

· 临床 ·

醒脑静注射液治疗急性脑出血的临床疗效及 对血清 hs-CRP 和 NSE 的影响

顾怀金¹, 李根², 万东^{3*}

(1. 安徽省淮北市人民医院重症医学科, 安徽 淮北 235000;

2. 安徽省亳州市人民医院重症医学科, 安徽 亳州 236800;

3. 重庆医科大学附属第一医院急诊医学科 & 重症医学科, 重庆 400016)

[摘要] **目的:**评价醒脑静注射液治疗急性脑出血的有效性及其安全性,探讨其可能的药理作用分子机制。**方法:**将 110 例成年急性脑出血患者按随机数字法分为醒脑静治疗组和常规治疗组,每组 55 例。常规治疗组给予脱水降颅压、神经营养及辅助康复等处理;醒脑静治疗组在常规治疗基础上,辅助给予醒脑静注射液 30 mL 静脉滴注,每天 1 次,连续 7 d。于治疗前及治疗第 1,3,7 天采用格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma score, GCS)及美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)评定两组神经缺失功能状况,抽取静脉血检测血清神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)和血清超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平,治疗过程中监测患者的血、尿常规及肝、肾功能。**结果:**与常规治疗组比较,醒脑静治疗组治疗第 7 天时 GCS 评分和 NIHSS 评分明显改善($P < 0.05$);治疗第 3 天和第 7 天时,醒脑静治疗组血清 hs-CRP 含量较常规治疗组明显降低($P < 0.05$);治疗第 7 天时,醒脑静治疗组血清 NSE 浓度显著低于对照组($P < 0.01$)。治疗过程中,两组患者肝肾功能指标无明显变化,且未发现药物相关的不良反应。**结论:**醒脑静注射液可有效抑制脑出血后炎症反应,减轻神经损害,对急性脑出血患者可发挥积极治疗作用,且安全性好。

[关键词] 醒脑静注射液;急性脑出血;超敏 C 反应蛋白;神经元特异性烯醇化酶

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)14-0178-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014140178

Clinical Observation of Xingnaojing Injection for Acute Intracerebral Hemorrhage and Its Effects on Levels of hs-CRP and NSE in Serum of Patients

GU Huai-jin¹, LI Gen², WAN Dong^{3*}

(1. Dept of Critical Care Medicine, the People's Hospital of Huaibei City, Huaibei 235000, China;

2. Dept of Critical Care Medicine, the People's Hospital of Bozhou City, Bozhou 236800, China;

3. Dept of Emergency & Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of

Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of Xingnaojing injection for acute cerebral hemorrhage, and explore its possible molecular mechanisms of pharmacological action. **Method:** One hundred and ten cases of acute cerebral hemorrhage were randomized into 2 groups by random number table method, including Xingnaojing treatment group and routine treatment group, with 55 cases in each group. The

[收稿日期] 20130807(001)

[基金项目] 重庆医科大学创新基金项目(XBYB2007008)

[第一作者] 顾怀金,主治医师,从事危重症患者器官保护与支持研究, Tel:0561-3055028, E-mail:guhuijin120@sohu.com

[通讯作者] *万东,博士,讲师,从事神经重症及多器官保护与支持研究, Tel:023-89012307, Fax:023-68485111, E-mail:wandongeqykdx@126.com

routine treatment group was given regular treatment with ICP-lowering, neurotrophic drug treatment and symptomatic treatment. On the basis of regular treatment, Xingnaojing treatment group was given Xingnaojing injection, as an adjuvant therapy, via intravenous infusion at a dose of 30 mL daily for seven days. Glasgow coma score (GCS) and the national institutes of health stroke scale (NIHSS) were performed to evaluate the states of consciousness and neural function before treatment and after treatment for 1, 3 and 7 days. Venous bloods of patients were collected for detecting the levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and neuron specific enolase (NSE) in the serum at the different time points mentioned above. Immunoturbidimetry was applied for detecting the level of hs-CRP, and the ELISA was employed to analysis the content of NSE. Moreover, clinical symptoms, vital signs, routine blood and urine tests, as well as hepatic and renal function were observed before and after IV infusion of Xingnaojing. **Result:** Compared with routine treatment group, significant improvements of GCS score and NIHSS score were evident in patients treated with Xingnaojing injection for 7 days ($P < 0.05$), the levels of hs-CRP in the serum were decreased remarkably after treatment for 3 days and 7 days ($P < 0.05$), and the content of NSE in the serum from sub-group that treated with Xingnaojing injection for 7 days was significantly lower than that in control group as well. However, Xingnaojing injection did not change liver and kidney function indices after treatment for 7 days, and no adverse event occurred during the treatment with Xingnaojing injection. **Conclusion:** Xingnaojing injection exerted obvious therapeutic effects on acute cerebral hemorrhage with no severe adverse effects, and suppressing inflammatory response and alleviating neuronal damage may serve as an important pharmacological action mechanism.

