

丁苯酞联合银杏叶提取物注射液治疗大面积脑梗死的临床研究

詹霞, 蒋东晓, 孙新虎, 周丽

威海市中心医院 神经内科, 山东 威海 264400

摘要: **目的** 探讨丁苯酞联合银杏叶提取物注射液治疗大面积脑梗死的临床疗效。**方法** 选取 2012 年 6 月—2015 年 6 月于威海市中心医院神经内科住院的大面积脑梗死患者 130 例为研究对象, 所有患者按就诊时间先后顺序随机分为对照组和治疗组, 每组各 65 例。对照组静脉滴注银杏叶提取物注射液, 70 mg 加入到生理盐水 250 mL, 1 次/d, 连续使用 21 d。治疗组在对照组基础上静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液, 100 mL/次, 2 次/d, 连续使用 14 d, 然后改为口服丁苯酞软胶囊, 0.2 g/次, 3 次/d, 连续使用 7 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、日常生活能力量表 (ADL) 评分和血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2 (LP-PLA2) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 73.85%、93.85%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 NIHSS 评分均显著降低, ADL 评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 10、21 d 后, 两组血浆 LP-PLA2 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 LP-PLA2 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞联合银杏叶提取物注射液治疗大面积脑梗死具有较好的疗效, 可改善神经功能缺损和日常生活活动能力, 调节血浆 LP-PLA2 水平, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 银杏叶提取物注射液; 丁苯酞氯化钠注射液; 丁苯酞软胶囊; 大面积脑梗死; 美国国立卫生研究院卒中量表评分; 日常生活能力量表评分; 脂蛋白相关性磷脂酶 A2

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)01-0054-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.013

Clinical study on butyphthalide combined with Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection in treatment of large area cerebral infarction

ZHAN Xia, JIANG Dong-xiao, SUN Xin-hu, ZHOU Li

Department of Neurology, Weihai Central Hospital, Weihai 264400, China

Abstract: Objective To investigate the effect of butyphthalide combined with Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection in treatment of large area cerebral infarction. **Methods** Patients (130 cases) with large area cerebral infarction in Weihai Central Hospital from June 2012 to June 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 65 cases. Patients in the control group were iv administered with Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection, 70 mg added into normal saline 250 mL, once daily, treated for 21 d. Patients in the treatment group were iv administered with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection on the basis of the control group, 100 mL/time, twice daily. After treatment for 14 d, Butylphthalide Soft Capsules before and after treatment were then used for 7 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores, ADL scores, and plasma LP-PLA2 level were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 73.85% and 93.85%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS scores in two groups were significantly decreased, but the ADL scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 10 and 21 d, the plasma LP-PLA2 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups

收稿日期: 2017-09-13

作者简介: 詹霞, 副主任医师, 硕士, 研究方向: 脑血管病。Tel: 18306305637 E-mail: wdzhx686@sina.com

($P < 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection has clinical curative effect in treatment of large area cerebral infarction, can improve neurological deficits and activities of daily living, and regulate the plasma LP-PLA2 level, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Extract of Ginkgo Biloba Leaves Injection; Butylphthalide and Sodium Chloride Injection; Butylphthalide Soft Capsules; large area cerebral infarction; NIHSS score; ADL score; LP-PLA2

大面积脑梗死国内外尚无确切一致的定义和评价方法,通常指由于颈内动脉或大脑中动脉等主干动脉急性堵塞所致相应神经功能缺失,患者病情重,并发症多,治疗效果不佳,预后差,有着极高的致残率和病死率。银杏叶提取物注射液主要用于脑部、周围血流循环障碍。丁苯酞氯化钠注射液用于急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损的改善;丁苯酞软胶囊用于治轻、中度急性缺血性脑卒中。因此,本研究观察急性大面积脑梗死患者应用银杏叶提取物和丁苯酞的临床情况,并结合神经功能缺损和日常生活活动能力评分来评价临床效果,以期能进一步指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年6月—2015年6月于威海市中心医院神经内科住院的大面积脑梗死患者130例为研究对象。其中男69例,女61例,年龄(62.7±8.5)岁,高血压45例,糖尿病13例,高同型半胱氨酸(Hcy)血症51例,吸烟28例,酗酒21例。

