

银杏酮酯滴丸联合阿托伐他汀钙治疗缺血性脑梗死的临床研究

周兴盛

上海市奉贤区中心医院 神经内科, 上海 201400

摘要: **目的** 探讨银杏酮酯滴丸联合阿托伐他汀钙治疗缺血性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2012年8月—2015年1月上海市奉贤区中心医院收治的急性缺血性脑梗死患者120例,随机分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组口服阿托伐他汀钙片,1片/次,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服银杏酮酯滴丸,5丸/次,3次/d。两组患者均治疗2周,出院后坚持服药12周。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后神经功能缺损(NIHSS)评分、巴特尔日常生活能力指数(BI)、颈动脉内膜-中膜厚度值(IMT)、斑块面积和个数、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的变化。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为76.67%、91.67%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗2周、出院12周时,两组NIHSS评分、IMT、斑块面积、斑块个数、sICAM-1、sVCAM-1均显著降低,BI指数显著升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 银杏酮酯滴丸联合阿托伐他汀钙治疗缺血性脑梗死具有较好的临床疗效,可改善患者的神经功能和生活质量,能够显著降低黏附分子的表达,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 银杏酮酯滴丸;阿托伐他汀钙片;缺血性脑梗死;神经功能缺损评分;细胞间黏附分子-1;血管细胞黏附分子-1

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)11-1337-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.11.008

Clinical study on Yinxing Guttate Dropping Pills combined with atorvastatin calcium in treatment of ischemic cerebral infarction

ZHOU Xing-sheng

Department of Neurology, Shanghai Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201400, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Yinxing Guttate Dropping Pills combined with atorvastatin calcium in treatment of ischemic cerebral infarction. **Methods** Patients (120 cases) with ischemic cerebral infarction in Shanghai Fengxian District Central Hospital from August 2012 to January 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. The patients in the control group were *po* administered with Atorvastatin Calcium Tablets, 1 tablet/time, once daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Yinxing Guttate Dropping Pills on the basis of the control group, 5 pills/time, three times daily. The patients in two groups were hospitalized for 2 weeks, and they took drugs for 12 weeks after discharge. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of NIHSS scores, BI, IMT, plaque area and numbers, ICAM-1, and VCAM-1 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 76.67% and 91.67%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After 2 weeks in hospital and 12 weeks after discharge, the NIHSS scores, IMT, plaque area and numbers, ICAM-1, and VCAM-1 in two groups were significantly decreased, BI was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). These observational indexes in the treatment group were better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Yinxing Guttate Dropping Pills combined with atorvastatin calcium has clinical curative effect in treatment of ischemic cerebral infarction, and can improve nerve function and quality of life, also can significantly reduce the expression of adhesion molecules, which has a certain clinical application value.

Key words: Yinxing Guttate Dropping Pills; Atorvastatin Calcium Tablets; ischemic cerebral infarction; NIHSS scores; ICAM-1; VCAM-1

收稿日期: 2015-05-18

作者简介: 周兴盛(1978—),男,硕士研究生,主治医师,研究方向是脑血管疾病的诊断和治疗。Tel: (021)57410145 E-mail: shandongdanfeng@163.com

缺血性脑梗死是临床一种常见的严重威胁人类健康的心脑血管疾病^[1]。研究发现,动脉粥样硬化是急性缺血性脑梗死的主要病理生理基础,慢性炎症过程在其形成和发展中起着尤为重要的作用^[2]。颈动脉斑块及内膜-中膜厚度的检测可以预测脑血管病事件的发生,可反映动脉粥样硬化的程度。细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)是目前较常用的反映机体炎症反应和动脉粥样硬化斑块破裂的敏感指标^[3]。为了提高脑梗死患者的生存质量,有学者应用他汀类药物联合或单独使用来治疗动脉粥样硬化性脑梗死患者,并取得了一定的临床疗效^[4]。上海市奉贤区中心医院采用银杏酮酯滴丸联合阿托伐他汀钙治疗缺血性脑梗死取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 8 月—2015 年 1 月上海市奉贤区中心医院收治的急性缺血性脑梗死患者 120 例,所有患者均符合我国第四届脑血管病学术会议修订的急性缺血性脑梗死的诊断标准^[5]。其中男 57 例,女 63 例;年龄 60~83 岁,平均年龄(65.84±8.46)岁;病程 3~72 h,平均病程(13.58±5.10)h。

