

丹参注射液加胞二磷胆碱治疗高血压脑出血的临床观察

于 文 沈帆霞 马震东

内容提要 目的:评价丹参注射液在急性高血压脑出血中的治疗作用。方法:将受治的 51 例高血压脑出血患者(年龄 50~78 岁,平均 61.2 岁)在常规治疗基础上随机分成 3 组:丹参加胞二磷胆碱(CDP-C)组(简称丹参组)、氨甲苯酸(PAMBA)加 CDP-C 组(简称 PAMBA 组)和单用 CDP-C 组。观察各组临床疗效、血肿吸收率、ADP 诱导的血小板聚集率(ADP-Pag)和凝血酶原时间(PT)及肝、肾功能等情况。结果:采用格拉斯哥预后评分(GOS)方法,丹参治疗组中恢复良好和中等残疾(GR 加 MD)者占 85.71%,其他两组分别为 47.06%和 61.54%,经 χ^2 检验,有显著性差异($P < 0.05$),丹参组临床疗效最佳;丹参组血肿吸收率与 PAMBA 组及 CDP-C 组比较,经 χ^2 检验,有显著性差异($P < 0.05$);丹参治疗组不影响血小板凝血功能,ADP-Pag、PT 在正常范围。结论:丹参注射液是一种治疗急性高血压脑出血安全有效的药物,值得临床推广使用。

关键词 高血压脑出血 内科治疗 丹参注射液

Observation of Therapeutic Effect of Salviae Miltiorrhiza and Cytosine Diphosphate-Choline Injection on Patients with Hypertensive Cerebral Hemorrhage YU Wen, SHEN Fanxia, MA Zhendong Ruijin Hospital, Second Medical University, Shanghai (200025)

Objective: To assess the effect of Salviae miltiorrhiza (SM) injection in the treatment of hypertensive cerebral hemorrhage (HCH). **Methods:** Fifty-one cases (age 50~78 years, 61.2 years on average) of HCH were randomly divided into three groups (SM + cytosine diphosphate-choline (CDP-C) group and para-aminomethyl benzoic acid (PAMBA) + CDP-C group as treated group, CDP-C group as control group) to observe the outcome of the clinical treatment, hematoma absorbability and changes of ADP-platelet agglutination rate (Pag), prothrombin time (PT) and function of the liver and kidney. **Results:** The rate of good result (GR) and moderate disability (MD) in SM group was 85.71% with the method of Glasgow outcome score (GOS), others were 47.06% and 61.54% separately, they have significant difference, $P < 0.05$. Among the m, SM group had best result. Compared the rate of hematoma absorbability of SM group with that of PAMBA, CDP-C groups, the difference was significant, $P < 0.05$. It did not affect the platelet coagulative function in SM group. **Conclusion:** SM injection could effectively improve the condition of patients with HCH, and without any side effect. It is worthwhile to be used in the clinical practice

Key words hypertensive cerebral hemorrhage, internal treatment, Salviae miltiorrhiza injection

高血压脑出血(俗称脑溢血)是一种严重危害人们生命和健康的老年病,占脑血管病的 10%~30%⁽¹⁾。多年来,笔者不断摸索药物保守治疗的原则和途径,以期了解本病的病理生理过程、脑出血脑损害的特点及临床治疗经验,现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 1997 年 5 月~1998 年 6 月,本院

上海第二医科大学附属瑞金医院(上海 200025)

收治了有高血压病史 5 年以上(5.3~34.6 年,平均 11.2 年),平均血肿量在 15~25 ml 之间(全部经 CT 检验)的脑出血患者 51 例。入选条件:(1)全部患者高血压病史 > 5 年;(2)发病到就诊时间 < 6h,无高热并初诊时收缩压 < 200 mmHg;(3)格拉斯哥昏迷评分(GCS)⁽²⁾ ≥ 12 分;(4)无多发性血肿及皮灰交接处血肿;(5)无明显心、肝、肾功能障碍;(6)近期有出血性病史的除外。将脑出血患者随机分成 3 组:丹参组 21 例,其中男 13 例,女 8 例;年龄 58~74 岁,平均 62.3 岁;氨甲苯酸(PAMBA)组 17 例,其中男 11 例,女 6 例;年龄 50~69 岁,平均 60.7 岁;胞二磷胆碱(CDP-

C) 组 13 例, 其中男 9 例, 女 4 例; 年龄 56 ~ 78 岁, 平均 60.6 岁。3 组患者中性别、年龄、高血压、糖尿病及以前曾患慢性支气管炎、心绞痛等疾病的比例无明显差异 ($P > 0.05$), 而有脑梗塞病史的 3 组中分别占 19.1%、23.5% 和 15.4%; 3 组卒中病损评估参照脑卒中病损评估记录 (SIAS) 的评定方法之一 (5 分制类), 平均分别为 6.1、5.8、6.5 分, 3 组无明显差异 ($P > 0.05$)。

