

神经生长因子与盐酸氟桂利嗪联合治疗 高血压脑出血的疗效

韩 晋,陈淑媛,董瑞宾,石艳超

(天津港口医院神经内科,天津 300456)

摘要:目的 探讨神经生长因子与盐酸氟桂利嗪治疗高血压脑出血患者对促进神经功能恢复、脑血流动力学的影响。方法 选取我院 2016 年 1 月~2018 年 2 月收治的 110 例高血压脑出血患者,采用随机数字表法分为联合组和对照组,各 55 例,对照组给予常规治疗,联合组同时给予神经生长因子与盐酸氟桂利嗪治疗;比较两组治疗前后的神经功能缺损评分(NIHSS)、改良 Rank 量表(mRS)评分、血肿体积、日常生活活动能力(ADL)量表评分,血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100B 蛋白、髓鞘碱性蛋白(MBP),大脑中动脉、前动脉及后动脉的平均血流速度。结果 治疗后,联合组 NIHSS 评分、血肿体积均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);联合组血清 NSE、S100B 蛋白、MBP 水平均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);联合组大脑中动脉、前动脉及后动脉的平均血流速度均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗 3 个月后,联合组 mRS 评分低于对照组($P<0.05$),ADL 评分则高于对照组($P<0.05$);联合组不良反应发生率为 10.91%,高于对照组的 5.45%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 神经生长因子联合盐酸氟桂利嗪治疗高血压脑出血,有利于患者血肿的迅速吸收、改善脑组织的供血,达到促进患者神经功能恢复的作用。

关键词:神经生长因子;盐酸氟桂利嗪;高血压脑出血;血流动力学

中图分类号:R743.34

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.21.025

文章编号:1006-1959(2019)21-0081-04

Effect of Nerve Growth Factor Combined with Flunarizine Hydrochloride on Hypertensive Intracerebral Hemorrhage

HAN Jin, CHEN Shu-yuan, DONG Rui-bin, SHI Yan-chao

(Department of Neurology, Tianjin Port Hospital, Tianjin 300456, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of nerve growth factor and flunarizine hydrochloride on the recovery of neurological function and cerebral hemodynamics in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. Methods A total of 110 patients with hypertensive cerebral hemorrhage admitted to our hospital from January 2016 to February 2018 were randomly divided into the combined group and the control group, 55 cases in each group. The control group received conventional treatment. The combined group was treated with nerve growth factor and flunarizine hydrochloride. The neurological deficit score (NIHSS), modified Rank scale (mRS) score, hematoma volume, and activities of daily living were compared before and after treatment. Capacity (ADL) scale score, serum neuron specific enolase (NSE), S100B protein, myelin basic protein (MBP), mean blood flow velocity of the middle cerebral artery, anterior and posterior arteries. Results After treatment, the NIHSS score and hematoma volume of the combined group were lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum NSE, S100B protein and MBP levels in the combined group were lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the mean blood flow velocity of the middle cerebral artery, anterior artery and posterior artery of the combined group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); After 3 months of treatment, the mRS score of the combined group was lower than that of the control group ($P<0.05$), and the ADL score was higher than that of the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined group was 10.91%, which was higher than 5.45% of the control group. However, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). Conclusion Nerve growth factor combined with flunarizine hydrochloride is effective in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage, which is beneficial to the rapid absorption of hematoma and the improvement of blood supply to brain tissue.

Key words: Nerve growth factor; Flunarizine hydrochloride; Hypertensive intracerebral hemorrhage; Hemodynamics

高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)是临床常见的脑血管疾病,在高血压病变基础上发生脑内小动脉破裂、脑实质出血,具有起病急骤、发展迅速、病死率高等特点。脑出血发生后血肿块的占位效应导致的继发性脑损伤是引起神经功能缺损的主要原因^[1]。神经生长因子是一种具有营养神经元、促进神经生长作用的调节因子,内源性神经生长因子可保护神经细胞、促进神经元再生、分化、促进新生血管形成,但脑出血发生后内源性神经生长因子大量耗竭,此时补充外源性神经生长因子

作者简介:韩晋(1980.6-),女,安徽颍上县人,本科,主治医师,主要从事神经内科疾病的诊疗工作

通讯作者:石艳超(1980.3-),女,天津人,硕士,副主任医师,主要从事神经内科疾病的诊疗工作

有利于神经元的修复^[2]。盐酸氟桂利嗪是一种钙离子拮抗剂,可选择性抑制脑血管平滑肌细胞钙离子内流,缓解血管痉挛状态,不仅有助于控制血压,还可改善脑出血后受压脑组织局部微循环障碍,并能降低血管通透性,促进血肿吸收、预防脑水肿,有利于神经功能恢复^[3]。本研究探讨了神经生长因子与盐酸氟桂利嗪治疗高血压脑出血患者对促进神经功能恢复、脑血流动力学的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取天津港口医院 2016 年 1 月~2018 年 2 月收治的 110 例高血压脑出血患者,采用随机数字表法分为联合组和对照组,各 55 例。本研究经医学伦理委员会批准,患者或家属知情同意并

