. MiR-145 alleviates Hcy-induced VSMC proliferation, migration, and phenotypic switch through repression of the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Histochem Cell Biol, 2020, 153(5): 357-366.
- [20] KORBECKI J, SIMIŃSKA D, KOJDER K, et al. Fractalkine/CX3CL1 in Neoplastic Processes [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3723-3726.
- [21] LIU W, JIANG L, BIAN C, et al. Role of CX3CL1 in Diseases[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2016, 64(5): 371-383.

(收稿日期: 2022-06-30; 修回日期: 2022-11-29)

scores of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) in the two groups were significantly lower than those before the treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group at different times ($P < 0.05$). The levels of superoxide dismutase (SOD), brain-derived neurotrophin (BDNF) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the level of malondialdehyde (MDA) in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The mean cerebral blood flow velocity (MV) and mean blood flow velocity (Q_{mean}) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the peripheral resistance (Rv) in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse drug reactions in the observation group was comparable to that in the control group (19.57% vs. 8.33%, $P > 0.05$). **Conclusion** Eदारavone combined with neuroendoscopy is effective and safe in the treatment of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage, which can effectively inhibit the patients' oxidative stress response, improve the patients' cerebrovascular and neurological function, and reduce the risk of postoperative emotional dysfunction.

Key words: hypertensive intracerebral hemorrhage; edaravone; neuroendoscopy; clinical efficacy; neurological function; cerebrovascular function

高血压脑出血为临床常见卒中类型,随着人口老龄化的加剧,其患病率逐年升高,严重威胁患者的生命健康^[1-3]。高血压脑出血起病急、进展快,致死率和致残率极高,危害远高于其他脑血管疾病,早期治疗是挽救患者生命的关键。出血后血肿的压迫效应易造成继发性脑损伤,需及时清除颅内血肿,目前常用的术式包括开颅血肿清除术、神经内镜术、穿刺置管引流术等,其中神经内镜术可在短时间内清除大量血肿,并在直视下止血,效果较好。但血肿造成的继发性脑损伤和手术创伤均会导致多种大脑功能异常,如神经功能、脑血管功能、情绪功能等,影响预后。研究发现,上述病理改变过程中,大量氧自由基形成发挥了重要作用^[4-6]。依达拉奉属强效氧自由基清除剂,对卒中患者的神经功能具有较好的保护作用,但对大脑其他功能是否有改善,尚需进一步研究。本研究中探讨了依达拉奉联合神经内镜术治疗高血压脑出血的临床疗效,以及对患者脑血管和神经功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合高血压脑出血的诊断标准^[7];年龄大于18岁;无研究药物过敏史或禁忌证。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

排除标准:合并颅脑外伤、颅内肿瘤等疾病;合并颅内手术史;凝血功能异常;原发性神经功能损伤;合并严重心、肝等脏器病变。

病例选择与分组:选取我院2019年11月至2021年11月收治的高血压脑出血患者96例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各48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。

1.2 方法

对照组患者行神经内镜血肿清除术,利用头颅CT或MRI扫描,定位血肿位置并在体表标记,术区消毒,

表1 两组患者一般资料比较($n = 48$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 48$)

指标	观察组	对照组	χ^2 值	P 值	
性别[例(%)]	男	35(72.92)	32(66.67)	0.445	0.505
	女	13(27.08)	16(33.33)		
病灶部位[例(%)]	基底节区	39(81.25)	41(85.42)	0.300	0.584
	其他	9(18.75)	7(14.58)		
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	66.34 \pm 7.25	65.73 \pm 6.87	0.423	0.673	
出血量($\bar{X} \pm s$,mL)	53.64 \pm 9.28	54.03 \pm 8.75	0.212	0.833	
合并症[例(%)]	糖尿病	7(14.85)	5(10.42)	0.381	0.537
	慢性肾病	2(4.17)	4(8.33)		

注:*为连续性校正 χ^2 检验。

Note:* refers to chi-square test of continuity correction.

