

尼莫地平联合依达拉奉治疗蛛网膜下腔出血的疗效观察及其对 S100 蛋白的影响

黄其军, 陈宏刚

(德阳市第二人民医院神经外科, 四川 德阳 618000)

【摘要】 目的 探讨尼莫地平联合依达拉奉治疗蛛网膜下腔出血(SAH)的疗效及其对 S100 蛋白的影响。
方法 共纳入 60 例蛛网膜下腔出血患者,采用随机数字法平均分为两组,A 组给予尼莫地平联合依达拉奉治疗; B 组单独给予尼莫地平治疗。所有患者均观察其疗效,并于治疗前及治疗后 1 d、3 d、7 d、14 d 空腹抽取肘静脉血检测 S100 蛋白的水平。**结果** 治疗 14 d 后两组间疗效比较,A 组明显优于 B 组,总有效率分别为 93.3% 及 83.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组 S100 蛋白水平差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前相比,治疗后 1 d、3 d、7 d、14 d 两组患者血浆 S100 蛋白水平均明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);但 A 组低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组间预后比较,A 组明显优于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 尼莫地平联合依达拉奉治疗 SAH 不仅有明显的疗效,还能有效提高患者的预后效果,有效降低氧自由基的水平,提高患者的康复水平。

【关键词】 尼莫地平;依达拉奉;蛛网膜下腔出血;S100

【中图分类号】 R743.35 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2013)01—0013—03

Clinical effect of nimodipine combined with edaravone in the treatment of subarachnoid hemorrhage and their effect on S100 protein. HUANG Qi-jun, CHEN Hong-gang. Department of Neurosurgery, the Second People's Hospital of Deyang City, Deyang 618000, Sichuan, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of nimodipine combined with edaravone in the treatment of subarachnoid hemorrhage and their effect on S100 protein. **Methods** Sixty patients with subarachnoid hemorrhage were divided into two groups by random number method: group A (treated by nimodipine combined with edaravone), group B (treated by nimodipine alone). The clinical efficacy was observed in all the patients. The levels of S100 protein were detected before treatment, and 1 d, 3 d, 7 d, 14 d after treatment by hollow extraction cubits venous blood test. **Results** 14 d after treatment, the clinical effect was significantly better in group A than group B, with the total effective rate of 93.3% and 83.3%, respectively ($P < 0.05$). The S100 levels showed no statistically significant difference before treatment between the two groups ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the S100 levels 1 d, 3 d, 7 d, 14 d after treatment were significantly increased in both the two groups ($P < 0.05$), and the levels was significantly lower in group A than group B ($P < 0.05$). The prognosis after treatment was significantly better in group A than group B ($P < 0.05$). **Conclusion** Nimodipine combined with edaravone not only have obvious curative effect for SAH, but also effectively improve the prognosis, reduce the levels of oxygen radicals, and improve the recovery level of patients.

【Key words】 Nimodipine; Edaravone; Subarachnoid hemorrhage; S100

蛛网膜下腔出血(SAH)是指脑血管破裂血液流入蛛网膜下腔引起的卒中。SAH发生后常常会出现脑血管的痉挛,进而引起颅内压的增加,最终导致海马区等缺血敏感部位的缺血损害^[1]。随着研究的深入,氧自由基在SAH发生后对缺血敏感区的损伤亦引起了人们的关注。氧自由基清除剂通过清除超氧阴离子保护细胞,对机体的氧化及抗氧化之间的相互

平衡起重要作用^[2]。S100蛋白作为脑损伤的典型标记物可作为SAH的客观指标。本文主要观察尼莫地平联合依达拉奉治疗蛛网膜下腔出血的疗效及探讨其对患者S100蛋白的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续收集2011年1月至2012年1月来我院神经外科的SAH患者60例,根据临床症

状、体征及头颅CT诊断确诊,其中男性32例,女性28例,年龄平均(54±7)岁,采用随机数字法平均分为A组和B组各30例,两组间性别、年龄等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均排除严重肝肾功能不全、急性感染、免疫系统疾病等。

