

银杏内酯注射液联合阿司匹林、氯吡格雷三联法治疗 脑梗死急性期疗效观察[※]

杨彩平 柴利卓 韩 杰 赵 亮 张秀莉 王 海
(河北省涿州市医院神经内科, 河北 涿州 072750)

【摘要】目的 观察药物三联法(银杏内酯注射液联合阿司匹林、氯吡格雷)治疗脑梗死急性期的临床疗效。**方法** 将 160 例脑梗死急性期患者随机分为 2 组。对照组 80 例予阿司匹林肠溶片联合硫酸氢氯吡格雷片口服治疗;治疗组 80 例在对照组治疗的基础上加用银杏内酯注射液静脉滴注治疗。2 组均治疗 4 周后统计疗效。比较 2 组治疗前后神经功能缺损及日常生活能力变化,神经功能缺损采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评定,日常生活能力采用 Barthel 指数评定量表(BI)评定;检测 2 组治疗前后凝血功能[凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT)]及 D-二聚体、血小板聚集率(PA)变化。**结果** 治疗组总有效率 92.5%,对照组总有效率 82.5%,治疗组临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。2 组治疗后 NIHSS 评分均较本组治疗前降低($P < 0.05$),BI 评分升高($P < 0.05$),且 2 组组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),治疗组改善优于对照组。2 组治疗后 PT、APTT 及 TT 均较本组治疗前延长($P < 0.05$),FIB、D-二聚体及 PA 降低($P < 0.05$),且 2 组组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),治疗组改善优于对照组。**结论** 银杏内酯注射液联合阿司匹林、氯吡格雷三联法治疗脑梗死急性期可显著提高临床疗效,抗血小板聚集,改善神经功能,提高生活自理能力。

【关键词】 脑梗死;银杏内酯类;中西医结合疗法

【中图分类号】 R743.330.58 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2619(2018)03-0383-04

脑梗死又称缺血性卒中,是由脑部动脉出现粥样硬化和血栓形成,导致局部脑组织血液供应障碍,出现脑组织缺血、缺氧、坏死,神经功能缺损的一种病症,患者多为中老年人,可同时伴有高血压、糖尿病和高血脂等,致死率及致残率均较高。血小板聚集在血栓形成中起关键作用,因此目前临床普遍认为,尽早、尽快使用抗血小板聚集药物治疗有助于降低脑梗死患者残疾率和死亡率。但抗血小板聚集的药物种类较多,如阿司匹林、西洛他唑、氯吡格雷及双嘧达莫,治疗方案各异,有单独用药,也有联合用药,时间、剂量以及疗程等也不尽相同。循证证据显示,阿司匹林联合氯吡格雷治疗脑梗死急性期疗效显著,可以提高治疗有效率,改善患者预后^[1]。近年来,国内对中西医结合治疗脑梗死的研究也不断开展,取得了良好的疗效。银杏内酯注射液为银杏叶注射制剂,主

要药物成分为银杏内酯和白果内酯,是临床常用的活血化瘀中药制剂。药物联合抗血小板聚集的治疗方法已在临床上广泛使用,为了寻求脑梗死急性期更有效的治疗方法,本研究采用银杏内酯注射液联合阿司匹林、氯吡格雷三联法治疗脑梗死急性期 80 例,并与阿司匹林联合氯吡格雷治疗 80 例对照观察,结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013-01—2017-11 我院神经内科住院的脑梗死急性期患者 160 例作为研究对象,按随机数字表法分为 2 组。治疗组 80 例,男 50 例,女 30 例;年龄 56~74 岁,平均(62.3±3.8)岁;发病至入院时间 2~68 h,平均(13.5±6.6)h;脑叶梗死者 29 例,小脑梗死者 15 例,基底节梗死者 32 例,多发性梗死者 4 例;合并高血压 23 例,糖尿病 21 例。对照组 80 例,男 51 例,女 29 例;年龄 57~75 岁,平均(61.9±3.6)岁;发病至入院时间 2~69 h,平均(13.6±6.5)h;脑叶梗死者 27 例,小脑梗死者 18 例,基底节梗死者 30 例,多发性梗死者 5 例;合并高血压 21 例,糖尿病 22 例。2 组一般资料比较差异无统计学意

※ 项目来源:河北省中医药管理局 2018 年度中医药类科研计划项目(编号:2018455)

作者简介:杨彩平(1985—),女,主治医师,硕士。从事神经内科临床工作。

义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准 依据《各类脑血管疾病诊断要点》中脑梗死的诊断标准^[2],根据症状、体征及 CT、MRI 等检查结果明确诊断为脑梗死。

