

银杏二萜内酯葡胺联合曲克芦丁治疗急性脑梗死的临床研究

冯 艳, 祁亚伟, 樊晓蕊, 袁丽品*

河南省人民医院 神经内科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨银杏二萜内酯葡胺联合曲克芦丁治疗急性脑梗死患者的临床疗效。**方法** 选取2020年1月—2020年10月于河南省人民医院治疗的182例急性脑梗死患者,随机分为对照组和治疗组,每组各91例。对照组静脉滴注注射用曲克芦丁,0.48 g加入5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d;治疗组患者在对照组基础上静脉滴注银杏二萜内酯葡胺注射液,25 mg加入生理盐水250 mL,1次/d。两组患者均连续治疗2周。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、改良 Barthel 指数(MBI),脑血流速度,血清氧化应激和神经损伤指标水平。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为82.42%,显著低于治疗组的92.31% ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者NIHSS评分较治疗前显著下降,而MBI评分显著提高 ($P < 0.05$),且治疗组患者改善更显著 ($P < 0.05$)。治疗后,两组大脑前动脉(ACA)、中动脉(MCA)、后动脉(PCA)、基底动脉(BA)、椎动脉(VA)血流速度较治疗前均显著提高 ($P < 0.05$),且治疗组升高更明显 ($P < 0.05$)。治疗后,两组超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平较治疗前均显著升高,而丙二醛(MDA)水平显著下降 ($P < 0.05$),且治疗组患者上述血清氧化应激指标水平改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗后,两组神经肽Y(NPY)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$),且治疗组患者下降更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 银杏二萜内酯葡胺注射液联合曲克芦丁可显著改善急性脑梗死患者临床症状,改善脑血流速度,有效抑制氧化应激反应,减轻脑损伤,临床疗效佳,且安全性高。

关键词: 银杏二萜内酯葡胺注射液;注射用曲克芦丁;急性脑梗死;脑血流速度;氧化应激;神经损伤

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)08-1687-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.08.028

Clinical study on Yinxing Ertie Neizhi Puan combined with troxerutin in treatment of acute cerebral infarction

FENG Yan, QI YA-wei, FAN Xiao-rui, YUAN Li-pin

Department of Neurology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Yinxing Ertie Neizhi Puan combined with troxerutin in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (182 cases) with acute cerebral infarction in Henan Provincial People's Hospital from January 2020 to October 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 91 cases. Patients in the control group were iv administered with Troxerutin for injection, 0.48 g added into 5% glucose injection 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Yinxing Ertie Neizhi Puan Injection on the basis of the control group, 25 mg added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NIHSS score, the MBI score, the cerebral blood flow velocity, the serum oxidative stress indexes, and the levels of nerve injury markers in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate in the control group was 82.42%, which was significantly lower than 92.31% in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score in two groups was significantly lower than that before treatment, while the MBI score was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ACA, MCA, PCA, BA and VA in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of SOD and GSH-Px in two groups were significantly higher than those before treatment, while the level of MDA were significantly decreased ($P < 0.05$), and the above-mentioned serum oxidative stress indexes were improved more

收稿日期: 2021-02-06

作者简介: 冯 艳,女,副主任医师,硕士,研究方向为神经内科专业。E-mail: fengmiancai@126.com

*通信作者: 袁丽品

significantly in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NPY and NSE in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yinxing Ertie Neizhi Puan combined with troxerutin can significantly improve the clinical symptoms of patients with acute cerebral infarction, can improve cerebral blood flow velocity, effectively inhibit oxidative stress reaction, reduce brain injury, and has good clinical effect and high safety.

Key words: Yinxing Ertie Neizhi Puan Injection; Troxerutin for injection; acute cerebral infarction; cerebral blood flow velocity; oxidative stress; nerve injury

脑梗死是临床上常见的脑血管疾病^[1]。目前临床上溶栓治疗、血管内介入治疗可快速恢复血流灌注,但是大部分急性脑梗死患者仍错过了黄金治疗时间,且在溶栓过程中有较大的几率发生脑缺血再灌注损伤,绝大部分急性脑梗死患者主要采取常规治疗方案^[2]。因此,一种尽快开通侧支循环,挽救缺血半暗带,恢复血流灌注的治疗方案显得尤为重要。曲克芦丁具有抑制红细胞血小板聚集、防止血栓形成、减轻血管损伤和改善微循环等作用^[3]。银杏二萜内酯葡胺注射液具有活血化瘀、神经保护作用,常应用于脑梗死的治疗^[4]。本研究选取河南省人民医院收治的 182 例急性脑梗死患者作为研究对象,以探讨银杏二萜内酯葡胺注射液联合曲克芦丁治疗急性脑梗死的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 1 月—2020 年 10 月在河南省人民医院治疗的 182 例急性脑梗死的患者为研究对象,均符合《脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)》中关于脑梗死的诊断标准^[5]。

