

银杏内酯注射液治疗出血性脑梗死的临床安全性有效性分析

冯 葵, 毕思伟, 李 莉, 王雅君, 唐 磊, 王 娇

沈阳市第一人民医院 神经内科, 辽宁 沈阳 110041

摘要: **目的** 研究银杏内酯注射液治疗出血性脑梗死的安全性和有效性。**方法** 选取沈阳市第一人民医院 2016 年 1 月—2017 年 12 月收治的出血性脑梗死患者 81 例, 随机分为 2 组, 对照组予以常规药物治疗, 治疗组在其基础上加用银杏内酯注射液 10 mL/次, 生理盐水 250 mL 稀释, 静脉滴注, 每天 1 次, 连续使用 14 d。观察治疗后的不良反应、出血转化情况, 比较治疗 7、14、90 d 后患者的美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、mRS 和 ADL 评分。**结果** 对照和治疗组未出现药物过敏及肝、肾功能恶化等不良反应, 影像学观察未见出血扩大, 脑水肿明显减轻。治疗组和对照组在用药 7 d 后各项评分指标未见明显统计学差异; 而在治疗 14、90 d 后, 治疗组的 NIHSS 评分、mRS 评分较对照组显著降低, ADL 评分显著提高, 两组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 银杏内酯注射液不会增加出血性脑梗死患者的出血扩大, 且能减轻脑水肿, 改善患者神经功能缺损, 治疗出血性脑梗死安全有效。

关键词: 银杏内酯注射液; 出血性脑梗死; 脑水肿; 安全性; 有效性

中图分类号: R962.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 07- 1179 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.003

Safety and efficacy of Ginkgolide Injection in treating hemorrhagic cerebral infarction

FENG Yan, BI Siwei, LI Li, WANG Yajun, TANG Lei, WANG Jiao

Department of Neurology, Shenyang First People's Hospital, Shenyang 110041, China

Abstract: **Objective** To investigate the safety and efficacy of Ginkgolide Injection in treating hemorrhagic cerebral infarction. **Methods** Totally 81 patients with hemorrhagic cerebral infarction admitted to the first people's hospital of shenyang in January 2016 to December 2017 were randomly divided into two groups. The control group were treated with routine drugs, and the treatment group were treated with Ginkgolide Injection on the basis of routine drugs with 10 mL+0.9% NS, once daily for 14 d. The observation of the transformations of the hemorrhage and adverse reaction after treatment was carried out, and the comparison of the NIHSS, mRS and ADL scores of patients with treatment for 7, 14 and 90 d was done. **Results** No adverse reactions of drug allergy and deterioration of liver and kidney function were observed in the two groups. The imaging observation of treatment group showed no increase in hemorrhage, and the cerebral edema was significantly reduced. There was no statistically significant difference in the score indicators between treatment group and control group after 7 d of medication, The NIHSS scores and mRS scores of treatment group were significantly lower than those of control group, and the ADL scores were significantly improved, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgolide Injection do not increase hemorrhage in patients with hemorrhagic cerebral infarction, and which can reduce cerebral edema, improve the neurological deficit of patients. Ginkgolide Injection is safe and effective in treating hemorrhagic cerebral infarction.

Key words: Ginkgolide Injection; hemorrhagic cerebral infarction; cerebral edema; security; efficacy

脑梗死期间缺血区血管重新恢复血流灌注, 导致梗死区内出现继发性出血, 这种现象称之为出血性脑梗死 (Hemorrhagic cerebral infarction, HI) 或脑梗死后出血转化 (hemorrhagic transformation, HT) [1]。大

面积脑梗死, 特别是房颤脑栓塞患者, 由于血脑屏障的广泛破坏, 常伴有出血转化[2]; 静脉溶栓和血管内治疗后的出血转化也是 HT 的常见原因。目前国内改善微循环的药物多数都禁用于出血性脑梗死。银