1.2 方法 所有患者均记录相关病史,使用专门制定的统一调查表对受试者或其家属进行调查。入院后均给予相应的对症支持治疗,并积极预防感染、消化道出血等。治疗中A组给予尼莫地平(江苏天禾迪赛诺制药有限公司)10 mg/d持续泵入联合依达拉奉(江苏先声药业有限公司)30 mg+0.9%氯化钠注射液250 ml bid治疗措施;B组单独给予尼莫地平(江苏天禾迪赛诺制药有限公司)10 mg/d持续泵入治疗措施。

1.3 血清样本采集 治疗前、治疗后1 d、3 d、7 d、14 d清晨抽取所有患者空腹肘静脉血2 ml,离心5 min后储存于-80℃冰箱待检。采用酶联免疫吸附法(试剂均购自上海蓝基生物科技有限公司)检测所有血清样本的血浆S100蛋白水平,实验步骤及结果判定严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 疗效判定标准 治疗14 d后进行疗效判定。(1)显效:患者的临床症状及体征基本消失,生活可以完全自理;(2)有效:患者的临床症状及体征有明显的缓解,但仍有轻度的锥体系损害表现,生活可基本自理;(3)无效:患者的临床症状及体征无明显的改善,甚至加重。以显效+有效计算总有效率^[2]。

1.5 预后判定标准 随访3个月后按格拉斯哥(GOS)法判定预后。(1)良好:患者意识清晰,肢体功能基本恢复正常,可正常的生活、工作;(2)残疾:患者意识清楚,肢体功能有一定恢复,但仍不能正常的生活、工作;(3)昏迷或死亡:患者呈去大脑或去皮层状态,甚至死亡。

1.6 统计学方法 采用SPSS11.5软件包进行数据处理。计量资料经Kolmogorov-Smirnov Normality检验为正态分布者,且方差齐者(均数±标准差)采用 t 检验;偏态分布者(中位数-四分位数间距)采用Mann-Whitney U 检验。计数资料用百分数表示,组间比较用 χ^2 检验。双侧检验 $P<0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗14 d后两组患者的疗效比较 治疗14 d后两组间疗效比较,A组明显优于B组,总有效率分别为93.3%及83.3%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗14 d后疗效比较(例)

组别	显效	有效	无效	总有效率(%)
A组	18	10	2	93.3 ^a
B组	12	9	9	70.0
χ^2 值				5.55
P 值				0.02

注:^a为 $P<0.05$,差异有统计学意义。

2.2 两组间S100蛋白水平比较 治疗前两组患者S100蛋白水平差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,治疗后1 d、3 d、7 d、14 d两组患者血浆S100蛋白水平均明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$);但A组低于B组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 治疗后两组患者的S100水平比较($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	治疗前	治疗1 d	治疗3 d	治疗7 d	治疗14 d
A组	0.21±0.04	0.38±0.10 ^a	0.36±0.06 ^{ab}	0.29±0.05 ^{ab}	0.11±0.04 ^{ab}
B组	0.20±0.05	0.41±0.08 ^a	0.68±0.11 ^a	0.51±0.14 ^a	0.19±0.14 ^a

注:^a为与治疗前比较, $P<0.05$,差异有统计学意义;^b为与B组比较, $P<0.05$,差异有统计学意义。

2.3 治疗3个月后两组患者预后比较 A组明显优于B组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 治疗3个月后两组患者预后比较(例)

组别	良好	残疾	昏迷或死亡
A组 ^a	18	11	1
B组	13	13	4

注:^a为 $P<0.05$,差异有统计学意义。

3 讨论

尼莫地平是一种钙离子拮抗剂,临床上常常用于SAH后预防血管痉挛的发生。由于脑血管平滑肌的钙库比较小,更依赖于细胞外钙离子的内流,因此尼莫地平通过血脑屏障可以进行有效的血管扩张^[3];同时SAH后血液流变学改变,尼莫地平可以通过改善红细胞的变形性及抑制血小板聚集起到增加脑灌注的作用^[4]。

研究发现^[5-6],SAH后出现的脑血管痉挛可以引起颅内压的增高,进而导致颅内灌注压的增加,血流量的减少,最终引起神经细胞的不可逆损伤;同时脑供血不足可以增加氧自由基,特别是超氧阴离子的生成。依达拉奉是一种氧自由基清除剂,其可以通过抑制脂质的过氧化起到保护血管内皮细胞的作用,同时由于依达拉奉的亲脂性比较高,血脑屏障的通透率可以达到60%,静脉给药后其可以对脑内的黄嘌呤氧化酶等起到抑制作用,进而刺激前列腺素的生成,并降低白细胞三烯的生成,最终降低氧自由基的浓度^[7]。

