

基于血管内皮生长因子和炎症因子动态水平分析 依达拉奉联合 β -七叶皂苷钠对老年 急性脑出血患者的临床疗效

解晓燕 华秀芝 宋江庆

473012 河南安阳,河南省南阳市第二人民医院神经外科监护室(解晓燕),护理部(华秀芝),药学部(宋江庆)

通讯作者:华秀芝, Email: 850759143@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.009

【摘要】目的 探讨老年急性脑出血患者采用依达拉奉联合 β -七叶皂苷钠治疗的临床疗效及患者治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)和血管内皮生长因子(VEGF)的动态变化。**方法** 选取 2014 年 4 月至 2016 年 2 月河南省南阳市第二人民医院收治的 99 例老年急性脑出血患者,按随机数字表法分为对照组(49 例)和观察组(50 例)。两组均给予常规治疗。观察组在常规治疗基础上加用依达拉奉静脉滴注(静滴),每次 30 mg,每日 2 次;同时静滴 β -七叶皂苷钠,每次 20 mg,每日 1 次。连续治疗 2 周后,观察两组治疗后临床疗效及神经功能缺损评分(NDS);用免疫比浊法测定血清 CRP 水平;用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 TNF- α 和 VEGF 水平;比较两组治疗前后 CRP、VEGF、TNF- α 水平变化及治疗过程中不良反应发生情况。**结果** 两组治疗后 NDS 评分、CRP、VEGF、TNF- α 均较治疗前明显降低,且以观察组上述指标的降低程度较对照组更显著[NDS 评分(分): 13.01 ± 1.37 比 20.63 ± 1.68 , CRP (mg/L): 8.05 ± 3.97 比 10.04 ± 4.17 , VEGF (ng/L): 97.25 ± 13.73 比 116.43 ± 14.10 , TNF- α (ng/L): 8.15 ± 2.52 比 11.54 ± 2.22 , 均 $P < 0.05$];观察组治疗后总有效率显著高于对照组[92.00% (46/50) 比 77.55% (38/49), $P < 0.05$];观察组和对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义[4.00% (2/50) 比 8.16% (4/49), $P > 0.05$]。**结论** 依达拉奉联合 β -七叶皂苷钠治疗老年急性脑出血可有效促进患者神经功能恢复,其作用可能与调节 CRP、TNF- α 、VEGF 水平有关。

【关键词】 依达拉奉; β -七叶皂苷钠; 脑出血,急性; C-反应蛋白; 肿瘤坏死因子- α ; 血管内皮生长因子

An analysis of clinical efficacy of edaravone combined with β -aescin sodium for treatment of elderly patients with acute cerebral hemorrhage based on dynamic changes of vascular endothelial growth factor and inflammatory factor levels Xie Xiaoyan, Hua Xiuzhi, Song Jiangqing

Department of Neurosurgical Intensive Care Unit, Nanyang Second General Hospital, Anyang 473012, Henan, China (Xie XY); Department of Nursing, Nanyang Second General Hospital, Anyang 473012, Henan, China (Hua XZ); Department of Pharmacy, Nanyang Second General Hospital, Anyang 473012, Henan, China (Song JQ)

Corresponding author: Hua Xiuzhi, Email: 850759143@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy of edaravone combined with β -aescin sodium for treatment of elderly patients with acute cerebral hemorrhage, and the dynamic changes of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP), vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in serum in such patients before and after treatment. **Methods** A total of 99 elderly patients with acute cerebral hemorrhage admitted to Henan Nanyang Second General Hospital from April 2014 to February 2016 were enrolled, and they were divided into control group (49 cases) and observation group (50 cases) according to the random digital table. Conventional treatment were given to both groups, patients in the observation group were added with edaravone 30 mg intravenous drip, 2 times a day and β -aescin 20 mg intravenous drip, once daily. After treatment for consecutive 2 weeks, the clinical effect and neurological deficit score (NDS) were observed in the two groups; serum CRP levels were detected by immunonephelometry; TNF- α and VEGF were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The changes of CRP, VEGF, TNF- α levels and incidence of adverse reactions before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The levels of NDS, CRP, VEGF and TNF- α in both groups after treatment were significantly lower than those before treatment, and the degrees of decrease in treatment group were more significant than those in control group [NDS score: 13.01 ± 1.37 vs. 20.63 ± 1.68 , CRP (mg/L): 8.05 ± 3.97 vs. 10.04 ± 4.17 , VEGF (ng/L): 97.25 ± 13.73 vs. 116.43 ± 14.10 , TNF- α (ng/L): 8.15 ± 2.52 vs. 11.54 ± 2.22 , all $P < 0.05$]; the total effective rate in observation group was significantly higher than that in control group [92.00% (46/50) vs. 77.55% (38/49), $P < 0.05$]. The difference of incidence of adverse reaction between observation group and control group was not statistically significant [4.00% (2/50) vs. 8.16% (4/49), $P > 0.05$]. **Conclusions** Edaravone combined with β -aescin sodium for treatment of elderly patients with acute cerebral hemorrhage can effectively promote the recovery of neurological function, and its role might be related to the regulation of the levels of CRP, TNF- α and VEGF.