根据定位标记做3~4 cm切口,钻1.0~1.5 cm骨孔,扩大至2 cm,悬吊硬脑膜,呈十字放射状切开,双极电凝切开软脑膜,术中注意避开重要功能区和血管。将内镜血肿清除穿刺针套管沿血肿长轴方向穿刺,穿刺成功后拔出针芯,经套管置入神经内镜及吸引器,逐步吸出血肿,观察血肿腔内出血情况,有明确活动性出血行双极电凝止血,少量出血者以止血纱布止血,留置引流管,退出套管,缝合硬脑膜、手术切口,完成手术。术后转入重症监护室(ICU),常规监测生命体征,维持收缩压(SBP)110~140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)、舒张压(DBP) < 90 mmHg,予呼吸支持,并予镇静、镇痛、脱水降颅内压等治疗。

观察组患者在对照组治疗基础上加用依达拉奉注射液(昆明积大制药股份有限公司,国药准字H20080495,规格为每支20 mL:30 mg)30 mg + 0.9%氯化钠注射液250 mL,30 min内静脉滴注完毕,每日1次,持续治疗2周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)神经功能^[8]。分别于治疗前及治疗1周、

2周后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估神经功能。量表共11项,评分范围0~42分,评分越低表明神经功能越好。2)血清指标。分别于治疗前后7:00抽取患者静脉血各4 mL,离心(转速为3 000 r/min)15 min留取血清送检,采用酶联免疫吸附试验检测血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平,采用高效液相色谱法检测5-羟色胺(5-HT)水平。3)脑血管功能。利用BA CV-300型脑血管功能分析仪(美国Medengcha 生物医学工程公司)检测患者脑血管平均血流流速(MV)、外周阻力(Rv)和平均血流量(Q_{mean})。4)安全性:记录并统计两组患者术后胃肠道反应、发热、肝功能异常、皮疹等药品不良反应的发生情况。

疗效判定^[9]:NIHSS评分下降幅度80%以上,临床症状消失,为显效;NIHSS评分下降幅度50%~80%,临床症状显著改善,为有效;NIHSS评分下降幅度低于50%,临床症状未明显改善,为无效。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;重复测量数据采用重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[(例)% , $n = 48$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 48$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	17(35.42)	28(58.33)	3(6.25)	45(93.75)
对照组	11(22.92)	27(56.25)	10(20.83)	38(79.17)
χ^2 值				4.360
P 值				0.037

3 讨论

脑出血常见病因为高血压合并小动脉硬化、脑血管淀粉样变性、微血管瘤等。对病因和疾病的病理生理

表3 两组患者药品不良反应发生情况比较[(例)% , $n = 48$]

Tab. 3 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case(%), $n = 48$]

组别	胃肠道反应	发热	肝功能异常	皮疹	合计
观察组	4(8.33)	1(2.08)	3(6.25)	1(2.08)	9(19.57)
对照组	2(4.17)	0(0)	1(2.08)	1(2.08)	4(8.33)
χ^2 值					2.487
P 值					0.115

表4 两组患者NIHSS评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 48$)

Tab. 4 Comparison of NIHSS scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 48$)

组别	治疗前	治疗1周后	治疗2周后
观察组	16.76 \pm 3.17	10.12 \pm 2.03	6.27 \pm 1.73
对照组	17.35 \pm 3.21	12.87 \pm 2.46	9.07 \pm 2.01
F 值	$F_{\text{时间}} = 9.157, F_{\text{组间}} = 13.274, F_{\text{交互}} = 17.351$		
P 值	$F_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		

表5 两组患者脑血管功能比较($\bar{X} \pm s$, $n = 48$)

Tab. 5 Comparison of cerebrovascular function between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 48$)

