

血必净注射液对重度颅脑损伤患者血浆内皮素影响的研究及临床意义

雷 鸣¹, 姜晓冬², 王大鹏², 王 琦², 魏 金², 郎铁成², 王耀庭³

(1. 上海市第七人民医院 ICU, 上海 200137; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院神经外科, 上海 200437; 3. 上海祁连地段医院, 上海 200436)

【摘要】 目的 探讨血必净注射液治疗重度颅脑损伤患者血浆内皮素(ET)含量的变化及其临床意义。方法 61例重度颅脑损伤患者被随机分为两组。对照组 30 例给予常规治疗;治疗组 31 例在常规治疗基础上于伤后 2 d 给予血必净注射液 100 ml/d, 连续用 7 d。分别于伤后 1、3、5 和 7 d 采血, 用特异性免疫分析法测定血浆中 ET 的含量;于治疗前及治疗 3 d 和 7 d 观察两组患者的格拉斯哥昏迷评分(GCS 评分)变化及应激性溃疡发生率。结果 伤后 1 d 两组患者血浆 ET 含量均较正常参考值明显升高, 但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);自伤后 3 d 起两组患者血浆 ET 含量均呈明显下降趋势, 且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组应激性溃疡的发生率也明显低于对照组[22.58%(7/31)比 46.67%(14/30), $P < 0.01$]。治疗后两组 GCS 评分较治疗前均有所增高, 至 7 d 时差异有统计学意义(P 均 < 0.05), 且治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。结论 重度颅脑损伤患者血浆 ET 含量明显升高, 与病情轻重有关, 血必净注射液较常规治疗能更迅速降低血浆 ET 含量, 减轻继发性脑损伤, 降低应激性溃疡的发生率, 改善预后。

【关键词】 血必净注射液; 颅脑损伤; 内皮素; 应激性溃疡

中图分类号: R285.6; R651.5 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2008)04-0225-04

Study on effects of Xuebijing injection (血必净注射液) on changes of plasma endothelin of patients with severe craniocerebral injury and clinical significance of the changes LEI Ming¹, JIANG Xiao-dong², WANG Da-peng², WANG Qi², WEI Jin², LANG Tie-cheng², WANG Yao-ting³. 1. Intensive Care Unit. The 7th People Hospital of Shanghai, Shanghai 200137, China; 2. Department of Neurological Surgery, Yueyang Integration of Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Shanghai Traditional Chinese Medicine University, Shanghai 200437, China; 3. Qilian District Hospital, Shanghai 200436, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of Xuebijing injection (血必净注射液) on the changes of plasma endothelin (ET) in patients with severe craniocerebral injury and the clinical significance of the changes. **Methods** Sixty-one patients with severe craniocerebral injury were enrolled in this study. Thirty-one patients with severe craniocerebral injury treated routinely, and after 2 days they were treated by Xuebijing injection (100 ml per day) consecutively for 7 days. The other 30 patients with similar craniocerebral injury were routinely treated for a parallel-control test. After trauma, on the 1st, 3rd, 5th and 7th days, blood was collected, respectively. The plasma concentrations of ET were analyzed by radioimmunoassay, and before the treatment and 3 and 7 days after the therapeutic course, the incidence of stress gastric ulcer and the changes of score of Glasgow Coma Scale (GCS) were observed. **Results** The plasma concentrations of ET were increased on the 1st days after treatment; there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). But the plasma concentrations of ET were decreased markedly on the 3rd days in both groups; the values of ET in Xuebijing injection group were significantly more declined than those in control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The incidence of stress gastric ulcer was 22.58% (7/31) in Xuebijing injection group, which was significantly lower than that in control group [46.67% (14/30), $P < 0.01$]. After treatment, the scores of GCS were increased in both groups ($P < 0.05$); the GCS score in Xuebijing injection group was significantly higher than that in control group on the 7th days ($P < 0.05$). **Conclusion** The plasma ET levels are increased significantly after severe craniocerebral injury and correlated with the severity of patient's condition. Compared with the routine treatment, Xuebijing injection treatment may obtain better therapeutic results in decreasing plasma ET levels, ameliorating the secondary craniocerebral injury, reducing the incidence of stress gastric ulcer and improving the prognosis.

