

银杏叶提取物注射液联合依达拉奉治疗急性脑出血的临床研究

闵思特, 许东伟, 沈 侃

上海市浦东新区周浦医院 重症医学科, 上海 201318

摘要: **目的** 观察银杏叶提取物注射液联合依达拉奉注射液治疗急性脑出血的临床疗效。**方法** 收集上海市浦东新区周浦医院 2013 年 7 月—2015 年 7 月住院急诊脑出血患者 82 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 41 例。对照组静脉滴注依达拉奉注射液, 30 mg 加入生理盐水 250 mL 中, 2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注银杏叶提取物注射液, 17.5 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 500 mL 中, 1 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。观察两组的临床疗效, 并在治疗前及治疗 7、14 d, 检测 NO 和 SOD 水平, 计算水肿体积和血肿体积, 比较治疗前及治疗后 1 个月两组的中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表 (CSS) 评分。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 90.24%, 治疗组总有效率为 95.12%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 NO 水平、SOD 水平、水肿体积、血肿体积均得到改善, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。经过 7、14 d 治疗后, 治疗组患者血清 NO 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 经过 7 d 治疗后, 治疗组患者血清 SOD 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 而经过 14 d 治疗后, 治疗组患者血清 SOD 水平与对照组无统计学差异。治疗后, 治疗组患者水肿的治疗效果显著优于对照组 ($P < 0.05$), 血肿体积迅速减少, 治疗效果显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CSS 评分均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 CSS 评分降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 银杏叶提取物注射液联合依达拉奉注射液治疗急性脑出血具有较好的临床疗效, 清除自由基, 改善微循环, 有利于患者神经功能的恢复, 具有一定的临床推广应用价值。**关键词:** 银杏叶提取物注射液; 依达拉奉注射液; 脑出血; CSS 评分

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)02-0166-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.009

Clinical study on Extract of *Ginkgo biloba* Leaves Injection combined with edaravone in treatment of intracerebral hemorrhage

MIN Si-te, XU Dong-wei, SHEN Kan

Department of Intensive Care Unit, Shanghai Pudong New District Zhoupu Hospital, Shanghai 201318, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of Extract of *Ginkgo biloba* Leaves Injection combined with Edaravone Injection in treatment of intracerebral hemorrhage. **Methods** Patients (82 cases) with intracerebral hemorrhage in Shanghai Pudong New District Zhoupu Hospital from July 2013 to July 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 41 cases. The patients in the control group were iv administered with Edaravone Injection, 30 mg added into normal saline 250 mL, twice daily. The patients in the treatment group were iv administered with Extract of *Ginkgo biloba* Leaves Injection on the basis of control group, 17.5 mg added into 0.9% NaCl Injection 500 mL, once daily. The patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the levels of NO and SOD in two groups were determined before treatment and 7 and 14 d after treatment. The volumes of edema and the volume of hematoma were calculated. CSS scores in two groups before treatment and one month after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 90.24% and 95.12%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NO and SOD, and the volumes of edema and the volume of hematoma in two groups were significantly improved, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment for 7 and 14 d, the levels of NO in the control group were significantly lower than those of the treatment group ($P < 0.05$). After treatment for 7 d, the levels of SOD in the control group were significantly lower than those of the treatment group ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference

收稿日期: 2015-10-28

作者简介: 闵思特 (1979—), 女, 上海人, 主治医师, 2002 年毕业于上海交通大学附属医学院临床专业, 从事 ICU 工作, 研究方向为重症患者营养及医院感染预防及控制。Tel: 15900707208 E-mail: shmst1979@126.com

between the control group and the treatment group after treatment for 14 d. After treatment, the volumes of edema and the volume of hematoma in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CSS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Extract of *Ginkgo biloba* Leaves Injection combined with Edaravone Injection has clinical curative effect in treatment of intracerebral hemorrhage, and can scavenge free radicals, improve microcirculation, and be beneficial for the recovery of neurological function in patients, which has a certain clinical application value.