入选标准 (1)符合临床急性脑梗死症状及体征;(2)经头颅 CT 或 MRI 确定是急性缺血性脑梗死;(3)经颈部血管超声检查证实有颈动脉粥样硬化斑块形成或颈动脉内膜-中膜厚度值(IMT)>1.2 mm;(4)年龄在 60~80 岁;(5)病人或委托人同意并接受治疗,签署《知情同意书》。

排除标准 (1)大面积脑梗死或有意识障碍者;(2)在服用其他他汀类或含银杏类药物;(3)患有风湿性心脏病、心房纤颤、肝肾疾病及恶性肿瘤者;(4)对他汀类药物或含银杏类药物过敏或副作用不能耐受者;(5)不能坚持药物治疗的患者;(6)患者或委托人不能接受治疗及签署《知情同意书》。

1.2 药物

银杏酮酯滴丸由北京汉典制药有限公司生产,规格每丸含银杏酮酯 8 mg,产品批号 120204;阿托伐他汀钙片由辉瑞制药有限公司生产,规格 20 mg/片,产品批号 JX20070048。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 60 例。其中,对照组男 29 例,女 31 例;年龄 62~83 岁,平均年龄(64.67±9.10)岁;病程 4~70 h,平

均病程(12.18±6.10)h。治疗组男 28 例,女 32 例,年龄 60~81 岁,平均年龄(66.32±8.58)岁;病程 3~72 h,平均病程(14.08±7.98)h。两组年龄、性别、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均按中国脑血管病指南用阿司匹林等常规药物治疗,并控制血糖、血压,维持水电解质平衡,积极治疗肺部感染、电解质紊乱等并发症,给予物理治疗等康复治疗。对照组口服阿托伐他汀钙片,1 片/次,1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服银杏酮酯滴丸,5 丸/次,3 次/d。两组患者均住院 2 周,出院后坚持服药 12 周。

1.4 临床疗效判定标准^[7]

由同一神经内科医师(经过培训)于治疗前后对两组患者按照美国国立卫生研究院卒中量表行神经功能缺损(NIHSS)评分和巴特利日常生活能力指数(BI)评定。临床疗效判断标准 基本治愈:神经功能缺损评分降低 91%~100%,病残度 0 级;显效:神经功能缺损评分降低 46%~90%,病残度 1~3 级;有效:神经功能缺损评分降低 18%~45%;无效:神经功能缺损评分少于 17%。

总有效率=(基本治愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 颈动脉超声检测 IMT≥1.2 mm 或颈动脉管腔的中膜在局部有凸起增厚,向管腔内的凸出呈斑块。用 Crouse 积分^[6],0 级:IMT<1.2 mm;1 级:1.2 mm<IMT<2.0 mm 或只有 1 个斑块;2 级:有 1 个以上的斑块,且 2.1 mm<IMT<4.0 mm;3 级:有多个斑块,其中至少有一个 IMT 大于 4.1 mm。

1.5.2 斑块形态学检测 根据组织病理学研究和斑块成像的特点(1)脂质斑块呈低回声;(2)纤维硬斑块为中等回声、钙化的硬斑块呈强回声且有声影;(3)回声强弱不均匀的溃疡性和混合性斑块。其中(1)和(3)斑块,容易破裂,血栓掉落,至脑梗塞发生,属于不稳定斑块;(2)是不容易破裂和脱落的,属于稳定斑块。

1.5.3 血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 的检测 所有患者于入院次日晨、治疗 2 周、出院后 12 周空腹抽取静脉血 4 mL,注入 10 mL 肝素抗凝离心管,混匀,进行离心(3 500 r/min,离心 3 min),取上清液采用酶联免疫夹心法测血清 sICAM-1、sVCAM-1。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无胃肠道不适、