[**Key words**] Xingnaojing injection; cerebral hemorrhage; high-sensitivity C-reactive protein; neuron specific enolase

脑出血是常见临床急危重症,出血后除血肿占位导致机械性脑损伤,血肿崩解所释放的含铁血黄素对神经元的细胞毒性损伤外,出血后炎症反应在继发性神经损伤过程中扮演重要角色,加剧神经元死亡。因此,如何减轻脑出血后继发性炎性脑损害,以提高脑出血临床疗效一直是神经病学基础与临床研究关注的重点问题。

脑出血属中医学“中风”范畴,主要由肝肾气血不足引起,在风、火、痰、虚、瘀的交错影响下,脏腑阴阳失调,气血逆乱而引发出血性中风。开窍醒脑、豁痰通窍、平肝熄风、凉血活血和逐瘀通络等治法是中医疗治出血性中风急性期的常用方法。安宫牛黄丸具有清热解毒、开窍醒脑之功,是治疗脑中风(包括脑出血)的传统中成药,临床观察证实其对脑部病变所致意识障碍有明显改善作用^[1]。醒脑静注射液是安宫牛黄丸的水提物制剂,在临床广泛用于多种脑部疾病的治疗^[2]。但醒脑静注射液的脑保护作用及其可能的分子作用基础目前尚无完全明了。因此,本临床研究采用随机对照试验设计,观察醒脑静注射液对急性脑出血患者神经功能评分、血清中炎症反应及神经损伤标志物含量的影响,以期明确醒脑静辅助治疗对脑出血患者的神经保护作用及其可能的药理作用分子机制。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2010年1月至2011年12月入住安徽省淮北市人民医院重症医学科的急性脑出血患者110例,发病48h内,头颅CT或磁共振成像(MRI)检查证实为急性脑出血,且诊断均符合全国第四届脑血管病学术会议制定的急性脑出血诊断要点^[3]。随机数字法分为醒脑静治疗组和常规治疗组,每组55例。醒脑静治疗组男26例,女29例,年龄50~85岁,平均(64.5±14.5)岁,昏迷患者28例;常规治疗组男28例,女27例,年龄54~88岁,平均(66.4±16.4)岁,昏迷患者25例。两组在年龄、性别及疾病严重程度等差异无显著性,具有可比性。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 高血压、动脉硬化基础上发生的急性脑实质出血;起病48h以内;首次发病或复发但前次发作未留任何后遗症;均经CT或MRI检查确诊。

1.2.2 排除标准 排除自发性蛛网膜下腔出血;外伤性颅内血肿;动静脉畸形、烟雾病所致脑出血;肿瘤卒中;梗死后脑出血;出凝血机制障碍引起的颅内出血。排除近2周内感染的患者;排除既往明确诊断小细胞肺癌、神经母细胞瘤等肿瘤患者。

1.3 治疗方法 两组均给予重症监护,维持目标血压在 140 ~ 160/60 ~ 90 mmHg,保证脑灌注;在循环稳定的前提下,根据病情给予甘露醇注射液、甘油果糖注射液或呋塞米注射液等脱水降颅压处理;神经营养;预防感染;维持内环境稳定;营养支持及对症处理等治疗。在此基础上,醒脑静治疗组入院后即给予醒脑静注射液(无锡济民可信山禾药业股份有限公司,批号 Z32020564)30 mL 加入生理盐水或 5% 葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注,每天 1 次,连续 7 d。

1.4 观察指标及检测方法 采用格拉斯哥评分(GCS)和美国国立研究院卒中量表(NIHSS),于治疗前及治疗第 1,3,7 天评定患者意识状态及神经功能残损状况。其中,NIHSS 量表包括 11 个条目,分别是意识、凝视、面瘫、上肢肌力、下肢肌力、共济失调、失语、构音障碍、感觉、视野、忽视证,另外还有远端肢体功能;每个条目根据实际情况赋分,合计总分值越高,神经功能残损越重。

