

银杏达莫注射液联合鼠神经生长因子治疗重型急性颅脑损伤的临床研究

李雪峰, 李 光, 李 强, 杨文涛

焦作同仁医院 神经外科, 河南 焦作 454000

摘要: **目的** 研究银杏达莫注射液联合注射用鼠神经生长因子治疗重型急性颅脑损伤的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 8 月—2020 年 3 月焦作同仁医院接受治疗的 75 例重型急性颅脑损伤患者, 将所有患者随机分为对照组 (38 例) 和治疗组 (37 例)。对照组患者肌肉注射注射用鼠神经生长因子, 30 μg 加入到 0.9% 氯化钠注射液 2 mL, 1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注银杏达莫注射液, 10 mL 加入 0.9% 氯化钠注射液 500 mL 中, 2 次/d。两组患者接受治疗时间为 2 周。观察两组患者临床疗效, 比较两组的简易智力状态检查量表 (MMSE) 评分、格拉斯哥昏迷 (GCS) 评分、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和 S100 β 水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率 94.74% 显著高于对照组的 78.38% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 MMSE 评分和 GCS 评分明显升高, NIHSS 评分明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组改善程度较大 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-6、NSE 和 S100 β 蛋白水平显著降低 ($P < 0.05$); 并且治疗组降低较明显 ($P < 0.05$)。**结论** 银杏达莫注射液联合注射用鼠神经生长因子治疗重型急性颅脑损伤具有较好的疗效, 可改善患者认知功能, 降低脑损伤程度, 降低血清因子水平。

关键词: 银杏达莫注射液; 注射用鼠神经生长因子; 重型急性颅脑损伤; 认知功能; 血清因子

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)09-1847-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.025

Clinical study on Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with mouse nerve growth factor in treatment of severe acute craniocerebral injury

LI Xue-feng, LI Guang, LI Qiang, YANG Wen-tao

Department of Neurosurgery, Jiaozuo Tongren Hospital, Jiaozuo 454000, China

Abstract: **Objective** To study the efficacy of Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with Mouse Nerve Growth Factor for injection in treatment of severe acute craniocerebral injury. **Methods** Patients (75 cases) with severe acute craniocerebral injury in Jiaozuo Tongren Hospital from August 2016 to March 2020 were randomly divided into the control group (38 cases) and the treatment group (37 cases). Patients in the control group were iv administered with Mouse Nerve Growth Factor for injection, 30 μg added into normal saline 2 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection on the basis of the control group, 10 mL added into normal saline 500 mL, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and MMSE score, GCS score, NIHSS score, the serum levels of TNF- α , IL-6, NSE, and S100 β in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 94.74%, which was significantly higher than 78.38% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the MMSE score and the GCS score of two groups were significantly increased, but the NIHSS score of two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the improvement degree of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TNF- α , IL-6, NSE, and S100 β protein in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the observational indexes of the treatment group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with Mouse Nerve Growth Factor for injection has clinical curative effect in treatment of severe acute craniocerebral injury, can improve the cognitive function of patients, reduce the degree of brain injury, and reduce the level of serum factors.

Key words: Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection; Mouse Nerve Growth Factor for injection; severe acute craniocerebral injury; cognitive function; serum factor

收稿日期: 2020-05-03

作者简介: 李雪峰 (1974—), 男, 河南汝南人, 副主任医师, 研究方向为颅脑外伤。E-mail: qjqjuncvu@163.com

急性颅脑损伤是临床上常见的神经外科疾病,主要是由于头部受到外力作用导致脑血管、头颅、脑膜、脑神经、脑组织等部位发生机械性损伤,具有较高的发病率和死亡率^[1-2]。重型急性颅脑损伤患者昏迷时间较长,病情变化较快,并发症较多,需要给予相关药物促进患者苏醒,降低伤残的发生。常用治疗手段包括止血、补液、抑酸、改善循环、营养神经、脱水降颅压等^[3]。鼠神经生长因子是一种神经保护剂,能够促进神经元生长、发育,对神经细胞具有修复和营养作用^[4-5]。银杏达莫的主要成分为银杏总黄酮和双嘧达莫,具有扩张脑血管、冠状动脉血管等的作用,改善缺血组织的供血^[6-7]。本研究选取焦作同仁医院接受治疗的75例重型急性颅脑损伤患者,探讨银杏达莫注射液联合注射用鼠神经生长因子治疗重型急性颅脑损伤的疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取2016年8月—2020年3月焦作同仁医院接受治疗的75例重型急性颅脑损伤患者。男性41例,女性34例;年龄26~63岁,平均 (41.59 ± 6.58) 岁;受伤到入院时间1~10 h,平均 (5.87 ± 0.95) h;其中6例脑干损伤,17例颅内血肿,23例硬膜下血肿伴脑挫裂伤,29例硬膜外血肿。