【Key words】 Edaravone; β -aescin sodium; Acute cerebral hemorrhage; C-reactive protein; Tumour necrosis factor- α ; Vascular endothelial growth factor

脑出血作为常见脑血管危重疾病,占全部脑卒中的 20%~30%,由非外伤性脑实质内血管破裂导致的出血发生原因主要与脑血管病病变高血压、高血脂、糖尿病等有关^[1-2],脑出血急性期病死率较高,幸存者中多数留有不同程度的认知和运动功能障碍等后遗症^[3-4]。

依达拉奉为脑保护剂,可有效清除氧自由基,抑制脂质过氧化,减轻脑水肿^[5-6],β-七叶皂苷钠为三萜皂苷的钠盐,可通过抗渗出、抗炎、促进血肿溶化和吸收等作用,有效改善微循环及促进脑功能恢复^[7-8]。急性脑出血患者早期血中 C-反应蛋白(CRP)水平增高,高水平的 CRP 显示病情重、预后差,早期测定 CRP 有助于判断患者预后^[9]。肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、一氧化氮(NO)等在急性脑血管疾病发病中可能起重要作用,高血压脑出血患者早期血清白细胞介素-6(IL-6)、TNF-α 含量明显升高,头部低温可有效降低其含量,从而改善预后,提高患者生活质量^[10-11]。

本研究通过观察依达拉奉联合 β-七叶皂苷钠治疗老年急性脑出血患者的临床疗效及治疗前后患者 TNF-α、CRP 与血管内皮生长因子(VEGF)水平的动态变化,探讨依达拉奉联合 β-七叶皂苷钠治疗老年急性脑出血的相关作用机制,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择:选择 2014 年 4 月至 2016 年 2 月南阳市第二人民医院收治的 99 例老年急性脑出血患者作为研究对象,年龄 60~76 岁,所有患者均符合 1995 年全国第四次脑血管病学术会议脑出血的有关诊断标准^[12],经头颅磁共振成像(MRI)或 CT 检查确诊。

1.1.1 入选标准:临床确诊为急性脑出血,发病 24 h 内入院,无脑疝,病情较稳定,无再出血倾向。

1.1.2 排除标准:心、肺、肝、肾功能不全者;患有精神疾病者、恶性肿瘤患者、有血液系统疾病者;出血性脑梗死者;脑卒中者;中重度昏迷者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗和检测方法取得患者或家属知情同意。

1.2 一般资料:将患者按随机数字表法分为对照组(49 例)和观察组(50 例)。两组患者的性别、年龄、脑出血量、合并症等临床资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1),说明两组资料均衡,具有可比性。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	例数 性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	出血量 (mL, $\bar{x}\pm s$)	合并症(例)			
	(例)	男性			女性	高血脂	高血压	糖尿病
对照组	49	29	20	64.8±7.1	12.52±3.32	14	15	9
观察组	50	28	22	65.6±6.3	13.04±4.48	12	19	13
t/χ^2 值		0.103		0.582	0.657	0.267	0.599	0.834
P 值		0.750		0.560	0.510	0.610	0.440	0.360

1.3 治疗方法:两组患者均给予控制血糖、血压、血脂和降低颅内压、营养支持、预防感染等常规治疗;观察组在常规治疗基础上加用依达拉奉,静脉滴注(静滴)每次 30 mg,每日 2 次,同时静滴 β-七叶皂苷钠每次 20 mg,每日 1 次,连续治疗 2 周。

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能缺损程度评分(NDS)的测定:参照《脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[13]评定两组 NDS 评分的变化。

1.4.2 CRP、TNF-α、VEGF 水平测定:两组患者均于治疗前后清晨采集空腹静脉血 5 mL,离心取血清,用免疫比浊法测定 CRP,试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司;用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 TNF-α、VEGF,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司。操作严格按试剂盒说明书进行。