【Key words】 Xuebijing injection; craniocerebral injury; endothelin; stress gastric ulcer

内皮素(ET)是体内广泛分布的血管活性多肽,也是血管内皮损伤的标志物之一。Bennett 等^[1]研究显示,血浆中 ET 持续高水平状态与多器官功能障碍综合征(MODS)的发生密切相关,ET 可作为观测患者病情变化的重要指标。颅脑损伤急性期血管内皮细胞受损,血浆 ET 水平较正常人明显增高,引起颅脑损伤后继发性脑损害,加重脑水肿;ET 水平有助于评价脑损伤程度和治疗效果^[2]。有研究表明,重度颅脑损伤患者应激性溃疡发生率较高,其发生与 ET 的持续升高有关^[3]。本研究旨在探讨血必净注射液对重度颅脑损伤患者血浆 ET 的影响以及对 ET 升高相关临床症状的防治作用。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准:①有明确的颅脑外伤史。②受伤至入院时间不超过 12 h。③无严重多发伤或复合伤。④伤前无明显重要脏器器质性病变。⑤生存期>7 d。⑥格拉斯哥昏迷评分(GCS 评分)≤8 分。⑦年龄 18~75 岁。⑧排除经过亚低温等对 ET 有影响的治疗者。⑨伤前无消化道溃疡病史。

1.2 分组:将 61 例重度颅脑损伤患者按随机原则分为两组。①治疗组:31 例,其中男 17 例,女 14 例;年龄 18~73 岁,平均(47.3±7.2)岁;闭合性颅脑损伤 24 例,开放性颅脑损伤 7 例;致伤原因:车祸伤 28 例,坠落伤 2 例,其他损伤 1 例;经 CT 证实各类颅内血肿 16 例,广泛性脑挫伤伴颅内血肿 9 例,原发性脑干损伤 4 例,弥漫性轴索损伤 2 例;行开颅手术 16 例。②对照组:30 例,其中男 16 例,女 14 例;年龄 18~75 岁,平均(46.4±7.2)岁;闭合性颅脑损伤 23 例,开放性颅脑损伤 7 例;致伤原因:车祸伤 26 例,坠落伤 2 例,其他损伤 2 例;经 CT 证实各类颅内血肿 17 例,广泛性脑挫伤伴颅内血肿 8 例,原发性脑干损伤 3 例,弥漫性轴索损伤 2 例;行开颅手术 15 例。两组在年龄、GCS 评分(入院时)、损伤类型、手术例数、受伤至入院时间以及受伤至手术时间上差异无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性。

1.3 治疗方法:两组患者入院后均给予常规治疗,如保持呼吸道通畅、脱水、止血、制酸、营养脑神经及对症治疗等。有手术指征者行开颅血肿清除术,如颅内压高者则行去骨瓣减压术。治疗组在常规治疗基础上于伤后 2 d 给予血必净注射液(天津红日药业有限公司提供)50 ml 加生理盐水 100 ml 静脉滴注,每日 2 次,连续用 7 d。

1.4 标本采集及检测:①ET 含量:于伤后 1、3、5 和 7 d 晨 7 时采血,用特异性免疫分析法测定血浆中 ET 的含量。②GCS 评分:于血必净注射液治疗前及治疗 3 d 和 7 d 观察两组患者的 GCS 评分。③应激性溃疡:全部患者入院后保留胃管,抽取胃液行潜血试验,以后每日晨行潜血试验,临床上以呕血或咖啡样物、黑便以及胃液、大便潜血试验阳性作为应激性溃疡发生的依据。

1.5 统计学处理:用 SPSS 10.0 统计学软件进行分析,测定数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血浆 ET 含量变化(表 1):伤后 1 d 两组患者血浆 ET 水平均较正常参考值明显升高,但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);伤后 3、5 和 7 d 两组血浆 ET 水平均呈明显下降趋势,治疗组明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 两组患者血浆 ET 含量的变化($\bar{x} \pm s$) ng/L

组别	例数	伤后 1 d	伤后 3 d	伤后 5 d	伤后 7 d
治疗组	31	150.34±13.81	120.23±15.14 ^a	60.15±11.13 ^b	49.11±7.27 ^b
对照组	30	152.23±14.37	125.47±13.25	74.35±12.39	69.13±9.53

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.2 两组患者应激性溃疡发生率及 GCS 评分变化(表 2):治疗组应激性溃疡发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗前两组 GCS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 GCS 评分较治疗前均有所提高,7 d 时与治疗前比较差异有统计学意义(P 均<0.05),治疗组较对照组提高明显($P < 0.05$)。