本研究探讨尼莫地平联合依达拉奉对蛛网膜下腔出血的疗效,结果显示,尼莫地平联合依达拉奉组疗效明显优于单独尼莫地平组,总有效率分别为 93.3%及 83.3%,差异有统计学意义;而且尼莫地平联合依达拉奉组的预后明显优于单独尼莫地平组,差异有统计学意义。李聪慧等^[8]通过对 96 例 SAH 患者研究发现,给予尼莫地平联合依达拉奉治疗患者 TCD 显示大脑中动脉血流速度在 SAH 后 7 d 最快,14 d 下降明显;在 SAH 后 3 d、7 d、14 d 治疗组血流速度明显低于常规给予尼莫地平组患者,差异有统计学意义;疗效比较发现,联合组的显效率(75.0%)明显高于对照组(52.1%),差异有统计学意义;预后比较显示,两组间经 Mann-Whitney *U* 检验, $U_c=2.469$, $P=0.014$ 差异有统计学意义,治疗组的预后明显好于对照组,与本研究结果一致。

S100 蛋白是一种脑损伤的标记物蛋白,当脑损伤发生时,其可以过度表达,并释放入血。当 SAH 发生后,即可以通过损伤神经胶质细胞进而使 S100 蛋白水平增加,因此其可以作为 SAH 发生后的标记物^[9]。本研究进一步对不同治疗方法在不同时间段的血清 S100 蛋白水平进行检测发现,治疗前两组 S100 蛋白水平差异无统计学意义;与治疗前相比,治疗后 1 d、3 d、7 d、14 d 两组患者血浆 S100 蛋白水平均明显增高,差异有统计学意义;且尼莫地平联合依达拉奉组均明显低于单独尼莫地平组,差异有统计学意义。

董秀杰等^[10]通过对 58 例 SAH 患者研究发现,尼莫地平是否联用依达拉奉的不同组 S100 含量在组间、不同时点以及在组间和不同时点的交互作用中差异均有统计学意义($P=0.000$),两组 S100 含量在第 7 天最高,均到第 14 天下降,治疗组总的趋势低于对照组。治疗组的临床疗效优于对照组($P=0.031$),与本研究结果一致。

综上所述,与单独尼莫地平组相比,尼莫地平联合依达拉奉治疗 SAH 不仅有明显的疗效,还能有效提高患者的预后效果,有效降低氧自由基的水平,提高患者的康复水平。

参考文献

- [1] Brea D, Sobrino T, Blanco M, et al. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke [J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(12): 1513-1518.
- [2] 余小明,莫文梅,余功建,等.依达拉奉联合尼莫地平治疗创伤性蛛网膜下腔出血[J].中国医院药学杂志,2009,29(12): 1009-1011.
- [3] Sienkiewicz-Jarosz H, Galecka-Wolska M, Bidzinski A, et al. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischaemic stroke patients [J]. Neurol Neurochir Pol, 2009, 43(2): 126-133.
- [4] 王珩,王楨,陈秀菊.依达拉奉在神经系统的临床应用[J].天津药学,2008,20(3): 60-62.
- [5] Dvorak F, Haberer I, Sitzer M, et al. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(1): 37-41.
- [6] 尤再春,周人杰,陈国柱,等.脑脊液置换术联合鞘内注射治疗创伤性蛛网膜下腔出血临床研究[J].重庆医学,2010,39(15): 2012-2014.
- [7] Barlas O, Karadereler S, Bahar S, et al. Image-guided keyhole evacuation of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage [J]. Minim Invasive Neurosurg, 2009, 52(2): 62-68.
- [8] 李聪慧,叶建亚,杜萍,等.蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛综合防治的疗效观察[J].中风与神经疾病杂志,2009,26(5): 580-582.
- [9] 郑茂永,刘敬花,张清华,等.微创血肿清除术对脑出血患者血清 S100 水平的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(21): 11-13.
- [10] 董秀杰,李聪慧,叶建亚,等.依达拉奉防治蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的疗效观察[J].临床荟萃,2009,24(18): 1590-1593.

(收稿日期:2012-07-10)