

# 银杏内酯注射液治疗急性脑梗死的临床效果观察\*

季一飞 龙继发 周华勇 王运锋 张翼

(川北医学院第二临床医学院·南充市中心医院神经内科,四川南充 637000)

**【摘要】** 目的 探讨银杏内酯注射液治疗急性脑梗死的临床效果。方法 选取我院 2013 年 8 月~2015 年 5 月收治的 178 例急性脑梗死患者作为研究对象,按照随机数字表法将所有患者分为试验组 92 例与对照组 86 例,对照组患者予以常规基础治疗,试验组在常规基础治疗基础上联合银杏内酯注射液治疗,观察对比两组患者的临床治疗效果,并采取美国国立卫生研究所脑卒中评分量表(NIHSS)评估患者治疗前后的神经功能缺损情况,Barthel 指数量表评估患者治疗前后日常生活能力改善情况,以及改良 Rankin 量表(mRS)评分评估患者治疗后神经功能恢复情况。结果 试验组治疗总有效率(85.87%)显著高于对照组(74.42%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗前两组患者 NIHSS 评分及 Barthel 指数量表评分对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后两组患者均明显改善,试验组改善程度优于对照组,且试验组 mRS 评分 0~2 分的患者明显多于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 银杏内酯注射液辅助治疗急性脑梗死的临床效果显著,可以很好地改善患者神经功能缺损,提升患者日常生活能力,具有较高的临床应用价值,安全性较好,可广泛推广应用。

**【关键词】** 急性脑梗死;银杏内酯注射液;神经功能缺损

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2017.07.010

## Clinical effect of ginkgolide injection on acute cerebral infarction

JI Yifei\*, LONG Jifa, ZHOU Huayong, WANG Yunfeng, ZHANG Yi

(Department of Neurology, Nanchong Central Hospital, The Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical effect of ginkgolide injection on acute cerebral infarction. **Methods** We selected 178 acute cerebral infarction patients treated in our hospital from August 2013 to May 2015 as the research object. All the patients were divided into experimental group (92 cases) and control group (86 cases) according to the method of random Numbers table. And the control group patients treated on a regular treatment, the experimental group treated on the regular treatment combined ginkgolide injection. To compared the clinical effects with the two groups of patients, and we take NIHSS score to evaluate neurologic deficits in patients before and after treatment, take Barthel index scale to assess patients daily life ability before and after treatment as well as evaluate neurologic functional recovery after treatment in patients with mRS score. **Results** The study found that the experimental group total effective rate (85.87%) was significantly higher than that of control group (74.42%),  $p < 0.05$ , the difference is statistically significant; NIHSS score and Barthel index scale of two groups of patients before treatment had no obvious difference,  $p > 0.05$ , but those of two groups of patients were significantly improved after treatment, and the experimental group is better than that of control group. The number of mRS score 0-2 points in experimental group is significantly more than that of control group after treatment,  $p < 0.05$ , the difference is statistically significant. **Conclusion** The treatment clinical effect of ginkgolide injection on acute cerebral infarction is remarkable, can well improve the patients' neurologic deficits, and can improve patients' daily life ability. It has high clinical value, which can be widely applied.

**【Key words】** Acute cerebral infarction; Ginkgolide; Neurologic deficits

脑梗死又称作缺血性卒中,是由于各种因素导致患者脑部血液供应障碍,从而导致脑组织缺血、缺氧性坏死,出现相应神经功能缺损,影响患者身体健康

及日常生活<sup>[1]</sup>。脑缺血(cerebral ischemia)是全世界人民致死、致残的主要原因之一,并且随着年龄增长呈上升趋势<sup>[2-3]</sup>。据 2005 年的官方数据显示,在中国大陆,首次卒中年发病率为 116~219/10 万人,每年新发卒中约为 150~200 万人;卒中年死亡率在城市

基金项目:国家自然科学基金(81271317)

