

文章编号: 1003-2754(2017)08-0729-03

中图分类号: R743.1



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

李 聪, 代英杰, 郭 东, 果 巍, 吕关健, 蒋智林

卒中是目前导致人类死亡的三大主要疾病之一,在我国,卒中发病率仍呈现逐年上升的趋势^[1]。急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)约占全部卒中的 80%^[2],大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中是脑梗死中最常见的类型。

急性缺血性脑卒中患者时间窗内(<4.5 h)静脉溶栓治疗方法是首选之一^[3],尽管静脉溶栓对于所有严重程度的患者均有获益,但仍有 70% 以上卒中患者遗留残疾(modified Rankin Scale, mRS 2~6)^[3]。另一方面,静脉溶栓后约有 1/3 的患者出现症状反复或加重,且指南并不推荐 24 h 内使用阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板药物预防卒中进展。因此,对于静脉溶栓后的缺血性卒中患者急性期预防症状进展或加重尚无公认的治疗方案。

银杏内酯是自然界存在的最强的血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)拮抗剂,基础研究表明其能强效抑制血小板聚集^[4,5]。我们之前的研究已经证明阿替普酶静脉溶栓后即刻应用银杏内酯注射液是安全有效的,本研究旨在探索大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的患者是否仍能从中获益。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选择中国人民解放军 202 医院神经内科 2016 年 3 月~11 月收治的大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的患者 65 例,男 43 例,女 22 例;平均年龄(64.02 ± 11.88)岁;均符合 1995 年第四届全国脑血管学术会议通过的诊断标准,并经头部 CT 和(或)MRI 证实。

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;(2)神经功能缺损症状>30 min 且在治疗前未缓解;(3)既往无明显功能残障(mRS≤1);(4)发病时 NIHSS 评分>3 分且≤25 分, MRA 显示有动脉粥样硬化所致颈动脉、大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉或椎-基底动脉狭窄;(5)签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)患者存在可能影响神经功能评估的精神或神经疾病病史;(2)最近 3 m 内存在增加出血风险的疾病,如严重肝脏疾病、溃疡性胃肠疾病等;(3)过去 10 d 内接受大型手术,有显著创伤或出血疾病;(4)肾功能衰竭,定义为血清肌酐>2.0 g/L(177 mmol/L)或肾小球滤过率<30 ml/(min×1.73 m²);(5)血小板计数<100×10⁹/L;(6)

血糖水平<2.8 mmol/L 或>22.2 mmol/L;(7)患者正在口服抗凝药物,如华法林,且国际标准化比值>1.5;(8)在 48 h 内使用过肝素且 APTT 超过实验室正常值上限;(9)怀疑血管闭塞的病因为动脉内夹层;(10)妊娠,或患者为育龄妇女且尿或血 β-HCG 阳性。

1.4 研究方法 入选患者分为两组:标准治疗组给予阿替普酶静脉溶栓治疗,方法:rt-PA(0.9 mg/kg),10% 最初 1 min 内静脉推注,其余 90% 药物溶于 100 ml 生理盐水,持续静脉滴注 1 h,随后静脉滴注生理盐水 250 ml;银杏内酯联合治疗组(以下简称联合治疗组)在相同方法静脉溶栓后给予银杏内酯注射液(6 ml 加入 250 ml 生理盐水中),静滴,6 ml/次,一次/d,连续使用 14 d;所有患者 24 h 后给予抗血小板/抗凝药物其余用药依据指南推荐使用,用药期间及用药 24 h 内严密监护患者。所有入选患者分别于治疗前、治疗后 7 d、治疗后 14 d、发病 90 d 记录美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分;于治疗后 7 d、14 d、90 d 记录改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale)评分、生活自理能力改善指数(BI 指数),并记录颅内、牙龈皮肤黏膜等出血的不良事件。

1.5 统计学分析 采用统计软件 SPSS 19.0 进行数据统计分析。计量资料非参数秩和检验法,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两独立样本采用 *t* 检验;计数资料组间比较采用两独立样本卡方检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料和临床特征 研究共入组 65 例,其中联合治疗组 31 例,标准治疗组 34 例。两组用药前的性别、年龄、既往高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史、房颤病史、入院的基线 NIHSS 评分、溶栓后即刻 NIHSS 评分的比较均无显著差异(*P*>0.05)(见表 1)。

2.2 两组用药后安全性比较 两组患者用药后 24 h 均未出现颅内出血。联合治疗组牙龈皮肤黏膜出血 5 例,标准治疗组牙龈及皮肤黏膜出血 6 例,两组比较差异无统计学意