于上述观察时点采集空腹外周静脉血 5 mL,3 000 r·min⁻¹离心 5 min,取血清存于 4 °C 预冷的 Ep 管中,-20 °C 冰箱保存备用。采用 ELISA 法检测血清 NSE 浓度,胶乳增强免疫比浊法检测血清 hs-CRP 含量。试剂盒购于上海仪方生物技术有限公司,操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

治疗期间密切观察患者生命体征、意识状况、瞳

孔变化、肢体肌力状况及语言方面的变化;观察并记录两组治疗过程中的不良反应;定期监测患者血、尿常规及肝、肾功能指标。

1.5 统计学处理 数据采用 SPSS 11.0 版软件包进行统计学处理。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

两组患者治疗依从性好,观察时段内无脱失病例。治疗期间未出现因药物严重不良反应而终止治疗的临床情形。治疗 7 d 后两组患者肝、肾功能指标均较前无明显变化。

2.1 醒脑静促进脑出血昏迷患者意识恢复 治疗前两组 GCS 评分差异无显著性;治疗 7 d 时,醒脑静组 GCS 评分明显高于常规治疗组,差异具有显著性($P < 0.05$)。提示醒脑静对脑出血昏迷患者具有明显促醒作用,见表 1。

2.2 醒脑静改善神经功能缺失状况 治疗前两组神经功能缺失 NIHSS 评分差异无显著性;治疗 7 d 时,醒脑静治疗组神经功能缺失 NIHSS 评分明显低于常规治疗组,差异具有显著性($P < 0.05$)。提示醒脑静有助于改善脑出血患者急性期神经功能缺损状况,见表 2。

表 1 不同观察时点两组 GCS 评分比较($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	治疗前	治疗后		
		1 d	3 d	7 d
醒脑静治疗	5.43 ± 2.65	5.15 ± 2.78	6.95 ± 2.12	11.76 ± 3.65 ^{1,2)}
常规治疗	5.85 ± 2.82	5.64 ± 3.43	6.32 ± 2.45	9.89 ± 3.32 ²⁾

注:与常规治疗组比较¹⁾ $P < 0.05$;与本组治疗前比较²⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 不同观察时点两组神经功能缺失 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s, n = 55$)

组别	治疗前	治疗后		
		1 d	3 d	7 d
醒脑静治疗	32.7 ± 6.5	35.7 ± 5.4	28.8 ± 7.8	15.8 ± 4.7 ^{1,2)}
常规治疗	33.2 ± 7.1	36.2 ± 6.7	31.2 ± 8.1	22.4 ± 5.2 ²⁾

2.3 醒脑静降低血清 hs-CRP 含量 两组患者血清 hs-CRP 含量的变化趋势一致,即发病后逐渐升高,治疗第 1 天时达峰,然后开始下降。治疗前及治疗开始后第 1 天,两组血清 hs-CRP 含量差异无显著性;治疗第 3 天和第 7 天时,醒脑静治疗组血清 hs-CRP 含量明显低于常规治疗组,差异具有显著性($P < 0.05$)。提示醒脑静可明显抑制脑出血后炎症

反应,见表 3。

2.4 醒脑静降低血清 NSE 质量浓度 治疗前及治疗第 1,3 天时两组血清 NSE 质量浓度无差异,治疗第 7 天时,醒脑静治疗组血清 NSE 质量浓度(6.3 ± 3.5) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 明显低于常规治疗组(12.4 ± 2.8) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$)。提示醒脑静可明显减轻神经损害,具有积极的神经保护作用,见表 4。

表 3 不同观察时点两组血清 hs-CRP 含量比较($\bar{x} \pm s, n = 55$)mg·L⁻¹

组别	治疗前	治疗后		
		1 d	3 d	7 d
醒脑静治疗	37.1 ± 8.5	39.8 ± 7.8	23.6 ± 5.2 ^{1,3)}	5.3 ± 2.2 ^{2,4)}
常规治疗	38.5 ± 7.2	40.4 ± 9.3	28.2 ± 6.1 ³⁾	12.4 ± 2.5 ⁴⁾

注:与常规治疗组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与本组治疗前比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表 4 同)。

表 4 不同观察时点两组血清 NSE 含量比较($\bar{x} \pm s, n = 55$)μg·L⁻¹

组别	治疗前	治疗后		
		1 d	3 d	7 d
醒脑静治疗	14.4 ± 6.8	15.7 ± 5.4	13.5 ± 6.2	6.3 ± 3.5 ^{2,4)}
常规治疗	15.1 ± 8.2	17.8 ± 6.3	16.2 ± 7.5	12.4 ± 2.8 ³⁾