收稿日期: 2018-05-21

第一作者: 冯 葵, Email: fengyandoc@163.com

杏内酯注射液作为一种活血化瘀、通经活络的药物,理论上可能有增加梗死后出血血肿扩大的风险,但在实际的临床工作中,发现该药不但未增加颅内出血的扩大,而且有效的降低了患者的脑水肿,改善神经功能。本研究旨在探索银杏内酯注射液治疗出血性脑梗死的安全性和有效性。

1 资料和方法

1.1 资料与来源

选择沈阳市第一人民医院神经内科 2016 年 1 月—2017 年 12 月住院的出血性脑梗死患者 81 例,男性 45 例,女性 36 例,均符合全国第四届脑血管病学术会议制定的缺血性脑血管诊断标准^[3],并经后期的头颅 CT 或 MRI 证实在原有的梗死区出现了出血性转化,出血转化分型参照 NINDS^[4]和 ECASS^[5]的诊断标准。

1.2 入选标准

①年龄大于 18 岁,临床诊断急性缺血性脑卒中,且发病时间在 7 d 以内;②脑梗死首次发病或既往虽有中风史,但本次发病前无明显后遗症(mRS 评分 ≤ 1);③美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)为 4~20 分;④头颅 CT 或 MRI 证实在原有的梗死区出现了出血性转化;⑤患者及家属知情同意。

1.3 排除标准

①严重的血液系统疾病或血小板计数 $<100 \times 10^9/L$;②既往有脑出血、脑肿瘤、脑外伤及其他严重脑部病变者或痴呆患者;③严重心、肝、肾功能障碍;④严重的消化性溃疡或消化道出血患者;⑤近期有重大外伤和手术史患者;⑥妊娠或育龄期妇女;⑦静脉溶栓桥接血管内治疗或直接血管内治疗患者;⑧大灶脑梗死需外科手术减压患者。

1.4 研究方法

入选患者治疗前均行头 CT 或头 MRI 检查证实存在出血性脑梗死。出血转化分型参照 NINDS 和 ECASS 的诊断标准:(1) HI,包括 HI1 型(梗死灶周围点状出血)、HI2 型(梗死灶内融合性点状出血,但无占位效应);(2) 脑实质血肿型(parenchymal hematomas, PH),包括 PH1 型(出血占梗死体积小于 30%,有轻度占位效应)、PH2 型(出血超过梗死体积的 30%,有明显占位效应);(3) 远隔部位出血(梗死区以外的出血),此型不在此次研究范围内。

患者随机分为两组,对照组予以常规药物治疗,

银杏内酯注射液治疗组(简称治疗组)在对照组治疗基础上给予银杏内酯注射液(成都百裕制药股份有限公司生产,规格 2 mL/支,批号 08160201)10 mL 加入生理盐水 250 mL 中,静脉滴注 1 次/d,连续用药 14 d。两组患者均对原发基础疾病进行常规药物治疗(控制血压、血糖、血脂等),对部分 HI 型患者,取得知情同意后,继续抗血小板聚集治疗(拜阿司匹林 0.1 g 或波立维 75 mg 口服 1 次/d),对 PH 型的患者不予抗血小板聚集治疗。

所有患者于治疗前及治疗 7、14、90 d 后记录 NIHSS 评分;于治疗 7、14、90 d 后记录 mRS 评分(改良 Rankin 量表)及 ADL 评分(Barthel 指数),并记录各种不良事件及退出研究的原因。所有患者治疗前后复查血常规、尿常规、血凝系列、肝肾功能。对于出血转化严重和病情严重的患者,定期复查头 CT 或头 MRI,观察颅内病情变化。

1.5 统计学处理

所有数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料用中位数和四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher'确切概率法检验。

2 结果

2.1 基线资料

本研究两组患者共纳入患者 81 例,治疗组 40 例,对照组 41 例。两组患者治疗前的基线特征包括性别、年龄、糖尿病病史、高血压病史、房颤病史、冠心病病史、高脂血症、吸烟史、饮酒史、出血转化类型、静脉溶栓比例、抗血小板聚集用药比例、治疗前 NIHSS 评分等之间的差异无统计学意义。见表 1。