纳入标准:年龄 ≤ 70 岁;均符合上述脑梗死诊断标准;均为首次发病,且发病 72 h 内入院;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分在 5~15 分;患者均签订知情同意书。

排除标准:实施溶栓、降纤治疗患者;CT 示颅内出血性疾病;近期患有出血性疾病或有出血倾向者;合并严重心、肺疾病患者;肝肾功能异常者;其他脑器质性疾病患者;对本次使用药物过敏者;有严重精神疾病、药物滥用、药物过敏及酗酒史者。

1.2 药物

银杏二萜内酯葡胺注射液由江苏康缘药业股份有限公司生产,规格 5 mL/支(含银杏二萜内酯 25 mg),生产批号 20200125;注射用曲克芦丁由北京四环科宝制药有限公司生产,规格 0.24 g/支,生产批号 20200104。

1.3 分组和治疗方法

182 例患者按照随机数字方法分为对照组和治

疗组,每组各 91 例。其中对照组男 53 例,女 38 例;年龄 35~68 岁,平均年龄(54.47 \pm 6.28)岁;发病到入院时间 8~60 h,平均时间(20.43 \pm 9.58)h;基础疾病:38 例冠心病、29 例高血压病、35 例高脂血症。吸烟史:26 例。治疗组男 55 例,女 36 例;年龄 36~70 岁,平均年龄(53.67 \pm 6.89)岁;发病到入院时间 8~57 h,平均时间(21.12 \pm 8.67)h;基础疾病:36 例冠心病、30 例高血压病、32 例高脂血症。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予常规治疗。对照组患者静脉滴注注射用曲克芦丁,0.48 g 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 中,1 次/d;治疗组患者在对照组基础上静脉滴注银杏二萜内酯葡胺注射液,25 mg 加入生理盐水 250 mL 中,1 次/d。两组患者均连续治疗 2 周。

1.4 疗效评价标准^[6]

基本痊愈:功能缺损评分减少 90%~100%,病残程度 0 级;显效: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 + 显效 + 进步) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 NIHSS 评分^[7] 两组患者分别在治疗前后根据 NIHSS 进行神经功能评分,共包含意识、视野、上肢肌力、下肢肌力、面瘫、共济失调、感觉、语言、构音障碍等 11 个项目,此量表总分共 42 分。评分 ≤ 15 为轻度神经功能缺损,16~30 分为中度轻度神经功能缺损,评分 > 30 分为重度轻度神经功能缺损。

1.5.2 改良 Barthel 指数 (MBI) 评分^[8] 两组患者分别在治疗前后根据 MBI 进行日常生活活动能力评分,该量表包括上下楼、自己穿衣、进食等日常生活能力的评价,总分为 0~100 分,分值越高提示日常生活活动能力越好。

1.5.3 脑血流速度 两组患者分别在治疗前后采用经颅多普勒超声诊断仪(型号 Companion III,德国

EME 公司)检测两组患者大脑前动脉 (ACA)、中动脉 (MCA)、后动脉 (PCA)、基底动脉 (BA)、椎动脉 (VA) 的血流速度。

1.5.4 血清氧化应激指标 分别在治疗前后采集患者空腹肘静脉血 5 mL, 室温 3 000 r/min 离心 5 min, 取上层血清标本, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 水平, 采用比色法检测谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平, 试剂盒均购于上海酶联生物科技有限公司, 所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.5 神经损伤指标 分别在治疗前后采集两组患者空腹肘静脉血 5 mL, 室温下 3 000 r/min 离心 5 min, 取上层血清标本, 采用 ELISA 法检测两组患者血清神经肽 Y (NPY)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平, 试剂盒均购于上海酶联生物科技有限公司, 所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应观察

观察两组患者治疗期间的不良反应。

1.7 统计学方法

实用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 *t* 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者临床有效率 82.42%, 明显低于治疗组的 92.31%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分、MBI 评分比较

治疗后, 两组患者 NIHSS 评分较治疗前均显著下降, 而 MBI 评分较治疗前均显著提高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 NIHSS 评分、MBI 评分改善更显著, 两组比较差异存在统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组脑血流速度比较

治疗后, 两组患者 ACA、MCA、PCA、BA、VA 血流速度较治疗前均有显著提高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者明显高于对照组, 两组比较差异存在统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	91	3	32	40	16	0	82.42
治疗	91	9	44	31	7	0	92.31*

