

538 - 541.

- [4] Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin; high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"-a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain [J]. Pain, 2013, 154(12):2616 - 2625.
- [5] 邱洪兵, 范玉华, 范科, 等. 普瑞巴林治疗神经病理性疼痛的疗效与安全性分析[J]. 新医学, 2014, 45(4):258 - 261.
- [6] 侯宇, 宋梅, 张婷, 等. 普瑞巴林联合舍曲林治疗难治性神经病理性疼痛的对照研究[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(7):31 - 33.
- [7] Gilron I, Wajsbrot D, Therrien F, et al. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: a multicenter, enriched enrollment randomized withdrawal placebo-controlled trial[J]. Clin J Pain, 2011, 27(3):185 - 193.
- [8] 叶茂, 张敏, 于静, 等. 普瑞巴林联合硫辛酸在痛性糖尿病神经病变中的临床应用[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(8):820 - 823.
- [9] Satoh J, Yagihashi S, Baba M, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Diabetes Med, 2011, 28(1):109 - 116.
- [10] 管宇宙, 崔丽英. 普瑞巴林对周围神经痛的治疗作用——一项八周的随机双盲安慰剂对照试验简介[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(9):658.
- [11] Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life [J]. Diabetes Care, 2012, 35(12):2451 - 2458.
- [12] 谢茵, 陆丽娟. 普瑞巴林治疗神经病理性疼痛的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(1):93 - 95.
- [13] 王静雯, 赵红如. 74 例神经病理性疼痛患者临床资料分析[J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(12):1286 - 1289.
- [14] Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury [J]. Neurology, 2013, 80(6):533 - 539.
- [15] Tanenberg RJ, Irving GA, Risser RC, et al. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority comparison [J]. Mayo Clin Proc, 2011, 86(7):615 - 626.

收稿日期:2014 - 12 - 10 修回日期:2014 - 12 - 28 编辑:王海琴

· 临床研究 ·

丁苯酞软胶囊对蛛网膜下腔出血后血流动力学和血管痉挛的影响

苏海涛¹, 刘建凤², 郑立志¹, 柳爱军¹, 王志军¹

1. 沧州市人民医院神经外科, 河北 沧州 061000; 2. 沧州市人民医院内分泌科, 河北 沧州 061000

摘要: **目的** 探讨丁苯酞软胶囊在蛛网膜下腔出血(SAH)治疗中的作用及对SAH后血流动力学和血管痉挛的影响。**方法** 收集2011年4月至2012年6月在神经科治疗的SAH患者78例,随机分为丁苯酞组 and 对照组,每组39例。对照组采用常规治疗(采用止血、降颅压、钙拮抗剂等),丁苯酞组在对照组基础上应用丁苯酞治疗。比较两组SAH患者治疗前后、治疗20 d、治疗60 d时的大脑中动脉(MCA)平均血流速度(V_{mca}),血清一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOs)水平变化及治疗期间迟发性脑血管痉挛(CVS)的发生情况。**结果** 治疗前,两组患者血清NO、NOs水平及V_{mca}均无明显差异($P > 0.05$),治疗20 d(除对照组NOs和V_{mca}外)、60 d时较治疗前均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗20 d、60 d时,丁苯酞组均明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。丁苯酞组CVS发生率为2.6%,稍低于对照组的15.4%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 丁苯酞软胶囊对SAH后CVS具有较好的防治作用。

关键词: 蛛网膜下腔出血; 丁苯酞; 血管痉挛; 血流动力学**中图分类号:** R 743.35 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2015)05 - 0621 - 03

蛛网膜下腔出血(SAH)是神经科常见的急性脑血管病,其病残率和病死率极高。SAH后常会出现迟发性脑血管痉挛(CVS)和脑缺血等病理改变,进而导致神经功能缺损,甚至死亡。近期有研究证实,一