2.2 两组用药安全性比较和退出情况

本研究共纳入 81 例患者,多数为大灶脑梗死,其中死亡 4 例,失访 1 例。对照组患者死亡 2 例(1 例因继发肺内感染入院 13 d 后死亡;1 例为出院 30 d 后死亡,具体死因不详),有 1 例患者因家属放弃治疗中途出院失访;治疗组死亡 2 例(1 例为继发肺内感染入院 12 d 后死亡,1 例为出院 45 d 后死亡,具体死因不清)。其余 76 例(每组 38 例)均完成了治疗后 7、14、90 d 的随访和评估,两组患者均未出现药物过敏及肝、肾功能恶化等不良反应。

治疗组影像学观察出血有无扩大及脑水肿的

表1 两组患者的基线资料比较

Table 1 Baseline comparison between two groups

组别	n/例	年龄/岁	体质量/kg	NIHSS 评分	男性		高血压病史		糖尿病病史		冠心病病史		房颤病史	
					n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%
对照	41	69.9±7.92	69.0±11.29	11 (7~15)	23	56.1	18	43.9	9	22.0	8	19.5	14	34.1
治疗	40	69.7±8.91	70.4±10.56	9 (7~14)	22	55.0	18	45.0	7	17.5	9	22.5	16	40.0

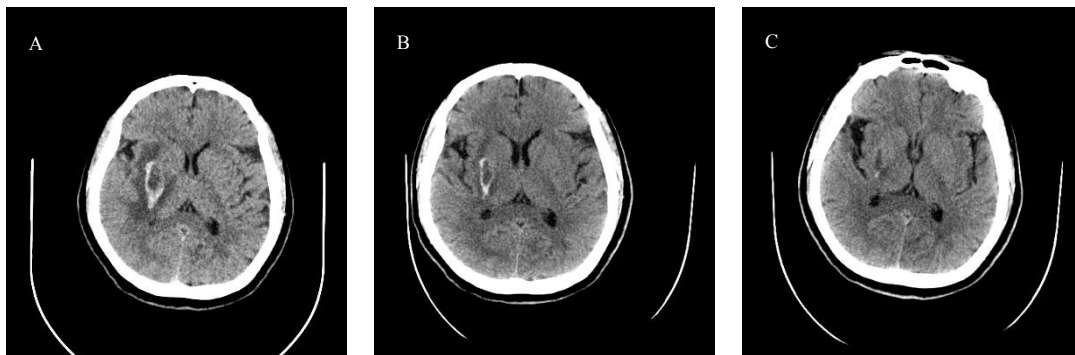
组别	n/例	吸烟史		饮酒史		高脂血症病史		HI		PH		抗血小板用药	
		n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%
对照	41	14	34.1	11	26.8	17	41.5	39	95.12	2	4.88	10	24.39
治疗	40	13	32.5	8	20.0	14	35.0	38	95.00	2	5.00	11	27.50

变化情况,对于 PH 型患者,出血面积大不能用抗血小板药物,在充分征得家属知情同意的基础上,应用银杏内酯注射液,并定期复查头 CT (图 1),结果显示,出血没有扩大且脑水肿减轻。对于病情严重的大灶脑梗死患者,定期复查头 CT 或 MRI (图 2),结果显示,脑水肿消退明显,中线无明显移位,颅内出血转化未扩大,动脉未见明显管腔狭窄。结果进一步说明,银杏内酯注射

液不会增加出血风险。

2.3 两组用药后疗效评价

治疗 7、14、90 d 后,两组患者的 NIHSS 评分、mRS 评分及 ADL 评分比较。治疗组和对照组在用药 7 d 后各项指标未见明显统计学差异;而在用药 14、90 d 后,治疗组的 NIHSS 评分、mRS 评分较对照组显著降低,ADL 评分显著提高,两组差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2、3。



患者,女,52岁,“左侧肢体活动不灵5d、头痛1d”入院;A:入院头部CT示右侧基底节区出血性脑梗死(PH型);B:银杏内酯注射液治疗14d,复查头部CT示出血明显吸收,脑水肿明显减轻;C:90d后,随访复查头部CT,梗死体积明显缩小,出血基本吸收。

