

银杏达莫注射液用于高血压脑出血微创术后神经功能恢复的临床观察[△]

管静静^{1*}, 赵冠安^{2#}, 张学磊², 王双虎¹, 吴春美¹(1. 丽水市人民医院药剂科, 浙江 丽水 323000; 2. 丽水市人民医院急诊科, 浙江 丽水 323000)

中图分类号 R743.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4526-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.22

摘要 目的: 观察银杏达莫注射液对高血压脑出血(HICH)微创术后神经功能恢复的疗效及安全性。方法: 选取HICH患者84例, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 各42例。两组患者均CT引导下微创碎吸术, 对照组患者术后给予脱水降颅压、控制血压、防治感染、营养神经等西医基础治疗; 观察组患者在西医治疗基础上加用银杏达莫注射液20 ml, ivgtt, bid。两组患者疗程均为14 d。两组患者治疗前后进行美国国立卫生院神经功能缺损(NIHSS)评分、格拉斯哥昏迷(GCS)评分和Fugl-Meyer运动功能评价量表评分; 检测两组患者治疗前后血浆神经元特异性烯醇化酶(NSE)和血清补体C3、C4及超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。结果: 治疗后, 观察组的有效率(85.71%)优于对照组(66.67%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者NIHSS、Fugl-Meyer、GCS评分均优于治疗前, 且观察组优于对照组, 观察组患者血清补体C3、C4水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。仅观察组患者出现1例过敏反应, 给予硫酸镁外敷缓解, 未影响治疗。结论: 银杏达莫注射液能改善神经缺损功能, 促进患者神经功能的恢复, 安全性较好。

关键词 高血压脑出血; 银杏达莫注射液; 神经元特异性烯醇化酶; 血清补体C3、C4; 超敏C反应蛋白

Clinical Observation of the Effects of Yinxing Damo Injection on Recovery of Neural Function after Hypertension Intracerebral Hemorrhage Minimally Invasive Surgery

GUAN Jing-jing¹, ZHAO Guan-an², ZHANG Xue-lei², WANG Shuang-hu¹, WU Chun-mei¹(1. Dept. of Pharmacy, Lishui Municipal People's Hospital, Zhejiang Lishui 323000, China; 2. Dept. of Emergency, Lishui Municipal People's Hospital, Zhejiang Lishui 323000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of Yinxing damo injection for neural function recovery after hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) minimally invasive surgery. METHODS: 84 HICH patients were randomly divided into control group and observation group with 42 patients in each group. Both groups received CT guiding minimally invasive aspiration. Control group was given western medicine baseline therapy, such as dehydration and intracranial decompression, controlling blood pressure, preventing infection, alimenting never, symptomatic treatment. Observation group was additionally given Yinxing damo injection 20 ml, ivgtt, bid. Treatment course lasted for 14 d. NIHSS score, GCS score and Fugl-Meyer motor function assessment scale score were conducted before and after treatment. The serum levels of NSE, serum C3, C4 and hs-CRP were determined in 2 groups before and after treatment. RESULTS: After treatment, the effective rate of observation group (85.71%) was better than that of control group (66.67%), with statistical significance ($P < 0.05$); after treatment, NIHSS score, Fugl-Meyer score and GCS score of 2 groups were all better than before, the observation group was better than the control group, the levels of C3 and C4 in observation group were lower than in control group, with statistical significance ($P < 0.01$). There was one case of allergic reaction that the patient can tolerate. Magnesium sulfate for external use was given, which did not affect the treatment. CONCLUSIONS: Yinxing damo injection could improve neurologic impairment, promote the recovery of patients and have good safety.

KEYWORDS Hypertensive cerebral hemorrhage; Yinxing damo injection; Neuron specific enolization enzyme; Serum C3 and C4; Hypersensitive c-reactive protein

高血压脑出血(HICH)是自发性脑出血的最主要原因, 约

△ 基金项目: 浙江省中西医结合学会临床药学科研基金(康恩贝专项)(No.2014LYK007)