组别	MV(cm/s)		Rv(kPa/m)		Q _{mean} (mL/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	13.87 \pm 2.02	20.05 \pm 1.56*	1774.35 \pm 186.32	1386.52 \pm 132.71*	8.57 \pm 0.84	13.74 \pm 1.21*
对照组	14.15 \pm 1.97	18.76 \pm 1.62*	1746.24 \pm 176.35	1465.25 \pm 143.27*	8.38 \pm 0.76	12.52 \pm 1.17*
t 值	0.688	3.974	0.759	2.793	1.162	5.022
P 值	0.493	<0.001	0.450	0.006	0.248	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表6同。

Note: Compared with those before the treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 5 - 6).

学研究为患者急性期的治疗和预后提供了参考,但仍有较多患者临床结局不理想^[10-11]。神经内镜术切口小,对神经纤维束等的损伤小,血肿清除彻底,临床应用广泛,但可导致再出血、血管神经损伤、有效循环血量减少、迟发性颅内感染等多种并发症^[12-13],影响患者的神经或血管功能^[14-15]。

本研究结果显示,与对照组比较,观察组患者的NIHSS评分改善效果明显更好,SOD水平明显更高,MDA水平明显更低,提示神经内镜术后联用依达拉奉较好地减轻了机体氧化应激反应,改善了患者的神经

表6 两组患者血清指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 48$)

Tab. 6 Comparison of serum indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 48$)

组别	SOD(U/mL)		MDA(mol/L)		BDNF(ng/mL)		5-HT(ng/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
观察组	81.26 \pm 3.72	95.24 \pm 5.37*	6.02 \pm 1.35	3.12 \pm 0.74*	1.70 \pm 0.42	3.27 \pm 0.65*	82.35 \pm 8.75	161.28 \pm 15.87*
对照组	80.79 \pm 3.81	91.85 \pm 4.92*	5.93 \pm 1.26	3.65 \pm 0.91*	1.67 \pm 0.38	2.87 \pm 0.58*	81.28 \pm 9.31	148.62 \pm 13.32*
t 值	0.612	3.225	0.338	3.131	0.367	3.181	0.580	4.233
P 值	0.542	0.002	0.736	0.002	0.715	0.002	0.563	<0.001

功能。脑出血术后是否使用依达拉奉等脑保护剂尚存在一定争议^[16],但术后应用可有效清除自由基,减轻机体氧化应激反应,抑制线粒体渗透性转换孔开放和细胞色素C释放,减轻患者机体神经元的凋亡和坏死,还可通过抑制血管内皮生长因子及相应的蛋白表达,抑制内皮细胞增生、血管渗透性增加等病理改变,从而保护神经及血管功能。

脑出血患者存在脑血管功能异常,主要体现在血流动力学异常,究其原因,一是水肿和颅内压升高造成的压迫效应,二是血管内皮损伤、氧自由基及炎性因子刺激及高血压本身造成的血管痉挛,在这些因素的影响下导致患者术后血流动力学不稳定,从而影响其脑血管功能。本研究结果显示,观察组患者治疗后的MV和 Q_{mean} 均明显高于对照组,Rv明显低于对照组,表明依达拉奉能清除氧自由基,降低机体过氧化物水平,改善脑血管功能,与文献^[17-18]研究结果一致。

水肿会对脑出血患者大脑产生压迫效应,产生多种继发性脑损伤,影响大脑功能,损伤神经细胞组织,抑制5-HT等神经递质释放,导致患者出现情绪障碍,不利于术后康复^[19]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的血清BDNF和5-HT水平均明显升高,表明依达拉奉有助于降低术后情绪障碍的发生风险。究其原因,可能是依达拉奉通过抑制细胞膜脂质氧化反应,提高机体抗氧化能力,改善继发性脑组织损伤,促使BDNF释放,加快神经元细胞的生成、增殖,进而促进5-HT等神经递质的合成和分泌,有助于改善患者的情绪功能,促进术后恢复。后续研究中将进一步追踪本方案对患者包括情绪在内的其他脑功能的改善效果。观察组患者术后加用依达拉奉,药品不良反应发生风险未明显增加,表明安全性较好。