纳入标准:符合重型急性颅脑损伤诊断标准^[8],所有患者均经头颅核磁共振成像(MRI)或电子计算机断层扫描(CT)确诊;受伤到入院时间 ≤ 10 h;格拉斯哥昏迷(GCS) ≤ 12 分。

排除标准:伴有血管畸形、脑肿瘤等疾病者;哺乳期或妊娠期妇女;对本研究所用药物过敏者。

1.2 药物

注射用鼠神经生长因子由武汉海特生物制药股份有限公司生产,规格20 μ g ($\geq 9\ 000$ U)/瓶,产品批号201903013;银杏达莫注射液由通化谷红制药有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号20191102。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组(37例)和治疗组(38例)。其中对照组患者男性21例,女性16例;年龄为26~63岁,平均年龄为 (41.41 ± 6.48) 岁;受伤到入院时间为1~10 h,平均为 (5.93 ± 0.99) h;其中3例脑干损伤,8例颅内血肿,11例硬膜下血肿伴脑挫裂伤,15例硬膜外血肿。治疗组患者男性20例,女性18例;年龄为26~63岁,平均年龄为

(41.76 ± 6.67) 岁;受伤到入院时间为1~10 h,平均为 (5.80 ± 0.91) h;其中3例脑干损伤,9例颅内血肿,12例硬膜下血肿伴脑挫裂伤,14例硬膜外血肿。两组一般资料无显著差异,具有临床可比性。

对照组患者肌肉注射注射用鼠神经生长因子,30 μ g加入到0.9%氯化钠注射液2 mL,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注银杏达莫注射液,10 mL加入到0.9%氯化钠注射液500 mL中,2次/d。两组患者接受治疗时间为2周。

1.4 临床疗效判定标准^[9]

治愈:异物已清除,无继发出血;硬脑膜破损已修复,无脑脊液漏,无颅内感染或感染控制;无神经功能障碍。好转:异物基本清除,遗留深部金属异物或骨片;无颅内感染;硬膜修补无脑脊液漏;遗留神经功能障碍、癫痫、脑室穿通畸形等后遗症。无效:未达到以上标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 简易智力状态检查量表(MMSE)评分 采用MMSE量表评价患者认知功能。该量表包括执行功能、记忆、语言等8个认知领域,该量表总分为30分,评分越高认知功能越高^[10]。

1.5.2 GCS评分 采用GCS量表评价患者脑损伤程度。该量表包括睁眼、语言和运动3部分,评分为3~15分,评分越高说明脑损伤越轻^[11]。

1.5.3 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 采用NIHSS量表评价患者神经缺损程度。该量表包括意识、感觉、语言等,总分为42分,评分越高说明神经缺损程度越高^[12]。

1.5.4 血清炎症因子水平 采用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平。

1.5.5 血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)和S100 β 蛋白水平 使用赛默飞VarioskanLUX型全自动酶标仪、采用酶联免疫吸附法测定血清NSE和S100 β 蛋白水平,以上试剂盒均购于上海烜雅生物科技有限公司,具体操作步骤按照试剂盒说明操作。

1.6 不良反应观察

比较两组患者局部疼痛、恶心、呕吐、皮疹等不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据处理。计数资料比较选用 χ^2 检验,计量资料比较选用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率 94.74%显著高于对照组的 78.38% ($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组 MMSE 评分、GCS 评分和 NIHSS 评分比较

治疗后,两组 MMSE 评分和 GCS 评分明显升

高,NIHSS 评分明显降低 ($P<0.05$),且治疗组改善程度较大 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组血清 TNF- α 、IL-6、NSE 和 S100 β 蛋白水平比较

