

## 银杏酮酯滴丸联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死的临床研究

任会菊<sup>1</sup>, 郑东焕<sup>1</sup>, 高园园<sup>1</sup>, 乔洪潮<sup>1</sup>, 杨红旗<sup>2\*</sup>

1. 安阳市第六人民医院 神经内科, 河南 安阳 455000

2. 河南省人民医院 神经内科, 河南 郑州 450003

**摘要:** **目的** 研究银杏酮酯滴丸联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2017年8月—2019年8月安阳市第六人民医院收治的106例急性脑梗死患者为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各53例。对照组患者静脉注射阿加曲班注射液, 20 mg阿加曲班注射液溶于250 mL生理盐水中, 1次/d; 治疗组在对照组基础上口服银杏酮酯滴丸, 8丸/次, 3次/d。两组患者持续治疗14 d。观察两组的临床疗效, NIHSS评分、BI指数评分和mRS评分及高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)、内皮素-1(ET-1)和一氧化氮(NO)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为81.13%、96.23%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组NIHSS评分和mRS评分明显下降, BI指数评分明显升高( $P < 0.05$ ), 且治疗组各评分改善较多( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平显著降低( $P < 0.05$ ); 并且治疗组hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平降低较多( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清TXA<sub>2</sub>、ET-1水平均明显降低, NO水平明显升高( $P < 0.05$ ), 且治疗组TXA<sub>2</sub>、ET-1、NO水平改善较多( $P < 0.05$ )。**结论** 银杏酮酯滴丸联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死具有较好的治疗效果, 改善神经功能和日常生活活动能力, 调节血清因子水平, 安全性较高, 值得在临床上推广应用。

**关键词:** 银杏酮酯滴丸; 阿加曲班注射液; 急性脑梗死; NIHSS评分; BI指数评分; 血清因子

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)04-0701-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.021

## Clinical study on Ginkgo Bilobate Dropping Pills combined with argatroban in treatment of acute cerebral infarction

REN Hui-ju<sup>1</sup>, ZHENG Dong-huan<sup>1</sup>, GAO Yuan-yuan<sup>1</sup>, QIAO Hong-chao<sup>1</sup>, YANG Hong-qi<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, Anyang Sixth People's Hospital, Anyang 455000, China

2. Department of Neurology, Henan People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

**Abstract: Objective** To study the effect of Ginkgo Bilobate Dropping Pills combined with Argatroban Injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (106 cases) with acute cerebral infarction who received treatment in Anyang Sixth People's Hospital from August 2016 to August 2019 were randomly divided into two groups, and each group had 53 cases. Patients in the control group were iv administered with Argatroban Injection, 20 mg added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Ginkgo Bilobate Dropping Pills on the basis of the control group, 8 pills/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS score, mRS score, BI index score, and the levels of hs-CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , TXA<sub>2</sub>, ET-1, and NO in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.13% and 96.23%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, NIHSS score and mRS score in two groups were significantly decreased, but BI index score in two groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ). And the NIHSS score, mRS score, and BI index score in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of hs-CRP, IL-6, and TNF- $\alpha$  in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). And the levels of hs-CRP, IL-6, and TNF- $\alpha$  in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of TNF- $\alpha$  and TXA<sub>2</sub> in two groups were significantly decreased, but the levels of NO in two groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ). And the levels of TXA<sub>2</sub>, ET-1, and NO in the treatment group were

收稿日期: 2020-01-10

作者简介: 任会菊(1973—), 女, 河南安阳人, 副主任医师, 本科, 主要研究方向为神经内科。E-mail: bravetroop@126.com

\*通信作者 杨红旗(1972—), 男, 研究生, 研究方向为神经变性疾病。

significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ginkgo Bilobate Dropping Pills combined with Argatroban Injection has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can improve nerve function and activity of daily life, regulate serum factor level, with good safety, and which is worthy of clinical application.

