

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.02.012

银杏达莫联合小牛血清去蛋白提取物治疗 后循环缺血性眩晕临床评价*

黄鹤鸣, 高霞, 张睿, 陈实

(广东省深圳市人民医院·南方科技大学医学院第一附属医院·暨南大学第二临床医学院, 广东 深圳 518020)

摘要:目的 探讨银杏达莫联合小牛血清去蛋白提取物治疗后循环缺血性眩晕(PCIV)的疗效及对内皮功能和血流动力学的影响。方法 选择医院2014年4月至2018年4月收治的PCIV患者81例,随机分为对照组(40例)和研究组(41例)。两组患者均行常规治疗,并给予小牛血清去蛋白提取物,研究组患者加用银杏达莫,均治疗10 d。结果 研究组总有效率为95.12%,显著高于对照组的77.50% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者内皮素-1(ET-1)、血管性血友病因子(vWF)及血栓调节蛋白(TM)均明显降低,且研究组明显低于对照组 ($P < 0.05$);降钙素基因相关肽(CGRP)水平及两侧椎动脉和椎-基底动脉血流速度均升高,且研究组明显高于对照组 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率相当(4.88%比2.50%, $P > 0.05$)。结论 银杏达莫联合小牛血清去蛋白提取物治疗PCIV,疗效确切,对患者的内皮功能、血流动力学均有明显改善作用,且不增加不良反应,具有一定的临床应用价值。

关键词:银杏达莫;小牛血清去蛋白提取物;后循环缺血性眩晕;疗效;内皮功能;血流动力学

中图分类号:R932;R285.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)02-0037-03

Clinical Evaluation on Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection Combined with Deproteinized Extract of Calf Blood in the Treatment of Posterior Circulation Ischemic Vertigo

HUANG Heming, GAO Xia, ZHANG Rui, CHEN Shi

(Shenzhen People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Medical College of Southern University of Science and Technology, The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen, Guangdong, China 518020)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with deproteinized extract of calf blood(DECIB) in the treatment of posterior circulation ischemic vertigo(PCIV) and its effect on endothelial function and hemodynamics. **Methods** Totally 81 patients with PCIV admitted to our hospital from April 2014 to April 2018 were selected and randomly divided into the control group(40 cases) and the study group(41 cases). The patients in the two groups received routine treatment and DECIB, on this basis, the patients in the study group were treated with Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection. All patients were treated for 10 d. **Results** The total effective rate of the study group was 95.12%, which was significantly higher than 77.50% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the endothelin-1(ET-1), von Willebrand factor (vWF) and thrombomodulin(TM) in the two groups were significantly decreased, and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The level of calcitonin gene-related peptide(CGRP) and the blood flow velocity of both sides vertebral and vertebralbasilar arteries were increased, and those in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the two groups was similar(4.88% vs. 2.50%, $P > 0.05$). **Conclusion** Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with DECIB in the treatment of PCIV has a definite curative effect. It can significantly improve the endothelial function and hemodynamics of patients without increasing adverse reactions, which has certain clinical application value.

Key words: Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection; deproteinized extract of calf blood; posterior circulation ischemic vertigo; curative effect; endothelial function; hemodynamics

后循环缺血是指后循环的颈动脉系统短暂性缺血发作和脑梗死,病因主要为动脉粥样硬化,为神经科常见的缺血性脑血管病^[1]。后循环缺血性眩晕(PCIV)为其主要临床症状,多伴有恶心、呕吐、耳鸣及睡眠障碍等,若不及时治疗易引发严重的脑缺血性疾病^[2]。目前,临床治疗PCIV主要从其发病机制出发,目标为改善血液循环、降低血液高凝状态、预防血管痉挛等^[3]。小牛血清去蛋白提取物是从出生6个月的小牛血清中提取并经