1.2.2 纳入标准 符合诊断标准,且均为首次发病;可耐受氯吡格雷、阿司匹林及银杏内酯注射液治疗;患者及家属了解研究内容和治疗过程中的潜在风险,愿意配合治疗及研究。

1.2.3 排除标准 发病前有严重感染及出血倾向者;对本研究用药过敏者;发病前长时间卧床者;合并肺栓塞、心肌梗死者;严重肝肾功能衰竭者;合并脑肿瘤或其他恶性肿瘤者;患有精神疾病、痴呆、癫痫者。

1.3 治疗方法 2 组入院后均行维持水电解质平衡、降低颅内压等常规对症治疗。

1.3.1 对照组 加阿司匹林联合氯吡格雷治疗。阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20130078) 100 mg,每日 1 次口服。硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字 J20130083] 75 mg,每日 1 次口服。连续服用 2 周。

1.3.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加银杏内酯注射液。银杏内酯注射液(成都百裕科技制药有限公司,国药准字 Z20110035) 10 mL 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中,每日 1 次静脉滴注。连续治疗 2 周。

1.4 观察指标 ①观察 2 组治疗前及治疗后神经功能缺损及日常生活能力变化。神经功能缺损采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[3]进行评定,其内容包括意识、凝视、视野、面瘫、上下肢活动及肢体共济失调等,分值越高说明神经功能损伤程度越严重。日常生活能力采用 Barthel 指数评定量表(BI)进行评定,评分越高,说明生活质量越好^[3]。②凝血功能及血小板聚集:分别于治疗前后抽取 2 组患者空腹肘静脉血 5 mL,检测凝血功能[包括凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT)]及 D-二聚体、血小板聚集率(PA)变化。

1.5 疗效标准 基本痊愈:临床症状完全消失,NIHSS 评分减少 90%~100%;显著进步:临床症状基本消失,NIHSS 评分减少 46%~90%;进步:临床症状明显好转,NIHSS 评分减少 18%~45%;无效:临床症状未见好转,NIHSS 评分减少 18%以下^[3]。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2 组治疗前后凝血功能及 D-二聚体、PA 变化比较 见表 1。

表 1 2 组治疗前后凝血功能及 D-二聚体、PA 变化比较

$\bar{x} \pm s$

	治疗组($n=80$)		对照组($n=80$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PT(s)	11.54±2.53	15.56±3.32* Δ	10.94±2.72	12.44±5.65*
ATPP(s)	22.86±5.68	37.27±6.55* Δ	20.53±4.32	30.21±5.71*
TT(s)	13.35±2.09	17.15±1.42* Δ	13.22±2.26	15.30±1.55*
FIB(g/L)	3.71±0.77	1.75±0.32* Δ	3.83±0.84	2.47±0.53*
D-二聚体(mg/L)	0.69±0.19	0.29±0.16* Δ	0.68±0.21	0.48±0.22*
PA(%)	79.84±18.69	58.56±9.61* Δ	79.93±16.59	61.65±11.39*

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

由表 1 可见,2 组治疗后 PT、APTT 及 TT 均较本组治疗前延长($P < 0.05$),FIB、D-二聚体及 PA 降低($P < 0.05$),且 2 组组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),治疗组改善优于对照组。

2.2 2 组临床疗效比较 见表 2。

由表 2 可见,2 组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组临床疗效优于对照组。

表 2 2 组临床疗效比较

例

组别	n	基本痊愈	显著进步	进步	无效	总有效率(%)
治疗组	80	32	35	7	6	92.5*
对照组	80	26	28	12	14	82.5

与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 2 组治疗前后 NIHSS 及 BI 评分比较 见表 3。

表 3 2 组治疗前后 NIHSS 及 BI 评分比较

分, $\bar{x} \pm s$

	治疗组($n = 80$)		对照组($n = 80$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
NIHSS 评分	18.74 $\pm$ 3.51	7.01 $\pm$ 1.32 * Δ	18.69 $\pm$ 3.64	10.69 $\pm$ 2.01 *
BI 评分	39.12 $\pm$ 5.11	65.54 $\pm$ 7.42 * Δ	39.23 $\pm$ 5.03	56.53 $\pm$ 6.16 *

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

由表 3 可见, 2 组治疗后 NIHSS 评分均较本组治疗前降低($P < 0.05$), BI 评分升高($P < 0.05$), 且 2 组组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组改善优于对照组。