头痛、皮疹、头晕、视觉模糊等不良反应发生。

1.7 统计学方法

统计分析采用 SPSS 19.0 统计软件进行, 所有计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 经 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本治愈 17 例, 显效 14 例, 有效 15 例, 总有效率为 76.67%; 治疗组基本治愈 24 例, 显效 27 例, 有效 4 例, 总有效率为 91.67%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗 2 周、出院 12 周后, 两组 NIHSS 评分、IMT、斑块面积、斑块个数均显著降低, BI 指数显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的改善程度优于对照组, 两组比较

差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 sICAM-1 和 sVCAM-1 比较

治疗前两组 sICAM-1、sVCAM-1 比较差异无统计学意义; 治疗 2 周、出院 12 周时两组 sICAM-1、sVCAM-1 均显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的下降程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 治疗组发生消化道不良反应 2 例, 对照组有 3 例, 无其他不良反应情况, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

急性缺血性脑梗死重要的病理生理基础是动脉粥样硬化, 很多炎症因子与细胞因子在动脉粥样硬化形成过程中都发挥着非常重要的作用^[8]。当发生动脉粥样硬化时, 动脉血管的内皮细胞 ICAM-1、VCAM-1 等黏附分子就会增高。研究发现, 在急性

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	17	14	15	14	76.67
治疗	60	24	27	4	5	91.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	观察时间	NIHSS 评分/分	BI 指数	IMT/mm	斑块面积/cm ²	斑块个数/个
对照	治疗前	18.98 ± 1.21	23.58 ± 3.39	1.69 ± 0.66	0.88 ± 0.06	2.83 ± 1.36
	治疗 2 周	15.32 ± 1.03*	56.43 ± 5.72*	1.53 ± 0.58*	0.81 ± 0.05*	2.76 ± 0.03*
	出院 12 周	8.63 ± 1.16*	67.53 ± 4.55*	1.38 ± 0.17*	0.75 ± 0.06*	2.69 ± 0.05*
治疗	治疗前	19.38 ± 1.24	24.76 ± 3.42	1.71 ± 0.63	0.89 ± 0.07	2.88 ± 1.32
	治疗 2 周	13.37 ± 1.06*▲	63.82 ± 5.63*▲	1.41 ± 0.52*▲	0.74 ± 0.03*▲	2.43 ± 0.07*▲
	出院 12 周	5.37 ± 1.13*▲	78.46 ± 4.72*▲	1.12 ± 0.14*▲	0.68 ± 0.04*▲	2.02 ± 1.02*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

表 3 两组 sICAM-1 和 sVCAM-1 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison on ICAM-1 and VCAM-1 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	sICAM-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)			sVCAM-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)		
	治疗前	治疗 2 周	出院 12 周	治疗前	治疗 2 周	出院 12 周
对照	498.91 ± 86.43	486.54 ± 77.41*	469.35 ± 75.52*	659.25 ± 84.51	644.12 ± 75.32*	628.47 ± 75.52*
治疗	496.84 ± 87.32	479.32 ± 76.73*▲	453.14 ± 74.58*▲	655.74 ± 86.37	635.31 ± 73.25*▲	613.57 ± 79.23*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

心肌梗死患者血液中 sICAM-1、sVCAM-1 明显增加, 且生存率也显著降低^[9], 于是有人提出 sVCAM-1 能够作为预测心血管疾病的最为可靠的细胞因子^[10], 所以说 sICAM-1 和 sVCAM-1 在机体中的表达与颈动脉 IMT 及斑块的稳定程度是呈相关性, 因此, 对血液中可溶性黏附分子的检查可以对动脉粥样硬化程度进行判断^[11]。

