

红景天对蛛网膜下腔出血致脑血管痉挛的防治效果

秦川¹, 沈利辉¹, 王树青²

(桂林市中医医院 1. 药剂科, 2. 神经内科, 广西省桂林市 541002)

[关键词] 红景天; 蛛网膜下腔出血; 脑血管痉挛

[摘要] **目的** 分析红景天对蛛网膜下腔出血(SAH)所致脑血管痉挛的防治效果及可能机制。**方法** 180例SAH患者入院后随机均分为对照组和红景天组,两组常规对症治疗,红景天组加用大株红景天注射液治疗。比较两组脑实质循环和脑血管痉挛情况、凝血指标、血管内皮活性、氧化应激和炎症因子水平。**结果** 与治疗前比较,治疗后两组脑循环和末端周围循环时间均下降,大脑中动脉血管直径上升($P<0.05$);治疗后两组一氧化氮、抗凝血酶Ⅲ、超氧化物歧化酶水平上升,内皮素、纤溶酶原活化素抑制剂、组织型纤溶酶原活化剂、血栓素、丙二醛、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6水平下降($P<0.05$);且红景天组较对照组更为显著($P<0.05$)。红景天组脑血管痉挛发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 红景天可改善脑微循环,促进血管舒张,抑制血栓形成,降低氧化应激和炎症反应,对SAH后脑血管痉挛有较好疗效。

[中图分类号] R971

[文献标识码] A

Control effect of rhodiola on cerebral vascular spasm induced by subarachnoid hemorrhage

QIN Chuan¹, SHEN Lihui¹, WANG Shuqing²

(1. Department of Pharmacy, 2. Department of Neurology, Guilin Traditional Chinese Medicine Hospital, Guilin, Guangxi 541002, China)

[KEY WORDS] rhodiola; subarachnoid hemorrhage; cerebral vascular spasm

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the control effect of rhodiola on cerebral vascular spasm induced by subarachnoid hemorrhage (SAH), and its possible mechanism. **Methods** 180 patients with SAH were randomly and equally divided into control group and rhodiola group after admission. Both groups were given conventional symptomatic treatment, and the rhodiola group was additionally treated with rhodiola wallichiana injection. The status of cerebral parenchymal circulation and cerebral vascular spasm, the levels of coagulation indicators, vascular endothelial activity, oxidative stress and inflammatory factors were compared between the two groups. **Results** After treatment, cerebral circulation time and terminal peripheral circulation were reduced, and the diameter of middle cerebral artery was increased in the two groups ($P<0.05$). After treatment, the levels of nitric oxide, antithrombin III and superoxide dismutase were increased, while the levels of endothelin, plasminogen activator inhibitor, tissue type plasminogen activator, thromboxane, malondialdehyde, tumor necrosis factor α and interleukin-6 were reduced in the two groups ($P<0.05$). Meanwhile, changes of these indicators were more significant in rhodiola group than in control group ($P<0.05$). The incidence of cerebral vascular spasm in rhodiola group was lower than that in control group ($P<0.05$). **Conclusions** rhodiola can improve cerebral microcirculation, promote vasodilation, inhibit thrombosis and reduce oxidative stress and inflammatory response. It is effective in the treatment of cerebral vascular spasm induced by SAH.

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是指脑表面或底部血管破裂,血流入蛛网膜下腔造成神经功能缺损等症状的脑卒中,约占全部脑卒中5%~10%,致残、致死率高^[1]。脑血管痉挛

(cerebral vasospasm, CVS)是SAH常见并发症之一,也是SAH预后恶化的独立危险因素^[2]。预防和治疗CVS是改善SAH的关键,目前临床多采用尼莫地平治疗,但长期服用对胃肠道、肝、肾、血压造成

影响,故近年临床逐步采用中药进行治疗^[3]。红景天可抑制脑缺血性大鼠炎症反应,降低脑水肿,保护脑组织^[4];红景天还可扩张大动脉血管,改善心血管疾病^[5]。目前红景天治疗 SAH 的报道较为少见,本研究采用红景天治疗 SAH 患者所致 CVS,分析其作用机制,为该病治疗提供参考。具体报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

纳入本院 2018 年 3 月—2020 年 3 月 SAH 患者 180 例,按单双号随机均分为对照组和红景天组。对照组男 48 例,女 42 例,年龄(54.27 ± 5.87)岁,发病至入院时间(16.84 ± 5.41)h,体质指数(24.37 ± 1.15) kg/m², Hunt-Hess 分级 I 级 21 例、II 级 24 例、III 级 26 例、IV 级 19 例,合并高血压 50 例。红景天组男 49 例,女 41 例,年龄(55.12 ± 6.21)岁,发病至入院时间(17.05 ± 5.85)h,体质指数(24.41 ± 1.24) kg/m², Hunt-Hess 分级 I 级 20 例、II 级 25 例、III 级 26 例、IV 级 19 例,合并高血压 51 例。两组一般资料比较差异无显著性($P > 0.05$)。

