银杏内酯注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及机制研究

元丽芳 郭惠丽

030006 山西省太原, 山西省煤炭中心医院神经内科

DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2017.18.025

【摘要】 目的 探讨银杏内酯注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及机制。**方法** 选取 120 例急性脑梗死患者,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 60 例。对照组给予依达拉奉治疗,观察组给予银杏内酯注射液联合依达拉奉治疗。比较两组血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100β、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素 6(IL-6)及 C 反应蛋白(CRP)水平;比较两组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及临床疗效。**结果** 治疗后,观察组血清 NSE、S100β、CRP、IL-6、TNF-α 分别为(7.1 ± 1.5) μg/L、(0.2 ± 0.1) μg/L、(14.5 ± 3.7) mg/L、(20.9 ± 5.3) ng/L、(11.2 ± 3.0) μg/L,对照组分别为(8.9 ± 2.0) μg/L、(0.4 ± 0.2) μg/L、(21.3 ± 4.2) mg/L、(29.7 ± 3.2) ng/L、(18.8 ± 3.6) μg/L,观察组均显著低于对照组($t = 2.898$ 、 2.894 、 3.012 、 2.998 、 3.025 , 均 $P < 0.05$)。治疗后 7 d、14 d,观察组 NIHSS 评分分别为(11.8 ± 3.0)分、(7.3 ± 2.2)分,对照组分别为(15.2 ± 3.9)分、(10.5 ± 3.0)分,观察组均显著低于对照组($t = 2.984$ 、 3.037 , $P < 0.05$)。观察组总有效率显著高于对照组(83.3%比 61.7%)($\chi^2 = 7.064$, $P < 0.05$)。**结论** 银杏内酯注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死,可抑制炎症反应,减轻神经功能损伤,其效果优于单纯依达拉奉治疗。

【关键词】 银杏内酯注射液; 依达拉奉; 脑梗塞; 炎症反应

Effect and mechanism of ginkgolide injection combined with edaravone on acute cerebral infarction

Yuan Lifang, Guo Huili.

Department of Neurology, Shanxi Coal Central Hospital, Taiyuan, Shanxi 030006, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effect and mechanism of ginkgolide injection combined with edaravone on acute cerebral infarction. **Methods** 120 acute cerebral infarction patients were divided into observation group and control group, 60 cases in each group. The control group was treated with edaravone, and the observation group was treated with ginkgolide injection combined with edaravone. The neuron specific enolase (NSE), S100β, tumor necrosis factor - α (TNF - α), interleukin - 6 (IL - 6), C reactive protein (CRP), National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) and clinical efficacy were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of NSE, S100β, CRP, IL - 6 and TNF - α of the observation group were (7.1 ± 1.5) μg/L, (0.2 ± 0.1) μg/L,

[14] 邱晓东,居斌华,叶卉,等.限制性输液复合小剂量去甲肾上腺素对胃肠道手术老年患者脑氧代谢的影响[J].中华麻醉学杂志,2015,35(6):656-659. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2015.06.002.
Qiu XD, Ju BH, Ye H, et al. Effects of fluid restriction in combination with small dose of norepinephrine on cerebral oxygen metabolism in elderly patients undergoing gastrointestinal surgery [J]. Chinese Journal of Anesthesiology, 2015, 35 (6) : 656-659. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2015.06.002.

[15] Rumboll CK, Dyer RA, Lombard CJ. The use of phenylephrine to obtund oxytocin-induced hypotension and tachycardia during caesarean section [J]. Int J Obstet Anesth, 2015, 24 (4) : 297-302. DOI:10.1016/j.ijoa.2015.08.003.

[16] 曹万里,黄宝星,成康,等.血浆游离甲氧肾上腺素和甲氧基去甲肾上腺素正常的嗜铬细胞瘤/副神经节瘤患者的临床特点[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2015,13(2):200-205. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.02.005.012.
Cao WL, Huang BX, Cheng K, et al. The clinical features of pheochromocytoma and paraganglioma with normal plasmal free MNs [J/CD]. Chinese Journal of Clinicians: Electronic Edition, 2015, 13 (2) : 200-205. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-0785. 2015. 02. 005. 012.