收稿日期: 2017-04-24; 修订日期: 2017-07-29

作者单位: (中国人民解放军 202 医院神经内科, 辽宁 沈阳 110000)

通讯作者: 蒋智林, E-mail: zhilin0109@163.com

义($P>0.05$)。说明银杏内酯注射液不增加阿替普酶溶栓后的出血风险。

2.3 两组用药后疗效比较 用药后 7 d、14 d、90 d 两组患者的 NIHSS 评分、mRS 评分、BI 指数的比较。经统计,联

合治疗组和标准治疗组患者用药后 7 d 各指标均未见显著统计学差异($P>0.05$);而试验组用药后 14 d、90 d 的 NIHSS 评分、mRS 评分较标准治疗组显著降低,BI 指数显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$) (见表 2、表 3)。

表 1 两组患者基线情况比较

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男性) %	高血压 (%)	糖尿病 (%)	冠心病 (%)	房颤 (%)	入院 NIHSS	溶栓后即 刻 NIHSS
联合治疗组	31	62.61 ± 12.28	21 (67.7)	16 (51.6)	12 (38.7)	7 (22.6)	5 (16.1)	6 (0,19)	5 (0,19)
标准治疗组	34	65.29 ± 11.53	22 (64.7)	23 (67.6)	9 (26.4)	6 (17.6)	4 (13.3)	5 (0,18)	5 (0,18)

表 2 两组患者近期、远期 NIHSS 评分比较

组别	例数	NIHSS 评分		
		7 d	14 d	90 d
联合治疗组	31	4 (0,17)	2 (0,14) *	2 (0,10) *
标准治疗组	34	5 (0,16)	4 (0,12)	4 (0,12)

联合治疗组与标准治疗组比较* $P<0.05$

表 3 两组患者近期、远期 mRS 评分、BI 指数比较

组别	例数	MRS 评分			BI 指数		
		7 d	14 d	90 d	7 d	14 d	90 d
联合治疗组	31	3 (0,4)	2 (0,4) *	2 (0,3) *	70 (20,100)	80 (30,100) *	90 (35,100) *
标准治疗组	34	3 (0,5)	3 (0,5)	2 (0,4)	65 (20,100)	70 (25,100)	80 (30,100)

联合治疗组与标准治疗组比较* $P<0.05$

3 讨论

急性缺血性脑卒中患者的超早期进行 rt-PA 静脉溶栓已经成为标准治疗,但是由于大血管动脉粥样硬化患者的预后差,且易进展波动,因此对于溶栓后的症状波动目前尚没有公认的治疗首选方法。如何能有助于大动脉粥样硬化性急性缺血性脑卒中患者得到更多的获益,成为了我们急需解决的问题。为了防止溶栓后出血,很多指南及共识中指出溶栓后 24 h 内不建议应用抗凝、抗血小板聚集药物,这就出现了溶栓后 24 h 内的用药盲区。我们是否可以从用药盲区着手,研究大动脉粥样硬化性急性缺血性脑卒中患者的获益方式呢?

临床研究表明银杏内酯对急性脑梗死以及动脉粥样硬化性脑梗死患者神经功能均有改善的作用。赵燕红^[6]等在常规治疗的基础上加上银杏叶提取物注射液治疗急性脑梗

死能有效改善患者的血液流变学、炎症因子水平以及神经功能,提高临床疗效。张林生^[7]观察了银杏内酯注射液治疗淤血阻络证患者的临床疗效,得出银杏内酯注射液能明显降低神经功能缺损积分、改善患者的神经功能缺损程度,可有效缓解卒中淤血阻络证患者的临床症状。纪传荣^[8]等观察了动脉粥样硬化性脑梗死患者经银杏内酯 B 注射液治疗 2 w 后 NIHSS 评分、中医症候评分、日常生活活动能力评分较对照组显著降低。

前期研究结果表明,急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后立刻使用银杏内脂注射液并未增加颅内及皮肤黏膜出血风险,且极大程度上改善了患者的预后。冯芹等研究发现,高血小板聚集率和血小板-白细胞聚集水平在急性大动脉粥样硬化型缺血性卒中后早期神经功能恶化或卒中复发的进展中起着关键作用^[9]。因此,超早期抗血小板治疗可能减少早