诊断均符合第四届脑血管病会议修订标准^[1],均经头颅电子计算机断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)扫描证实。

所有病例均为首次发病,脑梗死面积>5 mm,发病时间均在48 h之内,入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为15~30分,且均无严重心功能不全、近期心肌梗死史、严重心律失常,无严重肺部疾病和肝、肾功能不全及脑外伤、脑寄生虫病等其他脑部器质性病变。经医院伦理委员会批准,患者知情同意。

排除严重精神疾病、肿瘤、颅内或全身感染性疾病、血液病和外周神经性疾病患者。排除采血前高脂饮食和饮酒病人,排除发热、外伤、免疫接种、月经期或妊娠的患者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者按就诊时间先后顺序随机分为对照组和治疗组,每组各65例。对照组男35例,女30例,平均年龄(64.9±8.1)岁,总胆固醇(TC)水平为

(5.1±0.7) mmol/L,三酰甘油(TG)为(3.4±0.6) mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)为(3.1±0.6) mmol/L,高血压21例,糖尿病7例,高Hcy血症22例,吸烟16例,酗酒10例。治疗组男34例,女31例,平均年龄(65.5±8.7)岁,TC水平为(5.3±0.6) mmol/L, TG为(3.1±0.5) mmol/L, LDL-C为(3.2±0.6) mmol/L,高血压24例,糖尿病6例,高Hcy血症29例,吸烟12例,酗酒11例。两组患者在年龄、性别、血压、血糖、血脂水平等方面均无显著性差异,具有可比性。

两组患者均给予降颅压、抗血小板聚集、神经保护、吸氧、对症支持等常规治疗。对照组静脉滴注银杏叶提取物注射液(台湾济生化学制药厂股份有限公司生产,规格5 mL:17.5 mg,产品批号G4090),70 mg加入到生理盐水250 mL,1次/d,连续使用21 d。治疗组在对照组基础上静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液[石药集团恩必普药业有限公司生产,规格100 mL:(丁苯酞25 mg和氯化钠0.9 g),产品批号618130705],100 mL/次,2次/d,连续使用14 d,然后改为口服丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司生产,规格0.1 g/粒,产品批号118130712),0.2 g/次,3次/d,连续使用7 d。

1.3 临床疗效评价标准

根据NIHSS评分标准^[2]和《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[3]将其疗效分为5个等级进行疗效评价。基本痊愈:评分减少91%~100%,病残程度为0级;显著进步:评分减少46%~90%,病残程度为1~3级;进步:评分减少18%~45%;无变化:患者功能缺损评分减少或增加17%及以下;恶化:评分增加在18%以上。

总有效=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能缺损程度 分别在入院时及治疗21 d后,采用NIHSS评定患者神经功能缺损程度。NIHSS评分标准包括意识、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视症11项,总分30分,分值越高表明神

经功能缺损程度越重^[4]。

1.4.2 日常生活能力量表 (ADL) 采用改良 Barthel 指数 (MBI) 评价日常生活改善情况, 包含进食、修饰、洗澡、穿衣、控制小便、大便、用厕、床椅转移、移动、上下楼梯 10 项内容, 总分 100 分, 分值越高表示 ADL 能力越好^[5]。

1.4.3 血浆 LP-PLA2 水平 于治疗前和治疗 10、21 d 分别采集空腹肘静脉血检测。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定 LP-PLA2 水平, 套装试剂盒购于天津康尔克生物科技有限公司, 严格按照试剂盒上说明书配制各种试剂, 按照操作流程进行配制和测定, 最后以吸光度作为纵坐标, 横坐标为相应的浓度, 做出相应曲线, 样品的 LP-PLA2 水平根据其吸光度值由标准曲线换算出相应浓度。正常参考值为 <175 ng/mL。

