

• 药物与临床 •

尼莫地平联合神经节苷脂治疗高血压脑出血的临床疗效及其对炎性因子、氧化应激的影响

吴兴富

【摘要】 目的 观察尼莫地平联合神经节苷脂治疗高血压脑出血的临床疗效，并探讨其对炎性因子、氧化应激的影响。方法 选取2016年8月—2017年8月成都市天府新区人民医院收治的高血压脑出血患者100例，采用简单随机抽样法分为对照组和观察组，每组50例。对照组患者采用常规治疗，观察组患者在对照组基础上加用尼莫地平联合神经节苷脂治疗；两组患者均连续治疗2周。比较两组患者临床疗效，治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分、血清炎性因子水平、氧化应激指标，并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。结果 观察组患者临床疗效优于对照组($P<0.05$)。治疗前两组患者NIHSS评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后观察组患者NIHSS评分低于对照组($P<0.05$)。治疗前两组患者血清白介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后观察组患者血清IL-6、CRP、TNF- α 水平低于对照组($P<0.05$)。治疗前两组患者髓过氧化物酶(MPO)、脂质过氧化物(LPO)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后观察组患者MPO、LPO、MDA低于对照组，SOD高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 尼莫地平联合神经节苷脂治疗高血压脑出血的临床疗效确切，可有效促进患者神经功能恢复，降低血清炎性因子水平，减轻氧化应激，且安全性较高。

【关键词】 高血压；脑出血；尼莫地平；神经节苷脂；炎性因子；氧化应激

【中图分类号】 R 544.1 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.08.024

吴兴富.尼莫地平联合神经节苷脂治疗高血压脑出血的临床疗效及其对炎性因子、氧化应激的影响[J].实用心脑肺血管病杂志,2018,26(8):106-109.[www.syxnf.net]

WU X F.Clinical effect of nimodipine combined with ganglioside on hypertensive cerebral hemorrhage and the impact on inflammatory cytokines and oxidative stress [J].Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (8) : 106-109.

Clinical Effect of Nimodipine Combined with Ganglioside on Hypertensive Cerebral Hemorrhage and the Impact on Inflammatory Cytokines and Oxidative Stress WU Xing-fu

Department of Neurology, the People's Hospital of Tianfu New District, Chengdu, Chengdu 610213, China

610213 四川省成都市天府新区人民医院神经内科

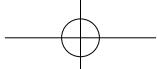
- [12] 赵建祥, 邓新桃, 郑金国, 等.瑞舒伐他汀在持续性心房纤颤患者复律中的作用及对超敏C反应蛋白和白介素6及同型半胱氨酸水平的影响[J].实用心脑肺血管病杂志, 2013, 21 (6) : 40-43.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2013.06.018.
- [13] YANG Q, QI X, DANG Y, et al.Effects of atorvastatin on atrial remodeling in a rabbit model of atrial fibrillation produced by rapid atrial pacing [J].BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16 (1) : 142-151.DOI: 10.1186/s12872-016-0301-8.
- [14] GALEA R, CARDILLO M T, Caroli A, et al.Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: cause or effect? [J].Tex Heart Inst J, 2014, 41 (5) : 461-468.
- [15] VILDHEDE A, KARLGREN M, SVEDBERG E K, et al.Hepatic

uptake of atorvastatin: influence of variability in transporter expression on uptake clearance and drug-drug interactions [J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42 (7) : 1210-1218.DOI: 10.1124/dmd.113.056309.

- [16] DEEDWANIA P C, SHEPHERD J, BREAZNA A, et al.Effect of high-dose atorvastatin on the cardiovascular risk associated with individual components of metabolic syndrome: a subanalysis of the Treating to New Targets (TNT) study [J].Diabetes Obes Metab, 2016, 18 (1) : 56-63.DOI: 10.1111/dom.12581.

