

甘露醇应用时机对中等量脑出血患者疗效及相关指标的影响

郭作隆*, 邹兴军(彭州市人民医院神经外科, 四川 彭州 611930)

中图分类号 R743.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2926-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.16

摘要 目的:探讨甘露醇应用时机对中等量脑出血患者疗效及相关指标的影响。方法:回顾性收集280例中等量脑出血患者资料,按甘露醇应用时机的不同分为超早期组(65例)、早期组(97例)和延期组(118例)。所有患者均给予内科保守治疗和营养脑细胞等对症支持治疗。在此基础上,超早期组患者于脑出血6 h内给予甘露醇注射液;早期组患者于脑出血6~24 h给予甘露醇注射液;延期组患者于脑出血24 h后给予甘露醇注射液。比较各组患者的临床疗效,血肿扩大发生率、病死率、继续出血/再出血发生率及不良反应发生情况。结果:早期组和延期组患者血肿扩大发生率、病死率均显著低于超早期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但早期组与延期组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。早期组患者总有效率显著高于超早期组和延期组,继续出血/再出血发生率显著低于超早期组和延期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但超早期组与延期组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各组患者用药期间均未见明显不良反应发生。结论:在常规治疗的基础上,中等量脑出血患者在脑出血6~24 h应用甘露醇的疗效相对超早期和延期用药较好,可降低继续出血/再出血发生率,且安全性相当。

关键词 甘露醇;应用时机;中等量脑出血;继续出血/再出血;疗效

Effect of Administration Timing of Mannitol on Efficacy and Related Indexes of Patients with Moderate Cerebral Hemorrhage

GUO Zuolong, ZOU Xingjun (Dept. of Neurosurgery, Pengzhou People's Hospital, Sichuan Pengzhou 611930, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effect of administration timing of mannitol on efficacy and related indexes of patients with moderate cerebral hemorrhage. METHODS: Data of 280 patients with moderate cerebral hemorrhage being treated with mannitol were divided into super-early group (65 cases), early group (97 cases) and extension group (118 cases) was analyzed retrospectively according to administration timing. All patients received conservative medical treatment, nutrition brain cells and other symptomatic and supportive treatment. Based on it, super-early group received mannitol within 6 h of cerebral hemorrhage, early group received mannitol within 6-24 h, and extension group received mannitol more than 24 h. Clinical efficacy, incidence of hematoma enlargement, mortality, incidence of continued bleeding/rebleeding and incidence of adverse reactions in 3 groups were observed. RESULTS: The incidences of hematoma enlargement and mortality in early group and extension group were significantly lower than super-early group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); but there were no significant differences between early group and extension group ($P > 0.05$). The total effective rate in early group was significantly higher than super-early group and extension group, the incidence of continued bleeding/rebleeding was significantly lower than super-early group and extension group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); but there no significant differences between super-early group and extension group ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, mannitol shows better efficacy for patients with moderate cerebral hemorrhage within 6-24 h of cerebral hemorrhage than those in super-early or extension. It can reduce continued bleeding/rebleeding incidence, and has equivalent safety.

KEYWORDS Mannitol; Administration timing; Moderate cerebral hemorrhage; Continued bleeding/Rebleeding; Efficacy

脑出血是神经科常见的急性脑血管疾病,具有发病率、致残率、病死率均高的特点。流行病学调查显示,我国脑出血患者占有脑卒中患者的1/3,大约50%的患者48 h内死亡,1个月内的病死率可达35%~52%^[1]。目前,脑出血急性期的治疗原则为控制继续出血及防止再出血,减轻脑水肿,降低颅内压,为后续治疗赢得时间。甘露醇为经典的降颅内压利尿药,随着该药在临床上的广泛应用,脑出血后继续出血及再出血的现象逐渐增多,而相关研究发现,其应用时机与脑出血后继续出血/再出血发生密切相关^[2]。对于中等量脑出血(20~40 ml)患者,在不同时间给予不同剂量的甘露醇对血肿扩大、继续出血/再出血及预后的影响尚有待研究。为此,在本研究中

