

丹参注射液治疗高血压性脑出血时间窗研究

刘庆宪¹ 于文² 宋永建²

摘要 目的:通过前瞻性临床资料研究,分析丹参注射液治疗高血压性脑出血的最佳时间窗。方法:将符合入组标准的100例高血压性脑出血患者随机按出血后24~48小时、72~96小时、120~144小时初始给予丹参注射液,分成早治、中治、后治3组,均给药4周,其余常规治疗相同。结果:4周和12周后观察疗效、神经功能缺损恢复程度、血肿消退情况,早治组均明显优于其余两组,但血肿扩大或/和再出血3组差异无显著性。结论:丹参注射液最有效且安全的治疗时间窗是脑出血后24~48小时内。

主题词 高血压/中医药疗法 脑出血/中医药疗法 丹参注射液/治疗应用

Study on Time-window of Danshen Injection for Treatment of Hypertensive Cerebral Hemorrhage

Liu Qingxian¹, Yu Wen², Song Yongjian²

(1. Pinghu Hospital of TCM, Zhejiang 314200; 2. Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Second Medical University)

Objective: To analyze the best time-window of Danshen Injection for treatment of hypertensive cerebral hemorrhage. **Methods:** 100 cases of hypertensive cerebral hemorrhage were randomly divided into 3 groups, early treatment group, mid treatment group and late treatment group, according to hemorrhagic time, 24~48h, 72~96h and 120~144h. All of them were treated with Danshen Injection and same routine treatment for 4 weeks. **Results:** 4 and 12 weeks after medication the therapeutic effect, recovery of neurologic deficits and subsidence of hematoma in the early treatment group were superior to those in the other two groups. But in enlargement of hematoma and/or re-hemorrhage there was no difference among the three groups. **Conclusion:** The most safe and effective time-window of Danshen Injection for treatment of hypertensive cerebral hemorrhage is within 24~48h after hemorrhage.

Key Words Hypertension/TCM therapy; Cerebral hemorrhage/TCM therapy; Danshen Injection/therapeutic application

出血性脑卒中(即脑出血)以其高病死率、高致残率成为危害人类健康的重要因素。我们结合国内以往丹参注射液治疗脑出血的文献,选择性地进行了前瞻性对照研究,以探讨丹参注射液治疗高血压性脑出血的最佳时间窗,现报道如下。

1 临床资料

1.1 入组标准:符合第四届全国脑血管疾病会议制定的《各类脑血管疾病诊断要点》中脑出血诊断标准^[1],并均经颅CT或/和颅MRI扫描证实。同时符合下列条件:入院均在发病24小时内,无高热,收缩压<220mmHg或/和舒张压<120mmHg,出血量在10~25ml,格拉斯哥昏迷评分(GCS)≥12分,无多发性血肿,3个月内无出血史,无心、肝、肾功能异常。

1.2 一般资料:100例均系2000年1月~2001年12月住院患者,随机分成早治组、中治组和后治组。早治组33例,男22例,女13例,平均(63.8±12.7)岁,神经功能缺损评分(16.3±3.3)分,GCS评分(13.4±2.7)分,血肿量(20.7±4.2)ml;中治组33例,男20例,女13例,平均(63.7±12.5)岁,神经功能缺损评分

(16.2±3.2)分,GCS评分(13.5±2.7)分,血肿量(21.0±4.2)ml;后治组34例,男23例,女11例,平均(64.0±12.9)岁,神经功能缺损评分(16.5±3.3)分,GCS评分(13.2±2.6)分,血肿量(20.9±4.2)ml。3组患者一般情况差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:全部病例采用协定治疗方法,即甘露醇、胞二磷胆碱、维生素C、维生素B₆、丹参注射液(杭州正大青春宝药业有限公司生产,每支10ml,含生药8g,批号00012205)静脉给药治疗。其中早治组丹参注射液(24g加入5%葡萄糖注射液中静脉滴注,每日1次)在发病24~48小时内使用,中治组丹参注射液(剂量同上)在发病后72~96小时内使用,后治组丹参注射液(剂量同上)则在发病后120~144小时内使用,丹参注射液均以4周为1个疗程。

