

文章编号: 1003-2754(2019) 03-0253-04



血凝酶在防治高血压脑出血患者

血肿再扩大中的应用

蔡秀侠

摘要: 目的 探讨血凝酶在防治高血压脑出血患者血肿再扩大中的应用价值。方法 选取 2016 年 1 月~2018 年 1 月期间本院神经内科住院部高血压脑出血患者 128 例,根据治疗方法采用随机数字表法按照 1:1 比例将患者分为两组,各 64 例。对照组采用常规治疗,研究组患者在上述基础上采用血凝酶。比较两组血肿再扩大率、近远期疗效与药物安全性的差异。结果 研究组血肿再扩大率为 3.13%,明显低于对照组的 20.31% (13/64), $P < 0.05$ 。与治疗前比较,两组治疗后血肿量明显减少, $P < 0.05$ 。治疗后,研究组血肿量明显少于对照组, $P < 0.05$ 。研究组治疗总有效率(95.31%)明显高于对照组(68.75%), $P < 0.05$ 。研究组 NIHSS 评分明显低于对照组,格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分明显高于对照组, $P < 0.05$ 。两组 PLT、PT、TT、APTT、ALT、TBIL、BUN 与 SCr 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血凝酶在防治高血压脑出血患者血肿再扩大中的应用显著,有助于明显改善近远期疗效,且不影响血小板、凝血与肝肾功能,具有较高的药物安全性,值得临床推广应用。

关键词: 高血压脑出血; 血凝酶; 血肿; 预防; 治疗

中图分类号: R743.34 文献标识码: A

The application of hemocoagulase for prevention and treatment of the widened hematoma in patients with hypertensive cerebral hemorrhage CAI Xiuxia. (Department of Neurology, Tongchuan People's Hospital, Tongchuan 727000, China)

Abstract: **Objective** To study the application value of hemocoagulase for prevention and treatment of the widened hematoma in patients with hypertensive cerebral hemorrhage. **Methods** 128 cases of patients with hypertensive cerebral hemorrhage from neurology wards of our hospital during the period of January 2016 and January 2018 were selected according to the treatment using the random number table method by proportion of 1:1, the patients were divided into two groups, each for 64 cases, control group were given conventional treatment, study group were given hemocoagulase on the basis of above. The widened hematoma, short&long term curative effect and drug safety between the two groups were compared. **Results** The widened hematoma of the study group 3.13%, was significantly lower than the control group of 20.31%, $P < 0.05$. Compared with pre-therapy, hematoma volume of the two groups in post-therapy were significantly less, $P < 0.05$. When post-therapy, hematoma volume of the study group was significantly less than the control group, $P < 0.05$. The total effective rate of the study group (95.31%) was significantly higher than the control group (68.75%), $P < 0.05$. NIHSS score of the study group was significantly lower than the control group, GCS score was significantly higher than the control group, $P < 0.05$. Levels of PLT, PT, TT, APTT, ALT, TBIL, BUN and SCr compared between the two groups with no statistically significant differences ($P > 0.05$), the adverse drug reactions rate compared between the two groups with no statistically significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of hemocoagulase for prevention and treatment of the widened hematoma in patients with hypertensive cerebral hemorrhage is significantly, it helps to significantly improve short&long term curative effect, may not affect platelet coagulation, liver and kidney functions, and drug safety is high, it is worthy of clinical popularization and application.

Key words: Hemocoagulase; Hypertensive cerebral hemorrhage; Hematoma; Prevention; Treatment

高血压脑出血患者具有病情严重、发病急骤等特征,且具有较高的患病率、残疾率与死亡率^[1]。因此,及时救治在有效保证患者生命安全中具有重要的意义。相关文献亦证实,及时诊治可有助于明显改善高血压脑出血患者的神经功能,提高生命质量,但血肿再扩大是造成高血压脑出血患者病情程度恶化的主要原因之一^[2]。目前,相关文献显示,止血药物在血肿再扩大的防治中具有重要的意义^[3]。血凝酶

通过有效降解纤维蛋白原,促进纤维蛋白生成,进而发挥有效止血的目的。由于脑血供十分丰富,若颅内血肿再扩大则

收稿日期: 2018-09-01; 修订日期: 2018-12-31

作者单位: (铜川市人民医院神经内科 陕西 铜川 727000)

通讯作者: 蔡秀侠, E-mail: caixiuxia@126.com

可能严重压迫周围脑组织,加重神经功能缺损程度,进而导致近远期疗效欠佳^[4-6]。因此,早期止血以预防血肿再扩大在改善神经功能及其预后状况具有重要的意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2016年1月~2018年1月期间

