doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.07.023

# 七叶皂苷钠联合纳洛酮治疗高血压脑出血临床研究*

陈　海，蒋佳莉，李华敏，刘丽霞

（海南西部中心医院，海南 儋州　571700）

**摘要：目的**　探讨七叶皂苷钠联合纳洛酮治疗高血压脑出血的临床疗效，以及对患者高迁移率族蛋白 $B_1$（$HMGB_1$）、基质金属蛋白酶9（MMP-9）水平的影响。**方法**　选取医院2018年9月至2020年9月收治的高血压脑出血患者104例，按随机数字表法分为观察组和对照组，各52例。两组患者均予纳洛酮治疗，观察组患者加用七叶皂苷钠，均连续治疗2周。**结果**　观察组自愿退出1例、失访2例，对照组自愿退出1例、失访1例、调整治疗方案2例，均予以剔除。观察组总有效率为91.84%，显著高于对照组的72.92%（$P<0.05$）；治疗后，观察组患者的美国国立卫生研究院卒中量表评分显著低于对照组，格拉斯哥昏迷指数量表评分、蒙特利尔认知评估量表评分均显著高于对照组（$P<0.05$）；观察组患者的 $HMGB_1$ 和 MMP-9 水平均显著低于对照组（$P<0.05$）；观察组患者的高切全血黏度、中切全血黏度、低切全血黏度水平均显著低于对照组（$P<0.05$）；观察组和对照组治疗期间不良反应发生率相当（16.33% 比 10.42%，$P>0.05$）。**结论**　七叶皂苷钠联合纳洛酮治疗高血压脑出血疗效良好，可降低患者的 $HMGB_1$ 和 MMP-9 水平，改善血液循环，且安全性良好。

**关键词：**高血压脑出血；七叶皂苷钠；纳洛酮；高迁移率族蛋白 $B_1$；基质金属蛋白酶9

**中图分类号：**R969.4；R972+.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1006-4931(2022)07-0092-03

## Clinical Study of Sodium Aescinate Combined with Naloxone in the Treatment of Hypertensive Intracerebral Hemorrhage

*CHEN Hai, JIANG Jiali, LI Huamin, LIU Lixia*

*(Hainan West Central Hospital, Danzhou, Hainan, China　571700)*

**Abstract: Objective**　To investigate the clinical efficacy of sodium aescinate combined with naloxone in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage and its effect on the levels of high mobility group protein $B_1$ ($HMGB_1$) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). **Methods**　A total of 104 patients with hypertensive intracerebral hemorrhage admitted to the hospital from September 2018 to September 2020 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 52 cases in each group. The patients in the two groups were treated with naloxone, on this basis, the patients in the observation group were treated with sodium aescinate. Both groups were treated for two consecutive weeks. **Results**　One case voluntarily withdrew and two cases were lost to follow-up in the observation group, while one case voluntarily withdrew, one case was lost to follow-up and two cases adjusted the treatment plan in the control group, all the above patients were excluded. The total effective rate of the observation group was 91.84%, which was significantly higher than 72.92% of the control group ($P<0.05$). After treatment, the score of the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) in the observation group was significantly lower than that in the control group, while the scores of Glasgow coma scale (GCS) and Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of $HMGB_1$ and MMP-9 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of high-shear whole blood viscosity, medium-shear whole blood viscosity and low-shear whole blood viscosity in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (16.33% *vs.* 10.42%, $P>0.05$). **Conclusion**　Sodium aescinate combined with naloxone is effective and safe in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage, which can reduce the levels of $HMGB_1$ and MMP-9, and improve blood circulation.

**Key words:** hypertensive intracerebral hemorrhage; sodium aescinate; naloxone; high mobility group protein $B_1$; matrix metalloproteinase-9

目前，对于高血压脑出血的治疗，明确出血部位和出血量后，多采取软通道引流术清除血块，在挽救患者生命方面发挥了重要作用[1]。多数预后不良的患者由于术后神经功能未恢复正常而出现认知功能障碍，并存在一定社交障碍[2]。纳洛酮是临床常用的吗啡受体拮抗剂，可用于阿片类药物过量中毒的解救治疗，还具有中枢神经系统兴奋作用，用于治疗脑组织损伤[3]。七叶皂苷钠是一种天然提取的三萜皂苷活性成分，具有良好的改善血液循环及纠正脑功能失常等作用[4]。本研究中探讨了七叶皂苷钠联合纳洛酮治疗高血压脑出血的临