(收稿日期: 2018-05-16; 修回日期: 2018-08-15)

(本文编辑: 谢武英)



[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of nimodipine combined with ganglioside on hypertensive cerebral hemorrhage, to investigate the impact on inflammatory cytokines and oxidative stress. **Methods** From August 2016 to August 2017, a total of 100 patients with hypertensive cerebral hemorrhage were selected in the People's Hospital of Tianfu New District, Chengdu, and they were divided into control group and observation group according to simple random sampling method, each of 50 cases. Patients in control group received conventional treatment, while patients in observation group receive nimodipine combined with ganglioside based on that of control group; both groups continuously treated for 2 weeks. Clinical effect, NIHSS score, serum inflammatory cytokines levels and index of oxidative stress before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was observed during treatment. **Results** Clinical effect in observation group was statistically significantly better than that in control group ($P<0.05$). No statistically significant differences of NIHSS score was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while NIHSS score in observation group was statistically significantly lower than that in control group ($P<0.05$). No statistically significant differences of serum level of IL-6, CRP or TNF- α was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while serum levels of IL-6, CRP and TNF- α in observation group were statistically significantly lower than those in control group after treatment ($P<0.05$). No statistically significant differences of MPO, LPO, MDA or SOD was found between the two groups before treatment ($P>0.05$); after treatment, MPO, LPO and MDA in observation group were statistically significantly lower than those in control group, while SOD in observation group was statistically significantly higher than that in control group ($P<0.05$). No statistically significant differences of incidence of adverse reactions was found between the two groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Nimodipine combined with ganglioside has certain clinical effect in treating hypertensive cerebral hemorrhage, can effectively promote the recovery of neurological function, reduce the serum inflammatory cytokines levels and reduce the oxidative stress, with relatively high safety.

[Key words] Hypertension; Cerebral hemorrhage; Nimodipine; Ganglioside; Inflammatory cytokines; Oxidative stress

高血压脑出血是指血压急剧升高导致脑血管破裂引起的脑出血，是晚期高血压的严重并发症之一，且其病死率、致残率较高^[1]。高血压脑出血起病急，在数分钟或数小时内病情即可发展到高峰，并伴随剧烈头痛、恶心、呕吐、躁动、嗜睡或昏迷，严重威胁患者生命安全。近年来随着我国人口老龄化进程加速及饮食结构改变，高血压脑出血发病率呈逐年上升趋势^[2-3]。既往研究表明，炎性因子、氧化应激与脑出血密切相关，且给予抗炎、抗氧化应激治疗后患者预后及神经功能明显改善^[4]。尼莫地平属于第二代钙离子拮抗剂，可有效减轻脑组织缺血性损伤及颅内水肿，有效阻止钙离子进入细胞，缓解血管痉挛，降低血压。PASI 等^[5]发现脑组织损伤后细胞内神经节苷脂含量明显下降，进而引起神经元膜上钙离子内流、肌钙蛋白水解，最终导致神经元凋亡。本研究旨在观察尼莫地平联合神经节苷脂治疗高血压脑出血的临床疗效，并探讨其对炎性因子、氧化应激的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年8月—2017年8月成都市天府新区人民医院收治的高血压脑出血患者100例，均符合《高血压合并脑出血的临床诊治分析》^[6]中的高血压脑出血诊断标准。纳入标准：（1）有高血压病史，并经颅脑CT/磁共振成像（MRI）检查确诊为脑出血；（2）发病至入院时间<24 h。排除标准：（1）合并脑疝、小脑出血者；（2）有脑出血、脑梗死、颅脑创伤病史者；（3）合并严重心脏、肝脏、肾脏、血液系统、自身免疫系统疾病及恶性肿瘤者；（4）对本研究所用药物过敏者。采用简单随机抽样法将所有患者分为对照组和观察组，每组50例。两组患者性别、年龄、出血量、出

血部位比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ，见表1），具有可比性。本研究经成都市天府新区人民医院医学伦理委员会审核批准，所有患者自愿参与本研究并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

| 组别 | 例数 | 性别 (男/女) | 年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁) | 出血量 ($\bar{x}\pm s$, ml) | 出血部位 [n (%)] | | |
|--------------------|----|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|----------|
| | | | | | 脑叶 | 丘脑 | 基底核 |
| 对照组 | 50 | 30/20 | 65.5±6.6 | 20.52±4.18 | 24 (48.0) | 19 (38.0) | 7 (14.0) |
| 观察组 | 50 | 31/19 | 66.3±6.5 | 20.63±4.21 | 23 (46.0) | 19 (38.0) | 8 (16.0) |
| t (χ^2) 值 | | 0.042 ^a | 0.611 | 0.131 | | 0.088 ^a | |
| P 值 | | 0.838 | 0.543 | 0.896 | | 0.957 | |