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

表 2 两组 NIHSS 评分和 MBI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS score and MBI score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分		MBI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	91	9.35 ± 5.72	6.65 ± 3.16*	60.43 ± 20.67	71.49 ± 22.52*
治疗	91	9.41 ± 6.63	4.63 ± 2.74* [▲]	63.16 ± 24.18	83.17 ± 18.54* [▲]

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 两组脑血流速度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on cerebral blood flow velocity between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ACA/(cm·s ⁻¹)	MCA/(cm·s ⁻¹)	PCA/(cm·s ⁻¹)	BA/(cm·s ⁻¹)	VA/(cm·s ⁻¹)
对照	91	治疗前	47.93 ± 8.05	53.13 ± 9.26	31.43 ± 8.34	29.32 ± 8.43	23.12 ± 4.17
		治疗后	53.11 ± 9.12*	57.88 ± 9.26*	33.92 ± 9.02*	34.26 ± 9.66*	28.53 ± 5.99*
治疗	91	治疗前	48.14 ± 7.87	52.64 ± 8.85	31.37 ± 8.77	29.13 ± 7.58	23.09 ± 4.24
		治疗后	58.24 ± 8.97* [▲]	68.54 ± 8.35* [▲]	37.23 ± 8.04* [▲]	40.22 ± 10.34* [▲]	34.45 ± 6.19* [▲]

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

2.4 两组血清氧化应激水平比较

治疗后, 两组患者 SOD、GSH-Px 水平较治疗前均显著升高, 而 MDA 水平较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者改善更明显, 两组比较差异存在统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清神经损伤指标水平比较

治疗后, 两组患者 NSE、NPY 水平较治疗前均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 NSE、NPY 水平下降更明显, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组血清氧化应激指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on levels of serum oxidative stress indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SOD/(U·mL ⁻¹)		GSH-Px/(mmol·L ⁻¹)		MDA/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	91	68.21 ± 12.45	85.33 ± 18.17*	28.95 ± 7.54	36.58 ± 4.85*	7.26 ± 1.45	4.58 ± 0.94*
治疗	91	68.57 ± 12.66	103.53 ± 20.61*▲	29.17 ± 7.41	47.86 ± 5.54*▲	7.32 ± 1.51	3.66 ± 0.83*▲

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 5 两组神经损伤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on levels of nerve injury markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NSE/(μg·L ⁻¹)		NPY/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	91	31.17 ± 7.23	16.76 ± 3.87*	289.25 ± 57.16	236.89 ± 42.58*
治疗	91	30.68 ± 6.84	11.95 ± 2.98*▲	295.98 ± 49.92	201.14 ± 31.12*▲

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

2.6 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组患者均未出现严重的不良反应事件。

3 讨论

目前, 我国脑梗死的发病率和患病率呈逐年上升趋势, 已成为成年人致残的主要原因。临床上治疗急性脑梗死的关键在于如何改善和提高缺血区域血流的灌注。但由于严格的时间窗和适应症的限制, 临床上仅有少数患者通过静脉溶栓和血管内治疗受益, 多数患者仍然采用常规药物治疗方案^[9]。因此, 选择有效的药物治疗方案对急性脑梗死患者的治疗显得尤为重要。

曲克芦丁是芦丁经羟基化半合成的水溶性黄酮类化合物, 在临床上广泛应用于心脑血管疾病的治疗, 其具有改善微循环, 抑制血小板聚集, 促进血管新生、增进侧支循环等作用^[10]。银杏二萜内酯葡胺注射液的主要组分是银杏内酯 A、B、C、K, 具有改善脑缺血和中枢神经系统、抗血小板活化因子、抗炎、抗休克、抗氧化等作用, 常应用于脑梗死的治疗^[11-12]。多项动物实验研究表明, 银杏二萜内酯葡胺对缺血性脑卒中急性期损伤具有保护作用, 机

制与降低血脑屏障通透性、抗氧化应激、抑制炎症等相关^[13-14]。本研究结果显示, 治疗组患者 NIHSS 评分、MBI 评分改善较对照组更显著, 治疗组患者 ACA、MCA、PCA、BA、VA 血流速度改善较对照组更明显, 治疗组临床疗效优于对照组, 说明银杏二萜内酯葡胺注射液联合曲克芦丁治疗急性脑梗死患者的具有较好的临床疗效, 可有效改善患者神经功能, 改善患者脑血流灌注。

