

· 临床研究 ·

高压氧对高血压脑出血患者血浆凝血酶水平的影响

王亮 张建富 刘海珠

【摘要】目的 观察高压氧(HBO)治疗高血压脑出血患者的疗效及对患者血浆凝血酶水平的影响。**方法** 共选取高血压脑出血患者 80 例,采用随机数字表法将其分为对照组及治疗组。2 组患者均给予常规内科处理,治疗组在此基础上辅以 HBO 治疗。分别于治疗前、治疗 24 h、1 周及 2 周后空腹抽取静脉血行血浆凝血酶测定;同时于发病 24 h 内、发病后第 7 天时及治疗 1 周、2 周后进行神经功能缺损评分。**结果** 治疗前及治疗 24 h 时,发现治疗组血浆凝血酶水平 $[(10.53 \pm 2.45) \text{ ng/ml}, (12.76 \pm 2.27) \text{ ng/ml}]$ 与对照组血浆凝血酶水平 $[(10.61 \pm 2.27) \text{ ng/ml}, (12.82 \pm 2.08) \text{ ng/ml}]$ 组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);经 HBO 治疗 1 周及 2 周后,发现治疗组血浆凝血酶水平 $[(10.22 \pm 1.87) \text{ ng/ml}, (8.58 \pm 2.29) \text{ ng/ml}]$ 均显著低于对照组 $[(12.02 \pm 1.84) \text{ ng/ml}, (10.00 \pm 1.78) \text{ ng/ml}]$,组间差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在发病 24 h 内及发病后第 7 天时,发现治疗组神经功能缺损评分 $[(18.83 \pm 6.50) \text{ 分}, (17.40 \pm 6.41) \text{ 分}]$ 与对照组神经功能缺损评分 $[(18.88 \pm 6.13) \text{ 分}, (17.65 \pm 5.97) \text{ 分}]$ 组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);经 HBO 治疗 1 周及 2 周后,发现治疗组神经功能缺损评分 $[(12.08 \pm 4.07) \text{ 分}, (9.65 \pm 3.68) \text{ 分}]$ 均显著低于对照组 $[(16.50 \pm 5.57) \text{ 分}, (14.15 \pm 4.94) \text{ 分}]$,组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** HBO 治疗能显著促进高血压脑出血患者神经功能恢复,其治疗机制可能与 HBO 降低血浆凝血酶水平有关。

【关键词】 高压氧; 高血压; 脑出血; 血浆凝血酶

高血压脑出血是临床常见急危重症之一,其发病率、致残率及死亡率均较高。传统观念认为,引起脑损伤的主要原因是出血后血凝块占位效应所产生的机械压迫作用所致。Suzunki 等^[1]在 1980 年首次提出了血凝块在脑出血中的毒性作用,随后相关报道大量出现,关于凝血酶的毒性作用也日益受到人们关注。高压氧(hyperbaric oxygen therapy, HBO)是神经康复领域常用治疗措施之一,但鲜见关于 HBO 对高血压脑出血患者血浆凝血酶影响的报道。本研究采用 HBO 治疗高血压脑出血患者,并观察 HBO 治疗过程中患者血浆凝血酶的变化情况,以进一步探讨 HBO 治疗高血压脑出血患者的相关机制。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2010 年 3 月至 2010 年 12 月期间在我院治疗的高血压脑出血患者 80 例,均符合以下入选标准:①既往有高血压病史,均为首次急性发病;②符合中华医学会第 4 次全国脑血管病学术会议修订的脑血管病诊断标准^[2];③经颅脑 CT 或 MRI 检查证实;④未合并身体重要器官功能衰竭;⑤脑出血量约为 10~30 ml;⑥均为单侧脑组织出血;⑦患侧肢体肌力 < 4 级;⑧意识清醒或有轻度嗜睡。采用随机数字表法将上述患者分为 2 组。治疗组共有患者 40 例,其中男 21 例,女 19 例;年龄 29~72 岁,平均 (57.8 ± 4.3) 岁;脑出血量 10~20 ml 有 33 例,20~30 ml 有 7 例。对照组共有患者 40 例,其中男 23 例,女 17 例;年龄 31~70 岁,平均 (55.1 ± 5.7) 岁;脑出血量 10~20 ml 有 31 例,20~30 ml 有 9 例。2 组患者性别、年龄、脑出血量等经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可

