

银杏内酯注射液联合尿激酶治疗高血压脑出血的临床研究

吕林亚¹, 张永森¹, 李静², 王玉峰¹

1. 新乡医学院第三附属医院 神经外科, 河南 新乡 453003

2. 新乡医学院第三附属医院 神经内科, 河南 新乡 453003

摘要: **目的** 探讨银杏内酯注射液联合注射用尿激酶治疗高血压脑出血的临床疗效。**方法** 选取2020年4月—2023年5月在新乡医学院第三附属医院就诊的90例高血压脑出血患者, 根据计算机随机排列法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各45例。对照组用血肿穿刺针抽吸出血量的1/3左右, 使用生理盐水进行反复冲洗, 向血肿腔内注入注射用尿激酶, 血肿不足50 mL的注入2~3万UI, 血肿量≥50 mL的患者注入4~6万UI, 保留2h后放开引流, 每日操作2~3次, 血肿清除率≥90%后拔除引流管。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注银杏内酯注射液, 5支/次, 1次/d。两组患者治疗2周。观察两组的临床疗效, 比较两组的NIHSS评分、脑水肿体积、平均血流量、临界压力、外周阻力指数和血清网膜素-1(omentin-1)、生长抑制因子A(Nogo-A)、神经特异性烯醇化酶(NSE)水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率为95.56%, 明显高于对照组的总有效率80.00%, 组间比较差异显著($P<0.05$)。治疗后, 两组的NIHSS评分比治疗前低、脑水肿体积均显著缩小($P<0.05$), 且治疗组的NIHSS比对照组低、脑水肿体积较对照组缩小更明显, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组平均血流量高于治疗前, 临界压力、外周阻力指数低于治疗前($P<0.05$); 治疗组的平均血流量高于对照组, 临界压力、外周阻力指数低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组的血清omentin-1水平明显升高, 血清Nogo-A、NSE水平明显降低($P<0.05$); 治疗组的血清omentin-1水平比对照组高, 血清Nogo-A、NSE水平比对照组低($P<0.05$)。**结论** 银杏内酯注射液联合注射用尿激酶可提高高血压脑出血的疗效, 有助于缩小脑水肿体积, 促进神经组织修复, 改善神经功能和血流动力学水平。

关键词: 银杏内酯注射液; 注射用尿激酶; 高血压脑出血; NIHSS评分; 脑水肿体积; 平均血流量; 临界压力; 外周阻力指数; 网膜素-1; 生长抑制因子A; 神经特异性烯醇化酶

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)09-2237-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.09.018

Clinical study on Ginkgolide Injection combined with urokinase in treatment of hypertensive cerebral hemorrhage

LÜ Lin-ya¹, ZHANG Yong-sen¹, LI Jing², WANG Yu-feng¹

1. Department of Neurosurgery, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453003, China

2. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Ginkgolide Injection combined with Urokinase for injection in treatment of hypertensive cerebral hemorrhage. **Methods** Patients (90 cases) with hypertensive cerebral hemorrhage in the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from April 2020 to May 2023 were divided into control and treatment groups according to the computer random arrangement method, and each group had 45 cases. Patients in the control group used the hematoma puncture needle to draw about 1/3 of the blood volume, repeatedly washed with normal saline, injected Urokinase for injection into the hematoma cavity, injected 20 000 to 30 000 UI if the hematoma volume was less than 50 mL, injected 40 000 to 60 000 UI with the hematoma volume ≥ 50 mL, retained for 2 h, released the drainage, operated 2—3 times daily, and pulled out the drainage tube after the hematoma clearance rate was ≥ 90%. Patients in the treatment group were iv administered with Ginkgolide Injection on the basis of the control group, 5 pieces/time, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores, cerebral edema volume, mean blood flow, critical pressure, and peripheral resistance index, and the serum levels

收稿日期: 2023-07-12

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGX20210546)

作者简介: 吕林亚(1985—), 男, 河南滑县人, 主治医师, 本科, 研究方向为脑出血。E-mail: 15136702955@163.com

of omentin-1, Nogo-A, and NSE in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of patients in the treatment group was 95.56%, significantly higher than 80.00% in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS scores of the two groups were lower than before treatment, and the volume of brain edema in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS scores of the treatment group were lower than those of the control group, with a statistically significant difference, and the reduction of the volume of brain edema was more significant in the treatment group compared to the control group ($P < 0.05$). After treatment, the average blood flow of the two groups was higher than that before treatment, while the critical pressure and peripheral resistance index were lower than before treatment ($P < 0.05$). The average blood flow of the treatment group was higher than that of the control group, while the critical pressure and peripheral resistance index of the treatment group were lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of omentin-1 in two groups were significantly increased, while the serum levels of Nogo-A and NSE in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$). The serum levels of omentin-1 in the treatment group was higher than that in the control group, while the serum levels of Nogo-A and NSE in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgolide Injection combined with Urokinase for injection can improve the efficacy of hypertensive cerebral hemorrhage, help to reduce the volume of cerebral edema, promote nerve tissue repair, improve nerve function and improve hemodynamics level.