2.2 观察项目:丹参注射液治疗4周后均改用相同口服药,分别观察4周、12周时各组疗效,复查血肿、神经功能缺损评分。

2.3 疗效标准:综合疗效、生活能力状态与神经功能缺损程度评定参照卫生部制定的《中药新药临床研究指导原则》^[2]及第四次全国脑血管疾病会议通过的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[3],疗效分

¹ 浙江省平湖市中医医院神经内科,平湖市城区当湖西路1号(314200)

² 上海第二医科大学瑞金医院

收稿日期:2004-11-18;修回日期:2005-01-09

为基本治愈、显效、有效与无效。血肿大小按照 Pullicino 公式测算: 体积 = 长 × 宽 × CT (或 MRI) 层面数 / 2。

2.4 统计学方法: 等级资料采用 *Ridit* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验或小样本小反应率校正 *t* 检验 (t_m); 计量资料采用 *t* 检验 (团体资料 *t* 检验与配对资料 *t* 检验); 组间比较采用方差分析。

3 治疗结果

3.1 3 组疗效比较: 表 1 示, 4 周后 3 组有效率比较, 早治组优于后两组, 后治组疗效最差, 早治组与中治组、后治组间差异有显著性 ($P < 0.05$)。12 周后早治组与中治组、后治组比较差异亦有显著性 ($P < 0.05$), 中治组疗效优于后治组。

表 1 各组不同时间段疗效比较 (例)

组别	例数	4 周				R	12 周				R
		基本治愈	显效	有效	无效		基本治愈	显效	有效	无效	
早治组	33	5	15	7	6	0.50	19	5	7	2	0.50
中治组	33	3	9	8	13	0.61*	13	6	10	4	0.60**
后治组	34	2	6	11	15	0.65*	10	1	8	12	0.67*

与早治组比较, * $P < 0.05$; 与后治组比较, $\Delta P < 0.05$

3.2 颅内血肿吸收情况: 表 2 示, 每组在治疗 4 周、12 周后经颅 CT 扫描, 计算血肿吸收量, 并与治疗前比较。结果显示, 早治组与中治组及后治组 4 周、12 周后比较差异均有显著性 ($P < 0.01$), 但中治组与后治组比较差异均无显著性 ($P > 0.05$)。

表 2 治疗前后血肿变化情况比较 (ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	4 周后	12 周后
早治组	33	20.7 ± 4.2	10.5 ± 2.6	4.3 ± 0.1
中治组	33	21.0 ± 4.2	13.2 ± 3.0*	7.4 ± 1.5*
后治组	34	20.9 ± 4.2	14.4 ± 3.4*	7.6 ± 1.7*

与早治组比较, * $P < 0.01$, 下表同

3.3 治疗后神经功能缺损恢复程度: 表 3 示, 早治组与中治组及后治组 4 周、12 周神经功能缺损评分比较差异均有显著性 ($P < 0.01$), 但中治组与后治组比较差异均无显著性 ($P > 0.05$)。

表 3 治疗前后神经功能缺损评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	4 周后	12 周后
早治组	33	16.3 ± 3.3	8.6 ± 2.0	3.8 ± 0.7
中治组	33	16.2 ± 3.2	10.2 ± 2.1*	6.5 ± 1.4*
后治组	34	16.5 ± 3.3	11.0 ± 2.3*	7.2 ± 1.5*

3.4 再次出血或血肿扩大情况: 经过丹参注射液治疗后发生再次颅内出血或血肿扩大 (经颅 CT 扫描证实) 者, 4 周后早治组与中治组各 1 例, 后治组 2 例, 12 周后仅中治组出现 1 例, 经小样本小反应率校正 *t* 检验