治疗后,两组血清 TNF- α 、IL-6、NSE 和 S100 β 蛋白水平显著降低 ($P<0.05$);并且治疗组降低较明显 ($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	37	17	12	8	78.38
治疗	38	19	17	2	94.74*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组 MMSE 评分、GCS 评分和 NIHSS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison on MMSE score, GCS score, and NIHSS score between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	GCS 评分	MMSE 评分	NIHSS 评分
对照	37	治疗前	7.16 $\pm$ 1.13	19.58 $\pm$ 3.21	26.51 $\pm$ 4.34
		治疗后	10.37 $\pm$ 2.12*	22.31 $\pm$ 3.59*	16.38 $\pm$ 3.21*
治疗	38	治疗前	7.23 $\pm$ 1.17	19.63 $\pm$ 3.25	26.53 $\pm$ 4.32
		治疗后	13.85 $\pm$ 2.56*▲	25.87 $\pm$ 3.86*▲	11.54 $\pm$ 2.13*▲

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

表 3 两组血清 TNF- α 、IL-6、NSE 和 S100 β 蛋白水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison on the levels of TNF- α , IL-6, NSE, and S100 β between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	NSE/(μ g·L ⁻¹)	S100 β /(μ g·L ⁻¹)
对照	37	治疗前	81.39 $\pm$ 9.95	93.52 $\pm$ 8.71	23.36 $\pm$ 3.75	1.14 $\pm$ 0.25
		治疗后	58.76 $\pm$ 7.65*	56.45 $\pm$ 6.41*	17.28 $\pm$ 2.41*	0.83 $\pm$ 0.14*
治疗	38	治疗前	81.52 $\pm$ 9.81	93.66 $\pm$ 8.65	23.35 $\pm$ 3.67	1.18 $\pm$ 0.21
		治疗后	45.23 $\pm$ 5.64*▲	44.28 $\pm$ 5.38*▲	13.16 $\pm$ 1.72*▲	0.61 $\pm$ 0.09*▲

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

2.4 两组不良反应比较

治疗后,对照组局部疼痛,恶心、呕吐各 1 例,不良反应发生率为 5.41%;治疗组局部疼痛,恶心、呕吐,皮疹各 1 例,不良反应发生率为 7.89%;两组不良反应发生率无明显差异。

3 讨论

目前临床上治疗颅脑损伤的主要方法是外科手术,能够将坏死的颅内血肿、脑组织彻底清除^[13-14]。大多数重型急性颅脑损伤患者的昏迷时间较长,并且并发症较多,病情变化较快,恢复意识需要较长

的治疗时间,所以需要给予药物促进患者苏醒,从而使伤残发生的风险降低^[15]。

鼠神经生长因子是一种神经保护剂,能够促进神经元生长、发育,并且对神经细胞具有修复、营养作用,还能够通过抗氧自由基,降低一氧化氮(NO)的毒性作用,减少钙超载,抑制神经元的凋亡等途径起到保护神经元的作用^[16-18]。银杏达莫具有扩张脑血管、冠状动脉血管作用,能够抑制红细胞、上皮细胞等摄取腺苷,能够使内源性前列腺素 I₂ (PGI₂) 的作用增强,抑制各种组织中的血栓烷

素 A2 (TXA2)、磷酸二酯酶 (PDE) 的形成, 还能够改善缺血组织的供血, 迅速修复受损的脑细胞组织, 降低耗氧量^[19-21]。本研究采用银杏达莫联合鼠神经生长因子治疗重型急性颅脑损伤, 治疗后, 治疗组临床疗效较高 ($P < 0.05$); 治疗组 MMSE 评分、GCS 评分和 NIHSS 评分明显优于对照组 ($P < 0.05$)。

TNF- α 、IL-6 等炎症因子参与重症急性颅脑损伤后心肌功能损害的发生、发展过程, 其水平与心肌损害严重程度密切相关^[22-23]。本研究中, 治疗后, 两组血清 TNF- α 和 IL-6 水平明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组改善较明显 ($P < 0.05$)。

NSE 是在体内广泛存在的一种糖酵解代谢酶, S100 β 蛋白是一种钙传感器蛋白, 其水平变化可作为诊断早期脑损伤严重程度、预后的指标^[24]。本研究中, 治疗后, 两组患者血清 NSE 和 S100 β 水平明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组降低较明显 ($P < 0.05$)。