Patient, female, 52 years, was admitted to hospital with "left limb dyspraxia for 5 d and headache for 1 d". A: CT of admission showed right basal ganglia hemorrhagic cerebral infarction (PH type). B: Ginkgolide Injection was administrated for 14 d, CT reexamination showed obvious absorption of bleeding and significant reduction of cerebral edema. C: After 90 d, CT was followed up for review. Infarction volume was significantly reduced and bleeding was basically absorbed

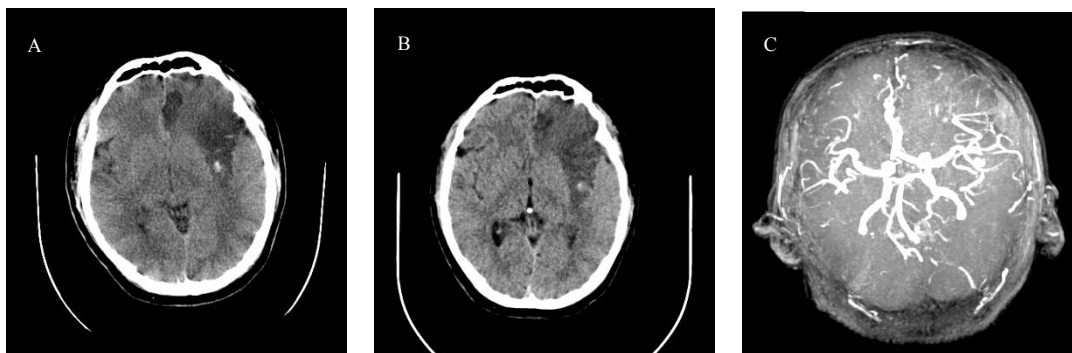
图1 治疗组 PH 患者入院、银杏内酯注射液治疗 14、90 d CT 图

Fig. 1 CT images of PH patients in treatment group at admission, 14 d, and 90 d after treatment of Ginkgolide Injection

3 讨论

Hornig 等^[6]早在 1986 年就报道,在缺血性脑损伤后,有相当比例的患者会发生出血转化,这是一种非常常见的临床现象。Pessin 等^[7]在 1990 年对出血转化进行了分型,即 HI 型和 PH 型。HI 型是指在 CT 扫描中不均匀密度占缺血性梗死的一部分,而 PH 型指的是有占位效应的密度更均匀的血肿。

Fiorelli 等^[5]在 1999 年改进了这种分型,又把 HI 型分为 HI1 和 HI2 两种亚型;PH 型分为 PH1 和 PH2 两种亚型。由于静脉溶栓在临床上的广泛应用,溶栓后出血转化的病例越来越多,NINDS 和 ECASS 对出血转化诊断标准得到了越来越多的临床应用和认可。2006 年,ECASS 的研究者们^[8]又提出了溶栓后远隔部位出血(rPH)的分型,把其作为 PH 分型



患者，男，54岁，房颤，“突发言语不能、右侧肢体活动不灵3h”来院，急诊予以阿替普酶静脉溶栓治疗。A：溶栓后24h复查头部CT示左侧额颞叶大片状低密度灶，其间混杂点片状高密度影（HI型），中线轻度移位。B：银杏内酯注射液治疗7d后，复查头部CT示脑水肿消退明显，中线无明显移位，颅内出血转化未扩大。C：银杏内酯注射液治疗14d，头部MRA显示左侧颈内动脉及左侧大脑前、中动脉未见明显管腔狭窄。

Patient, male, 54 years, with atrial fibrillation, came to hospital with "sudden inability of speech and right limb movement for 3 hours", Antipase intravenous thrombolysis was performed in emergency. A: CT at 24 hours after thrombolysis showed a large lamellar low-density lesion in left frontotemporal lobe with mixed spot lamellar high-density shadow (HI type) and mild midline displacement. B: After treatment of Ginkgolide Injection for 7 d, CT reexamination showed that cerebral edema had obvious regression, no obvious midline displacement, and no enlargement of intracranial hemorrhage transformation. C: Ginkgolide Injection was combined for 14 d. Head MRA showed no obvious lumen stenosis in left internal carotid artery and left anterior and middle cerebral artery.