注：a 为 χ^2 值

1.2 方法 对照组患者采用常规治疗，包括降血压、降颅内压、脱水、利尿、补液、营养神经、维持水电解质及酸碱平衡等。观察组患者在对照组基础上采用微量注射泵静脉泵注尼莫地平注射液（扬子江药业集团有限公司生产，国药准字H20045275）10 mg，1次/12 h；同时静脉滴注神经节苷脂（长春翔通药业有限公司生产，国药准字H20066833）40 mg，1次/d，两组患者均连续治疗2周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 比较两组患者临床疗效。临床疗效判定标准^[7]：以治疗后美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分减少91%~100%为基本痊愈；以治疗后NIHSS评分减少46%~90%为显著进步；以治疗后NIHSS评分减少18%~45%

为进步；以治疗后 NIHSS 评分减少或增加 <18% 为无变化；以治疗后 NIHSS 评分增加 ≥ 18% 为恶化；死亡。

1.3.2 NIHSS 评分 比较两组患者治疗前后 NIHSS 评分，NIHSS 包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视症，总分 42 分，评分越高表明患者神经功能损伤越严重。

1.3.3 炎性因子 分别于治疗前后采集两组患者静脉血 5 ml，3 000 r/min 离心 5 min（离心半径 10 cm），分离血清并置于 -80 ℃ 环境下保存待测，采用 THERMO 生产的 Multiskan FC 全自动酶标仪检测血清白介素 6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 水平。

1.3.4 氧化应激指标 采用世诺科技有限公司生产的 752 可见光分光度计检测髓过氧化物酶 (MPO)、脂质过氧化物 (LPO)、丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)。

1.3.5 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SAS 9.3 统计学软件进行数据分析，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用两独立样本 *t* 检验，组内比较采用配对 *t* 检验；计数资料以相对数表示，采用 χ^2 检验；等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者临床疗效优于对照组，差异有统计学意义 ($Z=2.285$, $P=0.022$ ，见表 2)。

2.2 NIHSS 评分 治疗前两组患者 NIHSS 评分比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后观察组患者 NIHSS 评分低于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$ ，见表 3)。

2.3 血清炎性因子水平 治疗前两组患者血清 IL-6、CRP、TNF-α 水平比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后观察组患者血清 IL-6、CRP、TNF-α 水平低于对照组，差异有

统计学意义 ($P<0.05$ ，见表 4)。

2.4 氧化应激指标 治疗前两组患者 MPO、LPO、MDA、SOD 比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后两组患者 MPO、LPO、MDA 低于对照组，SOD 高于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$ ，见表 5)。

表 2 两组患者临床疗效比较 (例)

Table 2 Comparison of clinical effect between the two groups

| 组别 | 例数 | 基本痊愈 | 显著进步 | 进步 | 无变化 | 恶化 | 死亡 |
|-----|----|------|------|----|-----|----|----|
| 对照组 | 50 | 8 | 15 | 11 | 11 | 4 | 1 |
| 观察组 | 50 | 14 | 18 | 12 | 4 | 2 | 0 |

表 3 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3 Comparison of NIHSS score between the two groups before and after treatment

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> 值 | P 值 |
|-----|----|------------------|------------------|------------|--------|
| 对照组 | 50 | 23.96 ± 3.28 | 18.64 ± 2.59 | 9.001 | <0.001 |
| 观察组 | 50 | 24.85 ± 3.16 | 11.62 ± 2.37 | 23.684 | <0.001 |
| | | | | 1.382 | 14.139 |
| | | | | 0.085 | <0.001 |

2.5 不良反应 治疗期间，对照组患者发生呕吐 1 例、发热 1 例，不良反应发生率为 4.0%；观察组患者发生口唇发绀 1 例、肢端发绀 1 例、血小板计数减少 1 例，不良反应发生率为 6.0%。两组患者治疗期间不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.210$, $P=0.646$)。

