

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

李 聪, 代英杰, 果 巍, 吕关键, 林述洋, 蒋智林

中国人民解放军 202 医院 神经内科, 辽宁 沈阳 110000

摘 要: **目的** 探讨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安全性及临床疗效。**方法** 选取 87 例急性缺血性脑卒中患者, 分为对照组及试验组。对照组 39 例, 给予阿替普酶静脉溶栓治疗, 10% 注射用阿替普酶 (0.9 mg/kg) iv, 其余 90% 在 1 h 内静脉滴注完毕, 后给予生理盐水 iv, 24 h 后给予缺血性卒中的基础用药; 试验组 48 例, 在相同方法静脉溶栓后立刻给予银杏内酯注射液, 6 mL 加入 250 mL 生理盐水中, 静脉滴注, 1 次/d, 连续用药 14 d, 溶栓 24 h 后给予缺血性卒中的基础用药。所有入选患者分别于治疗前、治疗后 14、90 d 记录美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分, 并记录不良反应事件, 治疗后 14、90 d 进行改良 Rankin 量表 (mRS) 评分 1 次、检测 BI 指数 1 次。按照 TOAST 分型将两组患者进行分类, 并对大动脉粥样硬化型及小动脉闭塞型患者进行分析。**结果** 两组患者用药后均未出现颅内出血; 用药后 90 d, 试验组的 NIHSS 评分、mRS 评分较对照组显著降低, BI 指数显著升高; 试验组的大动脉粥样硬化型患者用药后 90 d 的 NIHSS 评分、mRS 评分较对照组明显降低, BI 指数显著升高; 而小动脉粥样硬化型患者与对照组比较差异不显著。**结论** 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患者安全性高, 且明显改善患者预后。

关键词: 脑卒中; 静脉溶栓; 银杏内酯; 阿替普酶; 大动脉粥样硬化; 小动脉粥样硬化

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)06-0764-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.06.006

Clinical study on *Ginkgo biloba* lactone injection combined with rt-PA intravenous thrombolysis in treatment of acute ischemic stroke

LI Cong, DAI Ying-Jie, GUO Wei, LV Guan-Jian, LIN Shu-Yang, JIANG Zhi-Lin

Internal Medicine-Neurology, The 202 Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Shenyang 110000, China

Abstract: **Objective** To explore the safety and clinical efficacy of *Ginkgo biloba* lactone injection combined with Alteplase intravenous thrombolysis in treatment of acute ischemic stroke. **Methods** Totally 87 patients were recruited and divided into control group and test group. The , patients in control group (39 cases) were given Alteplase 0.9 mg/kg for injection, intravenous bolus total dose 10% was given within 1 min, then intravenous infusion of the remaining 90% was given in 1 h, and given basic therapy after 24 h. The 48 cases in test group, which were immediately iv *Ginkgo biloba* lactone injection after intravenous thrombolysis, 6 mL added into 250 mL saline, once daily for 14 d, and also were given basic therapy after 24 h. All NIHSS scores were recorded before treatment, 14 d and 90 d after treatment, and the adverse events were recorded. The modified Rankin scale (mRS) score and BI index were performed at 14 and 90 d after admission. Patients in two groups were classified according to the TOAST classification, and the patients with large-artery atherosclerosis and small-artery occlusion were analyzed. **Results** No intracranial hemorrhage occurred in the two groups. The NIHSS score and mRS score of test group were significantly lower than that of control group, and BI index was significantly increased 90 d after treatment. The NIHSS score and mRS score of test group were significantly lower than that of control group, and BI index was significantly increased 90 d after treatment of patients with large-artery atherosclerosis. But there was no significant difference between test group and control group of patients with small-artery occlusion. **Conclusion** *Ginkgo biloba* lactone injection combined with rt-PA intravenous thrombolysis in the treatment of acute ischemic stroke has high safety, and can improve the prognosis of patients.