表 2 两组患者应激性溃疡发生率及 GCS 评分变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	应激性溃疡发生率 (%)	GCS 评分($\bar{x} \pm s$,分)		
			治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d
治疗组	31	7(22.58) ^b	6.74±2.37	7.47±2.55	9.94±2.87 ^{ac}
对照组	30	14(46.67)	6.83±2.41	7.39±2.79	8.13±2.74 ^c

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与本组治疗前比较,^c $P < 0.05$

3 讨论

ET 是目前已知收缩血管作用最强的血管活性因子,是血管内皮损伤的重要标志物,血管内皮细胞是体内最大的代谢和内分泌器官,在 MODS 发生发展的病理生理过程中起着重要作用^[4]。MODS 的组

基金项目:天津市科技创新专项资助(06F22DSH00403)

作者简介:雷 鸣(1968-),男(汉族),黑龙江省人,副主任医师。

织器官功能障碍是由于血管内皮损伤所致微循环障碍的结果,内皮细胞不仅是一个靶器官,而且是全身炎症反应综合征(SIRS)及 MODS 进一步扩展的基地,因此,血管内皮细胞的损伤是 MODS 发生发展必经的关键环节。在内毒素促炎细胞因子等的刺激下,内皮细胞出现损伤,产生缩血管物质 ET。李毅贤等^[5]研究表明,ET 水平在 SIRS、MODS 时明显升高,且随着病情的恶化,ET 水平逐渐升高,ET 升高对 MODS 的发生有重要意义。

重型颅脑损伤(GCS 评分 ≤ 8 分)由于受损的中枢神经系统容易影响到其他脏器的正常生理功能,从而出现多个脏器的并发症,因此 MODS 的发生率较高^[5]。研究表明,重度颅脑损伤患者早期血浆中的 ET 明显升高,且颅脑损伤越严重,ET 水平越高,而恢复期颅脑损伤患者血浆中 ET 含量明显下降^[6]。在重度颅脑损伤中,继发性脑损害是严重影响病情和预后的重要因素,目前绝大多数学者认为 ET 参与了颅脑损伤后继发性脑损害的病理生理过程,其过量合成与释放是导致颅脑损伤继发性脑损害的一个重要因素,ET 能够通过神经细胞内兴奋性氨基酸的释放和 Ca^{2+} 内流等途径,导致脑血管痉挛,造成脑缺血、缺氧,引起或加重继发性脑水肿、脑肿胀及颅内压增高;另外,ET 还可刺激花生四烯酸和自由基的产生,自由基可破坏生物膜,使膜稳定性、通透性改变,引起脑水肿。Matsuo 等^[7]发现 ET 受体拮抗剂 S-0139 能明显降低大鼠缺血/再灌注后脑组织的含水量,并且脑组织含水量与血浆 ET 呈正相关,表明 ET 参与了颅脑损伤后脑水肿的发生。Beuth 等^[2]提出 ET 水平与颅脑损伤严重程度密切相关,ET 的测定有助于对颅脑损伤程度和治疗效果的评价。颅脑损伤后血浆中 ET 升高的原因很多,主要是重度颅脑损伤后出现全身应激反应,血浆中血管紧张素和精氨酸加压素迅速升高,加上脑组织局部缺血、缺氧,使血管内皮细胞受损,从而使血管内皮细胞和脑神经组织释放大量的 ET。ET 水平升高可使全身血管收缩,尤其使胃黏膜血管及肠系膜血管持续强烈收缩,甚至使血流停止^[8]。同时邓勇强等^[3]研究指出颅脑损伤应激性溃疡出血可能与 ET 水平有关。综上所述,颅脑损伤后 ET 的过量合成与释放加重了脑组织的继发性损害以及应激性溃疡的发生,并且与颅脑损伤后 MODS 的发生存在密切相关性,因此如何采取有效措施抑制 ET 的释放或拮抗其作用,对改善颅脑损伤预后具有积极的意义。

血必净注射液是活血化瘀静脉制剂的代表药物

之一,主要成分为红花、赤芍、川芎、丹参和当归等,它是从 36 组中药处方中筛选而来,具有抗细菌毒素、降低内毒素水平、调节免疫及炎症介质、改善微循环、保护血管内皮细胞的作用^[9-11]。危重患者在内毒素、促炎细胞因子等的刺激下,内皮细胞出现损伤,血浆中 ET 含量升高。高红梅等^[4]研究表明,血必净注射液能使 ET 水平明显下降,提示血必净注射液对内皮细胞有保护作用,可缓解内皮细胞受损,从而减轻重要脏器损伤。李志军等^[12]也证明血必净注射液可以降低血浆中 ET 的异常升高,同时降低一氧化氮合酶(NOS)水平,从而改善胃黏膜血流量,发挥对胃黏膜的保护作用。