约为 116.63 /10 万人,在农村为 111.74 /10 万人,是城乡第 2 个最常见的死亡原因<sup>[4]</sup>。而 2008 年全国第 3 次居民死因调查发现,脑血管病已跃居为城乡居民第一位死因,我国卒中死亡率高于欧美国家 4~5 倍,是日本的 3.5 倍,甚至高于泰国、印度等发展中国家。为了探讨急性脑梗死的最佳临床治疗方法,我院选取 178 例患者进行银杏内酯注射液治疗效果研究,取得良好结果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2013 年 8 月~2015 年 5 月收治的 178 例急性脑梗死患者进行研究,所有患者均符合急性脑梗死临床诊断标准<sup>[5]</sup>。按照简单随机数字表法将患者分为试验组 92 例与对照组 86 例,试验组患者中男性 48 例,女性 44 例,年龄 42~78 岁,平均年龄(60.5±5.8)岁;对照组患者中男性 45 例,女性 41 例,年龄 45~79 岁,平均年龄(62.6±5.1)岁。两组样本一般资料对比无差异,可进行分组比较。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 ①患者符合急性脑梗死诊断标准<sup>[5]</sup>,且经头颅 CT 或 MRI 证实,发病后 1d~2 周,且患者或家属均签署知情同意书,同意参与本次试验。②无严重肝肾功能不全及精神疾病患者。③患者生命体征平稳,无脑疝形成。

1.2.2 排除标准 ①对银杏类药物、甘油、乙醇过敏或有过敏体质的患者。②妊娠、哺乳期妇女或有妊娠计划者。③有严重肝肾功能不全者。④脑梗死后脑出血,或者有出血倾向者,3 个月内发生过严重出血者,PLT 小于正常值范围下限或 APTT 大于正常值上限 3 s 以上者。⑤由脑肿瘤、脑外伤、脑寄生虫病、风湿性心脏病、冠心病及其他心脏病合并房颤而引起的脑栓塞者。⑥精神疾病及既往有精神性疾病史患者。⑦使用其他中药制剂者。⑧不同意参加试验的患者或不签署知情同意书者。⑨近 1 个月参加其他临床研究。

1.3 治疗方法 对照组患者给予临床常规基础治疗,例如给予阿司匹林或硫酸氢氯吡格雷抗血小板聚集、他汀类治疗,有高血压病者给予调控血压治疗,有糖尿病患者给予血糖调控治疗,以及维持生命体征及处理并发症治疗。试验组患者在此基础治疗上联合银杏内酯注射液(成都百裕科技制药有限公司,国药准字:Z20110035)治疗,10ml 银杏内酯注射液加入 0.9% 氯化钠溶液 250ml 中静脉滴注每日 1 次,连续治疗 14d。

1.4 观察评定标准 观察对比两组患者临床治疗效果,采取 NIHSS 量表评估患者治疗前后神经功能缺损程度、Barthel 指数量表评估患者日常生活能力及

mRS 评分评估患者脑卒中后功能恢复情况。NIHSS 量表评分越高,表示患者神经功能缺损越严重;Barthel 指数量表评分越高,表示患者日常生活能力越强;mRS 评分越低表示患者功能恢复越好。疗效评估标准可分为痊愈、显效、好转、无效,痊愈:治疗后患者症状和体征消失,生活完全自理,恢复工作,神经功能缺损评分改善 90.00% 以上;显效:治疗后患者症状和体征大部消失,肌力恢复 III 级以上,生活基本自理,神经功能缺损评分改善 50.00%~90.00%;好转:治疗后患者症状和体征部分消失,生活不能自理,神经功能缺损改善 30.00%~50.00%;无效:患者神经功能缺损未减少,甚至增加,神经功能缺损改善 30.00% 以下。总有效率=痊愈率+显效率+好转率。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,等级资料采用秩和检验,计量资料采用 *t* 检验,四格表资料采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床治疗总有效率对比 试验组治疗总有效率为 85.87%,对照组为 74.42%,试验组总有效率高于对照组,两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗后疗效比较(n, ×10<sup>-2</sup>)