氧化氮(NO)^[1]、一氧化氮合酶(NOs)^[2-3]在CVS、脑缺血的发生、进展中发挥着重要作用。丁苯酞软胶囊可有效降低脑缺血大鼠脑组织的NO、NOs表达,减轻其对脑血管壁和中枢神经的毒性作用,从而降低CVS和脑缺血而发挥脑保护作用^[4-5]。本研究通过对39例SAH患者应用丁苯酞软胶囊治疗,观察患者血清

NO、NOs 水平在治疗前后不同时期的变化及 CVS 和脑缺血的发生情况,探讨丁苯酞软胶囊在防治 SAH 后 CVS 和脑缺血中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2011 年 4 月至 2012 年 6 月在我院神经内科治疗的 SAH 患者 78 例,所有患者均符合我国第四次脑血管病会议上提出的 SAH 诊断标准^[6],并经颅脑 CT/MRI 证实。纳入标准:均为首次发病并于 48 h 内入院,年龄 < 65 岁;无严重的心、肝、肾功能不全;无感染、发热等症状;排除外伤性和肿瘤性蛛网膜下腔出血。根据单盲、随机对照方法将患者分为丁苯酞组和对照组,每组 39 例。对照组男 23 例,女 16 例;年龄 26 ~ 63 (45.3 ± 5.6) 岁;发病时间 1 ~ 36 (9.3 ± 1.6) h; Hunt-hess 分级: I 级 20 例, II 级 12 例, III 级 6 例, IV 级 1 例;格拉斯哥昏迷评分(GCS) (13.6 ± 3.6) 分。丁苯酞组男 25 例,女 14 例;年龄 25 ~ 64 (45.4 ± 5.7) 岁;发病时间 5 ~ 38 (9.4 ± 1.8) h; Hunt-hess 分级: I 级 19 例, II 级 14 例, III 级 4 例, IV 级 2 例; GCS 评分 (13.1 ± 3.7) 分。两组在性别、年龄、发病时间、Hunt-hess 分级、GCS 评分方面比较无统计学差异 (P 均 > 0.05)。

1.2 治疗方法 对照组患者在入院当天采用止血、降颅压、钙拮抗剂等常规治疗措施。丁苯酞组在对照组基础上加用丁苯酞(商品名:恩必普,石药集团恩必普药业,0.1 g/粒)治疗,口服 0.2 g (2 粒),每日 4 次,治疗 20 d 为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标 观察两组患者治疗前、治疗 20 d、治疗 60 d 时的大脑中动脉(MCA)平均血流速度(Vmca)、颈动脉颅外段平均血流速度,血清 NO、NOs 水平变化情况及治疗期间 CVS 的发生情况。

1.3.1 动脉平均血流速度 采用经颅多普勒(TCD)

检测 Vmca,仪器采用德国 DWL 公司经颅多普勒仪。CVS 的诊断标准^[7]: Vmca > 120 cm/s 或 Vmca 与颈内动脉颅外段平均血流速度之比 > 3。CVS 严重程度评定标准:轻度(120 ~ 140 cm/s);中度(141 ~ 200 cm/s);重度(> 200 cm/s)。

1.3.2 NO、NOs 水平测定 分别采集患者治疗前、治疗 20 d、治疗 60 d 时的静脉血 5 ml 各 2 份。离心(4 000 r/min) 10 min,获得上层血清,每例患者一份血清用于 NO 水平测定,采用硝酸还原酶法;另一份血清用于 NOs 活性测定,采用酶联免疫吸附(ELISA)法。NO 水平、NOs 活性试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理。Vmca、血清 NO、NOs 水平采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同时间点采用重复测量数据的方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;CVS 发生情况用率表示,组间比较采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 NO、NOs 水平在不同时间点变化情况比较 治疗前,两组患者血清 NO、NOs 水平无明显差异 (P 均 > 0.05),治疗 20 d (除对照组 NOs 外)、60 d 时均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗 20 d、60 d 时,丁苯酞组均明显低于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 两组患者的 Vmca 不同时间点变化情况比较 两组治疗前 Vmca 无明显差异 (P 均 > 0.05),治疗 20 d (除对照组外)、治疗 60 d 较治疗前均明显降低 (P 均 < 0.05);丁苯酞组治疗 20 d、治疗 60 d 时 Vmca 低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者的 CVS 发生情况比较 丁苯酞组、对照组 CVS 发生率分别为 2.6% (1/39)、15.4% (6/39),丁苯酞组 CVS 发生率稍低于对照组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组患者血清 NO、NOs 水平在不同时间点检测结果比较 ($n = 39, \bar{x} \pm s$)