3 讨论

高血压脑出血发生时脑部暂时 / 持续性出血会导致颅内水胂形成并压迫周围脑组织，进而引起脑血流动力学障碍，

表 4 两组患者治疗前后血清炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum inflammatory cytokines level between the two groups before and after treatment

| 组别 | 例数 | IL-6 (μg/L) | | <i>t</i> 值 | P 值 | CRP (mg/L) | | <i>t</i> 值 | P 值 | TNF-α (μg/L) | | <i>t</i> 值 | P 值 |
|------------|----|--------------------|------------------|------------|--------|------------------|------------------|------------|--------|-------------------|------------------|------------|--------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | | | 治疗前 | 治疗后 | | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 对照组 | 50 | 112.46 ± 12.25 | 56.88 ± 9.07 | 25.784 | <0.001 | 57.95 ± 6.28 | 36.12 ± 5.06 | 19.140 | <0.001 | 90.76 ± 12.02 | 44.85 ± 9.65 | 21.060 | <0.001 |
| 观察组 | 50 | 113.52 ± 12.54 | 41.25 ± 8.62 | 33.583 | <0.001 | 58.74 ± 6.35 | 27.41 ± 4.22 | 29.056 | <0.001 | 91.28 ± 12.06 | 33.16 ± 8.24 | 28.137 | <0.001 |
| <i>t</i> 值 | | 0.482 | 8.833 | | 0.625 | 9.348 | | | | 0.216 | 6.514 | | |
| <i>P</i> 值 | | 0.335 | <0.001 | | 0.267 | <0.001 | | | | 0.415 | <0.001 | | |

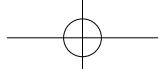
注：IL-6= 白介素 6, CRP=C 反应蛋白, TNF-α= 肿瘤坏死因子 α

表 5 两组患者治疗前后氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of index of oxidative stress between the two groups before and after treatment

| 组别 | 例数 | MPO (mg/L) | | <i>t</i> 值 | P 值 | LPO (μmol/L) | | <i>t</i> 值 | P 值 | MDA (nmol/L) | | <i>t</i> 值 | P 值 | SOD (U/L) | | <i>t</i> 值 | P 值 |
|------------|----|------------------|------------------|------------|--------|------------------|------------------|------------|--------|-----------------|-----------------|------------|--------|------------------|------------------|------------|--------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | | | 治疗前 | 治疗后 | | | 治疗前 | 治疗后 | | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| 对照组 | 50 | 86.89 ± 8.02 | 75.16 ± 6.57 | 8.221 | <0.001 | 36.85 ± 5.24 | 31.57 ± 4.23 | 5.544 | <0.001 | 6.51 ± 0.68 | 4.16 ± 0.54 | 19.137 | <0.001 | 61.02 ± 4.89 | 72.15 ± 4.54 | 11.795 | <0.001 |
| 观察组 | 50 | 87.24 ± 8.05 | 70.36 ± 6.14 | 11.789 | <0.001 | 37.08 ± 5.28 | 26.11 ± 4.02 | 11.689 | <0.001 | 6.42 ± 0.65 | 3.45 ± 0.37 | 28.079 | <0.001 | 60.87 ± 4.82 | 76.19 ± 5.38 | 14.997 | <0.001 |
| <i>t</i> 值 | | 0.218 | 3.774 | | 0.219 | 6.616 | | | | 0.677 | 7.670 | | | 0.154 | 4.058 | | |
| <i>P</i> 值 | | 0.414 | <0.001 | | 0.414 | <0.001 | | | | 0.250 | <0.001 | | | 0.439 | <0.001 | | |

注：MPO= 髓过氧化物酶, LPO= 脂质过氧化物, MDA= 丙二醛, SOD= 超氧化物歧化酶



导致血流减少；血流减少又可激活黄嘌呤反应体系，导致自由基增多、颅内水肿加重，进而引发全身炎症反应；炎性反应又可促进颅内水肿，形成恶性循环，最终导致脑组织功能紊乱^[8]。既往研究表明，缺血缺氧、再灌注损伤均可激活氧化应激，导致自由基、过氧化物等大量产生并直接损伤脑组织，进一步加重炎性反应、血管内皮功能损伤等^[9-10]。因此，在积极治疗原发病的同时减轻氧化应激及炎性反应对改善高血压脑出血患者预后具有重要意义。

尼莫地平可透过血–脑脊液屏障减少缺血部位神经元因钙离子聚集而导致的坏死，缓解病灶处血管痉挛，促进脑血流恢复正常。神经节苷脂是由猪脑提取的神经保护物，可促进神经组织重构，抑制损伤后继发性神经退化等；神经节苷脂与缺损神经存在高亲和力，可修复细胞膜，提高Ca²⁺-ATP酶及Na⁺-K⁺-ATP酶活性，纠正水电解质、酸碱失衡，降低颅内水肿发生率；此外，其还有利于细胞再生。