比性。本研究另选取 40 例健康体检者纳入健康对照组,其性别(男 19 例,女 21 例)、年龄 $[32 \sim 67$ 岁,平均 (53.5 ± 5.4) 岁]均与上述 2 组患者匹配。

二、治疗方法

2 组脑出血患者均早期给予脱水降颅压、止血、降压、扩张脑血管、营养脑神经、运动疗法等常规干预;治疗组患者在上述干预基础上,于入院 1 周内且病情稳定时给予 HBO 治疗,采用烟台产 GY 型大型空气加压舱,15 min 内升压至 0.2 MPa,患者经面罩或戴头罩吸纯氧,吸氧共持续 90 min,每吸氧 30 min 则休息 10 min,每日治疗 1 次,连续治疗 12 d 为 1 个疗程。

三、疗效评定标准

1. 神经功能评定:于发病 24 h 内、发病 7 d 时及治疗 1 周、2 周后分别采用脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准^[2]对 2 组患者进行神经功能评定,满分为 45 分,评分为 0~15 分表示轻度神经功能缺损,16~30 分表示中度神经功能缺损,31~45 分表示重度神经功能缺损。

2. 血浆凝血酶浓度测定:于治疗前、治疗 24 h、1 周及 2 周时空腹抽取治疗组、对照组及健康对照组外周静脉血,并测定血浆凝血酶水平。

四、统计学分析

本研究所得计量数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,选用 SPSS 18.0 版统计学软件包进行数据分析,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前后 2 组患者血浆凝血酶水平比较

本研究健康对照组血浆凝血酶水平为 $(4.61 \pm 1.40) \text{ ng/ml}$,治疗前、后 2 组患者血浆凝血酶水平详见表 1,表中数据显示,治疗前、后 2 组患者血浆凝血酶水平均显著高于健康对照组(均 $P < 0.05$);进一步分析发现,治疗前及治疗后 24 h 时 2

组患者血浆凝血酶水平组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);经治疗 1 周及 2 周后,发现治疗组血浆凝血酶水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。

表 1 治疗前、后 2 组患者血浆凝血酶水平比较
(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 24 h 时	治疗 1 周后	治疗 2 周后
治疗组	40	10.53 ± 2.45	12.76 ± 2.27	10.22 ± 1.87 ^a	8.58 ± 2.29 ^a
对照组	40	10.61 ± 2.27	12.82 ± 2.08	12.02 ± 1.84	10.00 ± 1.78

注:与对照组相同时间点比较,^a $P < 0.05$

二、治疗前后 2 组患者神经功能比较

治疗前、后 2 组患者神经功能缺损评分详见表 2,表中数据显示,在发病 24 h 内及发病后 7 d 时,2 组患者神经功能缺损评分组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);经治疗 1 周及 2 周后,发现治疗组神经功能缺损评分均显著低于对照组水平($P < 0.05$)。

表 2 治疗前、后 2 组患者神经功能缺损评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	发病 24 h 内	发病后 7 d 时	治疗 1 周后	治疗 2 周后
治疗组	40	18.83 ± 6.50	17.40 ± 6.41	12.08 ± 4.07 ^a	9.65 ± 3.68 ^a
对照组	40	18.88 ± 6.13	17.65 ± 5.97	16.50 ± 5.57	14.15 ± 4.95

