

银杏达莫注射液对高血压脑出血神经功能恢复的影响

张应会*, 郭霞, 丁毅

(六盘水市人民医院, 贵州六盘水 553000)

[摘要] **目的:**观察银杏达莫对高血压脑出血(HICH)神经功能恢复的作用及对血浆神经元特异性烯醇化酶(NSE)含量、血清补体C3、C4含量及超敏C-反应蛋白(hs-CRP)的影响。**方法:**84例HICH患者随机按入院前后顺序分为对照组和观察组各42例。两组均行CT引导下微创碎吸术,术后给予脱水降颅压、控制血压、防治感染、营养神经、对症等西医基础治疗。观察组加用银杏达莫注射液,每次20 mL,静脉滴注,2次/d。两组疗程均为14 d。进行治疗前后美国国立卫生院神经功能缺损(NIHSS)评分、格拉斯哥昏迷评分(GCS)评分和运动功能评价量表(Fugl-Meyer)评分;检测治疗前后血浆NSE,血清C3、C4及hs-CRP水平。于治疗前、治疗后7、14 d进行NIHSS、格拉斯哥昏迷指数(GCS)和运动功能评价量表(Fugl-Meyer)评分;采用核磁共振成像(MRI)检查评估治疗前后中线结构移位情况;检测治疗后血浆神经元特异性烯醇化酶(NSE)含量、hs-CRP、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)水平。**结果:**经Ridit分析,治疗后观察组临床疗效优于对照组($P < 0.05$);观察组NIHSS和GCS评分低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组Fugl-Meyer评分高于对照组($P < 0.01$);观察组的中线结构移位情况改善优于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组NSE、hs-CRP、IL-6和TNF- α 水平低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**在西医常规治疗的基础上,银杏达莫注射液用于HICH微创术后患者能改善神经缺损功能,促进患者觉醒,其作用机制可能是通过减轻脑水肿和炎症反应来实现的。

[关键词] 高血压脑出血;银杏达莫注射液;脑水肿;神经元特异性烯醇化酶;炎症反应

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)11-0194-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015110194

Influence of Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection on Nerve Function Recovery in Treating Patients with Hypertensive Cerebral Hemorrhage Disease ZHANG Ying-hui*, GUO Xia, DING Yi
(People's Hospital of Liupanshui City, Liupanshui 553000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection on nerve function recovery in treating hypertensive cerebral hemorrhage (HICH), and to investigate its influence amount of neuron-specific enolase (NSE), serum complement C3, C4 and high sensitive C reactive protein (hs-CRP). **Method:** Eighty-four patients with HICH were divided into the control group (42 cases) and the observation group (42 cases) according to the order of admission. Patients in two groups received CT guided minimally invasive surgery. After surgery, they received conventional Western medicine treatment including intracranial pressure lowering, blood pressure control, infection control, nerve nutrition, symptomatic, etc. Patients in the observation group added 20 mL Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection for intravenous drip twice daily. All patients in both two groups received 14 days of treatment. American nerve function defect of the National Institutes of Health (NIHSS) scores, glasgow coma score (GCS), Fugl-Meyer motor function measure evaluation scores were conducted before and after treatment. Blood plasma NSE, serum C3, C4 and hs-CRP levels were detected. At the seventh and fourteenth day after therapy, NIHSS scores, glasgow coma score (GCS), Fugl-Meyer motor function measure evaluation scores were conducted. The middle line shift situation was evaluated via MRI before and after treatment. Neuron-specific enolase (NSE), serum complement C3, C4 and high sensitive C reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis- α (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) were tested before and after treatment. **Result:** The total clinical curative rate in the observation group was superior to that in the control group ($P < 0.05$). NIHSS and GCS scores in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment,

[收稿日期] 20141205(246)

[通讯作者] *张应会, 研究生, 副主任医师, 从事神经内科临床工作, Tel: 13885839299, E-mail: ranran7726@163.com

Fugl-Meyer score in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.01$). The improvement of middle line shift situation in the observation group was superior to that in the control group ($P < 0.01$). Levels of NSE, hs-CRP, IL-6 and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$).

Conclusion: Based on conventional treatment of Western medicine, Ginkgo leaf extract and dipyrindamole injection could improve defect of nerve function in HICH patients after minimally invasive surgery, and promote their awakening. The mechanism may be achieved by reducing brain edema and inflammatory reaction.