急性脑梗死发生发展过程中, 血流中断致使局部脑组织处于缺血缺氧状态, 氧气的消耗导致活性氧自由基大量的产生, 导致抗氧化系统与氧化系统平衡破坏, 过量的活性氧自由基不能被机体内抗氧化系统清除, 进而攻击脑细胞, 会产生大量脂质过氧化物, 最终导致细胞损伤甚至死亡^[15]。SOD、MDA、GSH-Px 是反映机体氧自由基水平的重要观察指标, 3 者水平高低可反映出脑梗死患者脑损伤的程度, MDA 是脂质过氧化反应最终产生代谢物, 对神经细胞毒性最大^[16]。SOD 和 GSH-Px 是机体内重要抗氧化酶, 均可清除过多的有害的自由基, 可防御自由基对组织细胞膜结构和功能的损害^[17-18]。在脑梗死的发病过程中, 由于处于缺血缺氧状态,

细胞器功能障碍,从而产生多种溶解酶,引发级联反应,导致细胞坏死和凋亡。NSE可反映急性脑梗死患者脑损伤程度,脑梗死发生发展过程中,梗死灶和缺血半暗带区的神经元出现大量坏死和受损,血中的NSE水平随之升高^[19]。NPY是一种神经多肽,主要分布在神经系统,具有收缩血管功能,急性脑梗死发展过程中,由于交感神经系统兴奋损伤神经元导致释放大量的NPY,加剧脑组织缺氧^[20]。本研究显示,治疗后,治疗组SOD、GSH-Px水平显著高于对照组,MDA水平显著低于对照组,治疗组NPY、NSE水平显著低于对照组,可说明银杏二萜内酯葡胺注射液联合曲克芦丁可减轻脑梗死患者的氧化应激反应,从而进一步减轻患者的脑损伤。

综上所述,银杏二萜内酯葡胺注射液联合曲克芦丁可显著改善急性脑梗死患者的临床症状,改善脑血流速度,有效抑制氧化应激反应,减轻脑损伤,临床疗效较佳,且安全性高,值得临床广泛应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [2] 陈亚男.急性脑梗死侧支循环研究现状[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(6):680-683.
- [3] 邱月,吴金伟.曲克芦丁的药理作用和常见临床应用概述[J].世界临床药物,2021,42(1):73-76.
- [4] 杨扬,周斌,赵文杰.银杏叶史话:中药/植物药研究开发的典范[J].中草药,2016,47(15):2579-2591.
- [5] 赵建国,高长玉,瑛宝玉,等.脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)[J].中国中西医结合杂志,2006,26(10):948-949.
- [6] 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,2002:99-104.
- [7] 黄文龙,谢小华.脑卒中特异性神经功能缺损程度评估量表的研究进展[J].广东医学,2018,39(S1):305-308.
- [8] Leung S O, Chan C C, Shah S. Development of a Chinese version of the Modified Barthel Index-validity and reliability[J]. *Clin Rehabil*, 2007, 21(10): 912-922.
- [9] 赵云凯,薛国芳.侧支循环对缺血性脑卒中的影响及其影像评估[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(1):105-107.
- [10] 周昌奎,吴晓华.曲克芦丁临床研究新进展[J].中国生化药物杂志,2005,26(5):317-319.
- [11] 伍清龙.注射用银杏二萜内酯的药学研究[D].南京:南京中医药大学,2014.
- [12] 王淑梅.银杏二萜研究进展[J].河北医药,2015,37(9):1401-1404.
- [13] 仲崇金,华骏,陈萌,等.银杏二萜内酯葡胺注射液对缺血性脑卒中急性期损伤的保护作用[J].药物评价研究,2017,40(6):752-758.
- [14] 罗燕平,张红,胡晗绯,等.银杏二萜内酯葡胺注射液对大鼠局灶性脑缺血的保护作用[J].中国中药杂志,2017,42(24):4733-4737.
- [15] 莫颖敏,韩敏.急性脑梗死患者氧化损伤及抗氧化活性水平的研究[J].北京医学,2003,25(3):182-184.
- [16] 袁博博,舒庆,马冉冉,等.急性脑梗死患者MDA、H2O2、SOD和ABTS的表达及临床意义[J].心脑血管病防治,2020,20(2):156-159.
- [17] 陈亚楠.急性脑梗塞患者TNF- α 、IL-6、CRP、MDA和SOD水平及其临床意义[J].医学信息,2020,33(24):107-109.
- [18] 戚其学,徐楠,吴哲.脑血管病急性期患者血清脂质过氧化物、谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶的检测及其临床意义的研究[J].中国血液流变学杂志,2007,17(3):375-377.
- [19] 胡冬梅.脑梗死患者血清NSE、Lp-PLA2、Hcy水平变化及意义分析[J].现代诊断与治疗,2020,31(23):3813-3815.
- [20] 李勇.血清神经肽Y和皮质醇水平在预测脑梗死患者发生恶性脑梗死中的价值[J].河北医药,2017,39(4):534-536.

[责任编辑 金玉洁]