

银杏达莫注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

赵梅珍, 张蔚, 罗峥, 刘晓庆

上海市浦东新区周浦医院(上海健康医学院附属周浦医院), 上海 201318

摘要: **目的** 探讨银杏达莫注射液联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死患者的临床疗效。**方法** 选择2018年6月—2020年6月上海市浦东新区周浦医院收治的90例急性脑梗死患者作为研究对象, 将全部患者随机分为治疗组和对照组, 每组各45例。对照组静脉滴注注射用阿替普酶, 0.9 mg/kg溶于100 mL生理盐水中, 最大给药剂量不超过90 mg; 1 min内注射总剂量的10%, 剩余90%在1 h内注射完成。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注银杏达莫注射液, 10 mL加入生理盐水250 mL中, 1次/d, 连续治疗7 d。观察两组患者的临床疗效, 比较两组治疗前后神经功能、脑血流动力学指标和氧化应激指标。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率(95.6%)显著高于对照组的总有效率(82.2%), 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分较治疗前显著降低($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的NIHSS评分显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的平均颈动脉血流量($Q_{均值}$)、平均血流速度($V_{均值}$)、外周阻力显著高于治疗前, 特征阻抗显著低于治疗前($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 $Q_{均值}$ 、 $V_{均值}$ 、外周阻力显著高于对照组, 特征阻抗显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组的氧化蛋白产物(AOPP)、丙二醛(MDA)水平显著低于治疗前, 超氧化物歧化酶(SOD)水平显著高于治疗前($P < 0.05$); 且治疗组AOPP、MDA水平显著低于对照组, SOD水平显著高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 银杏达莫注射液联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死患者具有较好的临床疗效, 能显著改善神经功能和脑血流动力学, 降低氧化应激反应。

关键词: 银杏达莫注射液; 注射用阿替普酶; 急性脑梗死; 神经功能; 脑血流动力学; 氧化应激

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)11-2269-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.009

Clinical study on Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction

ZHAO Mei-zhen, ZHANG Wei, LUO Zheng, LIU Xiao-qing

Shanghai Pudong New District Zhoupu Hospital (Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai Health Medical College), Shanghai 201318, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with Alteplase for injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (90 cases) with acute cerebral infarction in Shanghai Pudong New District Zhoupu Hospital from June 2018 to June 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 45 cases. Patients in the control group were iv administered with Alteplase for injection, 0.6 mg/kg added into normal saline 100 mL, the maximum dosage shall not exceed 60 mg, 10% of the total dose was injected within 1 min, and the remaining 90% was completed within 1 h. Patients in the treatment group were iv administered with Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection on the basis of the control group, 10 mL added into normal saline 250 mL, once daily, treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and neurological function, cerebral hemodynamic indexes, and oxidative stress indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (95.6%) was significantly higher than that of the control group (82.2%), and the difference was statistically significant between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS scores of two groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, Q_{means} , V_{means} , and peripheral resistance levels of two groups were significantly higher than those before treatment, but characteristic impedance was significantly lower than that

收稿日期: 2021-09-18

基金项目: 上海健康医学院附属周浦医院院级课题(ZPXM-2019B-05)

作者简介: 赵梅珍, 女, 本科, 研究方向为神经内科。E-mail: 2675809435@qq.com

before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the Q_{means} , V_{means} , and peripheral resistance levels in the treatment group were significantly higher than those in the control group, but the characteristic impedance was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of AOPP and MDA in two groups were significantly lower than those before treatment, but the levels of SOD in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of AOPP and MDA in the treatment group were significantly lower than those in the control group, but the levels of SOD in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection combined with Alteplase for injection can significantly improve neurological function and cerebral hemodynamics, and reduce oxidative stress in patients with acute cerebral infarction.

Key words: Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection; Alteplase for injection; acute cerebral infarction; neurological function; cerebral hemodynamics index; oxidative stress