2 治疗方法 丹参组: 丹参注射液 (每支 2 ml, 含生药 3.0 g, 上海第一制药厂, 批号: 970108) 12 ml 静脉滴注, 发病 24 h 后开始, 每天 1 次, 用 4 天后丹参注射液 16 ml 静脉滴注, 每天 1 次用 16 天, 同时 CDP-C (每支 1 ml, 含 0.25 g, 上海福达制药有限公司, 批号: 970505) 0.75 g 静脉滴注, 每天 1 次, 就诊时开始, 用 3 周; PAMBA 组: PAMBA (每支 1 ml, 含 0.2 g, 国营张家港制药厂, 批号: 960811) 0.6 g 静脉滴注, 每天 1 次, 就诊时开始, 用 2 周, 同时 CDP-C 0.75 g 静脉滴注, 每天 1 次, 用 3 周; CDP-C 组: CDP-C 0.75 g 静脉滴注, 每天 1 次, 就诊时开始, 用 3 周。全部病例同时常规使用先锋类抗生素 5 天和 20% 甘露醇 250 ml 静脉滴注, 每 8 ~ 12 h 1 次, 用 1 ~ 2 周不等, 并常规对症 (降压、通便等) 处理。

3 观察项目 3 组病例在出血后 3 周内定期检查并动态观察血清 ADP 诱导的血小板聚集率 (ADP-Pag) 和凝血酶原时间 (PT); 3 周后就血肿吸收 (血肿中心的 CT 值降至正常以下为准), 格拉斯哥预后评分 (GOS), 肝、肾功能损害 (在疾病过程中出现而在第 3 周未能恢复至正常者) 及肺部感染等方面进行比较。

4 统计学方法 采用 χ^2 和 t 检验。

结 果

1 预后比较 采用 GOS。丹参组 21 例中 18 例恢复良好和中等残疾 (GR 加 MD)⁽²⁾, 占 85.71%; PAMBA 组 17 例中 8 例 GR 加 MD, 占 47.06%, 死亡 2 例; CDP-C 组 13 例中 8 例 GR 加 MD, 占 61.54%; 经 χ^2 检验, 丹参组预后最好, 有显著性差异 ($P <$

0.05)。

2 血肿吸收比较 丹参组 21 例中 17 例 (80.95%) 血肿吸收, PAMBA 组 17 例中 8 例 (47.06%) 血肿吸收, CDP-C 组 13 例中 7 例 (53.85%) 血肿吸收, 经 χ^2 检验, 丹参组血肿吸收率与 PAMBA 组及 CDP-C 组比较, 均有显著性差异 ($P < 0.05$)。提示丹参具有加快血肿吸收的功能。

3 血清 ADP 诱导的血小板聚集率 (ADP-Pag)、PT 变化比较 见表 1。各组 ADP-Pag 与出血后 6 h 比较, 均有相同的变化规律, 逐渐上升, 至第 3 天达到高峰, 以后逐渐下降。但 PAMBA 组一直处于相对过高状态, 与初始值有显著性差异。提示脑出血后机体的凝血机制被激活, 血液处于高凝状态以达到止血效果。出血后的这种改变也是除血肿的机械压迫、缺氧、血性物质的刺激等因素之外, 导致血肿后脑缺血性损害的另一个重要原因。相同时间的 PT 变化: 丹参组与 PAMBA 组比较, 有显著性差异 ($P < 0.05$), 提示丹参具有缓解血液高凝状态的作用。PAMBA 组的 PT 相对于 CDP-C 组和丹参组 PT 显著偏短, 提示用 PAMBA 治疗高血压脑出血会加重机体的凝血倾向, 无疑进一步加重血肿周围脑组织缺血、缺氧, 造成血肿吸收延迟、临床症状加重、易产生并发症、功能恢复差等不良后果。

4 肝、肾功能 丹参组肝、肾功能损害 1 例, 占 4.76%, PAMBA 组 5 例, 占 29.41%, 但其差异无意义。丹参的肝、肾功能保护作用有待临床进一步研究。

5 肺部感染 丹参组肺部感染 4 例, 占 19.05%, PAMBA 组 6 例, 占 35.29%, 但无统计学意义。其是否存在抗感染作用有待进一步证实。

讨 论

由于脑内小动脉在长期高血压作用下易发生内膜下纤维样物质节段性沉着而破坏了动脉结构, 粟粒样动脉瘤形成, 血管壁出现脂肪吞噬细胞以及管壁玻璃样变性。在外力、激动等因素作用下, 血压一时性骤升而脑血管自动调节功能紊乱时, 易导致这些微小动脉破裂, 产生局部血肿。血肿导致周围脑组织缺血, 而缺