图2 治疗组大灶梗死患者溶栓24h、银杏内酯注射液治疗7d CT图和治疗14d MRA图

Fig. 2 CT images of patients with focal infarction in treatment group at 24 h after thrombolysis and 7 d after treatment of Ginkgolide Injection and MRA images at 14 d after treatment of Ginkgolide Injection

表2 两组患者治疗前后NIHSS评分比较

Table 2 comparison of NIHSS scores between two groups before and after treatment

组别	n/例	NIHSS 评分			
		治疗前	治疗7d后	治疗14d后	治疗90d后
对照	38	10 (7, 15)	9 (6, 11)	8 (5, 11)	5 (3, 9)
治疗	38	9 (7, 14)	8 (6, 10)	6 (5, 8) *	3 (1, 6) *

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组患者治疗后mRS评分及ADL评分比较

Table 3 mRS score and ADL score of two groups after treatment

组别	n/例	mRS 评分			ADL 评分		
		治疗7d后	治疗14d后	治疗90d后	治疗7d后	治疗14d后	治疗90d后
对照	38	3 (1, 5)	3 (1, 5)	2 (0, 4)	50 (20, 80)	50 (30, 80)	75 (40, 95)
治疗	38	3 (1, 5)	2 (1, 4) *	2 (0, 3) *	50 (20, 75)	60 (40, 85) *	85 (55, 100) *

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

的一个亚型，这种出血分型与淀粉样脑血管病密切相关，并未列入我们此次的研究。

关于梗死后出血转化的机制，目前有较多的研究，认为它是一种复杂的多因素累积的结果。在缺血开始的几秒到数分钟后，ATP数量开始减少，随后 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP酶活性终止^[9]，这导致了各种细胞代

谢紊乱，血脑屏障被破坏^[10]；此外，缺血还会导致强烈的炎症反应，进一步破坏了脑血管解剖结构，干扰了生理代谢^[11]。当缺血组织再灌注时，由于血脑屏障被破坏，脑血管自动调节能力受损，红细胞从血管中溢出，最终导致了梗死后出血转化^[12]。

出血性转化的严重程度有广泛的范围，从梗死

组织中轻微的点状出血到大灶的血肿延伸到梗死的边缘。这对临床提出了很多治疗挑战,抗血小板聚集药物、活血化瘀类中药提取物是否可以应用于HT患者?这些药物是否会使HT患者颅内出血扩大?目前对出血性脑梗死后此类药物的研究较少。林智等^[13]研究认为,对出血性转化患者的治疗,可以根据患者的ECASS分型做出治疗选择,对于HI1型及HI2型患者可继续给予抗血小板药物,对于PH1型及PH2型患者应停用抗血小板药物,但不需使用止血药物。本实验对部分HI型患者给予抗血小板聚集药物治疗,未见有出血扩大。

银杏内酯注射液其主要功能是活血化瘀,通经活络^[14]。国内的多项研究表明,银杏内酯注射液能改善缺血性脑卒中患者神经功能缺损,联合静脉溶栓治疗不会增加颅内出血的风险^[15-16]。但目前没有银杏内酯用于出血性脑梗死的研究,本研究表明,银杏内酯注射液不会引起HT患者颅内出血的扩大,而且可有效减轻脑水肿,与对照组比较,治疗组患者14、90 d的NIHSS、mRS评分较对照组明显减低、ADL评分明显增高,差异具有统计学意义($P<0.05$),可明显改善出血性脑梗死患者的临床预后。

银杏内酯注射液主要成分为银杏二萜内酯和白果内酯,其中银杏内酯二酯主要为抗血小板聚集的作用,而白果内酯有更强的神经保护作用,它可以减轻脑水肿^[17]、缩小梗死体积^[18]、保护线粒体功能^[19]、保护血管内皮细胞^[20]、上调内皮细胞生长因子^[21]进而促进血管内皮细胞增长。此外,白果内酯还具有抗炎、抗氧化作用^[22],又起到了保护血脑屏障的作用,防止血肿继续扩大。