本院神经内科住院部高血压脑出血患者128例,根据治疗方法按照1:1比例随机将患者分为两组,各64例,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$) (见表1),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准。

表1 两组患者基线资料之间的对比结果

| 基线资料 | 研究组($n=64$) | 对照组($n=64$) | t 值 | P 值 |
|-------------|-----------------------|-----------------------|--------|-------|
| 性别 男 | 38 | 39 | 0.033* | 0.857 |
| 女 | 26 | 25 | | |
| 年龄(岁) | 45~85(62.35±5.98) | 46~86(62.41±6.04) | 0.057 | 0.617 |
| 高血压病程(y) | 1~6(2.56±0.58) | 1~7(2.61±0.49) | 0.527 | 0.215 |
| 就诊时间(h) | 1~3(2.09±0.41) | 1~3(2.14±0.31) | 0.778 | 0.124 |
| 血肿部位 基底节 | 32 | 33 | 0.031# | 0.86 |
| 小脑 | 15 | 16 | | |
| 丘脑 | 10 | 8 | | |
| 脑叶 | 7 | 7 | 0.061 | 0.418 |
| 血肿量(ml) | 4~28(21.18±4.18) | 5~29(21.23±5.01) | 0.347 | 0.298 |
| NIHSS 评分(分) | 7~13(9.26±1.59) | 6~14(9.36±1.67) | 0.257 | 0.304 |
| GCS 评分(分) | 8~14(9.17±2.11) | 8~13(9.08±1.85) | 0.272 | 0.416 |
| SBP(mmHg) | 152~180(168.25±15.62) | 153~181(169.01±16.03) | 0.099 | 0.518 |
| DBP(mmHg) | 80~120(102.36±21.36) | 82~118(101.98±22.27) | | |
| 长期服用阿司匹林 | 17 | 19 | 0.155* | 0.694 |
| 长期饮酒 | 10 | 11 | 0.057* | 0.811 |

注: * 为 χ^2 值, # 为 Z 值, NIHSS = 美国国立卫生研究院卒中量表, GCS = 格拉斯哥昏迷量表, SBP = 收缩压, DBP = 舒张压

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 全部患者均符合高血压脑出血的诊断标准^[7]。经CT或MRI检查证实血肿部位为基底节、小脑、丘脑与脑叶,血肿量 ≤ 30 ml, NIHSS评分 ≤ 15 分, GCS评分 ≥ 8 分,就诊时间 ≤ 3 h,患者及其家属同意参加本研究试验并签署知情同意书与伦理志愿书。

1.2.2 排除标准^[8] 拒绝参加本研究试验,近期服用激素、免疫调节剂与抗菌药物等,具有急诊手术适应证,具有药物过敏史,具有多部位脑出血,脑出血次数 ≥ 2 次,由于血管畸形、肿瘤与创伤导致脑出血,自身免疫性疾病、恶性肿瘤与精神性疾病等患者。

1.3 治疗方法 对照组患者采用常规治疗,包括控制脑水肿,甘露醇脱水、降颅内压,调整血压,脑保护与防治并发症等。研究组在对照组基础上采用围术期血凝酶治疗,血凝酶注射液(商品名:巴曲亭,生产企业:蓬莱诺康药业有限公司,剂型:冻干粉针,规格:1 U/支)。用法如下:手术前,将巴曲亭2支+生理盐水10 ml,肌肉注射1次/d;再将巴曲亭1支+生理盐水10 ml,静脉注射,注射时间1 min,间隔8 h/次,共3次。术中彻底清理腔内残留血液,将巴曲亭0.5支+生理盐水10 ml注入血肿腔内,5 min后将明胶海绵置于血肿腔内进行吸干和填充处理,引流后关闭颅腔,术后1 d将巴曲亭1支+生理盐水100 ml进行静脉滴注。

1.4 观察指标 全部患者随访直至发病后30 d或死亡,治疗前与治疗7 d进行CT检查,治疗后7 d、30 d进行NIHSS、GCS评分。

1.4.1 血肿再扩大 对于血肿扩大即(V_2-V_1)/ $V_1 \geq$

33%则诊断为血肿再扩大^[9]。其中 V_2 为治疗后7 d血肿体积, V_1 为治疗前血肿体积,严格参照多田氏公式^[10](血肿体积=CT扫描血肿最大层面的长径 \times 短径 \times CT扫描层数 \times CT扫描层厚)计算血肿体积。