* 药师。研究方向: 医院药学。电话: 0578-2780158。E-mail: guanjingjing2015@163.com

通信作者: 副主任医师。研究方向: 神经外科。电话: 0578-2780158。E-mail: 370129497@qq.com

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

占70%~80%。HICH具有发病急、致残率和病死率高、恢复慢等特点。其死亡率和致残率与脑出血的部位及出血量相关。HICH早期救治目的是尽快清除血肿,降低颅内压,以挽救生命,且尽可能减少血肿对周围脑组织压迫,降低致残率^[1]。Meta分析结果显示,采用微创颅内血肿清除术治疗HICH,具有操作简便、创伤小、安全性高等优点,在清除血肿及降低颅内压方面起到了积极的作用,疗效明显优于内科保守治疗及外科开颅手术^[2]。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药理作用^[3]。因此,笔者观察了银杏达莫注射液用于HICH微创术后对患者神经功能恢复的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年6月—2014年4月我院神经外科收治的HICH患者84例,按随机数字法分为对照组和观察组,各42例。其中,对照组患者男性26例,女性16例;年龄53~72岁,平均(63.7±8.5)岁;病程4.5~45 h,平均(15.5±12.3) h;出血量15~75 ml,平均(35.7±10.5)ml;脑出血部位:壳核21例,丘脑5例,脑室6例,脑叶10例;美国国立卫生院神经功能缺损(NIHSS)评分平均(17.8±3.9)分。观察组患者男性24例,女性18例;年龄55~74岁,平均(64.5±9.3)岁;病程6~48 h,平均(16.4±11.6) h;出血量15~80 ml,平均(37.5±11.9)ml;脑出血部位:壳核20例,丘脑4例,脑室7例,脑叶11例;NIHSS评分平均(17.6±3.5)分。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者或其家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)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》^[4],所有患者均经CT或磁共振成像(MRI)证实出血部位及出血量;(2)有明确的高血压病史,并符合HICH的诊断标准者;(3)病程在48 h之内,出血量≤80 ml者;(3)年龄≤75岁者。排除标准:(1)脑干、小脑、原发性脑室及内网膜下腔出血者;(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者;(3)混合型卒中,手术禁忌证者;(4)重度认知障碍,并发肿瘤和精神病患者;(5)心、肺、肝、肾等重要脏器功能减退或衰竭者。

1.3 治疗方法

两组患者术后给予脱水降颅压、控制血压、防治感染、营养神经等西医基础治疗,神经营养采用依达拉奉(南京先声东元制药有限公司,批准文号:国药准字H20031342,规格:10 mg/支)30 mg, bid,加入适量生理盐水稀释, ivgtt, 30 min内完毕。观察组患者在西医基础治疗上加用银杏达莫注射液(贵州益佰制药股份有限公司,批准文号:国药准字H52020032,规格:5 ml/支)20 ml,加入0.9%氯化钠注射液或5%~10%葡萄糖注射液500 ml, ivgtt, bid。两组疗程均为14 d。

1.4 观察指标及疗效评价

治疗前后采用NIHSS评分对两组患者神经功能缺损评分,包括意识水平、凝视、面瘫、上肢肌力、下肢肌力、共济失调、失语、构音障碍、感觉、视野、忽视症、远端肢体功能12条目,分值越高,神经功能缺损越严重;治疗前后对两组患者进行格拉斯哥昏迷(GCS)评分及采用Fugl-Meyer运动功能评价量表评价两组患者肢体综合运动功能^[5];检测两组患者治疗前后血浆神经元特异性烯醇化酶(NSE)和血清补体C3、C4及超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平;记录两组患者治疗期间的不良反应。疗效评价标准,显效:治疗后NIHSS评分改善≥75%;好转:治疗后NIHSS评分改善≥25%且<75%;无效:治疗后NIHSS评分改善<25%,或症状无改善,甚至加重或死亡^[4-6]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计量资料采用 t 检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以%表示;等级资料采用Ridit分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的临床疗效比较见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	显效	好转	无效	总有效(%)
观察组	42	18	18	6	36(85.71)
对照组	42	9	19	14	28(66.67)

2.2 两组患者治疗前后NIHSS、GCS和Fugl-Meyer评分比较

治疗前,两组患者的NIHSS、GCS和Fugl-Meyer评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者NIHSS评分较治疗前下降,且观察组低于对照组($P<0.01$);治疗后,两组患者Fugl-Meyer和GCS评分较治疗前上升,且观察组高于对照组($P<0.01$)。两组患者治疗前后NIHSS、GCS和Fugl-Meyer评分比较见表2。