现代生物技术去蛋白的制剂,用于脑血管病、周围神经及周围血管病等的疗效已得到证实^[4]。既往研究指出^[5],PCIV患者单用小牛血清去蛋白提取物治疗难以彻底改善病情,需联合其他药物辅助治疗。银杏达莫为中药复方制剂,有缓解脑缺血症状、扩张血管等作用^[6],临床治疗眩晕疗效确切。本研究中对银杏达莫联合小牛血清去蛋白提取物治疗PCIV进行了临床评价。现报道如下。

*基金项目:广东省自然科学基金[2014A030313121]。

第一作者:黄鹤鸣,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为神经疾病学,(电子信箱)hbz_061001@sina.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[7]:均符合 PCIV 相关诊断标准,并经颇多普勒超声检查确定为后循环缺血;临床表现为恶心、呕吐、眩晕、眼震等;患者年龄不小于 60 岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者对研究知情并签署知情同意。

排除标准:脑梗死、脑出血等脑部病变;心、肝、肾等脏器功能障碍;凝血功能异常;精神疾病不能配合本研究;对本研究拟用药物有禁忌证;因颈椎不稳等其他原因导致眩晕。

病例选择与分组:选取深圳市人民医院 2014 年 4 月至 2018 年 4 月收治的 PCIV 患者 81 例,按随机数字表法分为对照组(40 例)和研究组(41 例)。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。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$,d)
对照组($n=40$)	22/18	72.96 $\pm$ 3.54	21.83 $\pm$ 0.83	8.24 $\pm$ 1.43
研究组($n=41$)	24/17	73.12 $\pm$ 3.62	21.71 $\pm$ 0.75	7.96 $\pm$ 1.08
χ^2/t 值	0.103	0.201	0.683	0.996
P 值	0.748	0.841	0.497	0.322

1.2 方法

两组患者入院后均给予降压、营养神经、降血糖等基础治疗,并将小牛血清去蛋白注射液(锦州奥鸿药业有限责任公司,国药准字 H20000202,批号为 20130710,规格为每支 5 mL:0.2 g)1 000 mg,溶于 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,1 次/日。研究组患者在此基础上加用银杏达莫注射液(山西普德药业有限公司,国药准字 H14023515,批号为 20130831,规格

为每支 5 mL:20 mL,溶于 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,1 次/日。两组患者均治疗 10 d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:内皮功能指标,治疗前后采集患者清晨空腹静脉血 4 mL,以 3 000 r/min 的速率离心 8 min(半径 13 cm),取上清液,置 -70 ℃ 冰箱中保存待测;采用酶联免疫吸附法检测患者内皮素-1(ET-1)、降钙素基因相关肽(CGRP)、血管性血友病因子(vWF)及血栓调节蛋白(TM)水平,试剂盒购自上海酶联生物工程有限公司,严格遵守试剂盒说明进行操作。血流动力学指标,治疗前后采用 Aloka SSD 1700 型多普勒超声检测两组患者右侧椎动脉、椎-基底动脉及左侧椎动脉血流速度。

疗效判定标准^[8]:实验室检查正常,临床症状消失,为显效;实验室检查基本正常,临床症状稍缓解,为有效;实验室检查病情未缓解,临床症状无变化或有加重,为无效。总有效=显效+有效。

安全性:观察治疗期间的不良反应,如发热、皮疹、恶心、呕吐等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计学软件分析。计数资料以率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。治疗期间,研究组出现偶有发

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=40$)	11(27.50)	20(50.00)	9(22.50)	31(77.50)
研究组($n=41$)	29(70.73)	10(24.39)	2(4.88)	39(95.12)*

注:与对照组比较, $\chi^2=5.357$, $*P=0.021 < 0.05$ 。

表 3 两组患者内皮功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	ET-1(ng/L)		CGRP(ng/L)		vWF(U/mL)		TM(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=40$)	109.62 $\pm$ 13.02	91.73 $\pm$ 8.83*	30.94 $\pm$ 3.15	34.22 $\pm$ 3.93*	1.53 $\pm$ 0.25	1.22 $\pm$ 0.32*	1.84 $\pm$ 0.25	1.39 $\pm$ 0.24*
研究组($n=41$)	110.52 $\pm$ 12.24	80.86 $\pm$ 10.94*	29.82 $\pm$ 4.24	38.16 $\pm$ 3.58*	1.58 $\pm$ 0.21	0.91 $\pm$ 0.13*	1.86 $\pm$ 0.23	1.18 $\pm$ 0.17*
t 值	0.321	4.914	1.347	4.719	0.976	5.737	0.375	4.553
P 值	0.749	0.000	0.182	0.000	0.332	0.000	0.709	0.000