[Key words] hypertensive cerebral hemorrhage; Ginkgo leaf extract and dipyrindamole injection; brain edema; neuron specific enolase; inflammatory reaction

高血压脑出血(HICH)是自发性脑出血中最主要原因,大约占自发性脑出血的70%~80%,HICH具有发病急、致残率和病死率高和恢复慢等特点;其死亡率和致残率与脑出血的部位和出血量相关。HICH早期救治目的是尽快清除血肿,降低颅内压,以挽救生命,并且尽可能早期减少血肿对周围脑组织压迫,降低致残率^[1]。良好的医疗资源可以直接有效地影响ICH致残率和致死率,采取院前、急诊管理、血压管理、降低颅内压和止血、亚低温治疗、中医辨证、手术、护理、康复治疗等手段综合的医学干预确实对ICH的死亡率有着直接的影响^[2]。HICH最重要的病理改变是血肿本身及其引发的继发性周围脑组织缺血、水肿及细胞毒性损伤。早期血肿清除术治疗,能尽快尽早清除血肿,减轻了血肿占位效应,但并能解决脑水肿的及其导致循环障碍及缺血损伤^[3]。

银杏达莫注射液的主要成份是银杏总黄酮和双嘧达莫,银杏总黄酮具有扩张血管、改善脑缺血症状和记忆功能等作用,双嘧达莫抑制血小板的聚集,具有抗血栓作用。银杏达莫注射液具有改善血液流变状态、抑制血小板聚集、抗氧化、清除自由基、缓解缺血、缺氧和舒张血管平滑肌等广泛的药理作用^[4-5]。本研究笔者观察了银杏达莫注射液用于高血压脑出血微创术后对患者神经功能恢复的影响及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组84例患者来自贵州省六盘水市人民医院2012年6月—2014年4月神经内科。采用随机按入院前后顺序分为对照组和观察组各42例。对照组男性26例,女性16例;年龄53~72岁,平均(63.7±8.5)岁;病程4.5~45h,平均(15.5±12.3)h;多田公式计算出血量30~75mL,平均(35.7±10.5)mL;脑出血部位:基底节36例,脑室6例;主要症状:昏迷31例,呕吐36例,抽搐13例,偏瘫42例;美国国立卫生院神经功能缺损(NIHSS)评分(27.8±5.9)分。观察组男性24例,

女性18例;年龄55~74岁,平均(64.5±9.3)岁;病程6~48h,平均(16.4±11.6)h;血量35~80mL,平均(37.5±11.9)mL;脑出血部位:基底节38例,脑室4例;主要症状:昏迷34例,呕吐38例,抽搐11例,偏瘫42例;NIHSS评分(27.6±5.5)分。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 ICH参照中华医学会全国第四次脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》制定,所有患者均经CT或核磁共振成像(MRI)证实出血部位及出血量。

1.3 纳入标准 ①有明确的高血压病史,并符合ICH的诊断标准;②病程在48h之内;③出血量 ≥ 30 mL < 80 mL,均行CT引导下微创碎吸术;④年龄40~75岁;⑤患者生命体征基本平稳;⑥取得患者家属知情同意。

1.4 排除标准 ①脑干、小脑、原发性脑室及蛛网膜下腔出血;②各种外伤、颅内血管瘤、动静脉畸形、脑瘤卒中和血液病等其他原因引起的出血;③混合型卒中或有手术禁忌证或出血量超过80mL;④并发肿瘤和精神病患者;⑤心、肺、肝、肾等重要脏器功能衰竭。

1.5 治疗方法 对照组采用CT引导下微创碎吸术,术后适时复查头颅CT,以确定停止引流时间。术后给予脱水降颅压、控制血压、防治感染、营养神经、对症等西医基础治疗,神经营养采用依达拉奉注射液(南京先声东元制药有限公司,国药准字H20031342),每次30mg,2次/d,加入适量生理盐水中稀释后静脉滴注,30min内滴完。观察组在对照组治疗的基础上加用银杏达莫注射液(贵州益佰制药股份有限公司,国药准字H52020032)每次20mL,加入0.9%氯化钠注射液或5%~10%葡萄糖注射液500mL中,静脉滴注,2次/d。两组疗程均为14d。