3 讨论

脑出血后,水肿的机械性占位效应可造成原发性脑损伤。但急性脑出血患者水肿周围存在缺血水肿带和低灌注区,拯救水肿周围区受损的神经细胞在脑出血的治疗过程中具有重要价值。脑出血后,水肿崩解释放出含铁血黄素以及脑内炎症级联反应的启动与放大可产生继发性脑损害,危及上述区域的神经细胞^[4]。其中,脑出血后继发性炎症损伤机制成为近年神经病学领域研究的热点,遏制脑出血后继发性炎症性脑损害成为改善脑出血患者预后的有效途径。

醒脑静注射液是由安宫牛黄丸方剂改制而成,其主要成分为人工麝香、冰片、栀子、郁金等,具有醒脑、清热、行气、活血、解毒、止痛等功效。其中,人工麝香具有开窍通闭功能;冰片具有清热、解毒、止痛功效;栀子泻火除烦、清热利湿、凉血解毒;郁金活血行气、清心凉血。现代中药药理研究发现^[5],醒脑静注射液可提高神经细胞耐受缺氧的能力,改善大脑氧的供需失衡,调节能量代谢水平;可减少自由基产生^[6],抑制细胞凋亡;可改变血液流变学参数,改善脑微循环;表明醒脑静注射液具有广泛的神经保护作用。因此,近年来醒脑静注射液广泛用于急性缺血性脑卒中和出血性脑卒中的治疗^[7-8],在减轻脑水肿、缩短昏迷时间及控制发热等方面具有积极作用。本研究在既往研究基础上,分层观察了醒脑静注射液对脑出血昏迷患者意识状态的影响,结果发现醒脑静注射液可明显改善脑出血昏迷患者格拉斯哥评分;尤其在用药 7 d 时,醒脑静治疗组意识状态显著优于常规治疗组($P < 0.05$),表明醒脑静注射液对脑出血昏迷患者具有确切的促醒作用。同时,NIHSS 评分也进一步证实醒脑静注射液有助于改善脑出血患者急性期神经缺失功能状况。

NSE 为神经元和神经内分泌细胞特有的一种酸性蛋白酶,正常人血清 NSE 水平较低。当脑组织遭受缺血、缺氧、出血、中毒或外伤性打击时,神经细胞膜的完整性受到破坏,NSE 从受损的神经细胞内释放出来,进入血液循环中,引起血清 NSE 浓度增加。既往研究表明,血清中 NSE 浓度与神经细胞损害程度呈正相关^[9-10]。因此,临床上 NSE 常作为脑损伤早期诊断和预后评价的比较敏感的血清生化指标^[9]。本研究结果表明,脑出血后醒脑静治疗可明显降低血清中 NSE 浓度,尤其在治疗 7 d 时与常规治疗组差异显著($P < 0.01$),提示醒脑静注射液可减轻脑出血后神经细胞损伤,具有积极的神经保护作用。

hs-CRP 作为经典的炎症反应标志物,其血清浓度与炎症反应的剧烈程度呈正相关,成为近年治疗脑出血急性期神经损伤的一个潜在治疗靶点^[11]。醒脑静能否有效抑制脑出血后炎症反应,减轻神经损害目前尚缺乏深入研究。本研究观察到,脑出血后给予醒脑静注射液辅助治疗,可明显降低患者血清 hs-CRP 含量。与常规治疗组相比较,醒脑静注射液用药时间达 7 d 时,血清 hs-CRP 含量仅相当于对照组的 1/3,差异具有显著性($P < 0.01$)。提示醒脑静可明显抑制脑出血后炎症反应,这为醒脑静发挥神经保护作用奠定了重要的神经生化学基础。

此外,脑出血后,丘脑下部体温调节中枢易受波及,体温调节失衡,临床常见中枢性高热;醒脑静注射液兼有清气营热、凉血降温之功能。本研究观察到醒脑静注射液有助于降低中枢性高热。

综上,本研究结果显示,醒脑静注射液可降低脑出血患者血清 hs-CRP 浓度,有助于减轻脑出血后炎症反应和神经损害,这可能是醒脑静治疗脑出血的重要药理学机制。此外,醒脑静注射液的安全性高,为脑出血急性期治疗提供了新的药物干预手段。