笔者探讨了甘露醇应用时机对中等量脑出血患者疗效及相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2009年5月—2013年5月我院收治的280例中等量脑出血患者资料,按甘露醇应用时机分为超早期组(65例)、早期组(97例)和延期组(118例)。超早期组男性37例、女性28例,平均年龄(57.5 ± 12.6)岁;基底节出血47例,丘脑出血10例,脑叶出血8例;平均出血量(35.2 ± 3.4)ml;格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分(8.4 ± 1.2)分。早期组男性56例、女性41例,平均年龄(56.7 ± 13.5)岁;基底节出血72例,丘脑出血14例,脑叶出血11例;平均出血量(36.5 ± 2.6)ml;GCS评分(8.7 ± 1.6)分。延期组男性70例、女性48例,平均年龄($56.4 \pm$

*主治医师。研究方向:神经外科。电话:028-86239909

12.8)岁;基底节出血86例,丘脑出血18例,脑叶出血14例;平均出血量(36.4±2.1)ml;GCS评分(8.1±1.0)分。各组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)所有患者均经颅脑CT检查或MRI扫描确诊,均符合《中华医学会全国第四届脑血管病学术会议·各类脑血管疾病诊断要点》中的相关诊断标准^[3];(2)GCS评分 ≥ 7 分,无脑疝形成。排除标准:(1)生命体征不稳定者;(2)小脑及脑干出血者;(3)脑出血破入脑室者;(4)严重心、肺、肝、肾功能异常者;(5)外伤性出血、动静脉畸形、颅内动脉瘤破裂出血者;(6)凝血功能异常者;(7)长期酗酒者。

1.3 治疗方法

所有患者均给予内科保守治疗和营养脑细胞等对症支持治疗,并于发病6h内行头颅CT检查,于24h后复查。在此基础上,超早期组患者于脑出血6h内给予甘露醇注射液(颅内压 >300 mm水柱时,静脉滴注20%甘露醇250 ml,每6~8h1次;颅内压为200~300 mm水柱时,根据临床表现及耐受情况,静脉滴注20%甘露醇250 ml,每8~12h1次;颅内压 <200 mm水柱时,不用甘露醇)(四川科伦药业股份有限公司,规格:250 ml:50 g,批准文号:国药准字H20043784);早期组患者于脑出血6~24h给予甘露醇注射液(用法用量同超早期组);延期组患者于脑出血24h后给予甘露醇注射液(用法用量同超早期组)。所有患者均于治疗后第3天复查头颅CT。

1.4 观察指标

观察各组患者的血肿扩大发生率、病死率、继续出血/再出血发生率及不良反应发生情况。根据Brott标准判定血肿扩大发生情况^[4]。血肿扩大:(第2次头颅CT血肿量-第1次头颅CT血肿量)/第1次头颅CT血肿量 $\times 100\% \geq 33.0\%$;血肿未扩大:(第2次头颅CT血肿量-第1次头颅CT血肿量)/第1次头颅CT血肿量 $\times 100\% < 33.0\%$ 。

1.5 疗效判定标准^[5]

治愈:神经功能缺损评分减少91%~100%,病残为0级,能完成家务或恢复工作;显效:神经功能缺损评分减少46%~90%,病残为1~3级,生活可部分自理;有效:神经功能缺损评分减少18%~45%,病残为4级,生活不能自理;无效:神经功能缺损评分减少 $<17\%$,甚至增加,呈植物生存状态;死亡。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用非参数独立样本秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者血肿扩大发生率、病死率比较

早期组和延期组患者血肿扩大发生率、病死率均显著低于超早期组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但早期组与延期组间差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

2.2 各组患者临床疗效比较

早期组患者总有效率显著高于超早期组和延期组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但超早期组与延期组间差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.3 各组患者继续出血/再出血发生率比较