1.4.2 近期疗效 参照NIHSS标准于治疗后7 d评定临床疗效,总分值0~42分,其中对于治疗后NIHSS评分降低 $\geq 91\%$ 、46%~90%、19%~45%与 $\leq 18\%$ 分别评定痊愈、显效、有效与无效,而治疗后NIHSS评分增加 $> 18\%$ 则评定为恶化。治疗总有效=痊愈+显效+有效。

1.4.3 远期疗效 比较两组治疗后30 d NIHSS评分与GCS评分的差异,其中分值越低提示预后状况越佳。

1.4.4 药物安全性 比较两组治疗前后血小板计数(platelet, PLT)、凝血功能与肝肾功能的差异,凝血功能指标主要包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)与活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。肝功能指标主要包括谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)。肾功能指标主要包括血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)与血肌酐(serum creatinine, SCr)。

1.5 统计学处理 采用SPSS 18.0软件,两组间符合正态分布的计量资料比较采用成组设计资料的 t 检验,两组计数资料比较采用 χ^2 检验或非参数检验, $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 两组血肿再扩大率的对比结果 研究组血肿再扩大率为3.13%(2/64),明显低于对照组的20.31%(13/64),两组比较差异具有统计学意义($\chi^2=9.137$, $P=0.003$)。与

治疗前比较,两组治疗后血肿量明显减少, $P < 0.05$, 研究组治疗后血肿量明显少于对照组, $P < 0.05$ (见表 2)。

2.2 两组临床疗效的对比结果 与对照组比较,研究组治疗总有效率明显增高, $P < 0.05$ (见表 3)。

2.3 两组预后状况的对比结果 研究组 NIHSS 评分明显低于对照组, GCS 评分明显高于对照组, $P < 0.05$ (见表 4)。

2.4 两组药物安全性的对比结果 两组 PLT、PT、TT、APTT、ALT、TBIL、BUN、SCr 水平与药物不良反应发生率比较差异无显著性 ($P > 0.05$) (见表 5、表 6)。

表 2 两组治疗前后血肿量的对比结果

| 组别 | 例数 | 治疗前 (ml) | 治疗后 (ml) |
|-----|----|--------------|---------------|
| 研究组 | 64 | 21.18 ± 4.18 | 16.25 ± 5.28* |
| 对照组 | 64 | 21.23 ± 5.01 | 10.28 ± 4.03* |
| t | — | 0.061 | 7.19 |
| P | — | 0.418 | 0 |

注: 与同组治疗前比较 $t = 5.857$, $P = 0.000$

表 3 两组临床疗效的对比结果

| 组别 | 例数 | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 治疗总有效率 (%) |
|----------|----|----|----|----|----|------------|
| 研究组 | 64 | 17 | 26 | 18 | 3 | 95.31 |
| 对照组 | 64 | 15 | 20 | 9 | 20 | 68.75 |
| χ^2 | — | — | — | — | — | 15.318 |
| P | — | — | — | — | — | 0 |

表 4 两组预后状况的对比结果

| 组别 | 例数 | NIHSS 评分 (分) | GCS 评分 (分) |
|----------|----|--------------|--------------|
| 研究组 | 64 | 3.12 ± 0.51 | 13.12 ± 1.26 |
| 对照组 | 64 | 6.12 ± 0.68 | 11.18 ± 2.31 |
| χ^2 | — | 28.235 | 5.898 |
| P | — | 0.000 | 0.000 |

表 5 两组实验室指标的对比结果

| 组别 | 例数 | PLT (×10 ⁹ /L) | PT (s) | TT (s) | APTT (s) | ALT (U/L) | TBIL (μmol/L) | BUN (mmol/L) | SCr (μmol/L) |
|-----|----|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| 研究组 | 64 | 181.01 ± 10.26 | 11.35 ± 1.02 | 16.38 ± 2.15 | 29.15 ± 4.28 | 17.24 ± 4.15 | 14.15 ± 1.42 | 4.86 ± 0.85 | 59.68 ± 2.18 |
| 对照组 | 64 | 179.52 ± 11.28 | 11.42 ± 0.97 | 16.41 ± 2.17 | 29.14 ± 4.31 | 17.31 ± 5.01 | 14.21 ± 1.51 | 4.91 ± 0.79 | 59.71 ± 2.09 |
| t | — | 0.782 | 0.398 | 0.079 | 0.013 | 0.086 | 0.232 | 0.345 | 0.08 |
| P | — | 0.412 | 0.398 | 0.412 | 0.814 | 0.412 | 0.381 | 0.158 | 0.318 |