(收稿日期:2017-02-15)

(本文编辑:王国俊)

(14.5 ± 3.7) mg/L, (20.9 ± 5.3) ng/L and (11.2 ± 3.0) μg/L, respectively, which of the control group were (8.9 ± 2.0) μg/L, (0.4 ± 0.2) μg/L, (21.3 ± 4.2) mg/L, (29.7 ± 3.2) ng/L and (18.8 ± 3.6) μg/L, respectively, those of the observation group were significantly lower than control group ($t = 2.898, 2.894, 3.012, 2.998, 3.025$, all $P < 0.05$). After treatment for 7d and 14d, the NIHSS scores of the observation group were (11.8 ± 3.0) points and (7.3 ± 2.2) points, respectively, which of the control group were (15.2 ± 3.9) points and (10.5 ± 3.0) points, respectively, the observation group were significantly lower than control group ($t = 2.984, 3.037$, all $P < 0.05$). The clinical efficacy of the observation group was significantly better than that of the control group (83.3% vs. 61.7%) ($\chi^2 = 7.064$, $P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgolide injection combined with edaravone in the treatment of acute cerebral infarction can inhibit inflammation reaction, alleviate nerve function damage, its effect is better than edaravone.

【Key words】 Ginkgolide injection; Edaravone; Brain infarction; Inflammation reaction

急性脑梗死是临床常见脑血管疾病,具有起病急、预后差等特点^[1]。据统计,约 50% ~ 70% 的急性脑梗死患者遗留神经功能障碍,其原因与炎症反应所致的梗死区和缺血半暗带区神经元损伤有关^[2]。因此,抑制炎症反应、减轻神经功能缺损是治疗急性脑梗死的关键环节^[3,4]。银杏内酯注射液与依达拉奉是治疗急性脑梗死的常用药物,但两者联合应用于脑梗死急性期,是否能有效抑制炎症反应、改善神经功能尚未可知。本研究旨在探讨银杏内酯注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及其对炎症反应的调节作用,以期为临床提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月山西省煤炭中心医院收治的急性脑梗死患者 120 例为研究对象,诊断标准依据美国心脏协会/美国卒中协会(AHA/ASA)制定的脑卒中诊断标准^[5]。纳入标准:(1)首次发病;(2)发病时间 < 72 h;(3)头颅 CT 和/或 MRI 证实存在梗死病灶。排除标准:(1)对受试药物过敏者;(2)合并全身性感染者;(3)出血性脑梗死;(4)严重肝肾功能障碍;(5)合并其他脑部疾病者。入组患者采用随机数字表法分为对照组和观察组,各 60 例。对照组:男性 32 例,女性 28 例;年龄 47 ~ 80 岁,平均(61.8 ± 8.3)岁;发病至就诊时间 4 ~ 55 h,平均(25.3 ± 11.4)h。观察组:男性 35 例,女性 25 例;年龄 50 ~ 82 岁,平均(62.4 ± 9.0)岁;发病至就诊时间 3 ~ 62 h,平均(27.5 ± 13.8)h。两组一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。患者或其亲属知情同意并签署知情同意书。本研究经山西省煤炭中心医院医学伦理学委员会审核批准。

1.2 方法 两组均给予常规治疗,包括抗凝、脱水、降颅内压、低中流量持续给氧等。对照组给予依达拉奉(南京先声药业生产,批号:80-160720)30 mg 溶于 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 中静脉滴注,2 次/d。观察组在对照组治疗基础上,联合银杏内酯注射液

(都百裕科技制药有限公司生产,批号:08150405) 10 mL 溶于 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中静脉滴注,1 次/d。7 d 为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 血清学指标检测 分别于治疗前后,采集受试者清晨空腹静脉血 3 mL,加入 EDTA 抗凝管,室温下静置 2 h,之后分离血清,采用酶联免疫吸附测定(ELISA 法检测)血清神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、S100β、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)及 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平。

1.3.2 神经功能评价^[6] 分别于治疗前、治疗后 3 d 及治疗后 7 d,采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)评分对患者神经功能进行评价。该量表共包括 5 个维度,总分越高则神经功能缺损越严重。