纳入标准:临床症状、体征符合蛛网膜下腔出血诊断标准^[6],CT 显示蛛网膜下腔内高密度影;发病至入院时间 ≤ 24 h; Hunt-Hess 分级^[7] I ~ IV 级;本研究经本院伦理委员会批准,患者知情同意。排除标准:继发性或创伤性 SAH;合并严重心、肝、肾等疾病;合并恶性肿瘤;合并其他颅内疾病;SAH 二次出血; Hunt-Hess 分级 0 级或 V 级;对本研究用药有禁忌证。

1.2 治疗方法

两组入院后,均给予常规对症治疗,包括降颅内压、预防脑水肿、抗生素抗感染、吸氧、营养支持、预防应激性溃疡、卧床休息等。对照组同时给予尼莫地平注射液(山东新华制药股份有限公司,国药准字 H10950302),体质量 ≤ 70 kg 或血压不稳定者治疗前 2 h 以 $7.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 给药,2 h 后按 $15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 给药;体质量 >70 kg 者治疗前 2 h 以 $15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 给药,2 h 后按 $30 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 给药,静脉微泵泵注治疗,依据患者情况调整用药剂量,治疗 2 周。红景天组在对照组基础上,给予大株红景天注射液(通化玉圣药业股份有限公司,国药准字 Z20060362),剂量 10 mL 溶于 250 mL 0.9% 氯化钠注射液中静脉滴注,1 次/天,治疗 2 周。

1.3 脑实质循环的观察

治疗前、后分别行脑血管数字减影血管造影

(digital subtraction angiography, DSA) 检查,感兴趣区域设定于颈内动脉海绵窦段,记录脑循环时间(cerebral blood flow circulation time, CCT)、末端周围循环时间(pericerebral blood flow circulation time, peri-CCT)以及大脑中动脉 M1、A1 和 M4 段血管直径,比较两组治疗前后变化。

1.4 脑血管痉挛的观察

于治疗期间,采用经颅多普勒持续监测脑血管血流速度,痉挛指数=颅内段大脑中动脉血流速度/颅外段颈内动脉血流速度,若大脑中动脉血流速度峰值 >200 cm/s 和(或)大脑动脉平均血流速度 >120 cm/s、痉挛指数 >3 则为脑血管痉挛,其中伴有神经损害性临床症状者为症状性脑血管痉挛,不伴则为无症状性脑血管痉挛。

1.5 凝血指标、血管内皮活性、氧化应激和炎症因子的测定

于治疗前后,分别抽取患者清晨空腹静脉外周血,采用发色底物法检测抗凝血酶 III (antithrombin III, AT-III);采用酶联免疫吸附法检测纤溶酶原活化素抑制剂(plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1)、组织型纤溶酶原活化剂(tissue plasminogen activator, t-PA)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平;采用放射免疫法检测血栓素(thromboxane A₂, TXA₂)和内皮素(endothelin, ET)水平;采用硫代巴比妥酸法检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平。

1.6 统计学分析

数据分析采用 SAS19.0 软件,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,时间点比较用配对 t 检验,组间采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组脑实质循环和脑血管痉挛情况的比较

与治疗前比较,治疗后两组 CCT 和 peri-CCT 均下降,大脑中动脉血管直径 M1 段、A1 段和 M4 段均上升($P < 0.05$);且红景天组较对照组更为显著($P < 0.05$;表 1)。治疗期间,红景天组症状性和无症状性脑血管痉挛发生率均显著低于对照组($P < 0.05$;表 1)。

表 1 两组治疗前后脑实质循环和脑血管痉挛情况的比较 ($n=90$)

分组		CCT/s	peri-CCT/s	大脑中动脉血管直径			脑血管痉挛/[例(%)]	
				M1 段	A1 段	M4 段	症状性	无症状性
对照组	治疗前	12.25±0.83	10.23±0.91	13.35±1.02	9.97±0.84	4.87±0.61	25(27.78)	42(46.67)
	治疗后	11.29±0.66 ^a	9.43±0.76 ^a	13.84±0.99 ^a	10.76±0.72 ^a	5.12±0.67 ^a		
红景天组	治疗前	12.37±0.81	10.29±0.89	13.31±0.97	10.05±0.76	4.86±0.53	13(14.44) ^b	18(20.00) ^b
	治疗后	10.51±0.74 ^{ab}	9.02±0.84 ^{ab}	14.16±0.88 ^{ab}	11.18±0.69 ^{ab}	5.59±0.62 ^{ab}		