注:与本组治疗前比较, $*P < 0.05$ 。表 4 同。

表 4 两组患者血流动力学指标比较($\bar{X} \pm s$,m/s)

组别	右侧椎动脉血流速度		椎-基底动脉血流速度		左侧椎动脉血流速度	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=40$)	25.86 $\pm$ 3.11	32.37 $\pm$ 3.25*	28.72 $\pm$ 3.21	33.53 $\pm$ 3.30*	27.14 $\pm$ 3.97	32.53 $\pm$ 4.23*
研究组($n=41$)	26.14 $\pm$ 3.37	38.42 $\pm$ 4.14*	29.15 $\pm$ 3.16	38.47 $\pm$ 3.67*	26.63 $\pm$ 3.27	39.13 $\pm$ 3.22*
t 值	0.388	7.304	0.608	6.365	0.632	7.914
P 值	0.699	0.000	0.545	0.000	0.529	0.000

热、皮疹各1例,对照组出现皮疹1例,两组不良反应发生率相当(4.88%比2.50%, $\chi^2 = 0.321$, $P = 0.571$)。

3 讨论

后循环即椎-基底动脉系统,主要由大脑后动脉、基底动脉及椎动脉构成,主要负责丘脑、海马、小脑、脑干及部分脊髓等部位的供血。既往研究报道,脑内内啡肽水平上升会引发迷路动脉痉挛,植物神经功能紊乱,局部供血供氧不足,最终导致眩晕^[9]。PCIV属中医“眩晕”范畴,主要由瘀血及痰湿两大病理产物阻滞脑窍,导致脑窍失养,元神受损,出现眩晕症状,故中医治疗应以祛瘀开窍、活血化瘀为主要治疗原则^[10]。PCIV的病变基础是动脉粥样硬化,但发病机制尚不明确,可能由多个因素导致,其中内皮功能受损是其发生、发展的重要诱因^[11]。动脉粥样硬化可导致动脉堵塞,继而使血液流速降低^[3]。

本研究结果显示,研究组总有效率显著高于对照组,提示联合治疗可进一步提高临床疗效。这是因为小牛血清去蛋白提取物主要成分为肌醇磷酸寡糖及小分子激活肽,这两种成分可促进线粒体对氧和葡萄糖的摄取及利用,改善细胞血氧供给状况,进而促进组织恢复^[12]。而银杏达莫注射液的主要成分为银杏黄酮苷、银杏苦内酯、白果内酯及双噻达莫等,其中银杏苦内酯、白果内酯成分中含有高度专属性的抗血小板活化因子(PAF)受体阻断剂,可抑制PAF活性,降低其在机体内部的不良作用,从而降低血黏度,使血小板活化聚集作用减弱^[13]。银杏黄酮苷为高效自由基清除剂,具有抑制自由基诱导神经细胞凋亡等作用^[14]。双噻达莫可通过抑制磷酸二酯酶活性,加强腺苷酸环化酶活性,发挥抗血栓形成作用^[15]。上述各成分合用,发挥协同作用,提高微循环灌注,改善脑组织供血,有效缓解了临床症状。两组患者治疗后内皮功能指标(ET-1, vWF, CGRP及TM),血流动力学指标(右侧椎动脉、椎-基底动脉及左侧椎动脉血流速度)均显著改善,且研究组改善更明显。ET-1来源于内皮细胞,在血管中有重要收缩作用,同时可促进神经细胞凋亡。vWF为促凝蛋白,在血管壁与血小板的结合中发挥关键作用。TM为跨膜蛋白,当内皮功能受损时被释放入血,致使血栓形成。CGRP则为舒血管物质,可抑制ET-1活性,正常情况下,CGRP和ET-1处于平衡动态,一旦机体内皮功能受损,会导致CGRP分泌减少,ET-1分泌增加。研究组改善效果更佳,主要是由于银杏达莫注射液中的银杏苦内酯、银杏黄酮苷具有抗脂质过氧化、清除氧自由基等作用,从而达到保护血管内皮细胞的目的。同时,双噻达莫还可抑制机体组织中的磷酸二酯酶活性,促进内源性前列环素增多,从而发挥抗血小板聚集作用。两组患者不良反应发生率均较低且相当,提示联合治疗安全性较高,但也可能与本研究样