1.4.3 临床疗效及不良反应:观察治疗后两组临床疗效及不良反应发生情况。

1.5 疗效评价标准:行头颅 CT 检查,计算脑水肿及血肿体积,并行 NDS 评分;显效为 NDS 评分减少 $\geq 90\%$,有效为 $45\%<NDS$ 评分减少 $<90\%$,进步为 $18\%<NDS$ 评分减少 $\leq 45\%$,不进步为 $0\%\leq NDS$ 评分减少 $\leq 17\%$,恶化为 NDS 评分增加 $>18\%$,死亡。

1.6 统计学方法:使用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,等级资料用非参数检验,率的比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 NDS 评分比较(表 2):两组治疗前 NDS 评分比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后均较治疗前显著降低,且观察组的降低程度较对照组更显著(均 $P<0.01$)。

表 2 两组治疗前后 NDS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	NDS 评分(分)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后		
对照组	49	27.79±3.18	20.63±1.68	13.936	0.000
观察组	50	28.34±3.45	13.01±1.37	28.249	0.000
t 值		0.824	24.755		
P 值		0.412	0.000		

2.2 两组治疗前后 CRP、VEGF、TNF- α 水平的动态变化比较(表 3): 两组患者治疗前 CRP、VEGF、TNF- α 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 治疗后两组 CRP、VEGF、TNF- α 水平均较治疗前显著降低, 且观察组的降低程度较对照组更显著(均 $P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 CRP、VEGF、TNF- α 水平的动态变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	CRP (mg/L)	VEGF (ng/L)	TNF- α (ng/L)
对照组	治疗前	49	16.07 \pm 5.48	143.17 \pm 15.82	22.17 \pm 3.47
	治疗后	49	10.04 \pm 4.17 ^a	116.43 \pm 14.10 ^a	11.54 \pm 2.22 ^a
观察组	治疗前	50	15.95 \pm 6.02	140.19 \pm 15.46	21.79 \pm 3.18
	治疗后	50	8.05 \pm 3.97 ^{ab}	97.25 \pm 13.73 ^{ab}	8.15 \pm 2.52 ^{ab}

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗后临床疗效比较(表 4): 观察组总有效率明显高于对照组($\chi^2=4.018, P < 0.05$)。

表 4 两组患者临床疗效比较

时间	例数 (例)	临床疗效(例)					总有效率 [% (例)]	
		显效	有效	进步	不进步	恶化		
对照组	49	7	9	22	7	3	1	77.55 (38)
观察组	50	10	18	18	2	2	0	92.00 (46) ^a

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

2.4 不良反应: 观察组出现 1 例轻微输液反应, 1 例谷氨酸转氨酶(ALT)轻度升高, 不良反应发生率为 4.00% (2/50); 对照组出现 4 例天冬氨酸转氨酶(AST)与 ALT 轻度升高, 不良反应发生率为 8.16% (4/49), 观察组不良反应发生率低于对照组, 但差异无统计学意义($\chi^2=0.753, P > 0.05$)。

3 讨论

急性脑出血的常见病因为微动脉瘤或微血管瘤、高血压合并小动脉硬化、颅内静脉血栓形成等, 诱发因素包括气候变化、血压波动、过度劳累、情绪激动等, 中老年患者在情绪激动或活动时突然发病, 局灶性神经功能缺损症状迅速出现, 伴随头痛、呕吐等颅高压症状时, 应考虑脑出血的可能, 结合头颅 CT 检查, 可迅速明确诊断^[14-15]。脑出血后机体与局部脑组织出现一系列病理生理反应, 脑组织水肿继发神经细胞凋亡, 大量自由基产生导致脂质过氧化, 炎性介质介导炎症反应, 加重脑水肿和线粒体功能障碍^[16-17]。

依达拉奉的主要作用机制与降低炎性介质水平, 清除自由基, 抑制脂质过氧化反应有关。 β -七叶皂苷钠是从中药娑罗子干燥成熟果实中提取的三萜皂苷钠盐, 具有抗炎、清除自由基、改善微循环、抗

渗出、消除肿胀等作用^[6-7]。本研究探讨了老年急性脑出血患者采用依达拉奉联合 β -七叶皂苷钠治疗的临床疗效及治疗前后 TNF- α 、CRP 与 VEGF 的动态变化。