表 1 3 组患者出血后 3 周内各自血清 ADP-Pag 和 PT 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	ADP-Pag [M (%)]					PT (s)				
	出血后 6h	3d	7d	14d	21d	出血后 6h	3d	7d	14d	21d
丹 参	74.63 ± 9.20 (18)	83.12 ± 9.28 [*] ^A (18)	75.03 ± 12.50 ^A (18)	73.98 ± 14.01 (18)	72.59 ± 11.60 (18)	9.6 ± 0.4 (16)	10.1 ± 0.3 ^A (16)	10.6 ± 0.6 ^A (16)	11.2 ± 0.8 ^A (16)	10.3 ± 0.3 (16)
PAMBA	72.58 ± 13.80 (13)	89.39 ± 6.42 ^{**} (13)	85.01 ± 8.33 ^{**} (13)	83.22 ± 8.60 [*] (13)	79.27 ± 5.80 [*] (13)	9.7 ± 0.3 (9)	9.2 ± 0.3 (9)	9.1 ± 0.5 (9)	9.0 ± 0.1 (9)	9.8 ± 0.1 (9)
CDP-C	73.04 ± 12.74 (10)	85.45 ± 12.80 [*] (10)	80.76 ± 9.88 [*] (10)	77.74 ± 14.40 [*] (10)	74.98 ± 15.23 (10)	9.8 ± 0.2 (9)	9.8 ± 0.4 ^A (9)	9.7 ± 0.1 ^A (9)	9.8 ± 0.6 ^A (9)	10.0 ± 0.2 (9)

注: 与本组出血后 6 h 比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 与 PAMBA 组同期比较, ^A $P < 0.05$; M (%) : 5 min 内最大聚集率; () 内为例数

血又引发了一系列的有害反应,加重了脑损害;而且,占位越大,缺血范围越大。这一病理过程随占位时间延长而不断恶化⁽³⁾。运用丹参治疗脑出血便是基于防治这种缺血性进程的目的。

丹参为唇形科多年生草本植物丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.)的根。丹参根主含二萜醌类色素、丹参酮、隐丹参酮、异丹参酮,尚含原儿茶醛、 β -谷甾醇和丹参素等多种物质。丹参具有养血活血作用。

本研究丹参组血肿吸收率最高,临床症状恢复最快,预后最好。临床观察丹参组的一般情况(饮食、睡眠等)亦好于对照组。而 PAMBA 组与其他两组相比,疗效最差,血肿吸收率最低,并发症最多。笔者认为丹参可能在高血压脑出血出现的缺血性的病理生理过程中起到多环节的治疗作用。小剂量丹参既能抗缺血又能免于出血,均衡凝血和纤溶两个方面。丹参具有减轻脑缺血性损害,保护心、肝、肾功能,抗感染,加快血肿吸收的功能。而在脑出血急性期,由于体内的凝血系统被激活而处于高凝状态,此时采用止血剂,无疑会加重血肿周围的水肿程度,不利于患者的恢复,这可能是 PAMBA 组疗效差的根本原因。因此,笔者主张废弃各类止血剂在脑出血治疗中的应用。

随着对脑血管病研究的不断深入,现在认为早期血肿扩大一般发生在 24h 内⁽⁴⁾,因此本研究丹参组在发病后一天起用丹参,是出于安全考虑。本研究丹参组在治疗之初有 2 例发生头痛,为时 2~3 天,继续治疗症状消失。不少学者⁽⁵⁻⁷⁾对脑出血患者住院期间再出血的诸多因素做了前瞻性研究发现,其危险性主要来自于酗酒、持续性高血压、出血位于脑叶灰白质交界处的淀粉样血管病所致出血的好发部位,以及长期大剂量服用抗凝药物者。因此,使用丹参治疗时须注意

的问题:(1)在没有建立标准安全剂量的情况下,治疗最初应适当掌握剂量不要太大,避免产生可能的剧烈的扩血管作用;(2)对于存在顽固性、恶性高血压患者应慎用;(3)排除脑淀粉样病变引致的脑出血;(4)有肝功能损害的以及近期有活动性出血史者禁用;(5)长期大剂量服用抗凝药物者,因这类患者本身有明显的再出血倾向。

总之,严格掌握适应症,丹参能降低病死率,减少急性期并发症及残疾率,是一种治疗高血压脑出血的理想药物。

参 考 文 献

1. Lopez-Gonzalez FJ, Aldrey JM, Pardellas H, et al. Morbidity due to intracerebral hemorrhage. *Rev Neurol* 1998 Nov; 27 (159): 755—758.
2. 缪鸿石,朱镛连主编.脑卒中的康复评定和治疗.北京:华夏出版社,1996:153.
3. 王 京.脑出血实验研究进展.国外医学神经病学神经外科学分册 1992;19(2):58—59.
4. Kuroda K, Kuwata N, Sato N, et al. Changes in cerebral blood flow accompanied with reduction of blood pressure treatment in patients with hypertensive intracerebral hemorrhages. *Neurol Res* 1997 Apr;19(2):169—173.
5. Takahashi H, Urano T, Nagai N, et al. Progressive expansion of hypertensive intracerebral hemorrhage by coagulopathy. *Am J Hematol* 1998 Oct;59(2):110—114.
6. Wijdicks EF, Fulgham JR. Acute fatal deterioration in putaminal hemorrhage. *Stroke* 1995 Oct;26(10):1953—1955.
7. Juvela S, Hillbom M, Palomaki H. Risk factors for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995 Sep;26(9):1558—1564.

(收稿:1998-12-28 修回:1999-11-14)