本研究中我们发现两组患者血浆 ET 含量均较正常参考值明显升高,伤后 3 d 两组患者血浆 ET 均较 1 d 有所下降,这与 Matsuo 等^[7]的观察结果一致,且治疗组 ET 水平低于对照组。因此我们可以认为,血必净注射液较常规治疗能更迅速降低血浆 ET 水平,而且随着治疗时间的延长,其对 ET 的影响则越加明显。同时,我们也观察到治疗组在血必净注射液治疗 7 d 后 GCS 评分要高于对照组,我们推断这可能与血必净注射液明显降低重度颅脑损伤患者血浆中 ET 水平,减轻其收缩血管导致的脑缺血、缺氧性损害有关。另外,血必净注射液治疗组应激性溃疡发生率明显低于对照组,这可能与血必净注射液使 ET 水平降低,从而缓解了由于胃肠黏膜血管强烈收缩而造成的胃黏膜损害有关,同时,血必净注射液的活血化瘀作用也促进了胃黏膜的恢复。

参考文献

- [1] Bennett J, Cooper D, Balakrishnan A, et al. Is there a role for serum endothelin in predicting the severity of acute pancreatitis[J]? Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5(2): 290-293.
- [2] Beuth W, Kasprzak H, Kotschy M, et al. Endothelin in the plasma and cerebrospinal fluid of patients after head injury[J]. Neurol Neurochir Pol, 2001, 35(Suppl 5): 125-129.
- [3] 邓勇强, 刘杰明, 吴建辉. 颅脑损伤并应激性溃疡治疗前后一氧化氮及内毒素-1 含量变化[J]. 中国基层医药, 2004, 11(7): 859.
- [4] 高红梅, 常文秀, 曹书华. “血必净”注射液对内毒素刺激的内皮细胞的影响[J]. 中国急救医学, 2005, 25(6): 437-438.
- [5] 李毅贤, 李春盛. 内皮细胞损伤与器官功能不全的关系[J]. 中国急救医学, 2006, 26(1): 22-25.
- [6] Piek J, Chesnut R M, Marshall F, et al. Extracranial complications of severe head injury[J]. J Neurosurg, 1992, 77(6): 901-907.
- [7] Matsuo Y, Mihara Si, Ninomiya M, et al. Protective effect of endothelin type A receptor antagonist on brain edema and injury after transient middle cerebral artery occlusion in rats[J]. Stroke, 2001, 32(9): 2143-2148.
- [8] Miura S, Kurose I, Fukumura D, et al. Ischemic bowel necrosis

induced by endothelin-1; an experimental model in rats [J].

Digestion, 1991, 48(3): 163-172.

- [9] 曹书华, 王今达. “血必净”对感染性多脏器功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(8): 489-491.

- [10] 常文秀, 高红梅, 曹书华. 血必净对多器官功能障碍综合征内皮

细胞的保护作用 [J]. 天津医药, 2005, 33(11): 125-129.

- [11] 梁显泉, 李志军, 刘红栓, 等. 血必净注射液治疗脓毒症 42 例 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(4): 251-252.

- [12] 李志军, 孙元堂, 吴云良, 等. 血必净注射液防治家兔应激性脏器损伤的研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(2): 105-108.

(收稿日期: 2008-01-19 修回日期: 2008-02-25)

• 经验交流 •

中西医结合卒中单元治疗急性脑卒中的临床观察

王 珩, 吕福全, 梁 静, 王 桢, 陈秀菊

(天津南开医院脑病科, 天津 300100)

【关键词】 中西医结合卒中单元; 脑卒中; 急性; 评分

中图分类号: R242 文献标识码: B 文章编号: 1008-9691(2008)04-0228-01

分析我院中西医结合卒中单元收治的急性脑卒中患者如下。

1 临床资料

1.1 一般资料(表 1): 92 例患者在卒中单元治疗; 78 例患者用常规治疗(对照组)。两组患者入院时一般情况比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05), 有可比性。