注:a 为 $P<0.05$, 与同组治疗前比较;b 为 $P<0.05$, 与同时间对照组比较。大脑中动脉血管直径为相对值。

2.2 两组凝血指标的比较

与治疗前比较, 治疗后两组 AT-Ⅲ 上升, PAI-1、t-PA 和 TXA2 水平下降 ($P<0.05$), 且红景天组较对照组更为显著 ($P<0.05$; 表 2)。

2.3 两组血管内皮活性、氧化应激和炎症因子水平的比较

与治疗前比较, 治疗后两组 NO、SOD 水平上升, ET、MDA、TNF- α 和 IL-6 水平下降 ($P<0.05$), 且红景天组较对照组更为显著 ($P<0.05$; 表 3)。

表 2 两组治疗前后凝血指标的比较 ($n=90$)

分组		AT-Ⅲ/(mg/L)	PAI-1/(μ g/L)	t-PA/(μ g/L)	TXA2/(ng/L)
对照组	治疗前	79.12±16.22	15.43±2.34	14.05±2.42	489.37±59.61
	治疗后	113.51±17.81 ^a	13.52±2.01 ^a	9.09±2.01 ^a	318.24±48.41 ^a
红景天组	治疗前	78.41±15.42	15.58±2.13	13.86±2.31	497.55±61.25
	治疗后	168.41±18.36 ^{ab}	10.13±1.84 ^{ab}	6.19±1.84 ^{ab}	286.35±43.17 ^{ab}

注:a 为 $P<0.05$, 与同组治疗前比较;b 为 $P<0.05$, 与对照组治疗后比较。

表 3 两组治疗前后血管内皮活性、氧化应激和炎症因子水平的比较 ($n=90$)

分组		氧化应激		炎症因子		血管内皮活性	
		SOD/(U/mL)	MDA/(μ mol/L)	TNF- α /(ng/L)	IL-6/(ng/L)	NO/(μ mol/L)	ET/(ng/L)
对照组	治疗前	68.89±15.97	8.79±1.76	48.12±6.24	11.97±3.51	26.02±12.05	135.58±35.86
	治疗后	93.74±17.86 ^a	6.12±1.46 ^a	34.71±5.11 ^a	7.25±3.06 ^a	48.68±13.84 ^a	79.58±26.25 ^a
红景天组	治疗前	67.44±16.27	8.94±1.87	46.54±5.55	12.45±3.45	25.74±11.52	138.58±37.59
	治疗后	102.58±18.34 ^{ab}	4.86±1.38 ^{ab}	26.54±4.12 ^{ab}	5.71±2.54 ^{ab}	73.58±15.85 ^{ab}	37.41±11.84 ^{ab}

注:a 为 $P<0.05$, 与同组治疗前比较;b 为 $P<0.05$, 与对照组治疗后比较。

3 讨 论

CVS 是 SAH 高危并发症中较为常见的一种, 患者发生 CVS 后, 可发生严重局部脑缺血和迟发性脑损害, 严重者可引起脑卒中, CVS 发生由一系列机制引发, 包括脂质过氧化反应、炎症应激、氧合血红蛋白始动作用、高凝状态等, 可造成患者脑血管收缩, 引起脑部缺氧、缺血, 诱发 CVS^[8]。CCT 和 peri-CCT 是评估脑微循环变化的重要指标, 患者发生 SAH 后, 血脑屏障被破坏, 引起周围星形胶质细胞肿胀以及脑水肿, 造成大脑中动脉血管收缩, 引起脑血流量降低、CCT、peri-CCT 延长和大脑中动脉血

管直径下降^[9]。本文中, 治疗前患者 CCT、peri-CCT 升高, 说明患者存在脑微循环障碍, 而经治疗后, 上述指标均显著降低, 且大脑中动脉血管各段均上升, 说明患者脑微循环状态得到明显改善。分析可知, 尼莫地平属于钙离子拮抗剂, 其主要通过阻断 Ca^{2+} , 避免因其过多运载而引起的脑血管平滑肌收缩反应, 同时莫尼地平还可有效抑制血小板凝集, 减少脑缺血后脑梗死面积, 改善患者神经症状^[10]。红景天属于景天科草本中药, 其有效成分红景天苷在抗衰老、抗氧化、扩张心脑血管、减轻心脏负荷、降低脑水肿、保护脑组织等方面具有较佳疗效^[4]。此外, 动物实验报道显示, 红景天苷可穿透血脑屏