Key words: Extract of *Ginkgo biloba* Leaves Injection; Edaravone Injection; intracerebral hemorrhage; CSS score

脑出血是一种严重危害人们健康的疾病。脑出血的发病率为每年(60~80)/10万人,在我国占急性脑血管病的30%,急性期病死率为30%~40%,其中一半左右是在2d内死亡^[1]。依达拉奉是一种强效的自由基清除剂,可抑制脂质过氧化反应引起的神经细胞损伤,保护神经作用。银杏叶提取物注射液具有清除自由基、抑制细胞凋亡、保护神经细胞等作用,临床用于治疗心血管疾病。本实验采用银杏叶提取物注射液联合依达拉奉治疗脑出血,对患者血清中一氧化氮酶(NO)和超氧化物歧化酶(SOD)水平、血肿体积及神经功能的恢复情况进行了观察,并观察联合治疗的疗效,以便为其临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集上海市浦东新区周浦医院2013年7月—2015年7月住院急诊脑出血患者82例,所有患者均符合《各类脑血管疾病诊断要点》诊断标准^[2],经头颅CT检查确诊。其中男性61例,女性21例;年龄为40~70岁,平均年龄(62.06±10.87)岁;病程2~48h,平均病程为(13.45±10.19)h;出血部位:底节区42例,脑叶17例,丘脑13例,小脑10例;出血量10~40mL,平均(18.9±9.0)mL;根据中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表(CSS)评分为(25.82±7.05)分。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:(1)患者自愿参加且能够自主完整表达自己的意愿,充分阅读并理解入选须知,签署知情同意书。(2)临床确诊为脑出血;(3)首次发病或既往发病后遗症不影响神经功能评分的再次发病患者;(4)40~70岁患者;(5)发病48h以内,病情稳定、无血肿扩大;(6)无其他重大疾病。

排除标准:(1)不符合以上入选标准者;(2)其他脑部器质性病变,如脑肿瘤;(3)严重精神疾病、痴呆者;(4)过敏体质;(5)中、深度昏迷或

脑疝;(6)接受其他治疗方案脑出血患者。

1.3 分组与治疗

随机分为对照组和治疗组,每组各41例。其中对照组患者中,男性30例,女性11例,年龄为40~70岁,平均年龄为(62.52±10.30)岁;病程2~48h,平均病程(13.76±10.12)h;出血部位:底节区22例,脑叶8例,丘脑6例,小脑5例;出血量10~40mL,平均(18.7±9.3)mL;CSS评分为(25.29±7.92)分。治疗组患者中,男性31例,女性10例,年龄为40~70岁,平均年龄为(61.55±11.47)岁;病程2~48h,平均病程(13.29±10.28)h;出血部位:底节区20例,脑叶9例,丘脑7例,小脑5例;出血量10~40mL,平均(19.05±8.7)mL;CSS评分为(26.32±8.18)分。两组在性别、年龄、病程、出血部位和CSS评分等经 F 检验,差异均无统计学意义,具有可比性。

根据两组患者病情给予脱水、调控血压及血糖,以保持电解质平衡及对症支持治疗。对照组静脉滴注依达拉奉注射液(规格20mL:30mg,南京先声东元制药有限公司生产,产品批号80-120301),30mg加入生理盐水250mL中,2次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注银杏叶提取物注射液(规格5mL:17.5mg,含银杏黄酮苷4.2mg,悦康药业集团有限公司生产,产品批号D3036),17.5mg加入0.9%氯化钠注射液500mL中,1次/d。两组患者均连续治疗14d。

1.4 临床疗效判定标准

参照中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表(CSS)^[3]。基本痊愈:神经功能缺损程度评分(NDS)下降90%~100%,治疗后评分为0~10;显效:NDS下降70%~90%,治疗后评分为11~20;有效:NDS下降50%~70%,治疗后评分为21~30;无效:NDS下降0~50%,治疗后评分为31~45;恶化:NDS和治疗后评分均上升;死亡。