既往研究表明，尼莫地平联合神经节苷脂治疗高血压脑出血的总有效率为94.3%，可有效改善患者临床症状，促进神经功能恢复，减少高血压脑出血后水肿及血肿体积^[11-12]。本研究结果显示，观察组患者临床疗效优于对照组，治疗后观察组患者NIHSS评分及血清IL-6、CRP、TNF-α水平低于对照组，提示尼莫地平联合神经节苷脂治疗高血压脑出血的临床疗效确切，可有效促进患者神经功能恢复，降低血清炎性因子水平。MPO、LPO、MDA为氧化物及其代谢产物，SOD为抗氧化物，高血压脑出血后MPO、LPO、MDA大量表达，SOD大量消耗，导致机体氧化/抗氧化机制失衡。本研究结果显示，治疗后观察组患者MPO、LPO、MDA低于对照组，SOD高于对照组，提示尼莫地平联合神经节苷脂可有效减轻高血压脑出血患者氧化应激，与既往研究结果一致^[13]。本研究结果还显示，两组患者治疗期间不良反应发生率间无差异，提示尼莫地平联合神经节苷脂治疗高血压脑出血的安全性较高。

综上所述，尼莫地平联合神经节苷脂治疗高血压脑出血的临床疗效确切，可有效促进患者神经功能恢复，降低血清炎性因子水平，减轻氧化应激，且安全性较高，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 李芳会.不同收缩压、不同降压方案对老年高血压脑出血患者预后影响的比较研究[J].实用心脑肺血管病杂志,2016,24(3):56-59.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.03.015.
- [2] BELE S, PROESCHOLDT M A, HOCHREITER A, et al. Continuous intra-arterial nimodipine infusion in patients with severe refractory cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a feasibility study and outcome results [J]. Acta Neurochir (Wien), 2015, 157 (12) : 2041-2050.DOI: 10.1007/s00701-015-2597-z.
- [3] BUTCHER K, JEERAKATHIL T, EMERY D, et al.The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial: ICH ADAPT [J]. Int J Stroke, 2010, 5 (3) : 227-233. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00431.x.
- [4] 沈福玉,黎宏斐,单云霞.奥拉西坦和吡拉西坦治疗高血压脑出血的疗效对比[J].实用心脑肺血管病杂志,2014,22(5):81-82.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2014.05.042.
- [5] PASI M, BOULOUIS G, FOTIADIS P, et al.Distribution of lacunes in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive small vessel disease [J]. Neurology, 2017, 88 (23) : 2162-2168.DOI: 10.1212/WNL.0000000000004007.
- [6] 徐廷伟,周毅,秦永芳,等.高血压合并脑出血的临床诊治分析[J].中华神经医学杂志,2014,13(2):195-196.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2014.02.020.
- [7] 欧艳.NIHSS评分与SSS评分对脑梗死急诊溶栓后出血转化的预测价值[J].实用医学杂志,2014,30(19):3124-3126. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.19.030.
- [8] KESKINKILIC B, ENGIN-USTUN Y, SANISOGLU S, et al. Maternal mortality due to hypertensive disorders in pregnancy, childbirth, and the puerperium between 2012 and 2015 in Turkey: A nation-based study [J]. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2017, 18 (1): 20-25.DOI: 10.4274/jtgg.2016.0244.
- [9] VERGURA M, PRENCIPE M, DEL GIUDICE A M, et al.PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome): potential complication of hypertensive crisis.Case report and literature review [J]. G Ital Nefrol, 2017, 34 (2) : 100-109.
- [10] 张荣军,王晓峰,唐宗椿,等.6374例高血压脑出血患者临床特点的分析及治疗方法的选择[J].中华神经医学杂志,2013,12(1):57-61.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2013.01.013.
- [11] 袁华涛,刘传健,王明飞.神经节苷脂与尼莫地平联合治疗高血压脑出血临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2017,11(21):99-100.DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2017.21.053.
- [12] 王清芳,冯玉凤.神经节苷脂联合尼莫地平治疗高血压脑出血的疗效及对神经功能恢复的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(1):108-110.DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.01.057.
- [13] 潘妍婷,崔万森.神经节苷脂GM1联合尼莫地平对脑缺血再灌注后细胞凋亡及凋亡相关蛋白表达的影响[J].陕西医学杂志,2010,39(8):947-949.DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2010.08.004.

(收稿日期: 2018-04-15; 修回日期: 2018-08-14)

(本文编辑: 宋朋花)