(t_m) 处理, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

长期高血压的患者颅内小动脉容易出现内膜下纤维样物质节段性沉淀, 使动脉结构破坏, 粟粒样动脉瘤形成, 血管壁出现脂肪吞噬细胞及管壁玻璃样变性。当血压出现一过性骤升但脑血管自动调节功能紊乱时, 微小动脉一旦破裂便产生局部血肿^[4]。脑出血后全血黏度、血浆黏度、红细胞聚集率及纤维蛋白原均升高, 使血液呈现高凝状态, 再加上常规大剂量脱水、止血剂的应用, 使血液浓缩。另外, 因蛛网膜下腔血液的刺激, 使脑血管痉挛, 更加重了脑微循环障碍, 导致周围组织缺血, 细胞凋亡^[5], 甚至脑梗死, 随着血肿占位时间越长, 缺血范围越大, 恶化越甚^[6]。这种改变不但有利于血肿的吸收, 反而加重神经功能的缺损。

近年来研究表明, 血肿的吸收很大程度上取决于血肿周围脑组织的微循环状况, 这是脑出血急性期应用丹参注射液的理论基础。

丹参是目前国内公认的治疗脑血管疾病的常规代表药物。现代药理研究表明^[7], 丹参注射液能有效降低血液黏度、促进纤溶活性增强、加速纤维蛋白溶解, 具有吞噬细胞及改善微循环的功效, 有利于破裂血管的修复和血肿的吸收。但若使用不当, 不但不能改善血供, 消除血肿, 还有可能诱导再次出血, 危及生命。这就是药物应用的时间窗问题, 即最及时有效的丹参注射液使用时间把握问题。已有文献报道使用丹参注射液多在脑出血后 3~14 天, 比较遵循的应用时间是在出血后 1 周^[8]。

本课题即是探讨最佳时间窗的选择。根据已有的早期血肿扩大一般发生于 24 小时之内, 24 小时后一般不会再出血的研究成果^[9,10], 以出血后 24~48 小时、72~96 小时、120~144 小时为 3 个时间段分别设为早治组、中治组、后治组, 使用丹参注射液进行对照前瞻性研究。研究表明, 3 组应用丹参注射液治疗脑出血疗效肯定, 早治组无论在 4 周还是 12 周疗效都优于中治组和后治组, 虽然 4 周时中治组、后治组两组疗效差异无显著性, 但 12 周时中治组疗效较后治组好; 颅内血肿吸收和神经功能缺损评分 4 周、12 周后均获改善, 早治组改善程度明显优于中治组及后治组, 其他两组间比较改善程度差异无显著性。特别要指出的是, 3 组不同时间窗丹参注射液治疗后分析再次出血或/和血肿扩大情况差异无显著性, 表明再出血及颅内血肿扩大与丹参注射液应用迟早无相关性, 临床安全可靠。

本研究表明, 丹参注射液作用机理不等同于血管

(下转第 834 页)

表1 两组治疗前后神经功能缺损程度积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	40	17.03 ± 7.93	7.00 ± 4.45 ^{*,△}
对照组	40	16.93 ± 8.07	10.15 ± 6.28 [*]

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, △ $P < 0.01$

表2 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效
治疗组	40	9(22.5)	14(35.0)	11(27.5)	5(12.5)	1(2.5)	34(85.0)
对照组	40	4(10.0)	9(22.5)	13(32.5)	13(32.5)	1(2.5)	26(65.0)

3.3 两组治疗前后生活质量积分变化比较:表3示,两组治疗后生活质量积分均显著提高($P < 0.01$),并且治疗组疗效优于对照组($P < 0.01$)。

表3 两组治疗前后生活质量积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	40	47.50 ± 16.49	78.13 ± 13.38 ^{*,△}
对照组	40	47.63 ± 14.89	69.50 ± 11.92 [*]