1.2 治疗方法: 两组均行常规药物治疗。卒中单元组按下列程序完成治疗: 患者入院 24 h 内完成头颅 CT 及凝血相关检查。脑梗死者发病 6 h 内符合溶栓条件者行溶栓治疗; 超过 6 h 或有溶栓禁忌者遵照《BNC 脑血管病临床指南》处理; 脑出血量大者行手术治疗。根据病情和证候辨证施治, 选用中药针剂或服用(鼻饲)中药汤剂。脑梗死急性期中医辨证以中经络为主, 肝阳暴亢型选天麻钩藤饮, 风痰阻络型选大秦芩汤, 痰热腑实型选星蒺苈承气汤, 气虚血瘀型选补阳还五汤, 阴虚风动型选镇肝熄风汤; 中脏腑风火闭窍型选安宫牛黄丸, 痰湿蒙窍型选苏合香丸, 元气衰败型选参附汤; 若临床出现虚证为主, 应先补虚以固真元, 若肾精不足而过早行开窍醒神治疗, 非但不能促醒, 还恐香散之品会耗伤正气^[1]。针灸治疗: 体针治则为醒脑开窍。疏通经络为主, 滋补肝肾为辅; 选穴为内关、人中、三阴交、极泉、尺泽、委中等。病情稳定后 48 h 内进行运动康复疗法。进行健康宣教及心理护理。

1.3 观察指标: 采用肢体运动功能评定量表(Fugl-Mayer 评定法)测定 FMA 评

作者简介: 王 珩(1962-), 女(汉族), 天津市人, 副主任医师。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	发病类型(例)		危重患 者数(例)	FMA 评分 ($\bar{x} \pm s$)	FIM 指数评分 ($\bar{x} \pm s$)
		男	女		脑梗死	脑出血			
卒中单元组	92	54	38	68.3 $\pm$ 8.9	79	13	15	22.63 $\pm$ 12.66	38.56 $\pm$ 12.60
对照组	78	42	36	69.2 $\pm$ 9.0	62	14	13	24.15 $\pm$ 11.57	36.19 $\pm$ 31.64

表 2 两组治疗后 FMA 评分和 FIM 指数评分及病死率比较

组别	FMA 评分($\bar{x} \pm s$)		FIM 指数评分($\bar{x} \pm s$)		病死率 (%)(例/例)
	2 周	4 周	2 周	4 周	
卒中单元组	55.62 $\pm$ 11.38(89)*	60.56 $\pm$ 11.67(89)*	52.39 $\pm$ 21.26(89)*	61.02 $\pm$ 21.32(89)*	3.26(3/92)
对照组	35.21 $\pm$ 12.82(75)	44.51 $\pm$ 12.19(71)	41.35 $\pm$ 39.86(75)	48.33 $\pm$ 11.17(71)	8.97(7/78)*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 括号内为病例数

分, 采用日常生活活动能力量表(FIM 评定法)测评 FIM 指数评分。分别在入院时以及治疗后 2 周、4 周各评分 1 次, 4 周以后观察病死率。

1.4 统计学分析: 使用 SPSS 11.0 统计软件, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 用 t 检验, 计数资料比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FMA 评分和 FIM 指数评分比较(表 2): 治疗后 2 周开始两组的 FMA 和 FIM 指数评分均出现明显改善, 且一直持续至治疗结束(P 均 < 0.05)。

2.2 病死率比较(表 2): 治疗前两组患者的例数比较无明显差异($P > 0.05$), 但治疗后卒中单元组病死率明显低于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

卒中单元是脑血管病管理的一种理念和治疗模式, 其精髓就是康复治疗的应用及早期康复的介入^[2]。本组患者病

情稳定后的 48 h 即在床旁开展了中西医结合康复治疗, 效仿卒中单元的管理模式, 将西医的紧急救治与中医在护理和康复中的优势有机结合起来, 在急性期及时抢救和手术治疗, 早期康复和针灸中药治疗, 防止脑卒中后肺炎、下肢静脉栓塞等各种并发症的发生, 最大限度提高患者的运动功能和日常生活活动能力, 降低病死率, 是确有疗效的治疗模式, 更能体现卒中单元的有效性。

参考文献

- [1] 马超英, 耿耘. 论中医扶正祛邪法则在调控和诱导全身炎症反应综合征/代偿性抗炎反应综合征平衡中的应用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(1): 3-5.
- [2] 刘萍. 正确认识和运用卒中单元的理念 [J]. 医学与哲学(人文社会医学版), 2005, 26(10): 12-15.

(收稿日期: 2008-04-09)

(本文编辑: 李银平)