综上所述,依达拉奉联合神经内镜术治疗高血压脑出血临床疗效良好,可有效抑制机体氧化应激反应,改善患者的神经和脑血管功能,降低术后情绪功能障碍的发生风险,且安全性较好。

参考文献

[1] HAWKES MA, RABINSTEIN AA. Acute Hypertensive Response in Patients With Acute Intracerebral Hemorrhage: A Narrative Review[J]. *Neurology*, 2021, 97(7): 316-329.
[2] DE OLIVEIRA MANOEL AL. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 45.
[3] 李 嘉, 王全力, 刘亚坤, 等. 依达拉奉联合开颅血肿清除术对中等量基底核区高血压脑出血患者神经功能的影响[J]. *中国药业*, 2021, 30(3): 73-76.

[4] 张亚卓. 积极推广神经内镜技术 促进现代颅底外科跨越发展[J]. *中华神经外科杂志*, 2022, 38(1): 2-4.
[5] LIU J, CHENG J, ZHOU HJ, et al. Efficacy of minimally invasive surgery for the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage: A protocol of randomized controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(3): e24213.
[6] TANG YP, YIN FQ, FU DL, et al. Efficacy and safety of minimal invasive surgery treatment in hypertensive intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 136.
[7] HEMPHILL JC III, GREENBERG SM, ANDERSON CS, 等. 自发性脑出血诊疗指南——美国心脏协会/美国卒中协会的健康职业者指南[J]. *中国脑血管病杂志*, 2015, 12(9): 490-504.
[8] 蔡必扬, 郭洪权, 李 华. 关于美国国立卫生研究院卒中量表翻译的警示[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(9): 712.
[9] 高 利. 高血压性脑出血急性期中西医结合诊疗专家共识[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(30): 3641-3648.
[10] HOSTETTLER IC, SEIFFGE DJ, WERRING DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment[J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(7): 679-694.
[11] SHEN J, GUO FB, YANG P, et al. Influence of hypertension classification on hypertensive intracerebral hemorrhage location[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(11): 1992-1999.
[12] 卜娜分, 蔡海云, 黄 涛, 等. 46例脑出血患者神经内镜下颅内血肿清除术的并发症观察及护理[J]. *护理学报*, 2022, 29(2): 71-72.
[13] GUI CJ, GAO YK, HU D, et al. Neuroendoscopic minimally invasive surgery and small bone window craniotomy hematoma clearance in the treatment of hypertensive cerebral hemorrhage[J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(2): 377-382.
[14] 陈晓雷, 徐兴华, 张家墅. 高血压脑出血外科手术治疗[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(12): 845-849.
[15] 张 杰, 邢益桓, 颜为国, 等. 高血压脑出血微创穿刺引流术后采用中医分阶段治疗方案的疗效评估[J]. *中医药导报*, 2021, 27(1): 86-90.
[16] 梁 新, 王亚丽. 依达拉奉右莰醇神经保护作用机制及临床应用进展[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(2): 249-252.
[17] 哈斯木江热合曼. 尼莫地平联合依达拉奉对高血压脑出血病人脑血流动力学、氧化应激、VEGF、MAP水平的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(16): 2062-2065.
[18] 兰德彬, 邹兴军, 陈 锐. 高血压脑出血术后高压氧联合依达拉奉治疗对脑血管功能的影响[J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(1): 166-169.
[19] 薛 锋, 陈婷婷, 李 佳. 钻孔内镜下微创手术对高血压脑出血患者血清去甲肾上腺素、5-羟色胺和神经功能的影响[J]. *中国内镜杂志*, 2022, 28(3): 29-37.

(收稿日期: 2022-05-06; 修回日期: 2022-11-20)