早期组患者继续出血/再出血发生率显著低于超早期组和延期组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但超早期组与延期组间差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表1 各组患者血肿扩大发生率、病死率比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of incidence of hematoma enlargement and mortality rate among 3 groups [case(%)]

组别	n	血肿扩大发生率	病死率
超早期组	65	28(43.1)	20(30.8)
早期组	97	21(21.6)*	14(14.4)*
延期组	118	19(13.6)*	15(12.7)*

注:与超早期组比较,* $P<0.05$

Note: vs. ultra early group, * $P<0.05$

表2 各组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacy among 3 groups (case)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	死亡	总有效率,%
超早期组	65	13	16	7	9	20	55.4
早期组	97	29	27	21	6	14	79.4*
延期组	118	20	26	36	21	15	69.5

注:与超早期组和延期组比较,* $P<0.05$

Note: vs. ultra early group and delay group, * $P<0.05$

表3 各组患者继续出血/再出血发生率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of incidence of continued bleeding and rebleeding among 3 groups [case(%)]

组别	n	继续出血/再出血发生率
超早期组	65	9(13.8)
早期组	97	6(6.2)*
延期组	118	21(17.8)

注:与超早期组和延期组比较,* $P<0.05$

Note: vs. ultra early group and delay group, * $P<0.05$

2.4 不良反应

各组患者用药期间均未见急性肾功能衰竭、甘露醇性肾病、水电解质紊乱及过敏反应(如皮疹、荨麻疹、呼吸困难、过敏性休克)等不良反应发生。

3 讨论

临床中发现脑出血6h内血肿仍有扩大,6~24h部分患者仍有血肿扩大的可能,极少数患者在24h后也可发生。血肿扩大严重影响患者预后,有研究表明早期(出血即刻)血肿扩大发生率可高达52%^[6]。引起血肿扩大主要有继续出血和再出血两种原因,因此防止血肿扩大是早期治疗脑出血的重中之重。甘露醇降低颅内压的机制是增加血浆渗透压,使血肿的脑组织渗透性脱水,并使脑脊液中部分水分进入血液。有研究显示,脑出血患者不恰当的时间窗应用甘露醇可能会加大脑出血后继续出血/再出血的发生风险^[7]。甘露醇引起出血的机制目前认为是颅内增高的压力对早期血肿扩大产生一定的压迫作用,不适当地使用甘露醇降低颅内压可导致这种压迫作用下降,诱发血肿扩大;甘露醇可使正常的脑组织脱水,使血肿与脑组织间出现牵拉,血管破裂出血;甘露醇的扩容作用使血压骤然升高,导致出血;甘露醇会通过破裂及渗透性增强的血管,渗漏至血肿周围,通过高渗透作用,使血肿周围的水肿加重^[8]。

本研究结果显示,早期组和延期组患者血肿扩大发生率、病死率均显著低于超早期组,差异均有统计学意义,但早期组与延期组间差异均无统计学意义。早期组患者总有效率显著高于超早期组和延期组,继续出血/再出血发生率显著低于超早期组和延期组,差异均有统计学意义,但超早期组与延期组间差异均无统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,中等量脑出血患者在脑出血6~24h应用甘露醇的疗效相对超早期和延期用药较好,

甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎有效性与安全性的系统评价^Δ

兰 瑛*, 胡 蝶, 宋海宁, 黄师婧, 何 琴(成都市第三人民医院西药科, 成都 610031)

中图分类号 R684.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2928-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.17

摘要 目的:系统评价甲氨蝶呤(MTX)治疗类风湿关节炎的有效性与安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、EMBASE、Cochrane 图书馆、PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集MTX治疗类风湿关节炎的随机对照试验,按纳入与排除标准筛选文献并评价偏倚风险,提取相关数据后进行系统评价。结果与结论:有效性分析纳入33篇,合计8 253例患者;安全性分析纳入53篇,合计4 803例患者。分析结果显示,MTX治疗类风湿关节炎疗效不高于来氟米特,优于环孢素A,与柳氮磺吡啶相似;与生物制剂比较,除疗效不及托珠单抗外,与依那西普(每周7.5~20 mg)、戈利木单抗、阿达木单抗、利妥昔单抗相似。MTX不良反应发生率高,但主要为轻中度症状,最常见为消化系统不良反应。口服MTX较皮下注射和肌内注射更安全。