1.6 观察指标 ①神经功能缺损,采用NIHSS评分^[6];肢体综合运动功能,采用Fugl-Meyer运动功

能评价量表^[6];昏迷程度,采用格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分^[6],分别于治疗前,治疗后7,14 d各进行1次评价;②脑水肿,采用MRI检查,记录中线结构移位情况,治疗后7,14 d各进行1次评价;③神经元特异性烯化酶(NSE),检测治疗后血浆神经元特异性烯醇化酶(NSE)含量;④炎症因子,检测超敏C-反应蛋白(hs-CRP),肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白细胞介素6(IL-6)水平。

1.7 疗效标准 采用NIHSS标准^[6]。显效:治疗后NIHSS评分改善率 $\geq 75\%$,好转:治疗后NIHSS评分改善率 $\geq 25\%$ 且 $< 75\%$,无效:治疗后NIHSS评分改善率 $< 25\%$,或症状无改善,甚至加重或死亡。

NIHSS评分的改善率 = (治疗前NIHSS评分 - 治疗后NIHSS评分) / 治疗前NIHSS评分 $\times 100\%$

1.8 统计学处理 数据分析采用SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,等级资料采用Ridit分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 经Ridit分析,治疗后观

察组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较
Table 1 Comparison of curative effects in two groups cases

组别	显效	有效	无效
对照	9	19	14
观察	16	18	8

2.2 两组不同时点NIHSS,GCS,Fugl-Meyer评分和中线结构移位情况比较 治疗后7,14 d两组NIHSS和GCS评分呈下降趋势,观察组NIHSS和GCS评分低于同期对照组($P < 0.01$);治疗后7,14 d两组Fugl-Meyer评分呈上升趋势,观察组在第14天Fugl-Meyer评分高于对照组($P < 0.01$);治疗后7,14 d两组中线结构移位情况逐渐减轻,观察组同期改善优于对照组($P < 0.01$),见表2。

2.3 两组治疗前NSE,hs-CRP,IL-6和TNF- α 水平变化情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组NSE,hs-CRP,IL-6和TNF- α 水平均比治疗前下降,治疗后观察组NSE,hs-CRP,IL-6和TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.01$),见表3。

表2 两组不同时点NIHSS,GCS,Fugl-Meyer评分和中线结构移位情况比较($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	时间	NIHSS/分	GCS/分	Fugl-Meyer/分	中线结构移位/mm
对照	治疗前	27.8 \pm 5.9	11.6 \pm 3.3	42.6 \pm 17.3	6.7 \pm 1.8
	疗后7 d	15.2 \pm 3.1 ¹⁾	7.9 \pm 2.2 ¹⁾	55.3 \pm 14.9 ¹⁾	4.5 \pm 1.5 ¹⁾
	疗后14 d	12.6 \pm 2.7 ¹⁾	6.5 \pm 1.9 ¹⁾	62.9 \pm 15.4 ¹⁾	3.2 \pm 1.1 ¹⁾
观察	治疗前	27.6 \pm 5.5	12.2 \pm 3.4	40.8 \pm 18.5	6.8 \pm 1.7
	疗后7 d	12.7 \pm 2.9 ^{1,2)}	6.3 \pm 1.8 ^{1,2)}	60.6 \pm 17.6 ¹⁾	3.6 \pm 1.1 ^{1,2)}
	疗后14 d	9.4 \pm 1.8 ^{1,2)}	4.5 \pm 1.6 ^{1,2)}	74.8 \pm 16.3 ^{1,2)}	2.0 \pm 0.8 ^{1,2)}

注:与前一时间点比较¹⁾ $P < 0.01$;与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表3 两组治疗前NSE,hs-CRP,IL-6,TNF- α 水平变化情况比较($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	时间	NSE/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	hs-CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-6/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- α / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	24.9 \pm 4.15	47.4 \pm 10.3	68.3 \pm 14.2	4.92 \pm 0.81
	治疗后	15.8 \pm 3.90 ¹⁾	28.6 \pm 7.5 ¹⁾	21.6 \pm 8.7 ¹⁾	3.05 \pm 0.67 ¹⁾
观察	治疗前	25.6 \pm 4.48	46.5 \pm 11.5	70.5 \pm 15.9	4.86 \pm 0.78
	治疗后	11.4 \pm 2.79 ^{1,2)}	15.5 \pm 7.4 ^{1,2)}	11.6 \pm 6.2 ^{1,2)}	2.12 \pm 0.65 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