本研究结果表明, 观察组治疗后 NDS 评分明显低于对照组, 总有效率明显高于对照组, 提示依达拉奉联合 β -七叶皂苷钠治疗老年急性脑出血疗效显著, 能有效改善患者神经功能损伤。VEGF 在缺血、缺氧等病理情况下可作用于血管内皮细胞, 促进新生血管形成, 增加血管通透性, 急性脑出血后患者 VEGF 表达升高, 特异性结合受体, 促进炎性介质通过血管内皮屏障, 这与脑组织水肿有关^[18]; TNF- α 等炎性因子水平升高可使局部血液凝固性增加, 从而加重脑细胞损伤, 急性脑出血患者早期 TNF- α 水平较高提示预后不良^[19]; 急性脑出血时 CRP 与其他炎性介质参与了脑组织水肿等的病理过程^[20]。本研究结果显示, 治疗后两组 CRP、VEGF、TNF- α 水平均较治疗前显著降低, 且观察组的降低程度较对照组更显著, 提示依达拉奉联合 β -七叶皂苷钠治疗老年急性脑出血可能通过调节 CRP、VEGF、TNF- α 水平发挥神经保护作用, 有效促进患者神经功能的恢复。

综上所述, 依达拉奉联合 β -七叶皂苷钠治疗老年急性脑出血可有效促进患者神经功能恢复, 其机制可能与调节 CRP、VEGF、TNF- α 有关。

参考文献

- [1] Wang X, Arima H, Yang J, et al. Mannitol and outcome in intracerebral hemorrhage: propensity score and multivariable intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial 2 results [J]. Stroke, 2015, 46(10): 2762-2767.
- [2] 孙廷强, 赵曙光, 郭伟, 等. 立体定向血肿引流术治疗老年患者幕上高血压脑出血 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(6): 446-448.
- [3] 薛翔, 刘红梅, 邵旦兵, 等. 脑出血并发应激性溃疡危险因素的 logistic 回归分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(10): 730-733.
- [4] Priglinger M, Arima H, Anderson C, et al. No relationship of lipid-lowering agents to hematoma growth: pooled analysis of the intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trials studies [J]. Stroke, 2015, 46(3): 857-859.
- [5] 刘玲玲, 赵晓梅, 刘红, 等. 依达拉奉联合舒血宁注射液在脑出血急性期应用的临床研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(4): 309-311.
- [6] 赵峻波, 薛俊峰, 姬馨彤, 等. 二丁酰环磷腺苷钙联合依达拉奉治疗急性脑出血的疗效观察 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(12): 1296-1297.
- [7] 高传生, 陈信东, 王萍萍, 等. 依达拉奉联合七叶皂苷钠治疗脑出血的临床观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(1): 36-38.
- [8] 庄丽丽, 李晓宾, 李传玲, 等. 急性脑梗死后白细胞介素 6 与神经功能缺损评分的相关性及 β -七叶皂苷钠的治疗作用 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(8): 840-842.
- [9] 刘宇庆, 薛恒. 血清 C-反应蛋白水平与急性脑出血病情及预后的关系 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(6): 347-349.
- [10] 张晓明, 李新立, 唐淑花, 等. 头部低温对高血压脑出血患者血

炎性细胞因子含量的影响[J].中华危重病急救医学,2006,18(5):294-296.

[11] 王永志,陈炜,邢红云,等.血管活性物质与脑血管病的相关性研究[J].中华危重病急救医学,2000,12(5):270-272.

[12] Sato S, Delcourt C, Heeley E, et al. Significance of cerebral small-vessel disease in acute intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2016, 47(3): 701-707.

[13] 中华医学会.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.

[14] Wang X, Arima H, Al-Shahi SR, et al. Rapid blood pressure lowering according to recovery at different time intervals after acute intracerebral hemorrhage: Pooled Analysis of the INTERACT Studies [J]. Cerebrovasc Dis, 2015, 39(3-4): 242-248.

[15] Chan E, Anderson CS, Wang X, et al. Significance of intraventricular hemorrhage in acute intracerebral hemorrhage: intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial results [J]. Stroke, 2015, 46(3): 653-658.

[16] Yang J, Arima H, Wu G, et al. Prognostic significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: pooled analysis from the intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial studies [J]. Stroke, 2015, 46(4): 1009-1013.

[17] 郑伟,杨智,苏晓,等.高同型半胱氨酸血症在脑出血发病机制中的作用研究[J].实用检验医师杂志,2012,4(4):216-221.

[18] 谢芸,廖兴富,袁勇,等.头针不同行针手法对缺血性脑卒中血清中的 VEGF、hs-CRP 相关性的研究[J].海南医学院学报,2013,19(2):170-173.