签署知情同意书。联合组男 34 例,女 21 例;年龄 51~78 岁,平均年龄(63.38±10.21)岁;出血量 2~40 ml,平均脑出血量(36.57±7.18)ml;出血部位:基底节出血 29 例,皮质下出血 12 例,丘脑出血 6 例,小脑出血 8 例;入院时患者的格拉斯哥昏迷评分(GCS),3~9 分,平均(8.10±2.00)分。对照组男 30 例,女 25 例;年龄 53~79 岁,平均年龄(62.04±8.62)岁;出血量 4~45 ml,平均脑出血量(38.16±6.77)ml;出血部位:基底节出血 36 例,皮质下出血 10 例,丘脑出血 4 例,小脑出血 5 例;入院时 GCS 评分(7.90±2.20)分;两组患者的年龄、性别、脑出血量、GCS 评分、出血部位比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①高血压脑出血的诊断标准参考 1996 年全国地四届脑血管病学术会议制定的诊断标准^[6];②发病后 24 h 内患者入院,入院后接受头颅 CT、CTA、MRI 检测确诊为脑出血;③入院时患者的 GCS 评分 ≥ 5 分。排除标准:①颅内肿瘤、血管瘤破裂的患者;②开颅手术病史;③肝肾功能疾病;④恶性肿瘤及放化疗史;⑤缺血性脑卒中;⑥精神疾病、认知功能障碍。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 给予吸氧、脱水降低颅内压、控制血压、止血等常规治疗,维持水电解质和酸碱平衡。

1.3.2 联合组 在对照组治疗基础上,肌内注射神经生长因子(舒泰神北京药业有限公司,批号:20169506,规格:30 μ g/支)30 μ g/次,1 次/d。口服盐酸氟桂利嗪胶囊(西安杨森制药有限公司,批号:201609684,规格:10 mg/支)10 mg/d,每晚临睡前顿服。两组均连续治疗 14 d。

1.4 观察指标 比较两组治疗前、治疗后的神经功能缺损评分(NIHSS,评分越高表示患者的神经功能缺损越严重)、改良 Rank 量表(mRS)评分、血肿体积、日常生活活动能力(ADL)量表评分,血清神经元特

异性烯醇化酶(NSE)、S100B 蛋白、髓鞘碱性蛋白(MBP),大脑中动脉、前动脉及后动脉的平均血流速度,及不良反应发生率。

1.5 评价标准 ①ADL 评分主要包括:进食、洗澡、修饰洗漱、穿衣、大便控制、小便控制、如厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯,总分为 100 分,评分越高,患者的日常活动能力越强。②改良 Rank 量表(mRS)评分:0 分:患者症状完全消失;1 分:症状轻微,能完成日常生活和工作;2 分:有轻度残疾,不能完成日常工作,但不需要人照料日常生活;3 分:中度残疾,日常生活需要帮助,能独立行走;4 分:中重度残疾,日常生活需要照料,不能独立行走;5 分:需要卧床、大小便失禁,完全需要人看护照料;6 分:患者死亡。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,计量资料使用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两组独立样本 t 检验;计数资料使用[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 NIHSS 评分、血肿体积变化比较 治疗前,两组 NIHSS 评分、血肿体积比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,联合组 NIHSS 评分、血肿体积均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前后的血清 NSE、S100B 蛋白、MBP 水平比较 治疗前,两组血清 NSE、S100B 蛋白、MBP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,联合组血清 NSE、S100B 蛋白、MBP 水平均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组治疗前后大脑动脉血流水平比较 治疗前,两组大脑中动脉、前动脉及后动脉的平均血流速度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,联合组大脑中动脉、前动脉及后动脉的平均血流速度均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组患者治疗前后 NIHSS 评分、血肿体积变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NIHSS 评分(分)		血肿体积(ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	55	16.21±5.22	8.91±2.23	36.62±7.23	17.41±5.72
对照组	55	15.83±4.83	10.53±2.66	38.26±6.84	22.06±5.23
t		0.419	-3.484	-1.198	-4.422
P		0.676	0.001	0.233	0.000