Key Words: stroke; intravenous thrombolysis; ginkgolide; rt-PA; large-artery atherosclerosis; small-artery occlusion

收稿日期: 2017-03-15

作者简介: 李 聪, 研究方向为神经内科。

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]。目前,早期血管开通治疗方法主要是阿替普酶溶栓治疗,但由于时间窗严格及大动脉闭塞再通比率低等原因^[3-4],只有少数患者可以获益。为了降低风险,脑血管指南建议溶栓后24 h内不用阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片等传统抗血小板药物,这就出现了溶栓后24 h内的用药盲区。因此,寻找能用于盲区的药物是目前急需解决的问题。实验表明,银杏内酯注射液能抑制血小板活化因子受体(PAFR),从而抑制血小板聚集^[5]。本研究尝试急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后,加用银杏内酯注射液继续治疗,观察其疗效及安全性。

1 资料

1.1 资料来源

选择中国人民解放军202医院神经内科于2016年3月到10月收治的急性缺血性脑卒中的患者87例,男57例,女30例;平均年龄(64.28 ± 11.65)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,并经头颅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[Rankin量表(mRS)评分] ≤ 1];④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个月内存在增加出血风险疾病,如严重肝脏疾病、溃疡性胃肠疾病;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 $> 2.0 \text{ g/L}$ (177 mmol/L)或肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \times 1.73 \text{ m}^2)$ 。⑤血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 。⑥血糖水平 $< 2.8 \text{ mmol/L}$ 或 $> 22.2 \text{ mmol/L}$ 。⑦患者正在口服抗凝药物治疗,如华法林,且国际标准化比值 > 1.5 。⑧在48 h内使用过肝素,且活化部分凝血活酶时间(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 $\beta\text{-HCG}$ 阳性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组39例,给予注射用阿替普酶(德国勃林

格殷格翰公司,规格20 mL,批号607009;规格50 mL,批号606639)静脉溶栓治疗,方法为10%的注射用阿替普酶(0.9 mg/kg)iv,其余90%在1 h内静点完毕,随后静脉滴注生理盐水250 mL;24 h后给予缺血性卒中的基础用药(包括抗血小板聚集、降脂、清除氧自由基、营养神经);试验组48例,在相同方法静脉溶栓后,给予银杏内酯注射液(成都百裕制药股份有限公司,规格2 mL/支,批号08160602),6 mL加入250 mL生理盐水中,静脉滴注,1次/d,连续用药14 d;溶栓24 h后给予缺血性卒中的基础用药。

2.2 指标检测

所有入选患者分别于治疗前、治疗后14、90 d记录美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[6],并记录不良反应事件。治疗后14、90 d各进行改良Rankin量表(mRS)评分1次、检测Barthel(BI)指数1次^[6]。

按照TOAST分型^[7]将两组患者进行分类,观察两组不同亚型的急性缺血性脑卒中患者的临床疗效,心源性栓塞型、其他原因型、不明原因型的卒中较少,本研究分析大动脉粥样硬化型、小动脉闭塞型患者的临床疗效。

2.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布用中位数表示,组间比较采用两独立样本卡方检验。两独立样本采用 t 检验或非参数秩和检验。

3 结果

3.1 一般资料和临床特征

研究共入组87例,根据患者意愿进行银杏内酯联合阿替普酶治疗(试验组)以及标准治疗(对照组);其中试验组48例,对照组39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,见表1。

3.2 两组用药后安全性及有效性比较

两组患者用药后均未出现颅内出血。用药后14 d,两组患者的NIHSS评分、mRS评分、BI指数未见显著差异;但用药后90 d,试验组的NIHSS评分、mRS评分较对照组显著降低,BI指数显著升高($P < 0.05$),见表2。

3.3 TOAST分型后安全性及有效性比较

结果显示,试验组的大动脉粥样硬化型患者用

药后 90 d 的 NIHSS 评分、mRS 评分较对照组明显 硬化型患者用药后各量表评分与对照组比较差异不降低, BI 指数显著升高 ($P<0.05$); 而小动脉粥样 显著, 见表 3、4。