Key words: Ginkgolide Injection; Urokinase for injection; hypertensive cerebral hemorrhage; NIHSS score; volume of cerebral edema; mean blood flow; critical pressure; peripheral resistance index; omentin-1; Nogo-A; NSE

高血压脑出血是常见的脑出血类型，发病时局部血管破裂，血液溢出，形成血肿，导致血脑屏障功能障碍，可造成脑组织出现缺血缺氧性坏死^[1]。药物治疗是高血压脑出血的常用治疗手段，其中主要药物类型包括降压药、抗血小板聚集药、溶栓药等^[2]。尿激酶能强效抑制血小板聚集，阻止血栓形成，迅速促进颅内血肿溶解，防止对周围脑组织造成损伤^[3]。银杏内酯注射液能活血祛瘀、疏筋通络，可用于脑梗死的治疗，对高血压脑出血也具有一定疗效^[4]。本研究选取在新乡医学院第三附属医院就诊的 90 例高血压脑出血患者，使用银杏内酯注射液联合注射用尿激酶治疗，取得了良好效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 4 月—2023 年 5 月在新乡医学院第三附属医院就诊的 90 例高血压脑出血患者。其中男 58 例，女 32 例；年龄 46~76 岁，平均 (63.12±5.82) 岁；高血压病史 6~24 年，平均 (14.13±3.90) 年；脑出血病程 2~31 d，平均 (19.29±4.23) d；出血部位分为下丘脑 34 例、基底 33 例、脑叶 23 例。

纳入标准：(1) 原发性高血压病史；(2) 经影像学确诊为高血压脑出血，满足诊断标准的要求^[5]；(3) 患者意识清晰，患者或者家属知情同意，并自愿签订知情同意书。

排除标准：(1) 其他部位严重功能不全；(2) 其他因素引起的脑出血；(3) 脑梗死、脑肿瘤等其他脑部器质性病变；(4) 对银杏内酯注射液、尿激

酶药物过敏；(5) 其他部位出血或隐匿性出血；(6) 药物禁忌证；(7) 精神类病变。

1.2 药物

银杏内酯注射液由成都百裕制药股份有限公司生产，规格 2 mL/支，产品批号 20200108、20210103、20220305、20230207。注射用尿激酶由南京南大药业有限公司生产，规格 10 万 UI/支，产品批号 20200201、20210304、20220213、20230124。

1.3 分组和治疗方法

根据计算机随机排列法将所有患者分为对照组和治疗组，每组各 45 例。对照组男 28 例，女 17 例；年龄 46~75 岁，平均 (63.21±5.90) 岁；高血压病史 6~24 年，平均 (14.21±3.99) 年；脑出血病程 2~31 d，平均 (19.47±4.11) d；出血部位分为下丘脑 18 例、基底 16 例、脑叶 11 例。治疗组男 30 例，女 15 例；年龄 47~76 岁，平均 (63.03±5.74) 岁；高血压病史 6~23 年，平均 (14.05±3.81) 年；脑出血病程 2~30 d，平均 (19.11±4.35) d；出血部位分为下丘脑 16 例、基底 17 例、脑叶 12 例。两组患者的资料未见明显差异，存在可比性。

对照组进行 CT 血肿中心定位穿刺点，穿刺适宜的血肿，穿刺针抽吸出血量的 1/3 左右，使用生理盐水进行反复冲洗，向血肿腔内注入注射用尿激酶，血肿不足 50 mL 的注入 2~3 万 UI，血肿量 ≥ 50 mL 的患者注入 4~6 万 UI，保留 2 h 后放开引流，每日操作 2~3 次，血肿清除率 ≥ 90% 后拔除引流管。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注银杏

内酯注射液, 5 支/次, 1 次/d, 临用前加于 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中缓慢静滴。两组患者在治疗 2 周后统计疗效。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈: 意识清晰, 四肢肌力恢复至 5 级, 可独立行走; 好转: 意识清晰, 肌力恢复 2 级以上; 或意识清晰, 肌力恢复 1 级, 球麻痹、失语好转; 无效: 恢复不明显或病情继续恶化。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 神经功能 使用脑卒中临床神经功能缺损评分标准美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 对神经功能进行评估, 包括意识、凝视、面瘫、步行能力、上下肢肌力、言语等 8 项内容, 总分值 0~45, 神经功能越严重则分值越大^[7]。