1.5 不良反应观察

观察并记录用药过程中可能发生的药物不良反应, 重点为有无再发脑梗死、再灌注损伤、心肌梗死、脑出血等并发症。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用重复测量的方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本痊愈 7 例, 显著进步 15 例, 进步 26 例, 总有效率为 73.85%; 治疗组基本痊愈 9 例, 显著进步 18 例, 进步 34 例, 总有效率为 93.85%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率%
对照	65	7	15	26	12	5	73.85
治疗	65	9	18	34	3	1	93.85*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组 NIHSS 评分和 ADL 评分比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分均显著降低, ADL 评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组 NIHSS 评分和 ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 2 Comparison on NIHSS scores and ADL scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	观察时间	NIHSS 评分/分	ADL 评分/分
对照	治疗前	27.5 ± 6.6	26.1 ± 4.2
	治疗后	10.6 ± 4.3*	48.5 ± 4.8*
治疗	治疗前	19.1 ± 6.2	27.6 ± 7.4
	治疗后	5.6 ± 3.8*▲	60.2 ± 5.7*▲

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

2.3 两组血浆 LP-PLA2 水平比较

治疗 10、21 d 后, 两组血浆 LP-PLA2 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义

($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标与对照组治疗后同期比较明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组 LP-PLA2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

Table 3 Comparison on LP-PLA2 levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 65$)

组别	观察时间	LP-PLA2/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	202 ± 12
	治疗 10 d	171 ± 11*
	治疗 21 d	161 ± 13*▲
治疗	治疗前	205 ± 11
	治疗 10 d	167 ± 12*
	治疗 21 d	144 ± 11*▲

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group at the same time after treatment

2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组发生再发脑梗死 2 例, 心肌梗死 2 例, 再灌注损伤 3 例, 非症状性脑出血 3 例, 症状性脑出血 2 例, 不良反应发生率为

18.46%；治疗组发生再梗死 3 例，心肌梗死 1 例，再灌注损伤 5 例，非症状性脑出血 2 例，症状性脑出血 2 例，不良反应发生率为 20.00%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

急性脑梗死是最常见的脑血管病，占脑血管病的 60%~80%，发病急，致残率、致死率高，尤其大面积脑梗死预后更差，给家庭和社会带来极大的负担。动静脉溶栓是目前行之有效的治疗方法之一，但是，由于对脑卒中防治知识的缺乏，很多患者不能在有效的时间窗内到达医院而延误溶栓时机^[6-7]。

银杏叶提取物注射液有效成分主要为黄酮苷类和银杏内酯、白果内酯。银杏叶提取物对于脑梗死的治疗具有一定临床疗效，且安全性较高，能够较显著改善患者神经功能缺损^[8]。丁苯酞为人工合成的消旋正丁基苯酞，与天然的左旋芹菜甲素的结构相同。临床研究结果显示，丁苯酞能明显改善急性缺血性脑卒中患者神经功能的损伤，促进患者神经功能恢复^[9]。动物药效学研究表明，丁苯酞可阻断缺血性脑卒中所致脑损伤的多个病理环节，具有较强的抗脑缺血作用，可明显缩小大鼠局部脑缺血的梗死面积，减轻脑水肿，改善脑能量代谢和缺血脑区的微循环和血流量，抑制神经细胞凋亡，并具有抗脑血栓形成和抗血小板聚集的作用^[10]。丁苯酞可通过降低花生四烯酸水平，提高脑血管内皮一氧化氮（NO）和前列环素（PGI₂）水平，抑制谷氨酸释放，降低细胞内钙浓度，清除自由基和提高抗氧化酶活性，明显改善脑缺血再灌注引起的线粒体肿胀和功能异常。焦东亮等^[11]研究证实丁苯酞能抑制脑缺血再灌注损伤后梗死灶周边缺血半暗带区神经元半胱氨酸蛋白酶（caspase-3）的表达，从而抑制神经元凋亡，起到神经保护作用；同时有研究证实丁苯酞能改善患者认知功能。

从本研究可见，银杏叶提取物通过降低血液黏稠度、清除自由基、改善循环的作用有效改善患者临床症状和预后，与庄源等^[12]研究结果一致。丁苯酞能改善局部微循环，保护线粒体，起到恢复缺血半暗带的神经细胞功能，与闫海燕等^[13-14]应用丁苯酞治疗大面积脑梗死、有效改善神经功能缺损、促进缺血梗死区侧枝循环重建的结果一致。

