

## 银杏叶片联合阿魏酸钠治疗短暂性脑缺血发作的临床研究

隋世华, 董丽华, 辛 华, 李 野, 孙 蕾

日照市人民医院, 山东 日照 276826

**摘要:** **目的** 探讨银杏叶片联合阿魏酸钠治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效。**方法** 选取2015年3月—2016年3月在日照市人民医院接受治疗的短暂性脑缺血发作患者78例,按照治疗方法的不同分为对照组和治疗组,每组各39例。对照组静脉滴注注射用阿魏酸钠,0.3 g加入5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d。治疗组在对照治疗基础上口服银杏叶片,2片/次,3次/d。两组均连续治疗2周。观察两组的临床疗效,同时比较两组治疗前后血浆黏度(CP)、血细胞比容(HCT)、血小板聚集率(PAR)、纤维蛋白原(FIB)、内皮素-1(ET-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管紧张素-II(Ang-II)的变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为84.62%、92.31%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者CP、HCT、PAR、FIB、ET-1、MMP-9、Ang-II均较同组治疗前显著降低,同组治疗前后差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),且治疗组这些观察指标的降低程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 银杏叶片联合阿魏酸钠治疗短暂性脑缺血发作具有较好的临床疗效,可明显改善患者血液流变学指标,降低血清ET-1、MMP-9、Ang-II水平,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 银杏叶片; 注射用阿魏酸钠; 短暂性脑缺血发作; 血浆黏度; 血小板聚集率; 基质金属蛋白酶-9

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)07-0961-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.008

## Clinical study on Yinxingye Tablets combined with sodium ferulate in treatment of transient ischemic attack

SUI Shi-hua, DONG Li-hua, XIN Hua, LI Ye, SUN Lei

Rizhao People's Hospital, Rizhao 276826, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical efficacy of Yinxingye Tablets combined with sodium ferulate in treatment of transient ischemic attack. **Methods** Patients (78 cases) with transient ischemic attack in Rizhao People's Hospital from March 2015 to March 2016 were enrolled in this study. According to the different treatment plans, patients were divided into control group (39 cases) and treatment group (39 cases). The patients in the control group were iv administered with Sodium Ferulate for injection, 0.3 g added into 5% Glucose Injection 250 mL, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Yinxingye Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of CP, HCT, PAR, FIB, ET-1, MMP-9, and Ang-II in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total efficacies in the control and treatment groups were 84.62% and 92.31%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, CP, HCT, PAR, FIB, ET-1, MMP-9, and Ang-II in two groups were significantly decreased, the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Yinxingye Tablets combined with sodium ferulate has clinical curative effect in treatment of transient ischemic attack, and can obviously improve the blood rheology indexes, reduce the levels of ET-1, MMP-9, and Ang II, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Yinxingye Tablets; Sodium Ferulate for injection; transient ischemic attack; CP; PAR; MMP-9

短暂性脑缺血发作是脑血管病中常见的一种, 足而导致的脑局部相应位置功能发生障碍, 具有发病急、易反复发作的特点, 是缺血性脑卒中发病的

收稿日期: 2016-04-19

作者简介: 隋世华(1978—), 女, 主治医师, 研究方向是脑血管病、癫痫、神经变性病的诊疗。Tel: 18806330126 E-mail: suishihua2002@163.com

重要危险因素, 严重时可导致脑梗死<sup>[1]</sup>。临床上以抗血小板聚集治疗为主。阿魏酸钠具有扩张血管、抗血小板聚集、抗氧化、清除氧自由基及改善血流变学等作用<sup>[2]</sup>。银杏叶片具有清除自由基、增加脑血流量、扩张血管、改善微循环、促进脑细胞功能恢复、抑制血小板凝集及红细胞和血管壁黏附、有效改善脑代谢和降低血液黏稠度等作用<sup>[3]</sup>。基于上述药物作用, 日照市人民医院对短暂性脑缺血发作患者采用银杏叶片联合阿魏酸钠进行治疗, 取得了满意的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月在日照市人民医院接受治疗的短暂性脑缺血发作患者 78 例的临床资料进行回顾性分析, 所有患者均符合短暂性脑缺血发作的诊断标准<sup>[4]</sup>。其中男性患者 41 例, 女性患者 37 例; 年龄 40~80 岁, 平均年龄(56.42±8.66)岁; 发病时间 1~8 d, 平均病程(3.27±1.14) d。所有患者家属均签署知情同意书。

排除标准 (1) 伴有严重肝肾功能不全者; (2) 近半个月内有手术史者; (3) 伴有严重心肌梗死患者; (4) 伴有血液系统疾病者; (5) 对研究药物过敏者; (6) 未签署知情协议书者。