组别	痊愈	显效	好转	无效	总有效率
对照组	13	28	23	22	74.42
试验组	15	48	16	13	85.87

注:与对照组比较,① $Z_c = 2.29 > Z_{0.05/2} = 1.96, P < 0.05$

2.2 两组患者神经功能缺损评分(NIHSS)对比 治疗前两组患者 NIHSS 评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后对照组和试验组 NIHSS 评分均较治疗前有明显改善,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );且治疗后试验组改善程度优于对照组,差异亦有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	治疗前评分	治疗后评分	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	12.12±3.49	6.57±4.09	21.05	0.000
试验组	11.91±3.52	5.13±3.72	22.58	0.000
<i>t</i>	0.39	2.46		
<i>P</i>	0.70	0.02		

2.3 两组患者治疗前后日常生活能力评分对比 治疗前两组患者 Barthel 指数量表评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后试验组和对照组评分均较治疗前有明显改善,且试验组改善程度优于对照组,差异

均有统计学意义( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),表明治疗后试验组患者日常生活能力改善更显著,见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 Barthel 指数量表评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Table 3 The Barthel index scale before and after treatment between two groups

组别	治疗前评分	治疗后评分	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	41.69±18.27	67.57±20.88	-17.74	0.000
试验组	42.83±17.92	75.05±17.38	-20.38	0.000
<i>t</i>	0.42	2.61		
<i>P</i>	0.68	0.01		

2.4 两组患者治疗后 mRS 评分对比 试验组患者治疗 14d 后神经功能恢复情况较对照组好,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者治疗 14d 后 mRS 评分比较(*n*)

Table 4 The mRS score after treatment 14 day between two groups

组别	<i>n</i>	0~2 分	>3 分
对照组	86	35	51
试验组	92	43	49

注:组间比较, $\chi^2=8.00$ ,  $P=0.046$

2.5 两组患者不良反应发生情况 试验组患者在治疗过程中有 1 例出现心慌、呼吸困难,经停药后症状消失,有 1 例出现头昏,经休息后好转;对照组患者有 2 例出现头昏,1 例出现头痛,均经休息后好转。两组患者不良反应发生率无明显差异。

### 3 讨论

目前治疗急性缺血性脑卒中的方法很多,包括卒中单元、溶栓治疗、抗血小板治疗、抗凝治疗等。但是尽快再通闭塞血管、恢复脑组织供血仍是最直接、最有效的方法。季一飞等学者<sup>[6]</sup>发表述评文章《急性缺血性脑卒中血管再通治疗策略与展望》中指出,1995 年美国国立神经病和卒中研究院(The National Institutes of Neurological Disorders, NINDS)的 rt-PA 试验<sup>[7]</sup>和 2008 年德国 Werner Hacke 教授主持完成的欧洲急性卒中协作研究(ECASS)-III 试验<sup>[8]</sup>分别显示,在急性脑梗死发病 3 h 内和 3~4.5h 使用 rt-PA (0.9mg/Kg)治疗都是一种安全有效的治疗;2014 年底到 2015 年初,四大血管内治疗研究[血管内治疗 AIS 的多中心随机临床试验(MR CLEAN)、前循环近端闭塞小病灶性卒中的血管内治疗并强调最短化计算机断层扫描(computed tomography, CT)至再通时间临床试验(ESCAPE)、延长急性神经功能缺损至动脉内溶栓时间的临床试验(EXTEND-IA)、血管内机械取栓作为 AIS 血管内主要治疗试验(SWIFT PRIME)]结果先后发表,均显示血管内支架取栓治疗

比标准内科治疗包括静脉溶栓治疗显著获益<sup>[9-12]</sup>,并且后面三大试验因为血管内支架取栓治疗显示出非常好的疗效而提前结束试验。但是急性缺血性脑卒中静脉溶栓治疗时间窗为 4.5h 以内,血管内机械取栓治疗时间窗为 8h 以内(前循环),对于超过时间窗的病人,只能采取保守治疗,包括抗血小板聚集、降压及他汀类等治疗。