表2 两组患者治疗前后NIHSS、GCS和Fugl-Meyer评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of NIHSS, GCS and Fugl-Meyer scores between 2 groups before and after treatment (scores, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时期	NIHSS	GCS	Fugl-Meyer
对照组	42	治疗前	17.8±3.9	6.7±3.1	42.6±17.3
		治疗后	15.2±3.1*	11.6±3.3*	61.9±15.9*
观察组	42	治疗前	17.6±3.5	6.5±2.4	40.8±18.5
		治疗后	12.7±2.9**	14.7±1.9**	74.8±16.4**

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较,** $P<0.01$ 。

Note: vs. before treatment, * $P<0.01$; vs. control group, ** $P<0.01$

2.3 两组患者治疗前后NSE和血清补体C3、C4及hs-CRP水平比较

治疗前,两组患者NSE和血清补体C3、C4及hs-CRP水平

比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者NSE和hs-CRP水平较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗后,观察组患者C3、C4水平低于对照组,差异无统计学意义($P<0.01$),两组患者治疗前后NSE和C3、C4及hs-CRP水平比较见表3。

表3 两组患者治疗前后NSE和血清补体C3、C4及hs-CRP水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of NSE, C3, C4 and hs-CRP levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	NSE, $\mu\text{g/ml}$	C3, g/L	C4, g/L	hs-CRP, mg/L
对照组	42	治疗前	24.9 \pm 4.15	1.23 \pm 0.27	0.33 \pm 0.09	47.4 \pm 10.3
		治疗后	15.8 \pm 3.90	1.58 \pm 0.35*	0.51 \pm 0.14*	28.6 \pm 7.5*
观察组	42	治疗前	25.6 \pm 4.48	1.26 \pm 0.34	0.35 \pm 0.11	46.5 \pm 11.5
		治疗后	11.4 \pm 2.79**	1.35 \pm 0.32#	0.37 \pm 0.12#	15.5 \pm 7.4**

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较,** $P<0.01$

Note: vs. before treatment, * $P<0.01$; vs. control group, ** $P<0.01$

2.4 不良反应

仅观察组患者出现1例不良反应,主要表现为过敏反应,在静脉滴注部位出现红肿,伴有轻度瘙痒,患者能忍受,给予硫酸镁外敷,未影响治疗。

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、缺血、周围组织血液循环障碍及代谢紊乱导致血管痉挛、血管通透性增加、血脑屏障的破坏,引发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,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^[7]。

银杏达莫注射液是由银杏黄酮苷、萜类内酯及双噻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^[8-10]。本试验显示,治疗后观察组患者NIHSS评分低于对照组,观察组患者Fugl-Meyer和GCS评分高于对照组,提示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^[11]。本试验显示,治疗后观察组患者NES水平下降,且低于对照组,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^[12-14]。治疗后,观察组患者hs-CRP水平低于对照组,对照组患者C3、C4水平较治疗前升高,观察组患者C3、C4水平低于对照组,提示了银杏达莫注射液能降低血清hs-CRP和C3、C4水平,从而有利于减轻炎症介质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。治疗期间,两组患者均未见明显不良反应。

综上所述,银杏达莫注射液能改善神经缺损功能,促进患者神经功能的恢复,且安全性较好。但本试验还没有完全揭示银杏达莫注射液中有有效成分,接下来将从动物模型水平进一步研究对高血压脑出血微创术后神经功能恢复的有效成分。

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): 3 742.
- [2] 蓝玉, 钟有安, 韦英海, 等. 颅内血肿微创清除术联合依达拉奉治疗高血压性脑出血的Meta分析[J]. 广西医学, 2014, 36(8): 1 069.
- [3] 李安民, 刘刚, 李江娇, 等. 银杏达莫注射液对急性多发性腔隙性梗死的效果分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(19): 55.
- [4] 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.
- [5] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.
- [6] 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): 2 469.
- [7] 查勇, 李羚. 银杏达莫注射液治疗心绞痛的系统评价[J]. 中国药房, 2010, 21(44): 4 143.
- [8] 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, 24(28): 2 686.
- [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.
- [10] 林南星, 王景红, 梅娜, 等. 银杏达莫注射液致不良反应192例分析[J]. 中国药房, 2015, 26(12): 1 607.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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): 4 346.
- [14] 黄毅岚, 王述蓉, 袁平. 银杏达莫注射液治疗早期糖尿病肾病的系统评价[J]. 中国药房, 2012, 23(24): 2 264.

(收稿日期:2015-04-11 修回日期:2015-07-29)

(编辑:黄欢)