注:与对照组相同时间点比较,^a $P < 0.05$

讨 论

脑出血后周围组织最初损伤通常由血肿扩大导致的机械性压力所致,随后水肿、炎症反应、血肿周围甚至远隔区域缺血、细胞凋亡、癫痫发作等均可造成脑组织进一步损伤^[3],其中凝血酶在上述病理过程中的作用机制日益受到临床重视。凝血酶是一种血清丝氨酸蛋白酶,在发生血管损伤时,可催化纤维蛋白原转变为纤维蛋白,同时还能引发一系列受体介导反应,如血小板聚集、血栓素形成及平滑肌收缩等^[4]。由凝血酶诱发的脑水肿根据其作用机制主要分为细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿,早期(指脑出血 24 h 内)主要是细胞毒性脑水肿,而后期(指脑出血 24 h 后)则主要是由于凝血酶导致血脑屏障破坏而诱发的血管源性脑水肿^[5-6],可见凝血酶对脑出血组织具有明显毒性作用,可造成继发性脑损伤。本研究 2 组患者治疗前、后其血浆凝血酶水平较均正常人明显增高,提示高血压脑出血患者除了脑组织出血及血肿机械压迫外,凝血酶也参与了其脑损伤病理过程。目前研究发现,凝血酶的毒性作用大部分是通过激活其受体实现的,但其毒性效应的分子机制及具体环节尚未完全阐明。

当前 HBO 被广泛应用于治疗各种缺血、缺氧性神经系统损伤,并被证实具有显著疗效。本研究在常规内科干预基础上采用 HBO 治疗高血压脑出血患者,发现经治疗 1 周及 2 周后,

治疗组患者血浆凝血酶水平均较对照组明显下降,表明 HBO 可有效降低高血压脑出血患者血浆凝血酶水平,从而减轻凝血酶对患者神经系统的毒性作用。另外本研究还发现治疗组患者神经功能缺损评分亦显著优于对照组($P < 0.05$),提示 HBO 治疗还能促进高血压脑出血患者神经功能恢复,其治疗机制除了 HBO 能提高机体血氧含量从而改善脑细胞供氧、帮助受损组织恢复功能以外,还可能与 HBO 能降低血浆中凝血酶水平有关。由于 HBO 能提高脑组织氧代谢率,减少脑组织乳酸盐含量^[7-8],促进脑组织有氧代谢,降低血液黏稠度,抑制血栓形成,改善微循环^[9],有助于血浆凝血酶吸收或分解,从而减轻凝血酶对脑组织的神经毒性作用。另外治疗后 24 h 时发现 2 组患者血浆凝血酶水平组间差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 HBO 治疗需经过一定时间方可发挥疗效,故在临床应用时需注意疗程安排。

综上所述,本研究结果表明,凝血酶在高血压脑出血患者脑水肿形成及神经损伤中具有重要作用,在常规干预基础上辅以 HBO 治疗能显著促进高血压脑出血患者神经功能改善,其治疗机制可能与 HBO 能降低血浆凝血酶水平有关。

参 考 文 献

- [1] Suzuki J, Ebina T. Sequential changes in tissue surrounding ICH. Spontaneous intracerebral hematomas: advances in diagnosis and therapy. Germany: Springer, 1980; 121-128.
- [2] 中华神经科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995). 中华神经科杂志, 1996, 29: 381-383.
- [3] Lee JC, Cho GS, Choi BO, et al. Intracerebral hemorrhage-induced brain injury is aggravated in senescence-accelerated prone mice. Stroke, 2006, 37: 216-222.
- [4] Silva Y, Leira R, Tejada J, et al. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage. Stroke, 2005, 36: 86-91.
- [5] Xi GH, Richard FK, Julian TH. Mechanisms of brain injury after intracerebral hemorrhage. Lancet Neurol, 2006, 5: 53-63.
- [6] Xi G, Keep RF, Hua Y, et al. Attenuation of thrombin-induced brain edema by cerebral thrombin preconditioning. Stroke, 1999, 30: 1247-1255.
- [7] Sukoff MH. Effects of hyperbaric oxygenation. Neurosurgery, 2001, 95: 544-546.
- [8] Rockswold SB, Rockswold GL, Vargo JM, et al. Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients. Neurosurgery, 2001, 94: 403-411.
- [9] Lin S, Shyu KG, Lee CC, et al. Hyperbaric oxygen selectively induces angiopoietin-2 in human umbilical vein endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 296: 710-715.

(修回日期: 2012-10-25)

(本文编辑: 易 浩)