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, △ $P < 0.01$

3.4 两组治疗前后 t-PA 与 PAI-1 含量比较:表4示,两组治疗后 t-PA、PAI-1 含量均明显升高($P < 0.01$),并且治疗组疗效明显优于对照组($P < 0.01$)。

表4 两组治疗前后 t-PA 与 PAI-1 含量比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	t-PA	PAI-1
治疗组	治疗前	40	3.36 ± 1.07	63.35 ± 5.55
	治疗后	40	10.53 ± 2.19 ^{*,△}	33.65 ± 6.79 ^{*,△}
对照组	治疗前	40	3.58 ± 0.96	62.76 ± 5.93
	治疗后	40	7.95 ± 1.29 [*]	42.04 ± 8.04 [*]

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, △ $P < 0.01$

3.5 两组血脂疗效比较:治疗组总有效 36 例(90%),对照组总有效 29 例(72.5%),经 χ^2 检验, $P < 0.05$,说明治疗组调节血脂的疗效优于对照组。

3.6 两组降压有效率比较:治疗组总有效 37 例(92.5%),对照组总有效 30 例(75%),经 χ^2 检验, $P < 0.05$,说明治疗组降低血压的疗效优于对照组。

4 讨论

本方是郑建堂医师根据传统的中医理论结合现代医学对缺血中风病理机制的认识,总结临床实践经验而创建。气虚、血瘀、痰瘀互结为缺血中风的主要病机之一,而且缺血中风患者多伴有高血压病、血脂异常,并存在动脉硬化、血栓形成等因素,因此,郑医师提出了软坚益气活血法治疗缺血中风,并组成了软坚益气活血方。益气活血是基本治疗原则,软坚法用以治疗痰瘀互结,为痰瘀同治之法。

本方具软坚、益气、活血、化痰、祛瘀之功。方中生牡蛎、黄芪、丹参为君药,具有软坚、益气、活血作用,夏枯草、泽泻、豨莶草、海藻为臣药,配合君药化痰、祛瘀、软坚,川芎为佐使药,辛温香窜,走而不守,上行头巅,下达血海,旁通四肢,外彻皮毛,为血中之气药,既可活血,又起着引经的作用。诸药相配,共奏软坚、益气、活血之功。软坚益气活血方通过调血脂、降血压、抗动脉硬化、调节 t-PA、PAI-1 的含量与活性、溶解血栓及预防新的血栓形成来治疗缺血中风。软坚益气活血方在治疗缺血中风的同时改善缺血中风的病理基础,消除危险因素,更好地改善患者的转归、预后,是治疗缺血性中风的有效良方。

参考文献

- 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379~380.
- 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行). 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 55~56.
- 中华神经科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381~383.
- 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 99~105.
- Bennett SA, Tenniswood M, Chen JH, et al. Chronic cerebral hypoperfusion elicits neuronal apoptosis and behavioral impairment. Neuroreport, 1998, 9(1): 161~166.
- Xue M, Del Bigio MR. Intracortical hemorrhage injury in rats: relationship between blood fractions and brain cell death. Stroke, 2000, 31(7): 1721~1727.
- 于文, 沈帆霞, 马震东. 丹参注射液加胞二磷胆碱治疗高血压性脑出血的临床观察. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(2): 94~96.
- 李文伟, 蔡定方. 丹参注射液治疗急性出血性中风的思考. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(9): 556~558.
- Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke, 1997, 28(1): 1~5.
- Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke, 1998, 29(6): 1160~1166.

(上接第 825 页)

扩张剂和抗凝剂,治疗脑出血临床疗效肯定,其应用的最佳时间窗是脑出血后 24~48 小时内,既安全又最有效。这一结论对于指导临床实践具有积极意义。

参考文献

- 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379~381.
- 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗中风病的临床研究指导原则. 1993: 10~14.
- 中华神经科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 380.
- Lopez-Gonzalez FJ, Aldrey JM, Pardellas H, et al. Morbidity due to intracerebral hemorrhage. Rev Neurol, 1998, 27(159): 755~758.