急性脑梗死是常见的缺血性脑血管疾病, 局部脑组织由于血液供应失调而发生坏死, 部分患者会伴有不同程度的意识障碍^[1]。目前临床对于脑梗死的治疗包括药物治疗、动脉血栓切除术和静脉溶栓治疗^[2], 其中动脉血栓切除术需要造影设备支持, 且耗时较长。静脉溶栓可以有效恢复具有溶栓指征患者的脑血流灌注^[3]。然而静脉溶栓难以完全改善患者的临床症状, 不利于预后, 仍需探索一种更有效的治疗方案以提高患者的治疗效果。药物治疗主要用于错过溶栓治疗窗口的患者^[4]。阿替普酶是一种溶栓剂, 可以选择性溶解血栓中的纤维蛋白, 以防止全身性纤维蛋白溶解, 从而改善大脑的血液循环^[5]。银杏达莫注射液是由银杏叶提取物和双嘧达莫组成的复方制剂, 具有抑制血小板聚集、改善血液循环的作用^[6]。本研究通过观察银杏达莫注射液联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床疗效, 探讨二者联合用药治疗急性脑梗死的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 6 月—2020 年 6 月上海市浦东新区周浦医院收治的 90 例急性脑梗死患者作为研究对象。其中男性 49 例, 女性 41 例; 年龄 46~75 岁, 平均年龄 (56.2 ± 7.1) 岁; 病程 1~4 h, 平均病程 (2.5 ± 0.8) h。全部患者均符合中国急性脑梗死诊治指南的诊断标准^[7], 并通过 CT 和 MRI 诊断。

纳入标准: (1) 患者首次发作时间 ≤ 4.5 h; (2) 具有正常思维和正常语言沟通能力的患者; (3) 国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分 ≥ 4 分的患者; (4) 均签订知情同意书。

排除标准: (1) 对本研究中的药物过敏的患者; (2) 既往颅内出血的患者; (3) 合并严重感染、免疫系统和血液系统疾病的患者; (4) 肝肾功能不全的患者; (5) 合并严重昏迷或精神障碍的患者; (6)

严重未得到控制的高血压; (7) 血糖 < 2.8 mmol/L 或 > 22.22 mmol/L; (8) 近期有活动性内脏出血; (9) 使用抗凝药物。

1.2 分组和治疗方法

将全部患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 45 例。对照组男性 23 例, 女性 22 例; 年龄 49~75 岁, 平均年龄 (57.2 ± 6.9) 岁; 病程 1~4 h, 平均病程 (2.7 ± 0.7) h。治疗组男性 26 例, 女性 19 例; 年龄 46~71 岁, 平均年龄 (54.5 ± 7.5) 岁; 病程 1~3 h, 平均病程 (2.4 ± 0.6) h。两组患者性别、年龄、病程等一般资料差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均严密监测生命体征, 如体温、心率、呼吸和血压。对照组静脉滴注注射用阿替普酶 (德国勃林格殷格翰制药有限公司生产, 规格 20 mg/支, 批号 20180117005、20190322006、20200815003), 0.9 mg/kg 溶于 100 mL 生理盐水中, 最大给药剂量不超过 90 mg; 1 min 内注射总剂量的 10%, 剩余 90% 在 1 h 内注射完成。溶栓完成后 24 h 进行脑 CT 检查, 后续给予一般对症治疗。治疗组在对照组治疗的基础上溶栓完成后 24 h 时进行脑 CT 检查排除出血, 静脉滴注银杏达莫注射液 (贵州益佰制药股份有限公司生产, 规格 5 mL/支, 批号 20170825、20190526、20201226), 10 mL 加入生理盐水 250 mL 中, 1 次/d, 连续治疗 7 d。

1.3 临床疗效评价标准^[8]

治愈: NIHSS 评分降低了 90% 以上。显著有效: NIHSS 评分降低了 46%~90%; 有效: NIHSS 评分降低了 18%~45%; 无效: NIHSS 评分降低或增多 18% 以上。

总有效率 = (治愈 + 显著有效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能 所有患者在治疗前后均接受 NIHSS 评估。分数越高, 神经功能缺损越严重^[9]。

1.4.2 脑血流动力学指标 所有患者在治疗前后均通过理邦 CBS-900 经颅多普勒血流分析仪进行测量, 包括平均颈动脉血流量 ($Q_{\text{均值}}$)、平均血流速度 ($V_{\text{均值}}$)、外周阻力和特征阻抗。

1.4.3 氧化应激指标 通过赛默飞-FC 酶标仪采用酶联免疫吸附法测定氧化蛋白产物 (AOPP)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 含量。试剂盒由上海吉至生化科技有限公司提供。

1.5 不良反应观察

记录全部患者在治疗期间发生的不良反应, 包括牙龈出血、皮肤瘀斑、头晕头痛等。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件处理数据, 两组计量

资料全部数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异分析采用 t 检验, 治疗前后的比较采用配对 t 检验, 计数资料采用率或比例表示, 两组计数资料间的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者的总有效率 (95.6%) 显著高于对照组 (82.2%), 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组神经功能比较