组别	NO(U/ml)			NOs(nmol/ml)		
	治疗前	治疗 20 d	治疗 60 d	治疗前	治疗 20 d	治疗 60 d
丁苯酞组	64.51 ± 7.32	36.94 ± 4.09**	30.46 ± 3.65**	35.69 ± 6.53	28.58 ± 3.82*	25.24 ± 3.61*
对照组	65.80 ± 9.55	53.84 ± 6.29*	33.85 ± 3.81**	34.80 ± 7.03	31.30 ± 4.09	28.10 ± 3.92*
t 值	0.669	14.067	4.012	0.579	3.035	3.352
P 值	0.505	0.000	0.000	0.564	0.003	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者的 Vmca 不同时间点检测结果比较 ($n = 39, \text{cm/s}, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 20 d	治疗 60 d
丁苯酞组	83.62 ± 18.34	75.15 ± 13.83*	62.82 ± 11.52*
对照组	84.50 ± 17.36	81.45 ± 12.29	74.58 ± 12.64*
t 值	0.218	2.127	4.294
P 值	0.828	0.036	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

CVS 是 SAH 后严重的并发症,可引起脑组织局部缺血,严重者可出现脑梗死,是病残和病死的主要原因。CVS 的发生与 NO 及 NOs 表达有密切的关系。在正常情况下,NO 对中枢神经系统功能发挥着重要的作用,如神经系统发育、神经递质释放及重摄取等,与神经传导、学习、血管舒张等功能有关^[8]。但在病理状态下,过度的 NO 表达可引起神经毒性^[9]。SAH 后血红蛋白崩解产生氯化高铁血红蛋白和转铁蛋白,两种物质可诱导血管平滑肌细胞和内皮细胞表达 NOs,致使 NOs 合成过量的 NO,在氧化应激作用下,NO 转化为过氧亚硝酸阴离子和氢氧根离子,损伤血管平滑肌细胞和内皮细胞而致血管收缩^[10-11]。因此,通过降低患者机体中的 NO 和 NOs 表达可能是降低 CVS 的发生风险、改善患者预后的关键。

丁苯酞软胶囊是近期研制成功并应用于临床的一种脑保护药^[12]。多数研究证实,丁苯酞在缺血性脑血管病发生的各环节中发挥着脑保护作用,其主要通过阻断缺血性脑损伤的多个病理环节,改善缺血区微循环,减轻线粒体损伤,从而保护神经功能^[13-15]。SAH 后过量的 NO 对线粒体有明显毒性作用,致使细胞线粒体产生的 ATP 迅速减少,质膜钙泵失效,使线粒体内钙离子水平迅速增高,质膜脂质过氧化等,进一步使 ATP 合成减少,导致恶性循环;NO 还可灭活泛醌氧化还原酶、琥珀酸氧化还原酶,使线粒体呼吸功能受抑制,对细胞和组织产生毒性作用^[16-17]。本研究结果显示,丁苯酞组患者血清 NO、NOs 水平在治疗 20 d、60 d 时明显低于治疗前,且明显低于对照组;同时发现丁苯酞组患者的 Vmca 在治疗 20 d、治疗 60 d 时明显低于对照组,说明丁苯酞软胶囊能在 SAH 早期通过降低 NO、NOs 水平,减轻其对血管内皮细胞、平滑肌细胞及神经细胞的毒性作用;虽然丁苯酞组治疗期间 CVS 的发生率与对照组比较并无统计学意义,但是有降低趋势,提示丁苯酞能一定程度降低 CVS、脑缺血的发生风险,从而改善患者的预后。