总有效率=(基本痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

在治疗前及治疗 7、14 d, 对照组和治疗组患者早晨空腹静脉采血检测 NO 和 SOD 水平。采用 α -萘胺显色分光光度比色分析法测定一氧化氮含量, 采用邻苯三酚自氧化比色分析法测定超氧化物歧化酶活性; 按多田氏公式计算水肿体积和血肿体积。比较治疗前及治疗后 14 d 两组的 CSS 评分。

1.6 不良反应

观察患者过敏情况; 治疗组和对照组患者分别于治疗前后测定血、尿常规及肝肾功能; 观察胃肠道症状 (如恶心、呕吐、食欲不振等) 及血压异常等其他不良反应情况。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件对结果进行统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本痊愈 19 例, 显效 11 例, 有效 7 例, 总有效率为 90.24%。治疗组基本痊愈 22 例, 显效 14 例, 有效 3 例, 总有效率为 95.12%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后, 两组血清 NO 水平、SOD 水平、水肿

体积、血肿体积均得到改善, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。经过 7、14 d 治疗后, 治疗组患者血清 NO 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 经过 7 d 治疗后, 治疗组患者血清 SOD 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 而经过 14 d 治疗后, 治疗组患者血清 SOD 水平与对照组无统计学差异, 提示银杏叶提取物注射液联合依达拉奉可以快速地降低血清中 SOD 水平, 而无法增加最大药效值。治疗后, 治疗组患者水肿的治疗效果显著优于对照组 ($P < 0.05$), 血肿体积迅速减少, 治疗效果显著优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 CSS 评分比较

治疗后, 两组患者 CSS 评分均较治疗前显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 CSS 评分降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 不良反应

对照组中出现 2 例过敏症状, 1 例白细胞上升, 2 例血压升高, 2 例出现肝功能异常, 主要为天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高, 无其他明显不良反应, 均可耐受; 治疗组出现 3 例过敏反应, 1 例出现肝功能异常, 主要为 AST 升高, ALT 升高, 1 例出现头痛现象, 无其他明显不良发应, 均可耐受。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	恶化/例	死亡/例	总有效率/%
对照	41	19	11	7	4	0	0	90.24
治疗	41	22	14	3	2	0	0	95.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 2 Comparison on observation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	NO/(nmol·L ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	水肿体积/mL	血肿体积/mL
对照	治疗前	432.42 ± 58.95	22.45 ± 9.80	5.48 ± 3.23	21.40 ± 10.01
	治疗 7 d	402.87 ± 55.32*	25.87 ± 11.08*	29.33 ± 11.09*	19.67 ± 8.42*
	治疗 14 d	382.45 ± 48.71*	28.26 ± 10.98*	23.17 ± 11.61*	17.27 ± 9.88*
治疗	治疗前	440.19 ± 55.48	22.82 ± 10.21	5.10 ± 3.97	20.97 ± 10.54
	治疗 7 d	390.23 ± 54.87*▲	28.03 ± 10.57*▲	20.18 ± 10.75*▲	13.90 ± 7.31*▲
	治疗 14 d	373.45 ± 44.90*▲	28.88 ± 9.94*	15.50 ± 9.08*▲	10.06 ± 7.13*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 3 两组 CSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)
Table 3 Comparison on CSS scores between two groups
($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	CSS 评分/分
对照	治疗前	25.29 ± 7.92
	治疗后	10.27 ± 6.98*
治疗	治疗前	26.32 ± 8.18
	治疗后	6.22 ± 4.72*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