本量过少有关,结果可能存在一定偏倚,后续报道将扩大样本量以获取更准确的数据。

综上所述,银杏达莫联合小牛血清去蛋白提取物治疗PCIV,疗效较佳,可纠正内皮功能及血流动力学,且不增加不良反应,具有一定的临床应用价值。

参考文献:

- [1] 刘 兰,刘 筠,许 亮,等. 后循环缺血性眩晕患者椎-基底动脉形态学改变[J]. 中国脑血管病杂志,2016,13(2): 62-66.
- [2] 张振芳,司秋霞,郑建彪,等. 椎基底动脉迂曲扩张症对后循环缺血性眩晕患者病情及预后的影响[J]. 山东医药,2016, 56(2):39-40.
- [3] 任宏伟,茅利玉,钱 华,等. 舒血宁注射液联合小牛血清去蛋白提取物对脑梗死恢复期患者血清IGF-1、IL-1及ICAM-1水平影响研究[J]. 中国生化药物杂志,2015,35(11): 133-135.
- [4] 黎冠南. 小牛血清去蛋白联合奥扎格雷钠治疗后循环缺血的临床疗效[J]. 现代诊断与治疗,2016,27(11):2033-2034.
- [5] 王 盛,王朝平,陈太董,等. 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.
- [6] 冯家银. 中药药氧联合丁咯地尔对后循环缺血性眩晕的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(15):104-105.
- [7] 任 钦,戎立辉. 苦碟子注射液联合前列地尔治疗后循环缺血性眩晕的临床观察[J]. 中国药房,2015,26(21):2931-2933.
- [8] CHEN R, SU R, DENG M, et al. A Posterior Circulation Ischemia Risk Score System to Assist the Diagnosis of Dizziness[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(2):506-512.
- [9] 刘 涛. 前列地尔联合尼麦角林治疗后循环缺血性眩晕的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2015,23(4):75-77.
- [10] BLASBERG TF, WOLF L, HENKE C, et al. Isolated transient vertigo: posterior circulation ischemia or benign origin[J]. BMC Neurol, 2017, 17(1):111.
- [11] 苏秀坚,张文敏,文龙龙,等. 天麻钩藤饮结合甲磺酸倍他司汀治疗后循环缺血性眩晕的临床效果观察[J]. 成都中医药大学学报,2016,39(1):54-56.
- [12] DEW TP, WANG G, WILLIAMSON G. Urinary excretion of ginkgolide terpene lactones following acute consumption of Ginkgo biloba extract[J]. Biofactors, 2014, 40(2):268-274.
- [13] 王 盛,王朝平,陈太董,等. 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.
- [14] BAKOLA V, KARAGKIOZAKI V, TSIAPLA AR, et al. Dipyridamole-loaded biodegradable PLA nanoplateforms as coatings for cardiovascular stents[J]. Nanotechnology, 2018, 29(27):275101.
- [15] 曾振宇,易启兰,陈建辉,等. 银杏达莫治疗冠心病不稳定性心绞痛的疗效及其对内皮细胞功能的影响[J]. 西部医学, 2016, 28(3):361-364.

(收稿日期:2018-07-17)