总之,本研究结果提示,丁苯酞软胶囊可有效降低 SAH 后患者机体的 NO、NOs 水平,降低脑动脉的血流速度,改善脑组织的微循环灌注,有望降低 CVS 的发生率,对 SAH 后 CVS 具有较好的防治作用。

参考文献

- [1] 赵龙,唐晓平. 一氧化氮、一氧化氮合酶与蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛[J]. 国际脑血管病杂志,2013,21(1):74-78.
- [2] 孙晓红,李子强,车玉琴,等. 局灶缺血早期大鼠脑组织一氧化氮合酶表达的变化[J]. 中国老年学杂志,2009,29(5):529-531.
- [3] 薛诚,耿建国. 诱导型一氧化氮合酶与蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛[J]. 中国临床研究,2013,26(12):1390-1392.
- [4] 尹春丽,李永秋,王耀伍. 丁苯酞软胶囊对急性脑梗死缺血半暗带的影响[J]. 临床神经病学杂志,2013,26(3):219-221.
- [5] 孙原,王翠兰,张春阳,等. 奥拉西坦联合丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2014,17(11):1772-1774.
- [6] 王薇薇,王新德. 第六届全国脑血管病学术会议纪要[J]. 中华神经科杂志,2004,37(4):346-348.
- [7] Hussein HM, Zacharatos H2, Cordina S, et al. Intracranial vascular calcification is protective from vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc, 2014 23(10):2687-2693.
- [8] Zhao D, Liu Q, Ji Y, et al. Correlation between nitric oxide and early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. Int J Neurosci, 2014 Sep 15. [Epub ahead of print].
- [9] 陆旭东,刘改玲,唐关敏. 奥拉格雷钠对急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶 9、一氧化氮及一氧化氮合酶的影响[J]. 中国现代医生,2013,51(34):63-65.
- [10] Kolár M, Nohejlová K. The role of nitric oxide and NO-synthase in the pathogenesis of cerebral damage after subarachnoid hemorrhage; laboratory models of subarachnoid hemorrhage[J]. Cesk Fysiol, 2014,63(1):34-41.
- [10] 王灯亮,康德智,张元隆,等. eNOS 与蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的关系[J]. 中风与神经疾病杂志,2011,28(12):1094-1097.
- [11] 孙乐羽,李昕,牛延良,等. 丁苯酞软胶囊治疗血管性痴呆的临床疗效[J]. 中国老年学杂志,2013,33(16):3967-3969.
- [12] 杨卫红,廖松洁,陈兴泳,等. 丁苯酞抗缺血性脑损害的靶细胞研究[J]. 中国临床药理学杂志,2012,28(11):837-839.
- [13] 周艳,孙宏侠,张明明,等. 丁苯酞辅治老年急性脑梗死的疗效[J]. 中国老年学杂志,2013,33(12):2895-2897.
- [14] 赵嘉,李玲,裴中,等. 丁苯酞对缺血性脑损伤作用的细胞靶点研究[J]. 中国卒中杂志,2010,5(2):119-123.
- [15] 刘昌云,陈春美,韦浩,等. 丁苯酞对局灶脑缺血大鼠脑一氧化氮和一氧化氮合酶表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,33(17):4199-4201.
- [16] 陈勇军,张新华,邹伟,等. 盐酸法舒地尔对蛛网膜下腔出血后血浆和脑脊液中内皮素-1 和一氧化氮水平的影响[J]. 中国医师进修杂志,2010,33(1):22-24.

收稿日期:2014-12-05 修回日期:2014-12-30 编辑:王海琴