2.4 不良反应 治疗期间, 治疗组中有 1 例患者出现头晕, 2 例患者出现心悸, 休息后症状自行消失; 对照组中有 2 例患者出现头晕, 3 例患者出现心悸, 休息后症状自行消失。2 组治疗前后血、尿常规, 肝、肾功能均未出现明显异常变化, 均未出现消化道出血、恶心呕吐等不良反应和过敏现象。

3 讨论

脑梗死发病率高, 致残率高, 复发率高, 死亡率高, 受到越来越多的重视。脑梗死发生后, 脑组织处于缺血状态, 机体产生氧自由基毒性作用、再灌注损伤和神经元凋亡等一系列的病理生理变化, 最终致脑神经功能损伤。根据发病时间, 脑梗死分为急性期、恢复期及后遗症期, 急性期的治疗可以挽救或者恢复脑缺血周围半暗带区的部分神经细胞功能, 促进预后。静脉溶栓治疗是目前公认的最有效的治疗, 但受时间窗的限制, 其他治疗有抗血小板聚集治疗、降纤、抗凝及脑保护等, 有的疗效已被临床肯定, 有的尚存在争议。血小板活化、集聚在脑梗死的发生发展中起关键作用, 因此抗血小板聚集是脑梗死急性期的主要治疗手段。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》中也指出, 卒中发生 48 h 内应用抗血小板聚集药物, 能显著降低随访期末的病死亡率或残疾率, 减少复发^[4], 目前临床最常用的药物为阿司匹林和氯吡格雷^[5-6]。阿司匹林是抗花生四烯酸(AA)诱导血小板聚集途径的代表药物, 主要通过抑制血小板环氧化酶的生成, 减少血小板血栓素 A_2 的合成^[7]。多个国家指南都推荐在脑梗死急性期应用阿司匹林, 可降低早期病死率, 改善预后, 预防复发, 除非不能耐受阿司匹林或在溶栓治疗 24 h 内^[8]。氯吡格雷是抗二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集药物, 能够结合血小板表面的 ADP 受体, 阻断纤维蛋白原与膜上糖蛋白的相互作用, 抑制血小板聚集, 改善血液流变及微循环^[9-10], 促

进神经细胞功能恢复, 降低脑梗死复发率^[11]。氯吡格雷具有阻滞 ADP 受体的作用, 阿司匹林可抑制血小板氧化酶的生成, 2 种药物作用机制不同, 联合应用具有协同作用, 能最大程度地减轻神经细胞损伤。卒中和短暂性脑缺血发作快速评估预防早期复发(FASTER) 试验表明, 早期双联抗血小板聚集治疗, 90 d 脑梗死的发生率明显低于单用阿司匹林治疗, 提示早期双联抗血小板聚集治疗可以明显减少缺血性脑血管事件的复发^[12]。Wong KS 等^[13] 研究显示, 早期(7 d 内) 双联抗血小板聚集治疗可显著减少急性脑梗死患者微栓子信号(MES), 减少微栓子脱落, 使脑梗死的复发和进展比例下降。赵真等^[14] 研究显示, 抗血小板聚集治疗对脑梗死急性期有效, 阿司匹林 + 氯吡格雷联合治疗后患者血小板 α 颗粒膜糖蛋白(CD62p) 及溶酶体颗粒膜糖蛋白(CD63) 表达阳性率明显低于单用阿司匹林组, 总体疗效明显优于单用阿司匹林组。但在临床治疗过程中我们发现, 有少数患者存在阿司匹林抵抗或氯吡格雷抵抗现象, 即治疗过程中疗效减弱, 引起患者频繁缺血反应。这可能与长期服用药物, AA、ADP 受体上调, 药物敏感性降低有关。

脑梗死急性期属中医学“中风”范畴, 中医学认为此病是风、痰、气、瘀等共同作用, 破坏形体, 蒙蔽脑窍, 损伤脑络的结果, 以开窍醒神、活血化瘀、清热化痰为主要治疗原则。而急性脑梗死是由脑血供突然中断后导致, 因此血瘀贯穿始终, 活血化瘀为治疗的主线, 应贯穿治疗的全过程。银杏内酯为天然银杏提取物中的主要活性成分, 为公认的血小板激活因子(PAF) 拮抗剂, 能通过抗 PAF 介导的血小板聚集达到抑制血栓形成的目的, 与阿司匹林、氯吡格雷的抗凝机制不同。银杏内酯注射液是由银杏叶提取物经过进一步分离纯化而成, 具有通脉活血、化瘀通络之功, 常用于治疗半身不遂、口眼歪斜、言语謇涩、肢体麻木等中风中经络瘀血阻络证, 适用于脑梗死急性期和恢复期。动物实验显示, 银杏内酯注射液能改善脑缺血动物的缺血状态, 对缺血引起的脑水肿、电解