**Key words:** Ginkgo Bilobate Dropping Pills; Argatroban Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; BI index score; serum factor

急性脑梗死主要是由于患者脑部血液供应突然出现障碍或中断,从而表现出脑组织缺氧、缺血性坏死的一系列症状<sup>[1-2]</sup>。发生急性脑梗死的主要原因是脑部动脉血栓、脑部动脉硬化导致动脉管腔闭塞或狭窄,从而使血液循环发生障碍,严重威胁患者生命健康<sup>[3]</sup>。阿加曲班是一种新型抗凝药,具有无免疫原性、作用时间短、起效迅速等特点,能够可逆性结合于凝血酶的活性位点,抑制凝血酶<sup>[4-5]</sup>。银杏酮酯滴丸的主要成分为银杏酮酯,具有活血、化瘀、通络的功效,能够抑制血小板的聚集、改善颅脑供血、扩张血管等作用<sup>[6-7]</sup>。本研究选取安阳市第六人民医院收治的106例急性脑梗死患者为研究对象,探讨银杏酮酯滴丸联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死的临床疗效。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选取2017年8月—2019年8月安阳市第六人民医院收治的106例急性脑梗死患者为研究对象。其中男性57例,女性49例,年龄为42~74岁,平均年龄为(59.67±6.74)岁,平均病程为(14.69±2.59)h。均符合急性脑梗死的诊断标准<sup>[8]</sup>,从发病到入院时间间隔<48h。

排除标准:伴有免疫系统疾病、严重感染、恶性肿瘤等疾病患者;伴有精神疾病、肝肾功能不全者;对本研究所用药物过敏者;患者处于哺乳期或妊娠期妇女。

### 1.2 药物

阿加曲班注射液由天津药物研究院药业有限责任公司生产,规格20 mL:10 mg,产品批号160918、170815;银杏酮酯滴丸由山西千汇药业有限公司生产,规格5 mg/丸,产品批号160119、170623。

### 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53例。其中对照组男性29例,女性24例,年龄为42~73岁,平均年龄为(59.63±6.72)岁,平均病程为(14.72±2.61)h。治疗组男性28例,女性25例,年龄为42~74岁,平均年龄为(59.71±6.73)岁,平均病程为(14.66±2.57)h。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义,具有

临床可比性。

对照组患者静脉注射阿加曲班注射液,20 mg阿加曲班注射液溶于250 mL生理盐水中,1次/d;治疗组在对照组基础上口服银杏酮酯滴丸,8丸/次,3次/d。两组患者持续治疗14 d。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[9]</sup>

基本痊愈:功能缺损评分减少90%~100%,病残程度0级;显著进步:功能缺损评分减少46%~89%,病残程度1~3级;进步:功能缺损评分减少18%~45%;无变化:功能缺损评分减少或增加在18%以内;恶化:功能缺损评分增加18%以上。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分** 采用NIHSS评分评价患者神经功能缺损情况,NIHSS评分越低则代表患者神经功能缺损程度越小<sup>[10]</sup>。

**1.5.2 Barthel指数(BI)评分** 采用BI评分评价患者日常生活活动能力,该量表总分为100分,评分越高则代表患者日常生活活动能力越好<sup>[11]</sup>。

**1.5.3 改良RANKIN量表(mRS)评分** 采用mRS评分评价患者神经功能的恢复状况,该量表总分为0~5分,mRS评分越高则代表患者神经功能恢复越差<sup>[12]</sup>。

**1.5.4 血清因子水平** 治疗前后采集两组患者5 mL肘静脉血,离心机4 000 r/min离心10 min,收集上层血清,采用酶联免疫吸附法测定血清高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平;采用酶联免疫吸附法测定血清内皮素-1(ET-1)、血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)和一氧化氮(NO)水平。试剂均购于北京九强生物技术有限公司,hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、TXA<sub>2</sub>、ET-1和NO试剂盒购于深圳精美生物工程有限公司,使用美国Bio-Tek公司WLX-80全自动酶标仪检测。

### 1.6 不良反应观察

对比两组患者的不良反应发生情况。

### 1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行数据处理。计数资料比较选用 $\chi^2$ 检验,计量资料比较选用 $t$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 15 例基本痊愈, 17 例显著进步, 11 例进步, 总有效率为 81.13%; 治疗组 21 例基本痊愈, 18 例显著进步, 12 例进步, 总有效率为 96.23%, 治疗组总有效率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 NIHSS 评分、BI 指数评分和 mRS 评分比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分和 mRS 评分明显下

降, BI 指数评分明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组各评分改善较多 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平比较

治疗后, 两组 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平显著降低 ( $P < 0.05$ ); 并且治疗组 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平降低较多 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组 TXA<sub>2</sub>、ET-1 和 NO 水平比较

治疗后, 两组血清 TXA<sub>2</sub>、ET-1 水平均明显降低, NO 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 TXA<sub>2</sub>、ET-1、NO 水平改善较多 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

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	无效/例	总有效率%
对照	53	15	17	11	10	81.13
治疗	53	21	18	12	2	96.23*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分、BI 指数评分和 mRS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