急性脑梗死病灶在中心坏死区周围有缺血半暗带,在缺血半暗带中尚有大量存活神经元,随着患者血供的恢复,其功能得以改善或恢复,因而急性脑梗死早期治疗应当以抢救缺血半暗带为主<sup>[13-14]</sup>。祖国医学将脑梗死归于“中风”范畴,是虚、火、风、痰、气、瘀共同作用的结果,临床多以开窍醒神、活血化瘀、清热化痰治疗为主。银杏内酯注射液主要作用为活血化瘀,通经活络,用于治疗中风中经络(轻中度脑梗塞)恢复期瘀血阻络证,症见半身不遂、口舌歪斜、言语蹇涩、肢体麻木等。有研究表明,银杏内酯具有抗自由基和氧化应激损伤<sup>[15-16]</sup>、抗炎作用<sup>[17]</sup>以及抑制兴奋性毒性<sup>[18-19]</sup>等作用。动物试验结果表明,银杏内酯注射液呈剂量依赖地选择性拮抗血小板激活因子(PAF)诱导的兔血小板聚集作用<sup>[20]</sup>。在本试验中,我们在临床常规治疗的基础上,给予试验组银杏内酯注射液静脉输注治疗,疗效显著,治疗总有效率(85.87%)显著高于对照组(74.42%);两组治疗后的 NIHSS 评分、Barthel 指数量表评分均较治疗前明显改善,且试验组改善程度优于对照组;而 mRS 评分,试验组比对照组有明显改善,表明银杏内酯注射液辅助治疗急性脑梗死可以提高治疗效果,促进神经功能恢复,提高患者日常生活能力,改善急性脑梗死预后,患者恢复更快。同时两组患者不良反应发生率无明显差异,表明使用银杏内酯注射液安全。

### 4 结论

本研究结果显示,银杏内酯注射液辅助治疗急性脑梗死临床效果显著,患者神经功能明显改善,日常生活能力明显提升,是治疗急性脑梗死的较好选择,可供临床推广使用。

### 【参考文献】

- [1] 姚恺, 郭军锋, 杨晓波, 等. 神经保护剂治疗急性脑梗死患者的疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(19): 4137-4139.
- [2] Donnan G A, Fisher M, Macleod M, et al. Stroke[J]. Lancet, 2008, 371(9624): 1612-1623.
- [3] Simerabet M, Robin E, Aristi I, et al. Preconditioning by an in situ administration of hydrogen peroxide: involvement of reactive oxygen species and mitochondrial ATP-dependent potassium channel in a cerebral ischemia-reperfusion model[J]. Brain Res, 2008, 1240(2): 177-184.

[4] Liu M, Wu B, Wang WZ, *et al.* Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5):456-464.

[5] 全国第四届脑血管病学术会议标准(1995), *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):376-381.

[6] 季一飞, 陈历. 急性缺血性脑卒中血管再通治疗策略与展望[J]. *西部医学*, 2016, 28(6):745-749.

[7] James C, Grotta MD, K M A. Welch, MD, *et al.* Clinical Deterioration Following Improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial[J]. *Stroke*, 2001, 32:661-668.

[8] Werner Hacke M D, Markku Kaste M D, Erich Bluhmki Ph D, *et al.* Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13):1317-1329.

[9] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, *et al.* A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(1):11-20. doi:10.1056/NEJMoa1411587 [Epub ahead of print].

[10] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, *et al.* Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11):1019-1030.

[11] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, *et al.* Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11):1009-1018.

[12] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, *et al.* Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(24):2285-2295.

[13] 饶明俐. 缺血半暗带、细胞凋亡与治疗时间窗[J]. *中华医学信息导报*, 2002, 20:21-22.

[14] 张芳, 谢敬霞. 早期脑梗死缺血半暗带 MR 扩散、灌注成像的研究进展[J]. *临床放射学杂志*, 2002, 21(11):907-909.

[15] Ma S W, Liu X Y, Xun Q R, *et al.* Neuroprotective effect of ginkgolide K against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced PC12 cell cytotoxicity by ameliorating mitochondrial dysfunction and oxidative stress[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(2):217-225.