表 1 两组患者基线资料

Table 1 Baseline data of two groups of patients

组别	n/例	年龄/岁	男性/例	高血压/例	糖尿病/例	冠心病/例	房颤/例	入院基线 NIHSS 评分	溶栓后即刻 NIHSS 评分
对照	39	65.46±11.70	26	26	10	9	9	3 (0, 18)	3.0 (0, 18)
试验	48	63.31±11.65	31	26	16	13	6	4 (0, 19)	2.5 (0, 19)

表 2 两组患者近期、远期结局比较

Table 2 Comparisons on near future and long-term outcome of patients in two groups

组别	n/例	NIHSS 评分/分		mRS 评分/分		BI 指数/分	
		用药后 14 d	用药后 90 d	用药后 14 d	用药后 90 d	用药后 14 d	用药后 90 d
对照	39	3 (0, 16)	3 (0, 14)	1.0 (0, 5)	1.5 (0, 5)	80 (20, 100)	80 (20, 100)
试验	48	1 (0, 10)	1 (0, 10) *	1.0 (0, 4)	1.0 (0, 3) *	100 (15, 100)	100 (20, 100) *

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 3 两组大动脉粥样硬化型患者的近期、远期结局比较

Table 3 Comparisons on short-term and long-term outcomes of patients with atherosclerosis in two groups

组别	n/例	NIHSS 评分/分		mRS 评分/分		BI 指数/分	
		用药后 14 d	用药后 90 d	用药后 14 d	用药后 90 d	用药后 14 d	用药后 90 d
对照	22	4.5 (0, 16)	3.5 (0, 14)	2.0 (0, 5)	1.5 (0, 5)	70 (20, 100)	75 (20, 100)
试验	26	3.5 (0, 14)	1.5 (0, 10) *	2.0 (0, 4)	1.0 (0, 3) *	80 (20, 100)	85 (30, 100) *

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 4 两组小动脉闭塞型患者的近期、远期结局比较

Table 4 Comparison on short-term and long-term outcomes of patients with small artery occlusion in two groups

组别	n/例	NIHSS 评分		mRS 评分		BI 指数	
		14 d	90 d	14 d	90 d	14 d	90 d
对照	12	0 (0, 4)	0 (0, 4)	0 (0, 2)	0 (0, 2)	100 (70, 100)	100 (80, 100)
试验	20	1 (0, 5)	0 (0, 5)	1 (0, 2)	0 (0, 1)	100 (85, 100)	100 (85, 100)

4 讨论

如今中国逐渐步入老龄化, 卒中发生率呈上升趋势。急性缺血性脑卒中患者超早期采用阿替普酶静脉溶栓已经成为一种全球性的共识, 可挽救患者的生命, 改善神经功能缺损, 提高患者生存质量。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。

血小板被激活是血栓形成的关键及始动因素, 激活的血小板会发生聚集随后形成血栓。血小板激

活的诱导剂及途径较多, 诱导剂主要有 PAF、花生四烯酸(AA)、二磷酸腺苷(ADP)、5-羟色胺(5-HT)、前列腺素 G₂、CaCl₂、前列腺素 H₂ 等^[8]。临床上最常见及最重要的抗血小板聚集途径有以阿司匹林为代表的 AA 途径、以氯吡格雷为代表的 ADP 途径及以银杏内酯为代表的 PAF 途径^[9]。阿司匹林主要通过抑制环氧化酶(COX), 不可逆地抑制血栓素 A₂(TXA₂) 的合成, 从而抑制血小板聚集^[10]; 氯吡格雷通过改变血小板膜结构, 阻断纤维蛋白原与膜上糖蛋白 IIb/IIIa 的相互作用, 从而抑制 ADP 诱发的