期神经功能恶化或缺血性卒中的复发。时间就是大脑,对于急性大动脉粥样硬化性缺血性卒中溶栓时间窗内患者,是否可采用静脉溶栓联合银杏内酯注射液的治疗方法治疗。本研究结果显示:与标准治疗组相比,联合治疗组的大动脉粥样硬化型患者用药后的14 d、90 d的NIHSS评分、mRS评分较用药前明显减低,BI指数明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。推测原因,大动脉粥样硬化型脑卒中发病机制为原位动脉粥样硬化血栓形成及动脉到动脉间的栓塞^[10],而血小板的活化加重了血管内膜的损伤,血小板活化后释放的多种炎症介质,不仅可以促进血小板的黏附和聚集,而且促进了白细胞与内皮细胞的黏附,使白细胞向血管内膜迁移,诱导血管平滑肌细胞的迁移和增生,这些都进一步促进动脉的粥样硬化,导致血栓形成,甚至增加了斑块的易损性,从而增加了栓塞的风险^[11]。另外,从解剖学角度分析,小动脉仅有内皮和少量(缺少)平滑肌,没有外弹性膜,多数观点认为其病理学改变以玻璃样变性为主^[12],而大动脉病变以粥样斑块形成为主^[13]。

百裕银杏内酯注射液由银杏二帖内酯和白果内酯组成,其中银杏二帖内酯主要为抗血小板聚集作用,白果内酯可促进血管内皮细胞增生^[14],保持血管内皮细胞的完整性,抗炎、保护神经元,能促进神经功能重构及修复,这可能是大动脉粥样硬化性患者静脉溶栓后使用银杏内酯注射液得到良好预后的原因之一。本研究结果从一定程度上可以反映血小板活化在大动脉粥样硬化血栓形成中具有更为显著的主导意义,与陈玉娟等^[15]的报道一致。

综上所述,银杏内酯注射液为急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后的用药盲区提供了用药可能,它能有效地改善大动脉粥样硬化性急性缺血性脑卒中患者的神经功能缺损程度,且不良反应少,为急性缺血性脑卒中的治疗开拓了新的思路,尤其在静脉溶栓后的用药盲区中,银杏内酯注射液值得临床进一步研究。

[参考文献]

- [1] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China 1990-2010: findings from the global burden of disease study 2010 [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 1987-2015.
- [2] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947.
- [3] Lees KR, Bluhmki E, Von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATL ANTIS, NINDS, and EPITHET trials [J]. *Lancet*, 2010, 375(9727): 1695-1703.
- [4] Stromgaard K, Nakanishi K. Chemistry and biology of terpene trilactones from *Ginkgo biloba* [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2004, 43(13): 1640-1658.
- [5] 徐露, 黄彦. 百裕银杏内酯注射液抑制家兔血小板聚集作用的试验研究 [J]. *中国中医急症*, 2014, 23(4): 638-643.
- [6] 赵燕红. 银杏叶提取物注射液治疗急性脑梗死的临床效果观察 [J]. *临床合理用药*, 2016, 9(5): 81-82.
- [7] 张林生. 中风瘀血阻络证应用银杏内酯注射液治疗的临床观察 [J]. *中国医药指南*, 2016, 14(8): 199-200.
- [8] 纪传荣, 程丽. 银杏内酯B注射液治疗动脉粥样硬化性血栓性脑梗死-瘀血阻络证的临床研究 [J]. *医学信息*, 2015, 28(37): 329.
- [9] 冯芹, 李洁, 易兴阳, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性大动脉粥样硬化型卒中患者预防早期神经功能恶化及改善结局效果评价 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(11): 980-986.
- [10] Gu JH, Ge JB, Li M, et al. Inhibition of NF- κ B activation is associated with anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of Ginkgolide B in a mouse model of cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(4): 652-660.
- [11] 刘柯婷, 周淑宇, 蔡必扬, 等. 高敏C反应蛋白和大动脉粥样硬化型卒中严重程度的相关性研究 [J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(10): 1043-1047.
- [12] Mdazarishvili 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.
- [13] Zheng SX, Zhou LJ. 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.
- [14] Tang Y, Huang B, Sun L, et al. Ginkgolide B promotes proliferation and functional activities of bone marrow-derived endothelial progenitor cells: involvement of Akt/eNOS and MAPK/p38 signaling pathways [J]. *Eur Cell Mater*, 2011, 21: 459-469.
- [15] 陈玉娟, 刘学源, 余静, 等. 动脉硬化性缺血性脑卒中与血浆活化血小板的相关性研究 [J]. *同济大学学报*, 2009, 30(2): 85-88.