综上所述,银杏内酯注射液为出血性脑梗死患者的药物治疗提供了一种可能,它不但不会造成HT患者颅内出血的扩大,而且会有效保护血脑屏障、减轻脑水肿、减小梗死体积、促进血肿吸收,改善患者临床功能。由于本次研究的样本数目相对较小,所以主要是针对HI和PH两种分型进行研究,并未对各种亚型进行系统分析研究。本次研究的主要人群是HI型患者,只有2例PH型患者应用了银杏内酯注射液,所以对PH型患者应用银杏内酯的安全性,仍需要更多样本的研究。

参考文献

[1] 张祥建,李春岩.出血性脑梗死[J].实用心脑血管病杂志,2006,7(4):265-266.

- [2] 陈加俊,张爽,赵云华,等.脑梗死后出血性转化的临床特征及危险因素分析[J].中华流行病学杂志,2012,33(11):1176-1180.
- [3] 全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,19(6):379-380.
- [4] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA for ischemic stroke[J]. Stroke, 1997, 28(11): 2109-2118.
- [5] Fiorelli M, Bastianello S, Von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct. Relationship with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort[J]. Stroke, 1999, 30(11): 2280-2284.
- [6] Hornig C R, Dorndorf W, Agnoli A L. Hemorrhagic cerebral infarction - a prospective study[J]. Stroke, 1986, 17(2): 179-185.
- [7] Pessin M S, del Zoppo G J, Estol C J. Thrombolytic agents in the treatment of stroke[J]. Clin Neuropharmacol, 1990, 13(4): 271-289.
- [8] Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke[J]. Stroke, 2006, 37(2): 556-561.
- [9] Rossi D J, Brady J D, Mohr C. Astrocyte metabolism and signaling during brain ischemia[J]. Nat Neurosci, 2007, 10(11): 1377-1386.
- [10] Warach S, Latour L L. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption[J]. Stroke, 2004, 35(11 Suppl 1): 2659-2661.
- [11] Janardhan V, Qureshi A I. Mechanisms of ischemic brain injury[J]. Curr Cardiol Rep, 2004, 6(2): 117-123.
- [12] Khatri R, McKinney A M, Swenson B, et al. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2012, 79(13 Suppl 1): 52-57.
- [13] 林智,苗玲.脑梗死后出血性转化的分型与针对性治疗相关性研究[J].脑与神经疾病杂志,2011,19(2):132-134.
- [14] 张学非,曹泽戡,许治良,等.银杏内酯治疗脑缺血作用机制的研究进展[J].中草药,2016,47(16):2943-2948.
- [15] 李聪,代英杰,蒋智林,等.银杏内酯注射液联合阿替普酶治疗大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的临床观察研究[J].中风与神经疾病杂志,2017,34(8):729-731.

- [16] 李 聪, 代英杰, 果 巍, 等. 银杏内酯注射液联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的临床对照研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(6): 764-768.
- [17] Mdznarishvili A, Kiewert C, Kumar V, et al. Bilobalide prevents ischemia-induced edema formation *in vitro* and *in vivo* [J]. Neuroscience, 2007, 144(1): 217-222.
- [18] Krieglstein J, Ausmeier F, El-Abhar H, et al. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* constituents [J]. Eur J Pharm Sci, 1995, 3(1): 39-48.
- [19] Janssens D, Remacle J, Drieu K, et al. Protection of mitochondrial respiration activity by bilobalide [J]. Biochem Pharmacol, 1999, 58(1): 109-119.
- [20] Janssens D, Michiels C, Delaive E, et al. Protection of hypoxia-induced ATP decrease in endothelial cells by *Ginkgo biloba* extract and bilobalide [J]. Biochem Pharmacol, 1995, 50(7): 991-999.
- [21] Zheng S X, Zhou L J, Chen Z L, et al. Bilobalide promotes expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor in rat astrocytes [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(2): 151-155.
- [22] Schwarzkopf T M, Koch K A, Klein J. Neurodegeneration after transient brain ischemia in aged mice: beneficial effects of bilobalide [J]. Brain Res, 2013, 1529: 178-187.