表 6 两组药物不良反应发生率的对比结果

| 组别 | 例数 | 恶心 | 呕吐 | 腹泻 | 血栓形成 | 合计 (%) |
|----------|----|----|----|----|------|--------|
| 研究组 | 64 | 1 | 1 | 2 | 0 | 6.25 |
| 对照组 | 64 | 2 | 0 | 1 | 0 | 4.69 |
| χ^2 | — | — | — | — | — | 0.151 |
| P | — | — | — | — | — | 0.697 |

3 讨论

目前,临床上主要根据高血压脑出血患者的出血量制定治疗方案,其中对于少量出血(血肿量 ≤ 30 ml)则可采用常规内科治疗,对于大量出血则需采用外科手术治疗。目前,由于血压水平、凝血功能与缺氧缺血性损伤等诱发因素的影响,血肿再扩大率高达 30% ~ 45%,并高发于脑出血后 24 h 内^[11]。再扩大的血肿通过持续压迫脑组织从而导致脑功能永久性损害。相关研究证实,血肿再扩大是高血压脑出血患者病情进行性加重的主要原因之一,其病理机制可能为出血部位再次出血、持续性出血或继发性出血^[12]。近年来,临床研究表明,止血药物应用于脑出血患者中的治疗价值满意,其通过预防血肿再扩大,避免血肿再扩大损伤脑组织,从而明显改善神经功能,使患者在改善近远期疗效中获益^[13]。因此,止血药物在高血压脑出血患者血肿再扩大的防治期间发挥重要的价值。血凝酶是经高度纯化提炼的蛇酶蛋白制剂,

通过促进出血位置的血小板集聚,释放血小板因子 3,促进纤维蛋白原降解,形成纤维蛋白,进而发挥止血与凝血的作用;并通过激活凝血因子的活性,促进血凝,从而发挥止血的作用。部分研究显示,应用血凝酶对于消化性溃疡出血患者的血液流变学参数几乎无影响,且无血栓形成的相关病例出现^[14]。可见作为止血药物,血凝酶的药物安全性较高。同时,另有研究显示,血凝酶仅作用于出血位置,而对血管无影响。因而,血凝酶不会增加血栓形成或弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 的发生风险。相关文献显示,颅内血肿清除术前静脉注入血凝酶可明显减少手术出血量,缩短止血时间,且对凝血功能、肝脏功能与肾脏功能几乎无影响,亦证实了血凝酶应用于脑出血患者的药物安全性较高^[15]。因此,血凝酶是一种安全可靠的止血药物,可用于脑出血患者的止血治疗期间,但目前关于血凝酶在高血压血肿再扩大的防治中应用价值及其药物安全性的研究较为罕见。

本研究结果显示,加用血凝酶治疗患者血肿再扩大率为 20.31%,明显低于常规内科治疗患者的 3.13%,血肿量明显少于常规内科治疗患者。可见血凝酶对血肿再扩大具有重要的防治作用。本研究共 15 例患者出现血肿再扩大,其中长期服用阿司匹林 6 例,长期饮酒 4 例,可见长期服用阿司匹林或饮酒可能增加血肿再扩大的发生风险,与相关文献相

一致^[16]。因此,在血凝酶治疗期间需注意避免应用阿司匹林或嘱咐患者忌饮酒。发病6 h内血肿再扩大8例,6~24 h 7例,而静脉注入血凝酶5~10 min则可发挥止血作用,持续1 d刚好度过血肿再扩大的高危时间段。但笔者认为临床上应用血凝酶期间需注意不宜超早期(发病6 h内)首次应用甘露醇,作为防治高血压脑出血并发脑水肿最为有效药物,甘露醇可通过减弱血肿压迫止血的作用,改变周围组织与血肿压力梯度而导致再出血^[17]。因此,笔者认为需在高血压脑出血患者发病6 h首次应用甘露醇,可有效用于在脑水肿的治疗。

本研究结果还显示,与常规内科治疗患者比较,加用血凝酶治疗患者治疗总有效率明显增高,同时,加用血凝酶治疗患者NIHSS评分明显低于常规内科治疗患者,GCS评分明显高于常规内科治疗患者。可见血凝酶治疗高血压脑出血患者的近远期疗效满意。血凝酶通过促进血小板聚集与纤维蛋白原降解,形成难溶性纤维蛋白,发挥凝血与止血的作用,避免再出血或血肿再扩大,进而避免血肿再扩大导致的神经组织不可逆性损害,有助于促进神经功能的恢复,进而明显改善高血压脑出血患者的近远期疗效。