1.5.2 脑水肿体积 经飞利浦 Access CT 型 CT 扫描仪对患者治疗前后脑水肿体积进行检测, 计算脑水肿体积。

脑水肿体积 = 长径 × 宽径 × 水肿层数 × $\pi/6$

1.5.3 超声指标 在治疗前后, 使用普美康 p008 型超声诊断仪对患者的脑循环血液动力学参数进行评估, 测定患者脑中动脉中的血流参数平均血流量、临界压力、外周阻力。

1.5.4 血清指标 在治疗前后, 患者在检验科进行静脉血标本采集, 经离心处理后, 使用深圳迈瑞 CL-900i Vet 型发光免疫分析仪、采用发光免疫法测定

血清中网膜素-1 (omentin-1)、生长抑制因子 A (Nogo-A)、神经特异性烯醇化酶 (NSE) 水平, 试剂盒均购自深圳迈瑞公司。

1.6 不良反应观察

记录患者出现眩晕、头痛、恶心、呕吐、胃脘胀满、穿刺血肿的发生情况。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 25.0 分析, 以 χ^2 检验进行组间的计数资料比较, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者的总有效率为 95.56%, 明显高于对照组的总有效率 80.00%, 组间比较差异显著 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组神经功能和脑水肿体积比较

治疗后, 两组的 NIHSS 评分比治疗前低、脑水肿体积均显著缩小 ($P < 0.05$), 且治疗组的 NIHSS 评分比对照组低、脑水肿体积较对照组缩小更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组超声指标比较

治疗后, 两组平均血流量高于治疗前, 临界压力、外周阻力指数低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的平均血流量高于对照组, 临界压力、外周阻力指数低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	8	28	9	80.00
治疗	45	11	32	2	95.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分、脑水肿体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS scores and cerebral edema volume between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	脑水肿体积/mm ³
对照	45	治疗前	19.20 ± 6.83	49.58 ± 8.91
		治疗后	11.13 ± 3.07*	14.57 ± 4.09*
治疗	45	治疗前	19.74 ± 6.11	50.73 ± 8.22
		治疗后	8.90 ± 2.24*▲	11.82 ± 3.31*▲

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 两组的平均血流量、临界压力、外周阻力指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on mean blood flow, critical pressure, and peripheral resistance index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	平均血流量/(mL·s ⁻¹)	临界压力/kPa	外周阻力指数/(Pa·s·L ⁻¹)
对照	45	治疗前	5.77±1.61	9.67±1.41	1 671.40±182.44
		治疗后	6.80±1.93*	8.41±1.26*	1 520.85±146.76*
治疗	45	治疗前	5.89±1.46	9.53±1.29	1 693.26±179.11
		治疗后	8.29±2.10*▲	7.35±1.08*▲	1 399.72±130.83*▲

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 两组血清指标比较

治疗后, 两组的血清 omentin-1 水平明显升高, 血清 Nogo-A、NSE 水平明显降低 (P<0.05); 治疗组的血清 omentin-1 水平比对照组高, 血清 Nogo-

A、NSE 水平比对照组低 (P<0.05), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者的不良反应发生率比较无明显差异, 见表 5。

表 4 两组的血清 omentin-1、Nogo-A、NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on the serum levels of omentin-1, Nogo-A, and NSE between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	omentin-1/(ng mL ⁻¹)	Nogo-A/(ng mL ⁻¹)	NSE/(pg mL ⁻¹)
对照	45	治疗前	145.07±31.35	145.99±22.35	34.02±9.73
		治疗后	177.26±42.39*	125.60±18.27*	20.34±6.28*
治疗	45	治疗前	142.81±30.67	146.22±21.19	34.99±9.46
		治疗后	212.73±50.42*▲	107.04±15.78*▲	15.68±4.10*▲

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 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	眩晕/例	头痛/例	恶心/例	呕吐/例	胃腹胀满/例	穿刺血肿/例	发生率/%
对照	45	0	1	1	0	1	0	6.67
治疗	45	1	0	1	1	0	2	11.11

3 讨论

高血压是引起脑出血的重要原因之一, 长期高血压可引起脑底小动脉出现纤维样变性或局灶性缺血缺氧性坏死, 导致血管强度下降, 当受到强烈刺激或过度活动之后, 引起血压急剧升高, 导致脑血管破裂而出血^[8]。高血压脑出血的起病迅速, 进展快, 病情凶险, 具有较高的致残率、死亡率, 因此及时清除血肿, 改善神经功能, 降低颅内压对改善高血压脑出血患者预后具有重要临床意义^[9]。

尿激酶可激活血液中纤维蛋白酶原的活性, 进而消耗血肿内纤维蛋白原, 促使血肿溶解, 经微创穿刺引流能显著提高血肿清除效率, 快速降低颅内高压^[10]。高血压脑出血属于中医“出血性中风”的病症范畴, 主要病因包括肝阳上亢、气血升降逆乱、水旺生风^[11]。银杏内酯注射液不仅能活血祛瘀、疏