* **基金项目：**海南省卫生计生行业科研项目[18A200156]。

**第一作者：**陈海，男，大学本科，主管药师，研究方向为药学，（电子信箱）yijiexianxian7@163.com。

床疗效。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准：确诊为高血压脑出血，符合《中国脑出血诊治指南（2019）》中相关诊断标准[5]；基底节区脑出血，排除外伤及其他血管疾病导致出血。本研究方案经医院医学伦理委员会批准，患者家属签署知情同意书。

排除标准：对本研究中所用药物过敏；脑疝、脑卒中、颅内动脉瘤、动脉血管畸形等颅内疾病；原发性神经功能损伤、认知功能障碍。

脱落 / 剔除标准：临床数据不完整或缺失；中途自愿退出；未按本研究治疗方案治疗；随访期间失访。

病例选择与分组：选取我院2018年9月至2020年9月收治的高血压脑出血患者104例，按随机数字表法分为观察组和对照组，各52例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。详见表1。

**表1 两组患者一般资料比较（$n = 52$）**

**Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n = 52$）**

| 组别 | 性别（男 / 女，例） | 年龄（$\bar{X} \pm s$，岁） | 发病至入院时间（$\bar{X} \pm s$，h） | 出血量（$\bar{X} \pm s$，mL） | 基础疾病（例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 高血压 | 高脂血症 | 糖尿病 |
| 观察组 | 33 / 19 | 51.87 ± 9.12 | 3.89 ± 1.01 | 51.62 ± 8.98 | 10 | 7 | 8 |
| 对照组 | 28 / 24 | 53.24 ± 9.93 | 4.27 ± 1.03 | 52.10 ± 8.10 | 7 | 10 | 7 |
| $\chi^2$ / $t$ 值 | 0.991 | 0.733 | 1.400 | 0.286 | | 1.106 | |
| $P$ 值 | 0.319 | 0.465 | 0.165 | 0.775 | | 0.575 | |

### 1.2 方法

两组患者均行开颅血肿清除术，术前经颅脑CT确认出血部位，血肿部位额颞部去骨瓣，准确定位后，在皮质处切开约3 cm切口，沿穿刺隧道进入血肿腔，清除血肿，彻底止血后，创腔置管引流，减压缝合硬脑膜，根据颅内压情况决定是否保留骨瓣。术后静脉滴注注射用盐酸纳洛酮（北京四环制药有限公司，国药准字H20060554，规格为每支2.0 mg）1.6 mg + 0.9%氯化钠注射液250 mL，每日2次。观察组加用注射用七叶皂苷钠（南京南大药业有限责任公司，国药准字H20083572，规格为每支10 mg）20 mg + 5%葡萄糖注射液250 mL，每日1次。两组患者均连续治疗2周。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：采用美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评估神经功能，共11个小项，得分范围0～42分，分值越高表明神经缺损越严重。采用格拉斯哥昏迷指数量表（GCS）评估昏迷程度，得分范围0～15分，分值越高表明昏迷程度越低。采用蒙特利尔认知评估量表（MoCA）评估认知功能，得分范围0～30分，分值越高表明认知功能越好。分别采集患者空腹外周静脉血各3 mL，采用AD－15型台式离心机（德国艾本德公司）离心，分离得血清，采用放射免疫分析法检测血清学指标［基质金属蛋白酶9（MMP－9）、高迁移率族蛋白$B_1$（$HMGB_1$）］的水平。采用DxH800型全自动血液流变仪（美国贝克曼公司）检测血液流变学指标［高切全血黏度（HBV）、中切全血黏度（MBV）、低切全血黏度（LBV）］的水平。

疗效判定[6]：各项临床症状均消失，NIHSS评分下降超过80%，为显效；各项临床症状均有所改善，NIHSS评分下降50%～80%，为有效；各项临床症状和NIHSS评分均无改善，为无效。总有效 = 显效 + 有效。

安全性：统计患者治疗期间的不良反应发生情况，包括恶心头晕、腹泻腹痛、血压升高、心律失常。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。计数资料以率（%）表示，行$\chi^2$检验；计量资料以$\bar{X} \pm s$表示，行$t$检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