[19] 张健,陈干涛.急性脑出血患者 IL-6 和 TNF- α 水平与预后的关系[J].实用癌症杂志,2012,27(6):652,657.

[20] 陈光远,何涛.急性脑出血患者血清中血管内皮生长因子和 C-反应蛋白的含量及其临床意义[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(22):48-49.

(收稿日期:2016-12-06)

• 临床病例 •

小针刀治疗髂腰韧带损伤 120 例

闫振界 王焕新 闫启明

450000 河南郑州,河南省郑州市第二人民医院

通讯作者:闫振界, Email: 1016004045@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.010

Small needle knife therapy for 120 patients with iliac lumbar ligament damage Yan Zhenjie, Wang Huanxin, Yan Qiming

Henan No.2 Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan, China

Corresponding author: Yan Zhenjie, Email: 1016004045@qq.com

120 例髂腰韧带损伤患者采用小针刀治疗取得良好疗效,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择郑州市第二人民医院 2011 年 1 月至 2016 年 5 月收治的髂腰韧带损伤患者 120 例,其中男性 80 例,女性 40 例;年龄 20 ~ 65 岁,平均(40 \pm 6)岁;左侧腰痛 40 例,右侧 55 例,双侧 25 例,病程 1 d ~ 5 年。患者均感腰痛。韧带损伤后,腰部屈伸、侧屈旋转活动受限,搬抬重物时疼痛加剧,体检发现腰部两侧或髂腰肌之间及单侧明显压痛。

诊断标准^[1]: ① 有腰部扭伤病史; ② 一侧或两侧腰部剧烈疼痛,不能自如活动,翻身、坐立或行走困难; ③ 第 5 腰椎旁至髂嵴之间压痛明显,腰部疼痛剧烈不能进前屈、侧弯及旋转运动; ④ 直腿抬高试验及加强试验阴性; ⑤ 数字化 X 线摄影(DR)腰椎正侧位片示:未见腰椎体及横突骨折; ⑥ 1 周内体温未见异常; ⑦ 无恶病体质。

1.2 治疗方法:患者取俯卧位,放松腰部肌肉,体表定位 L4 ~ 5 横突与髂嵴之间找准压痛点并标记。局部皮肤常规消毒,铺无菌洞巾。首先术者持小针刀于定点处棘突中点旁开 3 cm 定位,刀口线与脊柱纵轴平行,针体和腰部平面垂直,刀锋进入皮肤、皮下组织,直达横突骨面,针刀体向外移动,当有落空感时即达横突尖,此时用提插刀法切割横突间粘连、瘢痕 3 刀,深度约 0.5 cm 以松解髂腰肌韧带起点、竖脊肌、腰方肌及胸腰筋膜。再松解髂腰肌韧带止点,在髂后上棘定位,刀口线与脊柱纵轴平行,达髂后上棘骨面后,贴髂骨

骨板进针 2 cm,提插刀法髂腰韧带粘连、瘢痕 3 刀,深度约 0.5 cm 以松解髂腰肌韧带。术毕,拔出针刀,局部压迫止血 3 min,盖上无菌纱布。嘱患者仰卧,术者将双下肢膝关节和髋关节尽力向腹部及对侧屈曲 5 ~ 8 次,使尚未分离松解的粘连处进一步分离,放松痉挛紧张的软组织,5 d 进行 1 次,一般进行 3 次即可。

1.3 观察指标:观察临床疗效及复发情况。

2 结果

120 例全部显效,其中恢复正常 101 例,疼痛明显减轻、劳动后仍感酸胀不适 19 例,有效率为 100%,1 年后回访复发 1 例。

3 讨论

依据针刀医学关于人体弓弦力学系统及疾病原理构架的网眼理论,髂腰韧带损伤后,引起粘连、瘢痕、挛缩,造成髂腰部的力学平衡失调而产生腰部一侧或两侧疼痛,活动受限,不能翻身、坐立或行走。髂腰韧带损伤主要是起点和止点,髂腰韧带损伤还可以导致机化、增生、粘连等继发性改变。用针刀既能松解粘连、硬化、解除肌肉痉挛,使髂腰韧带的力学平衡得到恢复,又可以疏通经络,加速局部气血流通,促进局部炎症吸收及氧和血红蛋白的结合。

参考文献

[1] 吴绪平,张天民,等.针刀医学临床诊疗与操作规范[M].北京:中国中医药出版社,2012:19.

(收稿日期:2016-11-29)