筋通络, 符合该病的病机, 还能抗氧化应激反应、抗炎、改善局部血液循环, 对脑组织缺血再灌注损伤具有神经保护作用^[12]。本研究结果显示, 治疗后, 治疗组的总有效率明显高于对照组, 且 NIHSS 评分、脑水肿体积降低程度明显优于对照组, 结果提示银杏内酯注射液联合尿激酶可提高高血压脑出血的治疗效果, 进一步促进脑血肿缩小, 减轻神经功能缺损程度。

NSE 是反映神经组织损伤的重要标志物, 其水平与神经功能损伤程度呈正相关^[13]。Nogo-A 主要存在于脑部组织, 可抑制神经触突增殖、生长和神经细胞修复, 促使脑动脉血管粥样硬化进程, 在高血压脑出血患者中呈高表达^[14]。omentin-1 是一种新型脂肪因子, 可通过抑制核因子-κB 信号通路激活, 显著抑制炎症反应, 还可激活 PI3K/Akt 信号通路,

抑制细胞凋亡^[15]。本研究结果显示,治疗组的血清 omentin-1 水平比对照组高,血清 Nogo-A、NSE 水平比对照组低,结果提示银杏内酯注射液联合尿激酶有助于促进高血压脑出血患者的神经功能修复,降低神经组织损伤程度,可能与降低炎症反应有关。

多普勒超声在评价高血压脑出血的脑血流量变化、血流动力学水平方面的作用已得到临床医生认可,有助于客观了解脑出血的部位、大小、脑水肿程度和颅内压变化^[16]。本研究结果表明,治疗组的平均血流量高于对照组,临界压力、外周阻力指数低于对照组,结果提示银杏内酯注射液联合尿激酶可显著改善高血压脑出血患者脑组织的血流动力学水平,有助于促使脑组织血液循环的恢复。本研究中两组患者的药物不良反应未见明显差异,提示银杏内酯注射液联合尿激酶对高血压脑出血的药物安全性良好,未明显增加不良反应风险。

综上所述,银杏内酯注射液联合注射用尿激酶可提高高血压脑出血的疗效,有助于缩小脑水肿体积,促进神经组织修复,改善神经功能和血流动力学水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郑毅. 高血压脑出血病理及病理生理研究进展 [J]. 重庆医学, 2012, 41(4): 385-387.
- [2] 李涛, 江涌, 蓝美锐. 高血压脑出血治疗的研究进展 [J]. 中国医药科学, 2014, 4(3): 52-54.
- [3] 郭大华, 郭奕辉. 超早期应用尿激酶对高血压脑出血微创术后患者疗效及预后的影响 [J]. 中国处方药, 2021, 19(4): 57-58.
- [4] 黄梓雄, 林亨, 李捷, 等. 银杏内酯注射液联合尼莫地平对高血压脑出血患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2019, 41(12): 2913-2917.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019) [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005.
- [6] 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: 392.
- [7] 全国第四届脑血管病学术会议组. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [8] 郑毅, 徐学君, 邓兵, 等. 高血压脑出血周围脑组织病理改变的相关研究 [J]. 四川医学, 2012, 33(12): 2047-2049.
- [9] 李敏, 谭勇. 高血压脑出血内科治疗进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(15): 181-183.
- [10] 郑建仙, 黄巍. 尿激酶灌注引流治疗高血压脑出血破入脑室患者的观察与护理 [J]. 中国实用护理杂志, 2008, 24(24): 31-33.
- [11] 路勇仕, 聂秀霞. 活血祛瘀法治疗早期高血压脑出血患者 65 例 [J]. 陕西中医, 2009, 30(5): 561-562.
- [12] 曾静波, 王鹏, 高学军, 等. 银杏内酯注射液辅助治疗高血压脑出血疗效及对神经功能恢复的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(6): 217-220.
- [13] 张利青, 郑高, 宋大刚. 高血压脑出血 IL-6、S100 β 、NSE 水平变化及与患者预后的相关性分析 [J]. 浙江临床医学, 2022, 24(9): 1358-1360.
- [14] 曹亮, 崔旭波. 血清 Nogo-A、MIP-1 α 、MIP-1 β 在高血压脑出血患者中的表达及预后预测价值 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20(3): 299-302.
- [15] 朱蔚骏, 黄庆锋, 罗勇华, 等. 血清 Omentin-1、Bcl-2、CD163 水平与高血压脑出血病情程度和预后的关系 [J]. 山东医药, 2023, 63(13): 56-59.
- [16] 郭富强, 杨友松, 李素蓉, 等. 高血压脑出血患者的经颅多普勒超声与临床动态观察及其相关性 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2001, 23(2): 126-127.

[责任编辑 解学星]