HICH最重要的病理改变是血肿压迫周围组织引起水肿和缺血及周围组织血液循环障碍、代谢紊乱引起血管痉挛、血管通透性增加、血脑屏障的破

坏,引发的继发性周围脑组织缺血、水肿及细胞毒性损伤。早期微创血肿清除术治疗,在尽快尽早清除血肿,减轻了血肿占位效应;还能抑制继发性脑水肿的始动环节,减轻凝血酶的瀑布样反应和血红蛋白

分解产物的延迟作用,从而缓解脑出血后颅内压升高;且充分引流血肿周围组织液,减少凝血酶、血红蛋白等有害物质,也有利于脑水肿从而保护脑组织^[1,7]。

本病属于中医出血性中风,乃风阳上窜,痰火内扰,气血逆乱,使脑络破裂,血溢于脑,而出现突然昏倒、头痛、失语、偏瘫等。中医认为“离经之血即为瘀血”,“瘀血不祛,新血不生”。瘀血闭塞清窍,内阻脑络,灵机失用,元神不明,乃致中风昏迷。“瘀阻脑窍”是本病关键,血瘀证贯穿于中风病整个过程^[7],故“化其瘀则偏枯痿废自愈也”。

银杏达莫注射液是由银杏黄酮苷、萜类内酯及双嘧达莫组成的复方制剂,现代药理显示本品对缺血再灌注损伤的保护作用;能改善全血黏度、血细胞比容、红细胞聚集、指数和血小板聚集率等血液流变学指标;抑制血小板聚集,抑制血栓形成;能够有效清除氧自由基,抗脂质过氧化;保护血管内皮细胞,临床广泛用于心脑血管疾病的防治^[4,9]。本组资料显示治疗后观察组NIHSS和GCS评分低于对照组,观察组Fugl-Meyer评分高于对照组,提示了银杏达莫注射液的使用改善了HICH微创术后神经功能,减轻患者昏迷程度,提高了运动能力,对患者的康复具有较好的促进作用。

正常情况下血中几乎检测不到NES,当脑损伤时,神经细胞和神经内分泌细胞膜的完整性被破坏,NES不与细胞内肌动蛋白结合,易从细胞内释放出来,通过脑脊液或血脑屏障进入外周血,因此血浆中NES的变化可反映脑组织损伤情况^[10]。本组资料显示治疗后观察组NES水平下降,并低于对照组,提示了银杏达莫注射液对损伤的脑组织可能具有一定的修复作用。

炎症反应可以通过释放多种酶及炎症介质,加重局部组织的水肿和神经元的破坏,微创手术也可

加重炎症反应对组织细胞的损害,同时补体系统激活可对神经元起到细胞毒性作用,加重脑组织的损伤^[3,11]。治疗后观察组hs-CRP,IL-6和TNF- α 水平低于对照组,从而有利于减轻炎症介导及补体系统对神经细胞的继发性损伤,改善了HICH术后患者神经功能的恢复。

[参考文献]

- [1] 段登洪. 微创治疗高血压脑出血的体会[J]. 重庆医学, 2011, 40(36): 3742-3744.
- [2] 鲍远程. 《脑出血中西医诊疗指南》解读[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(11): 941-946.
- [3] 方永军, 张毅, 柯尊华, 等. 生大黄粉对脑出血术后患者血清补体C3, C4及hs-CRP的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 168-171.
- [4] 周群, 侯东彬. 银杏达莫注射液的药理作用及不良反应研究进展[J]. 中国药房, 2013, 31(28): 2686-2688.
- [5] 朱尚峰, 金跃春. 银杏叶提取物对脑组织及神经细胞活性的保护作用[J]. 中国临床康复, 2006, 10(23): 146-148.
- [6] 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-382.
- [7] 王鸣池, 李伟伟, 于盼盼, 等. 微创颅内血肿清除术联合醒脑开窍针刺法治疗脑出血的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(12): 2469-2471.
- [8] 王邵阳. 中风病的瘀血证论治[J]. 山东中医杂志, 1994, 13(11): 487-488.
- [9] 周宗水. 银杏达莫注射液治疗急性脑梗死[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 239-241.
- [10] 陈俭. 神经元特异性烯醇化酶在颅脑损伤中的临床应用研究进展[J]. 广西医学, 2008, 30(11): 189-191.
- [11] 方永军, 胡亚莉, 张毅, 等. 大黄对高血压脑出血术后患者血清hs-CRP及疗效的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(34): 4346-4347.

[责任编辑 何希荣]