LP-PLA₂ 是由巨噬细胞产生的、反映血管炎症的一种特异性标记物，在低密度脂蛋白的氧化、动脉粥样硬化的发生发展以及冠心病和卒中的发生等

方面发挥着重要作用。LP-PLA₂ 水平升高是预测冠心病和卒中风险的独立危险因素^[15-16]。LP-PLA₂ 属于扩大的磷脂酶 A₂ 超家族，是由 441 个氨基酸残基组成的丝氨酸酯酶。已知 LP-PLA 有 2 种类型：血浆型 LP-PLA₂ 和细胞型 LP-PLA₂^[17]。其编码基因（PLA₂ G7）于 1995 年首次被克隆，约 80% 的 LP-PLA₂ 与低密度脂蛋白（LDL）结合。LP-PLA₂ 主要由炎症细胞产生，其催化产生的促炎症性产物涉及动脉粥样硬化和缺血性心脑血管病的各个阶段。测定血浆中 LP-PLA₂ 水平可作为独立危险因素，预警发生缺血性卒中和冠心病的危险性^[18]。

本研究结果表明，治疗后两组患者 LP-PLA₂ 水平、NIHSS 评分和日常生活活动能力均有改善，治疗组患者总有效率高于对照组，预后更佳，提示两种药物分别通过不同的机制，互相配合提高了疗效，银杏叶提取物注射液联合丁苯酞与单用银杏叶提取物注射液相比疗效更显著。

综上所述，丁苯酞联合银杏叶提取物注射液治疗大面积脑梗死具有较好的临床疗效，可改善神经功能缺损和日常生活活动能力，调节血浆 LP-PLA₂ 水平，安全性较好，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [2] 全国第四届脑血管病学术会议. 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.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [4] Brott T, Adams H P Jr, Olinger C P, et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale [J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864-870.
- [5] Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified rankin scale in acute stroke trials [J]. *Stroke*, 1999, 30(8): 1538-1541.
- [6] Emberson J, Lees K R, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials [J]. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1929-1935.
- [7] Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein R A. Acute stroke intervention: a systematic review [J]. *JAMA* 2015, 313(14): 1451-1462.
- [8] 徐艳芬, 张丽娟, 宋新波. 银杏叶提取物的研究进展

- [J]. 药物评价研究, 2010, 33(6): 452-456.
- [9] 石红梅. 丁苯酞注射液对脑梗死患者血小板聚集性的影响及临床疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(17): 60-61.
- [10] 熊杰, 徐平湘, 孙丽娜, 等. 丁基苯酞对原代培养神经元线粒体功能的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 73-76.
- [11] 焦东亮, 倪秀石, 高艳, 等. 丁苯酞对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后 caspase-3 表达的影响 [J]. 中国临床神经科学, 2007, 15(1): 19-23.
- [12] 庄源. 银杏叶提取物注射液治疗大面积脑梗死合并出血性脑梗死疗效观察 [J]. 大家健康, 2016, 10(13): 150.
- [13] 闫海燕, 郗红艳, 王红梅, 等. 丁苯酞治疗大面积脑梗死的临床应用研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(3): 127-129.
- [14] 王新, 王默力, 杨盛. 丁苯酞软胶囊(恩必普)联用尤瑞克林注射液治疗大面积脑梗死的临床疗效研究 [J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(12): 1136-1138.
- [15] Madjid M, Ali M, Willerson J T. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a novel risk marker for cardiovascular disease: a systematic review of the literature [J]. *Tex Heart Inst J*, 2010, 37(1): 25-39.
- [16] Yang E H, McConnell J P, Lennon R J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(1): 106-111.
- [17] Schaloske R H, Dennis E A. The phospholipase A2 superfamily and its group numbering system [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1761(11): 1246-1259.
- [18] Macphee C H, Nelson J, Zalewski A. Role of lipoprotein associated phospholipase A2 in atherosclerosis and its potential as a therapeutic target [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(2): 154-161.