综上所述, 银杏达莫注射液联合注射用鼠神经生长因子治疗重型急性颅脑损伤具有较好的疗效, 可改善患者认知功能, 降低脑损伤程度, 降低血清因子水平。

参考文献

- [1] 赵成之, 陈建良. 急性颅脑损伤的流行病学研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2006, 5(3): 319-321.
- [2] 李雪元, 马林, 王新军, 等. 急性颅脑损伤后进展性出血性损伤高危因素分析 [J]. 重庆医学, 2014, 43(8): 915-917.
- [3] 惠国桢, 吴思荣. 重型颅脑损伤诊治进展 [J]. 创伤外科杂志, 2005, 7(1): 1-3.
- [4] 李龙, 杨金庆, 蔡邵帅. 鼠神经生长因子联合奥拉西坦治疗重型急性颅脑损伤的临床观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(7): 846-849.
- [5] 王华民, 张亚锋, 及时雨, 等. 鼠神经生长因子在预防中重型颅脑损伤后功能障碍的临床观察 [J]. 中外健康文摘, 2013, 10(44): 61.
- [6] 王盛, 王朝平, 陈太董. 神经节苷脂联合银杏达莫对颅脑损伤患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(12): 1075-1077.
- [7] 承军, 徐彬彬, 查海峰, 等. 银杏达莫注射液联合亚低温治疗对重型颅脑损伤患者手术效果的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(4): 69-72.
- [8] 江基尧. 现代颅脑损伤学 [M]. 第3版. 上海: 第二军医大学出版社, 2010: 73-77.
- [9] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 735.
- [10] 周华, 高炳忠, 邱晨红, 等. 蒙特利尔认知评估量表在血管性认知功能障碍中的应用 [J]. 临床神经病学杂志, 2010, 23(3): 221-223.
- [11] Sternbach G L. The Glasgow coma scale [J]. *J Emerg Med*, 2000, 19(1): 67-71.
- [12] 全国第四届脑血管病学术会议. 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): 381-383.
- [13] 周学萍. 重型颅脑损伤诊治进展 [J]. 当代医学, 2011, 17(28): 20-21.
- [14] 赵成之. 急性颅脑损伤的流行病学研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2005, 32(5): 427-430.
- [15] 田永平, 贾建华. 急性重型颅脑损伤 60 例临床分析 [J]. 山西医药杂志, 2013, 42(2): 200-201.
- [16] 李楠, 龙江. 头部选择性亚低温联合鼠神经生长因子对重型颅脑损伤患者术后颅内压及血清 GFAP MBP sICAM-1 水平的影响 [J]. 临床心身疾病杂志, 2018, 24(003): 15-17, 32.
- [17] 朱美, 任新海, 陈新, 等. 奥拉西坦联合鼠神经生长因子治疗重型脑外伤的临床观察及其对血清神经元特异性烯醇化酶的影响 [J]. 中外医学研究, 2017, 15(30): 1-3.
- [18] 李明, 杨继红, 耿维凤, 等. 鼠神经生长因子联合亚低温对重度创伤性颅脑损伤的神经保护作用及其机制 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(1): 129-132.
- [19] 翟中文, 张晶, 唐克诚, 等. 银杏达莫注射液辅助治疗急性颅脑损伤 40 例 [J]. 河南中医, 2014, 34(12): 2336-2337.
- [20] 金许洪, 何国龙, 秦福创, 等. 银杏达莫联合中医综合治疗对脑外伤后期康复的疗效观察 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(6): 668-670.
- [21] 高大伟, 刘金成. 亚低温与银杏达莫注射液联合应用于重型颅脑损伤患者手术治疗中的效果观察 [J]. 现代医学与健康研究, 2018, 2(1): 134-137.
- [22] 徐旭, 李志伟, 郭雅琼, 等. 重症颅脑损伤后 TNF- α 及 IL-6 在急性心肌功能损害中的作用 [J]. 重庆医学, 2015, 44(6): 793-794, 797.
- [23] 赵卫海, 海陈炼, 余国栋. 血清 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 在急性颅脑损伤后含量变化及意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(16): 22-23.
- [24] 杨绍文, 曹国彬, 李波, 等. 血清 S100 β 、NSE 和 MBP 在颅脑损伤患者中的检测及其临床意义 [J]. 广州医药, 2007, 38(3): 3-5.