1.3.3 临床疗效^[7] 基本治愈:症状体征基本消失,NIHSS 评分较治疗前减少 91% ~ 100%;显效:症状体征显著改善,NIHSS 评分较治疗前减少 46% ~ 90%;有效:症状体征有所改善,NIHSS 评分较治疗前减少 18% ~ 45%;无效:症状体征无改善,甚至恶化者,NIHSS 评分较治疗前减少 0% ~ 17% 或增加。总有效率 = [(基本痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数] × 100%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 进行数据分析,计数资料用 % 表示,组间比较用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清脑损伤标志物水平比较 治疗前,两组血清 NSE、S100β 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组血清 NSE、S100β 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 2 两组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)		TNF-α(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	56.5 ± 10.4	21.3 ± 4.2	64.3 ± 17.2	29.7 ± 3.2	50.1 ± 14.9	18.8 ± 3.6
观察组	60	55.7 ± 13.8	14.5 ± 3.7	65.7 ± 20.8	20.9 ± 5.3	48.4 ± 16.5	11.2 ± 3.0
t 值		0.194	3.012	0.242	2.998	0.265	3.025
P 值		0.856	0.042	0.821	0.048	0.792	0.040

表 1 两组治疗前后血清脑损伤标志物水平比较(μg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NSE		S100β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	17.6 ± 4.9	8.9 ± 2.0	0.8 ± 0.2	0.4 ± 0.2
观察组	60	18.4 ± 3.5	7.1 ± 1.5	0.8 ± 0.3	0.2 ± 0.1
t 值		0.236	2.898	0.050	2.894
P 值		0.825	0.049	0.963	0.049

2.2 两组血清炎症因子水平比较 治疗前,两组血清 CRP、IL-6、TNF-α 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组血清 CRP、IL-6、TNF-α 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 NIHSS 评分比较 治疗前,两组 NIHSS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组 NIHSS 评分显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 NIHSS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d
对照组	60	21.4 ± 6.8	15.2 ± 3.9	10.5 ± 3.0
观察组	60	22.9 ± 5.7	11.8 ± 3.0	7.3 ± 2.2
t 值		0.119	2.984	3.037
P 值		0.918	0.048	0.039

2.4 临床疗效 观察组临床疗效显著优于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	基本治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	60	15(25.0)	12(20.0)	10(16.7)	23(38.3)	37(61.7)
观察组	60	24(40.0)	15(25.0)	11(18.3)	10(16.7)	50(83.3)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 7.064, P = 0.008$

3 讨论

溶栓是临床治疗急性脑梗死的有效手段,但因其适应证及时间窗限制较为严格,故仍有部分患者无法获益。因此,探寻更安全、高效的急性脑梗死治疗方案具有十分重要的意义。

随着对脑梗死研究的不断深入,人们认识到由脑缺血诱发的炎症级联反应是导致中心梗死区和周围缺血半暗带神经元损伤的主要机制^[8]。在炎症级联反应过程中,炎症细胞因子大量分泌是造成脑

梗死症状加重的重要因素^[9]。路小微^[10]研究结果表明,急性脑梗死患者血清 CRP、IL-6、TNF-α 水平显著高于健康人群($P < 0.05$),且随着梗死面积的增大,其血清 CRP、IL-6、TNF-α 水平逐渐递增,提示血清炎症因子在急性脑梗死发生与发展过程中发挥重要作用。本研究结果显示,观察组治疗后血清 CRP、IL-6、TNF-α 水平显著低于对照组($P < 0.05$),提示银杏内酯注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死可有效降低炎症因子表达、抑制炎症反应,其效果优于单纯依达拉奉治疗。银杏内酯注射液以银杏萜类内酯为主要成分,包括白果内酯、银杏内酯 B、银杏内酯 A 等,具有活血化瘀、通经活络之功效,适用于脑梗死急性期和恢复期。动物实验证实,银杏内酯可通过抑制脑缺血/再灌注过程中炎症介质的释放,减轻缺血/再灌注损伤^[11]。本研结果提示,采用银杏内酯注射液联合依达拉奉治疗,具有协同作用,可发挥更强的抗炎效果,而这对于减轻急性脑梗死继发性损伤是十分有利的。