Table 2 Comparison on NIHSS score, mRS score and BI index score between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

组别	NIHSS 评分		mRS 评分		BI 指数评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	13.63 $\pm$ 2.42	7.59 $\pm$ 1.39*	4.09 $\pm$ 0.45	2.38 $\pm$ 0.24*	43.69 $\pm$ 4.92	58.79 $\pm$ 6.15*
治疗	13.59 $\pm$ 2.45	4.52 $\pm$ 0.92* $\blacktriangle$	4.11 $\pm$ 0.47	1.63 $\pm$ 0.17* $\blacktriangle$	43.74 $\pm$ 4.89	63.65 $\pm$ 7.29* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\blacktriangle P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

Table 3 Comparison on the levels of hs-CRP, IL-6, and TNF- $\alpha$  between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

组别	IL-6/(ng L <sup>-1</sup> )		TNF- $\alpha$ /( $\mu$ g L <sup>-1</sup> )		hs-CRP/(mg L <sup>-1</sup> )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51.74 $\pm$ 7.66	36.86 $\pm$ 5.14*	8.45 $\pm$ 0.89	3.56 $\pm$ 0.49*	18.81 $\pm$ 1.94	8.45 $\pm$ 0.87*
治疗	51.65 $\pm$ 7.61	27.95 $\pm$ 4.15* $\blacktriangle$	8.49 $\pm$ 0.85	1.95 $\pm$ 0.30* $\blacktriangle$	18.75 $\pm$ 1.89	6.86 $\pm$ 0.56* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\blacktriangle P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组 TXA<sub>2</sub>、ET-1 和 NO 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

Table 4 Comparison on the levels of TXA<sub>2</sub>, ET-1, and NO between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 53$ )

组别	TXA <sub>2</sub> /(ng L <sup>-1</sup> )		ET-1/(ng L <sup>-1</sup> )		NO/(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	286.94 $\pm$ 48.95	74.96 $\pm$ 6.84*	79.59 $\pm$ 9.48	70.85 $\pm$ 8.46*	56.94 $\pm$ 6.64	67.69 $\pm$ 7.43*
治疗	286.59 $\pm$ 48.85	50.49 $\pm$ 5.26* $\blacktriangle$	79.53 $\pm$ 9.55	61.51 $\pm$ 7.82* $\blacktriangle$	56.96 $\pm$ 6.59	75.69 $\pm$ 8.93* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\blacktriangle P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.5 两组不良反应比较

对照组发生1例血管痛,1例凝血时间延长,2例肝功能异常,不良反应发生率为7.55%;治疗组发生1例血管痛,1例凝血时间延长,1例胃部不适、恶心,不良反应发生率为5.66%;两组不良反应发生率无差异。

## 3 讨论

近几年急性脑梗死的发病率逐年升高,并且该病病情较为严重,起病突然,具有较高的致死率和致残率,如果得不到及时的治疗将严重威胁患者生命安全<sup>[13]</sup>。虽然在脑梗死急性期动脉血管发生堵塞会使对应脑组织的供血量减少、神经功能缺损、缺血坏死等,但是由于存在侧枝循环,在早期及时有效地进行治疗,仍能够部分或完全地恢复,从而提高患者生活质量和治愈率<sup>[14]</sup>。目前临床上主要通过抗凝、溶栓、脑保护等手段进行治疗,使脑微循环恢复正常,快速恢复患者脑部缺血的血液供应,从而调节和改善患者神经功能损伤症状。

阿加曲班在不通过抗凝血酶III的辅助下能够快速与血凝块、循环中游离的凝血酶发生可逆性结合,起到抗凝作用<sup>[15-16]</sup>。银杏酮酯滴丸的主要成分为银杏酮酯,从银杏叶中提取而来,能够通过抑制血小板的活化从而使血小板聚集率降低;银杏酮酯还能够增加血液灌注量、扩张血管、降低血脂水平、改善颅脑供血、抗氧化应激、保护血管内皮细胞,从而起到抗动脉粥样硬化的功效。银杏酮酯滴丸还能够快速降低血液黏稠度,从而使循环阻力减小<sup>[17-18]</sup>。本研究中,治疗后,治疗组患者的总有效率明显较高( $P<0.05$ );治疗组NIHSS评分和mRS评分明显较低,BI指数评分明显较高( $P<0.05$ )。