## 2 结果

观察组自愿退出1例、失访2例，对照组自愿退出1例、失访1例、调整治疗方案2例，均予以剔除。结果见表2至表6。

**表2 两组患者临床疗效比较［例（%）］**

**Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups［case（%）］**

| 组别 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|---|---|---|---|---|
| 观察组（$n = 49$） | 28（57.14） | 17（34.69） | 4（8.16） | 45（91.84） |
| 对照组（$n = 48$） | 20（41.67） | 15（31.25） | 13（27.08） | 35（72.92） |
| $\chi^2$ 值 | | | | 6.005 |
| $P$ 值 | | | | 0.014 |

**表3 两组患者神经功能、昏迷程度、认知功能评分比较（$\bar{X} \pm s$，分）**

**Tab. 3 Comparison of NIHSS, GCS and MoCA scores between the two groups（$\bar{X} \pm s$, point）**

| 组别 | NIHSS评分 | | GCS评分 | | MoCA评分 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组（$n = 49$） | 19.24 ± 3.86 | 7.10 ± 1.89* | 8.12 ± 1.91 | 16.27 ± 3.19* | 18.11 ± 3.87 | 25.71 ± 2.87* |
| 对照组（$n = 48$） | 18.65 ± 3.91 | 9.25 ± 2.28* | 8.71 ± 2.03 | 13.87 ± 2.94* | 18.78 ± 3.80 | 23.01 ± 2.89* |
| $t$ 值 | 0.748 | 5.061 | 1.475 | 3.851 | 0.860 | 4.517 |
| $P$ 值 | 0.456 | 0.000 | 0.144 | 0.000 | 0.392 | 0.000 |

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 3－5).

## 3 讨论

本研究中，观察组患者的临床疗效显著提升，表明七叶皂苷钠能改善患者的术后预后效果。七叶皂苷钠为从七叶树科植物天师栗的干燥成熟种子中提取的三萜皂苷类活性成分，具有抗炎、抗水肿、改善微循环、保护脑组织结构功能等作用[7]，其主要通过增加肾上腺皮

表4 两组患者$HMGB_1$和MMP－9水平比较($\bar{X}\pm s$, μg/L)

Tab. 4 Comparison of $HMGB_1$ and MMP－9 levels between the two groups($\bar{X}\pm s$, μg/L)

| 组别 | $HMGB_1$ | | MMP－9 | |
|---|---|---|---|---|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组($n$=49) | 34.19±5.26 | 17.10±3.19* | 88.18±8.31 | 44.42±5.78* |
| 对照组($n$=48) | 35.09±5.02 | 20.55±3.58* | 87.04±7.74 | 48.64±5.77* |
| $t$值 | 0.862 | 5.013 | 0.699 | 3.598 |
| $P$值 | 0.391 | 0.000 | 0.486 | 0.001 |

表5 两组患者血液流变学指标水平比较($\bar{X}\pm s$, mPa·s)

Tab. 5 Comparison of hemorheological indexes levels between the two groups($\bar{X}\pm s$, mPa·s)

| 组别 | HBV | | MBV | | LBV | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组($n$=49) | 4.12±1.43 | 3.03±0.71* | 5.53±1.11 | 4.02±0.91* | 12.13±2.12 | 6.23±1.62* |
| 对照组($n$=48) | 4.54±1.41 | 3.71±0.82* | 5.77±1.26 | 4.70±0.94* | 12.75±2.33 | 7.20±1.53* |
| $t$值 | 1.456 | 4.369 | 0.996 | 3.620 | 1.371 | 3.031 |
| $P$值 | 0.149 | 0.000 | 0.322 | 0.000 | 0.173 | 0.003 |

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%)]

| 组别 | 恶心头晕 | 腹泻腹痛 | 血压升高 | 心律失常 | 合计 |
|---|---|---|---|---|---|
| 观察组($n$=49) | 2(4.08) | 2(4.08) | 2(4.08) | 2(4.08) | 8(16.33) |
| 对照组($n$=48) | 2(4.17) | 1(2.08) | 1(2.08) | 1(2.08) | 5(10.42) |
| $\chi^2$值 | | | | | 0.730 |
| $P$值 | | | | | 0.393 |