治疗后, 两组患者的 NIHSS 评分较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组的 NIHSS 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	显著有效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	12	10	15	8	82.2
治疗	45	14	13	16	2	95.6*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	45	15.63 ± 2.27	9.68 ± 1.39*
治疗	45	15.72 ± 2.05	6.83 ± 1.56*▲

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 两组脑血流动力学指标比较

治疗后, 两组的 $Q_{\text{均值}}$ 、 $V_{\text{均值}}$ 、外周阻力显著高于治疗前, 特征阻抗显著低于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 $Q_{\text{均值}}$ 、 $V_{\text{均值}}$ 、外周阻力显著高于对照组, 特征阻抗显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组氧化应激指标的比较

治疗后, 两组的 AOPP、MDA 水平显著低于治疗前, SOD 水平显著高于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗组 AOPP、MDA 水平显著低于对照组, SOD 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 两组脑血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 3 Comparison on cerebral hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	观察时间	$Q_{\text{均值}}/(\text{cm}^3 \text{ s}^{-1})$	$V_{\text{均值}}/(\text{cm} \text{ s}^{-1})$	外周阻力/(kPa s m^{-1})	特性阻抗/(kPa s m^{-1})
对照	治疗前	6.72 ± 1.08	11.52 ± 1.96	51.55 ± 3.58	15.28 ± 1.97
	治疗后	7.05 ± 1.10*	14.63 ± 2.19*	63.15 ± 5.67*	12.73 ± 2.36*
治疗	治疗前	6.69 ± 1.17	11.73 ± 1.63	52.32 ± 3.32	15.63 ± 2.85
	治疗后	9.53 ± 2.26*▲	17.56 ± 2.34*▲	78.95 ± 5.88*▲	10.73 ± 2.03*▲

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 4 两组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)Table 4 Comparison on oxidative stress indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	观察时间	AOPP/($\mu\text{g mL}^{-1}$)	SOD/($\mu\text{mol mL}^{-1}$)	MDA/($\mu\text{mol mL}^{-1}$)
对照	治疗前	106.83 \pm 15.43	106.34 \pm 8.73	9.18 \pm 1.36
	治疗后	90.32 \pm 7.61*	125.81 \pm 10.79*	7.19 \pm 0.78*
治疗	治疗前	108.75 \pm 13.52	102.63 \pm 7.32	9.25 \pm 1.67
	治疗后	73.59 \pm 8.55*▲	165.26 \pm 11.57*▲	5.36 \pm 0.62*▲

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

2.5 两组不良反应比较

对照组患者发生恶心 1 例, 头痛 2 例; 治疗组患者发生皮疹 1 例, 面色潮红 1 例, 头痛 1 例。两组患者的不良反应发生率相比无显著差异。

3 讨论

急性脑梗死是一种具有较高的发病率、残疾率和死亡率的疾病, 若未及时采取有效的干预措施, 疾病的迅速发展将进一步损害脑细胞和神经细胞, 导致患者的部分功能丧失, 严重影响患者的正常生活^[10]。Nito 等^[11]研究指出, 一些脑梗死患者会因长期的脑缺血、缺氧而损害缺血区域的脑细胞, 导致半暗带的形成, 严重时脑细胞会发生不可逆的坏死。急性脑梗死的基本病理基础是动脉粥样硬化, 动脉内膜中动脉粥样硬化斑块的形成导致脑缺血和大量氧自由基的释放, 最终导致神经元凋亡^[12]。然而, 脑组织缺血区域中血液灌注的早期恢复有利于半暗带中血流的恢复, 从而减轻缺血性脑组织损伤^[13]。因此, 治疗急性脑梗死最重要的措施是及时有效地疏通阻塞的血管。

阿替普酶是一种基因重组溶栓药物, 具有特异性高和半衰期长的特点, 能够选择性溶解血栓中的纤维蛋白, 防止全身性纤维蛋白溶解并改善大脑的血液循环, 加速缺血性半暗带的血液供应, 减少缺血区域中脑组织的面积, 有助于恢复神经细胞和脑组织^[14], 然而单独使用该药物对脑血管扩张的作用较弱, 并且容易出现血管舒张不足, 因此需要与其他药物联合使用。银杏达莫注射液由银杏叶提取物和双嘧达莫组成, 能够清除自由基, 保护脑组织, 减少损伤和预后, 提高脑组织的灌注压力, 恢复受损脑组织的血液供应^[15]。本研究结果显示, 治疗后两组患者的总有效率、NIHSS 评分、脑血流动力学指标均得到改善。