质紊乱、炎性细胞浸润及血小板聚集均有显著的抑制作用^[15-18],还具有保护大脑神经元、促进脑神经功能恢复的作用^[19]。徐露等^[16]研究发现,银杏内酯注射液与阿司匹林、氯吡格雷联用可显著提高 PAF 诱导的家兔血小板聚集,减少聚集型血小板数量,使树突型血小板突起变少变短,说明银杏内酯注射液、阿司匹林、氯吡格雷三联抗凝具有较强的协同作用。基于此,我们将银杏内酯注射液联合阿司匹林、氯吡格雷三联法应用于脑梗死急性期患者的治疗,进行临床观察。结果显示,三者联合治疗可以显著提高临床综合疗效($P < 0.05$),改善 NIHSS 及 BI 评分,效果优于阿司匹林 + 氯吡格雷双抗治疗($P < 0.05$)。凝血功能四项、D-二聚体水平和 PA 是反映凝血系统功能的重要指标。本研究结果显示,治疗组治疗后 PT、APTT 及 TT 均较对照组延长($P < 0.05$),FIB、D-二聚体及 PA 降低($P < 0.05$),说明三联法可明显改善脑梗死急性期患者凝血功能,抑制血小板聚集,改善血液流变学,进而显著改善脑神经功能。对比 2 组治疗期间的不良反应显示,均未出现明显异常,提示银杏内酯注射液是一种治疗脑梗死急性期疗效显著、安全可靠的药物。

综上所述,银杏内酯注射液联合阿司匹林、氯吡格雷三联法治疗脑梗死急性期可显著提高治疗效果,抗血小板聚集,改善患者神经功能,提高生活自理能力,值得临床应用。

参考文献

- [1] 侯冬,梁伟,洪宗元,等.阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的 Meta 分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2016,37(27):3372-3375.
- [2] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [3] 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.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):146-153.
- [5] 倪金迪,沈国锋,李响,等.抗血小板药预防脑卒中的应用进展[J].中国临床神经科学,2014,22(4):412-417.
- [6] Stafforini DM, McIntyre TM. Determination of phospholipase activity of PAF acetylhydrolase[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2013, 59(6):100-107.
- [7] Patrono C, Renda G. Platelet activation and inhibition in unstable coronary syndromes[J]. American Journal of Cardiology, 1997, 80(5):17E-20E.
- [8] Donnan GA, Fisher M, Macleod M, et al. Stroke[J]. Lancet, 2008, 371(9624):1612-1623.
- [9] Huber R, Riepe MW. Improved posthypoxic recovery in vitro on treatment with drugs used for secondary stroke prevention[J]. Neuropharmacology, 2005, 48(4):558-565.
- [10] 吴桂萍,李田昌.氯吡格雷研究的最新进展[J].临床荟萃,2006,21(7):516-519.
- [11] 付国惠,张保朝.氯吡格雷预防急性脑梗死复发的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2007,10(7):63-64.
- [12] Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence(FASTER): a randomised controlled pilot trial[J]. Lancet Neurology, 2007, 6(11):961-969.
- [13] Wong KS, Chen C, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis(CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial[J]. Lancet Neurology, 2010, 9(5):489-497.
- [14] 赵真,包正军,许宏伟,等.氯吡格雷与阿司匹林联合应用在急性脑梗死治疗中的疗效评定[J].国际神经病学神经外科学杂志,2012,39(2):117-120.
- [15] 管孝鞠.银杏内酯药理作用研究进展[J].国际药学研究杂志,1995,22(3):129-133.
- [16] 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实验研究[J].中国中医急症,2014,23(4):638-639,643.
- [17] 张予阳,于庆海,游松,等.银杏内酯对小鼠和大鼠脑缺血的保护作用[J].中国药理学通报,2001,17(6):667-669.
- [18] 刘永刚,李芳君,王婧,等.银杏内酯 B 对大鼠脑缺血-再灌注损伤炎症反应的影响[J].中药材,2010,33(4):578-580.
- [19] 黄镇,金国华,张新化,等.银杏内酯 B 对成年大鼠神经干细胞向神经元分化的促进作用[J].解剖学报,2003,34(4):367-371.

(收稿日期:2017-12-05)

(本文编辑:曹志娟)