关键词 甲氨蝶呤;类风湿关节炎;有效性;安全性;系统评价

Effectiveness and Safety of Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review

LAN Ying, HU Die, SONG Haining, HUANG Shijing, HE Qin (Dept. of Pharmacy, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effectiveness and safety of methotrexate (MTX) in the treatment of rheumatoid arthritis, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Medline, EMBASE, Cochrane Library, PubMed, CJFD, CBM, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about MTX in the treatment of rheumatoid arthritis were collected, Meta-analysis was performed after data extraction and quality evaluation. RESULTS & CONCLUSIONS: 33 effectiveness evaluation were included, involving 8 253 patients, and 53 safety evaluation were included, involving 4 803 patients. Results of analysis show, the efficacy of MTX was not higher than leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis, superior to cyclosporine A, and similar to sulfasalazine. In addition, MTX shows similar efficacy with etanercept (7.5-20 mg per week), golimumab, adalimumab or rituximab, but less effective than trastuzumab. The incidence of adverse reactions of MTX is high, but mainly mild or moderate, and the most common adverse reactions are gastrointestinal symptoms. Oral administration of MTX is more secure than intramuscular injection and subcutaneous injection.

KEYWORDS Methotrexate; Rheumatoid arthritis; Effectiveness; Safety; Systematic review

我国2013年类风湿关节炎(RA)疾病负担和生存质量研究结果发现,RA发病率为14.7/10万,每人经济负担为1 250.45元/年^[1]。欧洲、美国和我国均有较权威的RA治疗指南发表,

均推荐甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)为首选的抗风湿药物。目前,治疗RA的药物种类较多,且陆续有新药上市,但价格昂贵,患者经济负担重。因此,本研究系统评价了MTX治疗RA

可降低继续出血/再出血发生率,且安全性相当。脑出血患者应用甘露醇,应严格把握时间窗,脑出血超早期应避免使用。另外,长时间应用甘露醇会产生各种不良反应,如急性肾功能衰竭、高钾血症和高血压等,如有条件最好在动态监测颅内压的情况下,结合临床症状及体征,综合考虑合理应用甘露醇。由于本研究只探讨了甘露醇应用时机对中等量脑出血患者疗效及相关指标的影响,未观察给药剂量及患者的预后,故此结论有待长期、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 陆兆丰,程小兵,张鸿日.微创软通道血肿引流术治疗横窦跨性硬膜外血肿98例[J].湖北医药学院学报,2012,31(3):98.
- [2] 高岩,张兆辉.甘露醇对早期高血压性脑出血继续出血影

- 响的Meta分析[J].疑难病杂志,2011,10(10):735.
- [3] 全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点及脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准:1995[J].中华神经内科学杂志,1996,29(6):379.
- [4] Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 1997, 28(1):1.
- [5] 王超,廖坤,刘翔,等.高血压脑出血临床手术疗效对比分析[J].医学信息,2013,26(10):89.
- [6] 钟建荣,肖东泉.甘露醇对脑出血血肿的影响[J].现代医药卫生,2009,25(24):3 749.
- [7] 祖玮.甘露醇在脑出血治疗中的相关问题及预防[J].中国实用医药,2010,5(13):178.
- [8] 王薇,周铁柱.脑出血继续出血危险因素分析[J].中国老年学杂志,2010,30(21):3 047.

^Δ 基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B04Y023034)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:028-61318605。

E-mail: lanying0212@126.com

(收稿日期:2015-09-16 修回日期:2016-06-02)

(编辑:陈 宏)