表 2 两组治疗前后的血清 NSE、S100B 蛋白、MBP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NSE(μ g/L)		S100B(μ g/L)		MBP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	55	45.32±6.75	22.34±4.93	1.26±0.30	0.63±0.18	18.51±4.84	8.92±2.71
对照组	55	44.73±7.07	28.12±5.62	1.32±0.28	0.90±0.24	17.85±5.12	11.75±3.04
t		0.459	-5.781	-1.084	-6.675	0.741	-5.145
P		0.647	0.000	0.281	0.000	0.460	0.000

表 3 两组治疗前后的大脑动脉血流水平比较 ($\bar{x}\pm s, \text{cm/s}$)

组别	n	大脑中动脉		前动脉		后动脉	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	55	42.51±4.14	51.38±4.92	36.29±3.95	48.95±4.52	35.27±4.03	46.73±3.32
对照组	55	41.87±4.45	47.05±5.23	37.54±4.61	45.32±4.96	36.48±4.65	42.52±4.88
t		0.863	4.463	-1.599	4.013	-1.460	5.347
P		0.390	0.000	0.113	0.000	0.147	0.000

2.4 两组治疗后 3 个月的 mRS 评分、ADL 评分比较
 治疗后 3 个月, 联合组 mRS 评分低于对照组, ADL 评分则高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗 3 个月后的 mRS 评分、ADL 评分比较 ($\bar{x}\pm s, \text{分}$)

组别	n	mRS 评分	ADL 评分
联合组	55	2.27±0.73	74.29±8.94
对照组	55	2.68±0.62	70.05±8.31
t		-3.218	2.559
P		0.002	0.012

2.5 两组不良反应总发生率比较 联合组不良反应总发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 5。

表 5 两组不良反应发生率比较 [n(%)]

组别	n	恶心	失眠	震颤	焦虑	不良反应发生率
联合组	55	2	1	1	2	6(10.91) [*]
对照组	55	1	1	0	1	3(5.45)

注: * 表示与对照组比较, $\chi^2=1.089, P=0.297$

3 讨论

高血压脑出血是高血压患者常见的严重并发症, 致残率和病死率均较高^[9]。脑出血发生后数小时内血肿块形成, 对局部脑组织产生压迫而引起缺血、缺氧性损伤, 脑实质周围发生水肿, 引起血管痉挛而导致血流下降, 神经元发生凋亡、坏死, 激活大量炎性细胞释放炎性因子, 引起脑出血后继发性损害, 严重影响患者神经功能的恢复^[6]。目前临床对高血压脑出血的常规治疗方法以绝对卧床休息、吸氧、降低颅内压、控制血压、止血、改善微循环等为主, 并维持水电解质和酸碱平衡, 积极预防并发症^[7]。

神经生长因子是神经元发育过程中重要的神经营养物质, 可降低神经元细胞凋亡, 抑制神经功能受损程度^[8]。同时可促进内皮细胞迁移, 有利于新生血管形成和侧枝循环建立, 增加脑组织血流灌注, 并能激活肾上腺皮质激素合成, 清除氧自由基, 共同促进神经细胞增殖、分化, 从而促进损伤后的神经功能恢复^[9]。有研究发现^[10], 钙离子超载是脑出血后继发性脑损伤的促进因素, 可引起血管痉挛、引起或加重局部脑组织缺血症状。盐酸氟桂利嗪是一种新型的选择性钙离子拮抗剂, 可选择性抑制钙离子内流, 解除

血管痉挛状态, 进而改善脑组织局部微循环^[11]。盐酸氟桂利嗪还可降低血管通透性、促进血肿吸收、预防脑水肿, 有利于神经功能恢复^[12]。

本研究中联合组治疗后的 NIHSS 评分、血肿体积均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。该结果提示神经生长因子联合盐酸氟桂利嗪治疗高血压脑出血, 有利于血肿的迅速吸收, 并减轻神经功能缺损程度。这是由于神经生长因子可保护神经元, 促进新生血管形成和侧枝循环建立, 改善神经元缺血缺氧状态。盐酸氟桂利嗪可解除血管痉挛状态, 改善脑组织局部微循环, 因此更有利于神经功能恢复。

NSE 是由神经元和神经内分泌细胞合成的一种胞浆蛋白, S100B 蛋白是由神经胶质细胞分泌的蛋白类物质, MBP 是由少突胶质细胞分泌的强碱性膜蛋白^[13-15]。正常情况下, 上述蛋白存在于中枢神经元, 血清中含量极微。在脑出血后继发性脑损伤发生后, 神经元严重受损, 血脑屏障被破坏, NSE、S100B 蛋白、MBP 大量释放入血而引起血清水平升高。因此, 血清 NSE、S100B 蛋白、MBP 可灵敏反映神经元损伤程度^[16]。