质固醇类激素发挥激素样抗炎作用[8]。另外，其还可促进前列腺素分泌，拮抗缓激肽、5－羟色胺等炎性介质造成的毛细血管及淋巴管通透性增加，进而改善机体的血液微循环状态，保护血管壁，促进神经功能尽快恢复，并可保护颅内血管壁，促进血肿吸收[9]。纳洛酮通过血脑屏障抑制颅内β－内啡肽释放，阻断其对脑组织的损伤，同时增加缺血区域的血流量，减轻脑内水肿，改善脑代谢[10]。本研究中观察组治疗后的NIHSS评分显著低于对照组，GCS和MoCA评分均显著高于对照组，表明观察组治疗后的神经缺损功能显著改善。

高血压脑出血的发病是一个炎性损伤性反应过程，伴随着多种炎性细胞因子水平的异常改变。MMP－9为高血压脑出血患者发病过程中有代表性的血清学指标因子，脑内缺血、缺氧可导致MMP－9大量合成与分泌[11]。$HMGB_1$能参与机体的多重免疫炎性反应，在体内能启动一系列与炎症相关的信号通路，加重机体的炎性反应，在高血压脑出血患者人群中呈高表达[12]。本研究中，观察组患者治疗后的$HMGB_1$和MMP－9水平均显著降低，表明七叶皂苷钠能显著改善患者的炎性反应状态。观察组患者的HBV，MBV，LBV水平均显著低于对照组，表明七叶皂苷钠可降低患者的血液黏度和血液黏滞性，改善微循环，防止动脉粥样硬化斑块形成，改善血流微循环状态。观察组增加七叶皂苷钠治疗，不良反应未显著增加，提示治疗安全性良好。

综上所述，七叶皂苷钠联合纳洛酮治疗高血压脑出血的临床疗效良好，可降低患者的$HMGB_1$和MMP－9水平，改善血液循环，且治疗安全性良好。

## 参考文献

[1] ZHAO XJ, LI QX, CHANG LS, et al. Evaluation of the Application of APACHE Ⅱ Combined With NIHSS Score in the Short－Term Prognosis of Acute Cerebral Hemorrhage Patient[J]. Frontiers in Neurology, 2019, 10: 1－5.

[2] LI LB, NIE SL, DONG ZM, et al. Clinical efficacy and CT perfusion of puerarin combined with naloxone in the treatment of traumatic cerebral infarction[J]. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 33(1 Special): 423－428.

[3] LATTANZI S, BRIGO F, TRINKA E, et al. Neutrophil－to－Lymphocyte Ratio in Acute Cerebral Hemorrhage: a System Review[J]. Translational Stroke Research, 2019, 10(2): 137－145.

[4] MA Y, ZHANG DM, LV ZG, et al. Optimal intervention time and risk of the activating blood and removing stasis method in acute cerebral hemorrhage patients: A randomized placebo－controlled trial[J]. Medicine(Baltrimore), 2021, 100(2): e24214.

[5] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. 中华神经科杂志，2019，52(12)：994－1005.

[6] 高 利. 高血压性脑出血急性期中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学，2016，19(30)：3641－3648.

[7] 许乐宜，孔令军，龚 立，等. 鼠神经生长因子治疗老年脑出血临床疗效及对患者血清NSE、hs－CRP、TNF－α、IL－8、MMP－9影响[J]. 脑与神经疾病杂志，2019，27(4)：242－246.

[8] PETERSON AR, AMINIAN P, HEY PC, et al. Acute opioid withdrawal following administration of oral oxycodone－naloxone due to portosystemic shunts[J]. Journal of Pharmacy Practice and Research, 2019, 49(1): 55－57.

[9] 高连辉，李 全. 尼卡地平治疗急性脑出血69例疗效与安全性评价[J]. 中国药业，2018，27(13)：30－32.

[10] JI JY, JUNG HS, YOO SH, et al. Reversible cerebral vasoconstriction with thunderclap headache: A case report[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98(49): e18254.

[11] WE IF, CUI Y, GUO XH, et al. Correlations of inflammatory factors, CCCK－18, MMP－9 and $D$－Dimer with APACHE Ⅱ score and prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage[J]. Minerva Medica, 2020, 29: 2771－2775.

[12] IEONG C, SIN H, WANG QP, et al. Glycyrrhizin suppresses the expressions of $HMGB_1$ and ameliorates inflammative effect after acute subarachnoid hemorrhage in rat model[J]. J Neurosci, 2018, 47: 278－284.

(收稿日期：2021－07－16；修回日期：2021－09－21)