在溶栓治疗过程中发生脑缺血再灌注时, 很容易导致氧化应激反应, 活性氧自由基会随着脑部损

伤程度的增加而逐渐增加, 体内过多的氧自由基会导致脂质过氧化^[16]。AOPP 是血清白蛋白经自由基氧化后的产物, 其含量与氧化应激和氧自由基损伤呈正相关。Kikuchi 等^[17]研究已经证实, AOPP 和其他氧化物的含量随着氧化应激反应而变化, 并且当含量增加时, 氧化应激反应也增加。SOD 是一种抗氧化酶, 能够在体内清除氧自由基, 间接反映机体清除氧自由基的能力^[18]。MDA 是过氧化脂质的最终产物, 其含量可直接反映体内氧自由基的水平, 从而反映发生过氧化反应的强弱^[19]。既往有研究报道了银杏达莫注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死, 但尚未研究其对机体氧化应激反应的影响^[20]。本研究结果表明, 通过银杏达莫注射液联合阿替普酶静脉溶栓治疗后, 治疗组患者的 AOPP、MDA 水平显著降低, SOD 水平显著升高, 说明银杏达莫注射液联合阿替普酶可有效降低急性脑梗死的氧化应激反应, 推测与银杏达莫注射液的清除氧自由基、抑制脂质氧化作用密切相关。

综上所述, 银杏达莫注射液联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死患者具有较好的临床疗效, 能显著改善神经功能和脑血流动力, 降低氧化应激反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 甘勇, 杨婷婷, 刘建新, 等. 国内外脑卒中流行趋势及影响因素研究进展 [J]. 中国预防医学杂志, 2019, 20(2): 139-144.
- [2] Kakita H, Yoshimura S, Uchida K, et al. Impact of endovascular therapy in patients with large ischemic core: subanalysis of recovery by endovascular salvage for cerebral ultra-acute embolism japan registry 2 [J]. *Stroke*, 2019, 50(4): 901-908.
- [3] 刘惠娇, 李骄星, 苏家豪, 等. 单中心缺血性脑卒中急性期静脉溶栓治疗神经功能预后相关因素分析 [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(2): 73-79.
- [4] 高喜斌, 康乐乐, 高学军. 抗血小板治疗在缺血性脑卒中中

- 的研究进展 [J]. 临床医学进展, 2020, 10(7): 1531-1536.
- [5] 刘瑞东, 武玉秀. 低剂量阿替普酶静脉溶栓在急性脑梗死患者治疗中的应用价值 [J]. 血栓与止血学, 2020, 26(5): 792-793.
- [6] 季恩飞, 荣 阳, 荣根满. 低分子肝素联合银杏达莫治疗进展性缺血性脑卒中患者的前瞻性研究 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(27): 127-128.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Kwah L K, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [J]. *J Physiother*, 2014, 60(1): 61.
- [10] Wang N, Liu L, Jiang X, *et al.* Acute multiple cerebral infarction combined with cerebral microhemorrhage in Polycythemia vera: a case report [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 2949-2955.
- [11] Nito C, Sowa K, Nakajima M, *et al.* Transplantation of human dental pulp stem cells ameliorates brain damage following acute cerebral ischemia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108(11): 1005-1014.
- [12] 李韵歆, 刘振权, 李 月, 等. 缺血性脑卒中神经血管单元的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(2): 217-220.
- [13] 贾美岩, 郭珍妮, 马红印, 等. 缺血性脑卒中的脑血流调节研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(5): 464-466.
- [14] 任宝龙, 殷秀萍, 杨新萍, 等. 急性脑梗死应用小剂量阿替普酶静脉溶栓治疗的临床疗效及安全性分析 [J]. 中国实用医药, 2021, 16(21): 91-93.
- [15] 柳 洲, 朱志勇, 牛永义, 等. 灯银脑通胶囊联合银杏达莫注射液治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(3): 461-465.
- [16] 都一鸣, 陈 鑫, 赵世光. 急性缺血性脑卒中氧化应激机制的研究进展 [J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2021, 7(2): 121-124.
- [17] Kikuchi K, Tancharoen S, Takeshige N, *et al.* The efficacy of edaravone (radicut), a free radical scavenger, for cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(7): 13909-13930.
- [18] Kim ákov áP, Sol á P, Feckov áB, *et al.* -induced oxidative stress by increasing SOD1, GPx1 and CAT expression [J]. *Retour au num éro*, 2017, 12(9): 126-133.
- [19] 王爱国, 邵从本, 罗广华. 丙二醛作为植物脂质过氧化指标的探讨 [J]. 植物生理学通讯, 1986(2): 55-57.
- [20] 曹 强. 银杏达莫注射液联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的效果 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(13): 2414-2416.

[责任编辑 解学星]