本研究中联合组治疗后的血清 NSE、S100B 蛋白、MBP 水平均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 提示神经生长因子联合盐酸氟桂利嗪治疗高血压脑出血可更好地保护神经细胞。这是由于神经生长因子可保护神经元, 促进损伤神经元修复。盐酸氟桂利嗪可通过血脑屏障, 改善脑组织微循环, 减轻脑水肿程度, 阻止脑神经元坏死。联合组治疗后的前动脉、中动脉及后动脉的平均血流速度均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 提示神经生长因子联合盐酸氟桂利嗪治疗高血压脑出血可更好地改善脑组织血流灌注, 这可能是其促进患者神经功能恢复的作用机制之一。

随访发现, 治疗后 3 个月, 联合组 mRS 评分低于对照组, ADL 评分则高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 提示神经生长因子联合盐酸氟桂利嗪治疗高血压脑出血可更好地改善患者的预后, 减轻病残程度, 提高患者日常活动能力。本研究还发现, 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。该结果提示, 神经生长因子联合盐酸氟桂利嗪治疗高血压脑出血并未增加不良反应风险, 安

全性良好。

综上所述,神经生长因子联合盐酸氟桂利嗪治疗高血压脑出血,有利于患者血肿的迅速吸收、改善脑组织的供血,达到促进患者神经功能恢复的作用。

参考文献:

- [1]王育胜,柯以铨,洪映标,等.30-40 ml 高血压脑出血锁孔血肿清除术与内科保守疗法的疗效比较 [J]. 中华神经医学杂志, 2016,15(6):629-632.
- [2]左积文,韩岳,陈丽丽,等.神经生长因子联合奥拉西坦治疗高血压脑出血回顾性研究[J].中国医院药学杂志,2017,37(1):65-68.
- [3]曹治华,周佩洋,洪艳,等.盐酸氟桂利嗪联合神经生长因子治疗脑出血的临床效果分析[J].中国处方药,2016,14(3):65-65,66.
- [4]全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [5]阳建国,钟兴明.颅内压监测下控制性减压在软通道穿刺引流术治疗长期服用阿司匹林的高血压脑出血中的应用研究[J].中华神经医学杂志,2018,17(5):507-511.
- [6]王国飞,康眼训,蔡甜甜,等.低 T3 综合征及 GCS 评分与高血压脑出血生存率及再出血的关系研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2018,17(7):699-704.
- [7]孙奉辉,徐依成,陈新平,等.高血压脑出血血肿周围水肿与动态血压的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(6):571-573.
- [8]曹红磊,刘飞蛟,曹红岩,等.神经生长因子联合高压氧治疗高血压脑出血术后患者的疗效观察[J].中国现代医生,2016,54(1):105-108.

[9]种莉,陈丽,唐鹏,等.脑心通胶囊联合神经生长因子治疗高血压脑出血的疗效及对血清 IL-6、MMP-9、S100B 水平的影响 [J].现代生物医学进展,2017,17(25):4948-4951.

[10]华领洋,曹心怡,郑铭哲,等.钠/钙交换蛋白 SLC24A6 在实验性颅内出血导致脑损伤过程中的作用及机制研究[J].中国临床神经科学,2017,25(1):8-14.

[11]段红利,何晓英,张光伟,等.盐酸氟桂利嗪与鼠神经生长因子治疗脑出血的效果分析[J].解放军医药杂志,2018,30(8):83-86.

[12]石莺,彭汉芬.盐酸氟桂利嗪胶囊联合神经生长因子治疗脑出血的临床疗效及其对患者神经功能和日常生活能力的影响 [J].临床合理用药杂志,2018,11(15):41-42.

[13]段志辉,曹友林.鼠神经生长因子联合依达拉奉用于治疗脑出血的临床效果及对神经功能的影响 [J]. 中国临床医生杂志, 2016,44(4):44-47.

[14]张文亮,刘叶,张自豪,等.颅内血肿微创术对高血压脑出血患者经颅多普勒血流参数及血清 NSE、S-100B 的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(34):3798-3800.

[15]Bergman L, Zetterberg H, Kaihola H, et al. Blood-based cerebral biomarkers in preeclampsia: Plasma concentrations of NfL, tau, S100B and NSE during pregnancy in women who later develop preeclampsia - A nested case control study [J]. PLoS One, 2018,13(5):e0196025.

[16]陈苏,高翠红.S100B 联合 NSE 检测对脑出血诊断的 ROC 曲线分析[J].山西医科大学学报,2018,49(7):856-858.

收稿日期:2019-9-12;修回日期:2019-9-25

编辑/肖婷婷