急性脑梗死的发生、发展与hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平密切相关,参与机体炎性反应,与病情进展相关<sup>[19]</sup>。本研究中,治疗后,两组hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均显著降低,治疗组hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平明显较低( $P<0.05$ )。NO是一种舒张因子,能够促进机体的血管舒张<sup>[20]</sup>。ET-1是一种收缩因子,具有促进血管痉挛、平滑肌收缩的作用<sup>[21]</sup>。TXA<sub>2</sub>属于血管收缩剂,主要由血管内皮细胞分泌,具有促进血管收缩、血小板聚集的作用<sup>[22]</sup>。本研究中,治疗后,治疗组TXA<sub>2</sub>和ET-1水平较对照组明显较低,NO水平明显较高( $P<0.05$ )。

综上所述,银杏酮酯滴丸联合阿加曲班注射液治疗急性脑梗死具有较好的治疗效果,改善神经功

能和日常生活活动能力,调节血清因子水平,安全性较高,值得在临床上推广应用。

## 参考文献

- [1] 韩泰哲. 中医药治疗急性脑梗塞研究进展 [J]. 中医药信息, 2010, 27(2): 109-111.
- [2] 笪正, 翟正平, 闫福岭. 急性脑梗死进展发生的相关危险因素分析 [J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(11): 569-575.
- [3] 姜剩勇, 谭兴春. 不同分型方法对急性脑梗死病因及临床特点的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(15): 73-75.
- [4] 张永刚. 阿加曲班联合长春西汀治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 601-605.
- [5] 沙瑞娟. 阿加曲班注射液联合依达拉奉治疗急性缺血性脑梗死的临床疗效 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(8): 923-926.
- [6] 李霄, 张银华. 银杏酮酯滴丸联合氯吡格雷在非心源性脑梗死二级预防中的疗效分析 [J]. 国际中医中药杂志, 2017, 39(10): 883-886.
- [7] 王琦伟, 秦勇, 许文杰, 等. 银杏酮酯辅助治疗对脑梗死伴高同型半胱氨酸血症患者炎症反应、黏附分子及氧化抗氧化功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(23): 3310-3313.
- [8] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 102.
- [10] 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.
- [11] 侯东哲, 张颖, 巫嘉陵, 等. 中文版 Barthel 指数的信度与效度研究 [J]. 临床荟萃, 2012, 27(3): 219-221.
- [12] 赵晓晶, 李群喜, 张丽, 等. 八种量表对急性脑梗死近期死亡的预测价值 [J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(3): 172-175.
- [13] 王庄, 诸金水, 刘泉坤, 等. 急性脑梗死 TOAST 病因分型及血清炎性标志物测定的临床意义 [J]. 浙江医学, 2006, 28(12): 967-969.
- [14] 徐耀铭, 齐晓飞, 王姝瑶, 等. 急性脑梗死早期进展相关危险因素的临床研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(6): 548-549.
- [15] 睦晨燕, 胡玲玲, 王引明. 丹参川芎嗪注射液联合阿加曲班对急性脑梗死患者D-二聚体及血清炎性细胞因子水平的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(11): 14-16, 19.
- [16] 李和侠, 刘惠娟, 尹伟, 等. 阿加曲班治疗急性期脑

- 梗死 52 例临床疗效分析 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(7): 1112-1114.
- [17] 刘 佳, 薛晓媛, 姜永梅. 针灸推拿联合银杏酮酯滴丸治疗脑梗死疗效观察 [J]. 国际中医中药杂志, 2015, 37(2): 178-179.
- [18] 赵庆伟. 银杏酮酯滴丸联合阿托伐他汀钙治疗缺血性脑梗死临床效果观察 [J]. 北方药学, 2017, 14(9): 97-98.
- [19] 任彩霞, 冯丙东, 余永平. 急性脑梗死患者血清 hs-CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  测定及其临床意义 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(11): 1501-1502.
- [20] 贺 丹, 谭 兰, 孙忠信, 等. 血浆中一氧化氮、同型半胱氨酸及高密度脂蛋白胆固醇含量与脑梗死的相关性研究 [J]. 医学检验与临床, 2009, 20(2): 32-34.
- [21] 周芸华, 徐勤燕, 潘秋荣. 血 HCY、ET-1、BNP 及 D-二聚体检测对急性脑梗死诊断的临床应用价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(21): 2846-2847, 2849.
- [22] 朱玉萍, 傅 毅, 刘桂冬, 等. 血栓素 A<sub>2</sub> 含量与脑梗死的相关性分析 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2009, 29(9): 1077-1080.