### 1.2 药物

银杏叶片由浙江康恩贝制药股份有限公司生产, 规格每片含总黄酮醇苷 9.6 mg、萜类内酯 2.4 mg, 产品批号 150116; 注射用阿魏酸钠由重庆莱美药业股份有限公司生产, 规格 0.1 g/支, 产品批号 150206。

### 1.3 分组和治疗方法

根据治疗方案的差别将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 39 例。对照组中有男性患者 21 例, 女性患者 18 例; 年龄 41~80 岁, 平均年龄(56.37±8.65)岁; 发病时间 2~8 d, 平均病程为(3.27±1.15) d。治疗组中有男性患者 20 例, 女性患者 19 例; 年龄 40~80 岁, 平均年龄(56.35±8.63)岁; 发病时间 1~8 d, 平均病程(3.24±1.12) d。两组患者一般临床资料比较差别没有统计学意义, 具有可比性。

两组患者均给予饮食控制、降血压、降血脂及控制血糖等常规处理。对照组静脉滴注注射用阿魏酸钠, 0.3 g 加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 1 次/d。治疗组在对照治疗基础上口服银杏叶片, 2 片/次, 3 次/d。两组均连续治疗 2 周。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[5]</sup>

经过治疗后, 3 d 内患者相关症状发作停止, 服药期间没有复发为显效; 治疗后 3~7 d 内患者相关症状发作停止, 服药期间没有复发为有效; 治疗超过 10 d 患者相关症状仍没有得到控制, 发作次数频繁为无效。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

采用全自动血液分析仪检测两组治疗前后血浆黏度(CP)、血细胞比容(HCT)、血小板聚集率(PAR)、纤维蛋白原(FIB); 采用酶联免疫吸附法检测两组治疗前后血清内皮素-1(ET-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管紧张素-II(Ang-II)水平。

### 1.6 不良反应

对两组患者在治疗过程中可能出现的皮疹、出血、乏力及腹泻等不良反应情况进行比较分析。

### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对所得数据进行统计学分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两两比较采用  $t$  检验, 计数资料采用率的形式表示, 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 18 例, 有效 15 例, 无效 6 例, 总有效为 84.62%; 治疗组患者显效 25 例, 有效 11 例, 无效 3 例, 总有效率为 92.31%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组血液流变学指标比较

治疗前, 两组患者血液流变学指标比较差异没有统计学意义; 治疗后, 两组患者 CP、HCT、PAR、FIB 均较同组治疗前显著降低, 同组治疗前后差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组这些观察指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 ET-1、MMP-9、Ang-II 水平均较同组治疗前明显降低, 同组治疗前后差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组这些观察指标的降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组不良反应发生比较

两组患者在治疗过程中均未出现皮疹、出血、乏力及腹泻等不良反应。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on efficiency between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	18	15	6	84.62
治疗	39	25	11	3	92.31*

与对照组比较: \*P<0.05  
\*P < 0.05 vs control group

表2 两组血液流变学指标变化的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 39$ )

Table 2 Comparison on blood rheology indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 39$ )

组别	观察时间	CP/(mPa·s)	HCT/%	PAR/%	FIB/(g·L <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	1.88±0.35	49.58±4.39	77.58±3.31	4.56±0.66
	治疗后	1.24±0.17*	42.37±3.46*	46.52±2.63*	4.13±0.41*
治疗	治疗前	1.86±0.32	49.59±4.35	77.59±3.27	4.55±0.64
	治疗后	0.83±0.14*▲	34.32±3.24*▲	28.32±2.36*▲	3.32±0.37*▲

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05  
\*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment

表3 两组血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 39$ )

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 39$ )

组别	ET-1/(ng·L <sup>-1</sup> )		MMP-9/(ng·L <sup>-1</sup> )		Ang-II/(ng·L <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	80.69±11.27	63.26±9.43*	224.76±24.38	98.74±8.52*	135.62±18.81	72.46±9.36*
治疗	80.67±11.28	56.76±9.25*▲	224.77±24.52	77.18±6.54*▲	135.59±18.75	47.32±8.64*▲

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05  
\*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group after treatment