血小板聚集^[11]；而银杏内酯主要是通过 PAF 途径发挥抗血小板聚集作用的，而 PAF 是近年来发现的内源性活性物质，是迄今发现的最强的血小板聚集诱导剂，PAF 主要参与血小板聚集、诱导白细胞活化趋化、细胞凋亡、ROS 生成及相关细胞因子的表达^[12]，同时它直接参加了血栓的形成。指南中指出静脉溶栓后 24 h 内不能使用阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片为代表的经典抗血小板聚集药物，是否可以使用以银杏内酯为代表的新型抗血小板聚集药物未作说明。本研究结果显示，静脉溶栓后立即应用银杏内酯注射液，并未发生颅内出血等严重并发症，说明在静脉溶栓的治疗盲区，使用银杏内酯注射液是安全有效。推测原因，本研究中的百裕银杏内酯注射液主要由银杏二萜内酯和白果内脂组成。银杏二萜内酯主要起到抑制 PAF 引起的血小板聚集^[13]、抑制缺血-再灌注的炎性分子生成的作用^[14]，而白果内酯主要作用是保持血管内皮细胞的完整性，促进血管内皮增生^[15]。所以，推测可能是由于在银杏二萜内酯抗血小板聚集的同时，白果内酯对血管内皮起到了保护作用，从而使得在静脉溶栓后立即应用银杏内酯注射液，并未发生颅内出血等严重并发症。同时，本研究发现，与仅使用静脉溶栓的患者相比，使用静脉溶栓联合银杏内酯注射液的患者，其 90 d 后的 NIHSS 评分、mRS 评分及 BI 指数均明显改善。

那么，静脉溶栓联合银杏内酯注射液对于哪种分型的急性缺血性脑卒中患者作用更加明显呢？本研究结果显示，试验组的大动脉粥样硬化型患者用药后的 90 d 的 NIHSS 评分、mRS 评分较对照组明显降低，BI 指数明显升高。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，动脉到动脉的栓塞^[16]，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、使白细胞像血管内膜迁移、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。另外，从解剖学角度分析，小动脉仅有内皮和少量或缺如的平滑肌，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^[17]，而大动脉病变以粥样斑块形成为主^[18]。这可能是大动脉粥样硬化型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 Tsai 等^[19]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，它能有效改善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内，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 E C, Saver J L, Adams H P, 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] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 1995, 333: 1581-1587.
- [4] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3.0 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1317-1329.
- [5] Wang H, Qiu X Y, Yang I S. Experimental research on effects of ginkgolides made in China on cerebral ischemia injury in rats [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2002, 8(6): 17-18.
- [6] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南 [M]. 北京, 人民卫生出版社, 2007.
- [7] Adams H P, Bendixen B H, Kappelle L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41.
- [8] Guerrero A T, zaIpelon A C, Vieira S M, et al. The role of PAF/PAFR signaling in zymosan-induced articular inflammatory hyperalgesia [J]. Naunyn schmiedeberg Arch Pharmacol, 2013, 386(1): 51-59.
- [9] Staffbrini D M, McIntyre T M. Determination of phospholipase activity of PAF acetylhydrolase [J]. Free Radic Biol Med, 2013, 59: 100-107.
- [10] Patrono C, Renda G. Platelet activation and inhibition in unstable coronary syndromes [J]. Am J cardiol, 1997,

- 80(5A): 17E-20E.
- [11] Gentm. Benefit of clopidogrel in patient with coronary disease [J]. *circulation*, 1997, 96: 1-467.
- [12] Singh P, Singh I N, Mondal S C, et al. Platelet-activating factor (PAF)-antagonists of natural origin [J]. *Fitoterapia*, 2013, 84: 180-201.
- [13] Chung K F, Dent G, McCusker M, et al. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man [J]. *Lancet*, 1987, 1(8527): 248-251.
- [14] Gu J H, Ge J B, 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.
- [15] 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 Cells Mater*, 2011, 21: 459-469.
- [16] 董强, 黄家星, 黄一宁, 等. 症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄中国专家共识 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2012(03): 129-145.
- [17] Beltrán I, Lago A, Tembl J I, et al. Lacunar infarct and deep cerebral hemorrhage: a comparison of the risk factors [J]. *Rev Neurol*, 1998, 27(158): 635-639.
- [18] 张微微. 脑小血管病的新进展 [J]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2008, 2: 210-213.
- [19] Tsai N W, Chang W N, Shaw C F, et al. Levels and value of platelet activation markers in different subtypes of acute non-cardio-embolic ischemic stroke [J]. *Thromb Res*, 2009, 124(2): 213-218.