[16] Priyanka A, Nisha V M, Anusree S S, *et al.* Bilobalide attenuates hypoxia induced oxidative stress, inflammation, and mitochondrial dysfunctions in 3T3-L1 adipocytes via its antioxidant potential[J]. *Free Radical Res*, 2014, 48(10):1206-1217.

[17] 刘雪青, 陈北冬, 鲍利, 等. 银杏内酯 B 对内皮细胞连接蛋白的影响及其分子机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(5):646-651.

[18] Lang D, Kiewert C, Mdzinarishvili A, *et al.* Neuroprotective effects of bilobalide are accompanied by a reduction of ischemia-induced glutamate release in vivo[J]. *Brain Res*, 2011, 1425(33):155-163.

[19] 马舒伟, 张现涛, 何盛江, 等. 银杏叶内酯 K 对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国药理学杂志*, 2011, 46(13):993-997.

[20] Yue Y H, Man H, Xiao Q D, *et al.* Ginkgolide B reduces neuronal cell apoptosis in the hemorrhagic rat brain Possible involvement of Toll-like receptor 4 nuclear factor-kappa B pathway[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 137:1462-1468.

(收稿日期:2017-04-12;编辑:母存培)

(上接第 930 页)

【参考文献】

[1] 黄志强. 肝门部胆管癌外科治疗的现状与我见[J]. *中国实用外科杂志*, 2007, 27(5):341-346.

[2] 田雨霖. 肝门部胆管癌国内外治疗 40 年回顾[J]. *中国实用外科杂志*, 2007, 27(5):347-350.

[3] Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, *et al.* Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(1):129-140.

[4] 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 解放军全军肝胆外科专业委员会. 肝门部胆管癌诊断及治疗指南(2013 版)[J]. *中华外科杂志*, 2013, 51(10):865-871.

[5] 曹利平, 汪亮, 彭淑娴. 肝门部胆管癌根治性手术的难点及对策[J]. *中国实用外科杂志*, 2007, 27(5):361-363.

[6] 张永杰. 肝门部胆管癌可切除性的术中判断技巧[J]. *中国实用外科杂志*, 2007, 27(1):93-95.

[7] Endo I, Matsuyama R, Mori R, *et al.* Imaging and surgical planning for perihilar cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(8):525-532.

[8] Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, *et al.* Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2001, 234(4):507-517.

[9] Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights[J]. *Hepatology*, 2003, 37(5):961-969.

[10] Rocha FG, Matsuo K, Blumgart LH, *et al.* Hilar cholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2010, 17(4):490-496.

[11] Matsumoto N, Ebata T, Yokoyama Y, *et al.* Role of anatomical right hepatic trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(3):261-268.

[12] Natsume S, Ebata T, Yokoyama Y, *et al.* Clinical significance of left trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma: an appraisal and comparison with left hepatectomy[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(4):754-762.

[13] Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, *et al.* Hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma: a single-center review of 85 consecutive patients[J]. *Ann Surg*, 2012, 256(2):297-305.

[14] Endo I, Matsuyama R, Mori R, *et al.* Imaging and surgical planning for perihilar cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(8):525-532.

[15] Aoba T, Ebata T, Yokoyama Y, *et al.* Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma: location, number, or ratio of involved nodes[J]. *Ann Surg*, 2013, 257(4):718-725.

[16] 张永杰, 俞文隆. 肝门部胆管癌根治性切除术需要注意的问题[J]. *腹部外科*, 2010, (2):70-72.

[17] Nagino M, Nimura Y, Nishio H, *et al.* Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases[J]. *Ann Surg*, 2010, 252(1):115-123.

[18] 张永杰, 俞文隆. 肝门部胆管癌病灶切除及胆肠吻合应注意的问题[J]. *中国实用外科杂志*, 2012, 32(8):624-626.

[19] 张永杰, 俞文隆. 胆管癌手术方式的合理选择[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2015, 4(2):73-75.

(收稿日期:2017-03-04;修回日期:2017-04-14;编辑:母存培)