脑出血后在血肿周围和邻近周围会出现局部脑血流量下降, 导致脑组织缺血缺氧, 从而造成持续性脑缺血损害。血肿周围脑组织氧化 - 抗氧化平衡紊乱, 导致大量自由基产生, 其中氧化自由基 NO 水平显著升高, 加重对脑组织神经细胞的伤害。而脑出血后水肿是导致急性脑出血后患者病情持续加重的重要原因^[4]。NO 是一种具有强氧化性的自由基, 当人体内 NO 水平过高时, 可以争夺体内细胞电子, 使蛋白质和核酸等物质失去活性而对人体各类细胞造成破坏和毒害, 甚至导致细胞凋亡^[5]。SOD 属于酶类抗氧化系统的一个蛋白, 它能催化超氧阴离子自由基发生歧化反应, 阻断自由基的毒性作用。脑出血后, 改善局部脑血肿和水肿区域的血流, 抑制自由基损伤, 可以大大降低脑部神经系统的伤害。依达拉奉是一种强效的自由基清除剂, 可抑制脂质过氧化反应引起的神经细胞损伤, 并抑制迟发性神经元死亡^[6]。银杏叶提取物注射液主要有效成分为银杏黄酮苷类化合物^[7], 该类化合物为天然抗氧化物质, 可以清除氧自由基, 减少神经细胞膜脂质过氧化, 保护神经突触体摄取递质功能免受氧自由基的损害^[8], 对自由基所致的神经细胞凋亡具有一定的防护作用^[9]。银杏叶提取物可以降低血液黏度^[10], 调节 NO 水平, 扩张血管, 从而改善微循环^[11]。

本研究结果表明, 治疗组患者血清 NO 和 SOD 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 其中经治疗 14 d 后, 血清 SOD 水平在治疗组和对对照组则无统计学差异, 推测可能银杏叶提取物注射液对于 SOD 酶无直接的促进作用, 但是可影响该酶在体内迅速发挥作用。治疗组患者经治疗后, 血肿体积迅速减少, 治疗效果显著优于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组脑水

肿的治疗效果显著优于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗 14 d 后, 进行 CSS 评分比较, 治疗组显著低于对照组 ($P < 0.05$), 显示联合用药治疗对于脑出血后脑部神经的保护和恢复效果显著优于对照组。治疗组的总有效率也显著优于对照组 ($P < 0.05$)。

综上所述, 银杏叶提取物注射液联合依达拉奉注射液治疗急性脑出血具有较好的临床疗效, 清除自由基, 改善微循环, 有利于患者神经功能的恢复, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 张玉琴, 刘诗翔. 脑出血的流行病学研究进展 [J]. 神经损伤与功能重建, 2007, 2(3): 174-176.
- [2] 中华神经科学会. 脑血管疾病分类、诊断要点及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): 379-380.
- [3] 全国第四届脑血管病会议组. 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, 2009, 29(6): 381-383.
- [4] Gebel J M, Brott T G, Sila C A, et al. Decreased perihematomal edema in thrombolysis-related intracerebral hemorrhage compared with spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2000, 31(3): 596-600.
- [5] Yonezawa T, Hashimoto H, Sakaki T. Serial change of cerebral blood flow after collagenase induced intracerebral hemorrhage in rats [J]. *No Shinkei Geka*, 1999, 27(5): 419-425.
- [6] Banno M, Mizuno T, Kato H, et al. The radical scavenger edaravone prevents oxidative neurotoxicity induced by peroxynitrite and activated microglia [J]. *Neuropharmacology*, 2005, 48(2): 283-290.
- [7] 赵一懿, 陈有根, 郭洪祝, 等. 注射用银杏叶提取物中黄酮苷类化学成分研究 [J]. 中草药, 2013, 44(15): 2027-2034.
- [8] Xin W, Wei T, Chen C, et al. Mechanisms of apoptosis in rat cerebellar granule cells induced by hydroxyl radicals and the effects of EGb761 and its constituents [J]. *Toxicology*, 2000, 148(2/3): 103-110.
- [9] 董六一, 陈志武, 范 丽. 银杏叶总黄酮对大鼠缺血后脑细胞凋亡的影响 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(13): 250-252.
- [10] 仇 君. 银杏叶提取物对脑组织及脑神经细胞活性的保护机制研究 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(16): 215-216.
- [11] 王登科, 张海宇, 刘海洋, 等. 银杏叶提取物对大鼠脑出血后神经元保护作用的研究 [J]. 神经解剖学杂志, 2011, 27(3): 316-320.