### 3 讨论

短暂性脑缺血发作是在各种因素作用下致使脑动脉发生一过性或短暂性的供血不足而导致的脑局部相应位置功能发生障碍,临床上以短暂性运动功能障碍、失语症、感觉功能障碍等为主要表现,症状常在1 h内消失,具有发病急、易反复发作的特点,是缺血性脑卒中发病的重要危险因素,严重时可导致脑梗死<sup>[6]</sup>。其发病机制有以下几种学说<sup>[7]</sup>: 栓子栓塞学说认为大动脉被斑块不稳定,脱落形成栓子导致远端小血管发生栓塞,而引发短暂性脑缺血发作;低灌注学说认为血管管腔狭窄导致血流减少、脑组织灌注减少而引发短暂性脑缺血发作;血管痉挛学说认为血管痉挛导致血流量减少、灌注减少。在这3种机制中最为认可导致短暂性脑缺血发作发生的为栓子栓塞学说,因此对其治疗主要进行抗血小板聚集来防止血栓形成。

阿魏酸钠属于非肽类 ET 受体拮抗剂,可通过竞争性结合 ET 受体,消除因 ET 导致的血管收缩,还可以通过抑制丙二醛(MDA)、血栓素 B2(TXB2)

产生,促进6-酮-前列腺素 F1a(6-keto-PGF)生成,发挥抑制血小板聚集、改善血液流变学、保护血管内皮、调节免疫及抗血小板活性等作用<sup>[2]</sup>,因而可抑制血栓的形成<sup>[8]</sup>。银杏叶片具有清除自由基的生成,抑制细胞膜脂质过氧化,提高红细胞 SOD 的活性;拮抗血小板活化因子引起的血小板聚集,防止血栓的形成;改善血液的流变性,增进红细胞的变形能力,降低血液黏度,改善循环障碍;扩张血管、降低阻力、增加血流量,对脑部血液循环及脑细胞代谢有较好的改善和促进作用,对大脑具有保护作用<sup>[3]</sup>。

在短暂性脑缺血发作的发生与发展过程中有许多因子参与到疾病的变化。ET-1 存在于血管内皮细胞,具有强大的收缩血管作用,是诱导短暂性脑缺血发作等缺血性脑血管病的重要因子之一<sup>[9]</sup>。MMP-9 可对细胞外基质的多种成分进行降解,从而导致斑块性质发生改变,甚至脱落形成栓子,增加局部血栓形成的危险<sup>[10]</sup>。Ang-II 具有很强的缩血管作用,可导致颅内动脉收缩和痉挛,进而对脑组织

血管产生影响并导致短暂性脑缺血发作发生<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示, 对照组和治疗组的总有效分别为 84.62%、92.31%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 CP、HCT、PAR、FIB 均较同组治疗前明显降低, 但治疗组上述指标降低的更显著 ( $P < 0.05$ )。两组患者血清 ET-1、MMP-9、Ang-II 水平均较同组治疗前明显降低, 但治疗组降低的更显著 ( $P < 0.05$ ), 说明银杏叶片联合阿魏酸钠治疗短暂性脑缺血发作效果确切。

综上所述, 银杏叶片联合阿魏酸钠治疗短暂性脑缺血发作具有较好的临床疗效, 可明显改善患者血液流变学指标, 降低血清 ET-1、MMP-9、Ang-II 水平, 具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 吴松林. 短暂性脑缺血发作的研究进展 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2002, 10(6): 378-379.
- [2] 刘会荣. 阿魏酸钠的药理作用与临床应用 [J]. 中国药业, 2005, 14(3): 78-79.
- [3] 王捷, 龙禹, 汪小祝, 等. 银杏叶药理作用、临床应用及制剂研究综述 [J]. 中外医疗, 2011, 9(5): 116-117.
- [4] 龚洁芹, 梁辉. 英国急性卒中和短暂性脑缺血发作的诊断与初始治疗指南 [J]. 中国卒中杂志, 2009, 4(6): 503-518.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 190.
- [6] 鞠奕, 赵性泉, 王拥军, 等. 短暂性脑缺血发作和小卒中的卒中风险评估 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(2): 165-167.
- [7] 祝惠民. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 476-478.
- [8] 邹全飞, 马坤, 陆榕. 阿魏酸药理学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(4): 297-301.
- [9] 张页, 彭珊, 马静. 短暂性脑缺血发作血 NO、ET-1、IL-1 $\beta$ 、MDA 水平变化的研究 [J]. 武警医学, 2005, 16(12): 889-891.
- [10] 魏汝云, 王淑贞, 宋晓玲, 等. 急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9 及外周血白细胞计数的变化 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(1): 39-42.
- [11] 严澎, 郭军红. 重组人促红细胞生成素对大鼠急性脑缺血脑组织中肿瘤坏死因子- $\alpha$  基质金属蛋白酶-9 和血管生成素-2 表达的影响 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11(1): 8-11.