本研究结果还显示,加用血凝酶治疗患者与常规内科治疗患者PLT、凝血功能指标、肝肾功能指标与药物不良反应发生率比较差异无显著性,且128例研究对象30 d内无死亡病例。可见血凝酶用于高血压脑出血患者中具有较高的药物安全性,且不影响血小板、凝血与肝肾功能,与相关文献结果相一致^[18]。这可能是由于血凝酶仅发挥促血小板聚集的作用,而对凝血与肝肾功能基本无任何影响。本研究严格按照巴曲亭的用法用量,仅用药3 d,停药后其药理作用消失,因而不增加血栓形成的风险。

综上所述,血凝酶在防治高血压脑出血患者血肿再扩大中的应用显著,有助于明显改善近远期疗效,且不影响血小板、凝血与肝肾功能,具有较高的药物安全性,值得临床推广应用。但由于本研究样本量较少,不可替代全部病例的实际状况,同时,血凝酶应用于高血压脑出血患者血肿再扩大的最佳剂量与疗程尚需进一步研究探讨。

[参考文献]

- [1] Sun Y, Xu B, Zhang Q. Nerve growth factor in combination with oxiracetam in the treatment of hypertensive cerebral hemorrhage [J]. PJMS 2018, 34(1): 73-77.
- [2] 刘轶君, 刘铸, 关键. 氨甲环酸注射液在防治高血压脑出血患者血肿再扩大中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(1): 70-73.
- [3] 王志超, 李付勇, 沈旭辉, 等. 颅内血肿清除术中血肿腔内止血方法效果初步对照研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2018, 8(1): 29-32.

- [4] 汤奉琼, 李强, 白崔魏, 等. 超急性期血肿扩大速度对脑出血血肿扩大的预测性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(1): 8-11.
- [5] Jeong HG, Kim BJ, Choi JC, et al. Posttreatment national institutes of health stroke scale is superior to the initial score or thrombolysis in cerebral ischemia for 3-month outcome [J]. Stroke, 2018, 49(4): 938.
- [6] Nik A, Sheikh MA, Ehsaei MR, et al. The efficacy of glasgow coma scale(GCS) score and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II for predicting hospital mortality of ICU patients with acute traumatic brain injury [J]. Bull Emerg Trauma, 2018, 6(2): 141-145.
- [7] Han M, Ding S, Zhang Y, et al. Serum copper homeostasis in hypertensive intracerebral hemorrhage and its clinical significance [J]. Biol Trace Elem Res 2018, 1(5): 1-7.
- [8] Rivalara L, Murthy SB, Nekoovaghtak S, et al. Influence of bleeding pattern on ischemic lesions after spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhage with intraventricular hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2018, 5(1): 1-9.
- [9] 郑洋, 李光勤. CT在预测自发性脑出血早期血肿扩大的作用[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(1): 98-100.
- [10] 汤奉琼. 影像学特征对预测急性期脑出血血肿扩大的研究进展[J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(2): 322-325.
- [11] 李鑫, 黄红星, 刘少波, 等. 脑室型颅内压监测在基底节区脑出血的临床应用评价[J]. 临床神经外科杂志, 2017, 14(4): 283-286.
- [12] Chang JJ, Khorchid Y, Dillard K, et al. Elevated pulse pressure levels are associated with increased in-hospital mortality in acute spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. Am J Hypertens 2017, 30(7): 719-727.
- [13] 血凝酶在急性出血临床应用专家组. 血凝酶在急性出血性疾病中应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 18(2): 137-140.
- [14] 张迷春, 李龙. 注射用蛇毒血凝酶在消化内镜治疗消化性溃疡出血中的应用价值[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(7): 18-19.
- [15] 刘明. 高血压脑出血开颅手术联合应用血凝酶的临床观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(36): 112.
- [16] 陈绍灼, 黄治宏. 长期重度饮酒对脑出血患者近期预后的影响研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(10): 27-34.
- [17] 袁璞瑛. CT辅助甘露醇不同应用时机对急性脑出血患者血肿扩大、脑水肿、血清AQP4及预后的影响[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(4): 43-46.
- [18] 冯永健, 张柳. 尖吻蝮蛇血凝酶在脑出血患者应用中的安全性和有效性评价[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(44): 8695-8696.