NSE、S100β 是公认的脑损伤标志物,其表达水平可间接反映脑组织损伤程度。本研究结果显示,观察组治疗后血清 NSE、S100β 表达显著低于对照组($P < 0.05$),提示银杏内酯注射液联合依达拉奉治疗可有效减轻急性脑梗死所致的脑组织损伤,究其原因可能与两者协同作用抑制脑梗死所致炎症反应有关。本研究结果显示,观察组治疗后 NIHSS 评分显著低于对照组($P < 0.05$),且在早期(治疗后 7 d)降低更为明显,提示银杏内酯注射液联合依达拉奉治疗可发挥更为理想的神经保护作用。

综上所述,银杏内酯注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死,可抑制炎症反应,减轻神经功能损伤,其效果优于单纯依达拉奉治疗。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 李惠芳. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗糖尿病合并急性脑梗死疗效分析[J]. 中国基层医药, 2016, 23(19): 3007-3010. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2016.19.033.
- Li HF. Effect of clopidogrel plus aspirin in the treatment of acute

- ischemic stroke with diabetes mellitus [J]. Chin J Prim Med Pharm, 2016, 23 (19): 3007-3010. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1008-6706. 2016. 19. 033.
- [2] 李忠音, 张军. 依达拉奉对急性脑梗死患者血清炎症因子及神经功能的影响[J]. 河北医学, 2015, 21 (1): 122-125. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6233. 2015. 01. 040.
- Li ZY, Zhang J. Effect of edaravone on the nervous function and serum inflammatory factors in patients with acute cerebral infarction [J]. Hebei Medicine, 2015, 21 (1): 122-125. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6233. 2015. 01. 040.
- [3] Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke; role of inflammatory cells [J]. J Leukoc Biol, 2010, 87 (5): 779-789. DOI: 10. 1189/jlb. 1109766.
- [4] Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke; therapeutic approaches [J]. J Transl Med, 2009, 7 (1): 773-773. DOI: 10. 1186/1479-5876-7-97.
- [5] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke; a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association [J]. Stroke J Cerebral Circulat, 2014, 45 (12): 3754-3762.
- [6] Gupta D, Sharma A, Uchino K, et al. Accuracy of national institutes of health stroke scale score in predicting the site of arterial occlusion in acute stroke; a transcranial doppler study [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25 (9): 2109-2115. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2016. 06. 004.
- [7] 王毅, 王晓丽, 张赛, 等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂联合舒血宁治疗脑梗死疗效观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28 (1): 89-90. DOI: 10. 11756/j. issn. 1674-3474. 2014. 01. 040.
- Wang Y, Wang XL, Zhang S, et al. Effect of monosialotetrahexosyl-ganglioside combined with Shuxuening on cerebral infarction [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2014, 28 (1): 89-90. DOI: 10. 11756/j. issn. 1674-3474. 2014. 01. 040.
- [8] Charidimou A, Werring DJ. A raging fire in acute lacunar stroke; Inflammation, blood-brain barrier dysfunction and the origin of cerebral microbleeds [J]. J Neurol Sci, 2014, 340 (1): 1-2. DOI: 10. 1016/j. jns. 2014. 03. 004.
- [9] 王守章. 依达拉奉联合神经节苷脂治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国基层医药, 2016, 23 (21): 3314-3317. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1008-6706. 2016. 21. 029.
- Wang SZ. The effect of ganglioside combined with edaravone on the treatment of patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Prim Med Pharm, 2016, 23 (21): 3314-3317. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1008-6706. 2016. 21. 029.
- [10] 路小微. 急性脑梗死患者血清炎症因子及血流动力学变化及意义 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22 (1): 93-95. DOI: 10. 13210/j. cnki. jhmu. 20151008. 002.
- Lu XW. Changes and significance of serum inflammatory factors and hemodynamics in patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of Hainan Medical University, 2016, 22 (1): 93-95. DOI: 10. 13210/j. cnki. jhmu. 20151008. 002.
- [11] 刘晖, 张嘉伟, 林宇, 等. 银杏内酯 B 对老龄大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤炎症反应的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33 (13): 3139-3140. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2013. 13. 065.
- Liu H, Zhang JW, Lin Y, et al. Effect of Ginkgo lactone B on inflammatory response for cerebral ischemia-reperfusion injury in elderly rats [J]. Chin J Gerontol, 2013, 33 (13): 3139-3140. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2013. 13. 065.

(收稿日期: 2016-12-20)

(本文编辑: 张超)