障,通过抑制补体成分改善脑微循环障碍^[5]。故本研究中,红景天组患者 CCT、peri-CCT 和大脑中动脉血管直径改善幅度更加明显。

NO 属于血管舒张性因子,可有效促进血管平滑肌舒张,ET 为血管收缩因子,有研究报道,SAH 患者发生迟发性 CVS 与释放 NO 的神经元损伤有密切关系,NO 释放量降低,可引起鸟苷酸环化酶下降,使平滑肌对 NO 灵敏度下降,而 ET 水平上升,拮抗 NO 活性,诱发脑部血管痉挛^[11]。本研究中,患者经治疗后,NO 水平显著上升,ET 水平显著下降,说明患者血管平滑肌得到明显舒张,而红景天组改善幅度更加明显,主要与红景天的作用有关。

AT-Ⅲ、PAI-1、t-PA 和 TXA2 均为凝血功能和血栓前状态评估指标,AT-Ⅲ属于强效抗凝因子,可拮抗凝血因子活性;PAI-1、t-PA 均为促凝血因子,可反映患者凝血水平;TXA2 为前列环素拮抗因子,可介导血栓形成^[12],本研究中,经红景天治疗后,红景天组凝血指标改善幅度更为明显,说明红景天可通过改善血管纤溶状态和抑制凝血反应降低 CVS 发生风险。

氧化应激和炎症反应与 SAH 后 CVS 发生密切相关,氧化应激指标中,SOD 可有效促进猝灭细胞内有害的游离单线态氧、羟基自由基、氧化自由基,保护细胞和组织免受逆境胁迫损害;MDA 体现机体内氧自由基水平,MDA 的大量产生会加剧细胞膜损伤,引起 DNA、RNA 以及蛋白质断裂或变性,产生严重细胞毒作用^[13]。SAH 后 CVS 可激活血管周围 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子释放,加重血管痉挛反应,故改善机体氧化应激及炎症反应有助于提高 SAH 后血管痉挛疗效。本研究中,经红景天治疗后,SOD 和 MDA 改善幅度明显高于对照组,TNF- α 和 IL-6 下降幅度大于对照组,说明红景天可通过改善氧化应激水平、抑制炎症反应改善脑缺氧、缺血所致的脑神经损伤。

综上所述,红景天可改善脑微循环,促进血管舒张,抑制血栓形成,降低氧化应激和炎症反应,对 SAH 后脑血管痉挛有较好疗效。

[参考文献]

- [1] 秦超,刘竞丽.蛛网膜下腔出血的诊断与治疗[J].中华神经科杂志,2020,53(10):814-818.
- [2] 王宗宝,李斌,王永胜.微创软通道血肿穿刺引流术治疗中少量基底核区高血压脑出血的效果观察[J].中国临床实用医学,2020,11(1):37-41.
- [3] 管诚,管义祥,陆正,等.蛛网膜下腔出血患者再出血影响因素的多元回归分析[J].中南医学科学杂志,2018,46(1):79-81.
- [4] 官喜龙,徐静,陈轶尘,等.基于生物信息学筛选红景天苷对大鼠缺血/再灌注神经保护作用的相关基因[J].中国药理学通报,2020,36(12):1764-1770.
- [5] 邱麒,黄鑫,唐宇恒,等.红景天苷调控 GSK-3 β 对脑缺血/再灌注大鼠的神经保护作用[J].中国药理学通报,2020,36(5):665-669.
- [6] 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.中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015[J].中华神经科杂志,2016,49(3):182-191.
- [7] OIS A, VIVAS E, FIGUERAS-AGUIRRE G, et al. Misdiagnosis worsens prognosis in subarachnoid hemorrhage with good hunt and Hess score[J]. Stroke, 2019, 50(11):3072-3076.
- [8] 程洪瑜,王佳,高鸿奎,等.超声造影评估脑血流循环时间在无创颅内压监测中的应用[J].中华超声影像学杂志,2021,30(1):37-41.
- [9] 贺敬红,乔英,张华,等.全脑 CT 灌注联合 4D-CTA 对颞浅动脉-大脑中动脉搭桥术血流动力学的应用价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(11):1732-1735.
- [10] 方佳,董秋艳,胡晨浩,等.尼莫地平联合腰椎穿刺脑脊液置换对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者血红蛋白浓度、Toll 样受体 4 表达水平和脑血管痉挛的影响[J].国际脑血管病杂志,2019,27(9):685-690.
- [11] 沈杰,车雄宇,高亚宏,等.前列地尔联合尼莫地平对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者血管内皮功能及炎症因子水平的影响[J].现代生物医学进展,2019,19(5):859-863.
- [12] 苗旺,王蕾,师云波,等.动脉瘤性蛛网膜下腔出血急性期深静脉血栓形成与凝血因子功能亢进的关系研究[J].中华神经医学杂志,2020,19(6):576-581.
- [13] 肖刚,罗超,彭彤,等.甘草甜素通过抑制炎症反应和氧化应激改善大鼠蛛网膜下腔出血后血脑屏障损伤[J].中国免疫学杂志,2019,35(7):811-818.

(此文编辑 朱雯霞)