阿托伐他汀除具有降脂作用外, 还具有抑制血栓形成、加快细胞凋亡、抑制平滑肌细胞增殖、抗炎以及稳定斑块等作用。有研究显示, 在急性缺血性脑梗死发生的 72 h 内尽早给予他汀类药物对改善患者预后神经功能及降低缺血性脑梗死的再发生率都具有明显的作用^[12]。银杏酮酯滴丸是银杏叶中的提取成分, 银杏酮酯中的萜烯类银杏内酯 B 能够抑制血小板活化^[13], 从而降低血小板发生聚集的几率^[14-15]。银杏酮酯还能够扩张血管、增加血液灌注量、改善颅脑供血、降低血脂水平、减轻动脉粥样硬化斑块局部的炎症反应、保护血管内皮细胞以及抗氧化应激, 从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。银杏酮酯滴丸的吸收比较迅速, 能较快降低血液黏稠度, 进而减少循环阻力, 使脑灌注水平得到改善。相关研究表明, 银杏酮酯滴丸与其他药物联合应用能够显著缓解患者的临床症状、提高患者生活质量、增加患者生存率。

本次研究结果显示, 经过 2 周的治疗以及出院后继续服药 12 周, 两组 sICAM-1 和 sVCAM-1 较治疗前显著降低, 且治疗组的降低水平明显优于对照组, 说明银杏酮酯滴丸联合阿托伐他汀钙降低炎症因子的作用较单一用药好。通过颈动脉彩超检查发现, 治疗组在减少 IMT 值、斑块面积及数量上比对照组更有优势, 说明联合用药抗动脉粥样硬化要优于单一用药。治疗组在 NIHSS 评分、BI 评分的改善程度优于对照组, 且治疗后治疗组的总有效率显著高于对照组, 说明银杏酮酯滴丸联合阿托伐他汀钙可以显著改善脑梗死患者的生活质量。

综上所述, 银杏酮酯滴丸联合阿托伐他汀钙治疗缺血性脑梗死具有较好的临床疗效, 可改善患者的神经功能和生活质量, 能够显著降低黏附分子的表达, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] 蔡学见, 王玉梅, 陈铮立, 等. 重型特重型颅脑伤脑疝

时应用天幕裂孔切开术的临床研究(附 89 例报告) [J]. 中华神经外科杂志, 2002, 18(2): 123-126.

- [2] 朱凤俊, 贾东佩, 张群英. 阿托伐他汀钙对脑梗死的治疗作用及对 Hs-CRP、IL-6、TNF- α 炎症因子的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(20): 81-84.
- [3] John S, Jacobi J, Delles C, *et al.* Plasma soluble adhesion molecules and endothelium-dependent vasodilation in early human atherosclerosis [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2000, 98(5): 521-529.
- [4] 江玲. 阿托伐他汀对急性缺血性脑卒中患者血清 hs-CRP TNF- α 的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(2): 33-34.
- [5] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 5-6.
- [6] Shimoni S, Frangogiannis N G, Aggeli C J, *et al.* Identification of hibernating myocardium with quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography: comparison with dobutamine echocardiography and thallium-201 scintigraphy [J]. *Circulation*, 2003, 107(4): 538-544.
- [7] 中华神经科学会. 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.
- [8] 黄兴友. 脑梗死患者血清 sICAM1、sVCAM1 和 Bcl-2 的表达水平及临床意义 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(21): 94-96.
- [9] 李俊荣. 彩超下颈动脉粥样硬化斑块与脑梗死的相关性分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(12): 1468-1469.
- [10] Blankenberg S, Rupprecht H J, Bickel C, *et al.* Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2001, 104(12): 1336-1342.
- [11] 程红, 李根, 欧莉君, 等. 通脉消斑汤对颈动脉粥样硬化患者血清可溶性细胞黏附分子的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(9): 1050-1051.
- [12] Ni Chróinín D, Callaly E L, Duggan J, *et al.* Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: the North Dublin Population Stroke Study [J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 1021-1029.
- [13] 张骐, 陈爱霞, 陈燕, 等. 银杏酮酯分散片治疗脑小血管病所致轻度认知障碍的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 10(12): 1231-1232.
- [14] 赵高年, 刘颖, 王荣富. 银杏酮酯分散片治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 江苏医药, 2012, 38(19): 2334-2335.
- [15] 刘成鼎, 潘苏华, 毛黎顺, 等. 银杏内酯 B 衍生物抗血小板聚集作用和作用机制(英文) [J]. 中国天然药物, 2009, 7(4): 301-306.