

• 临床研究 •

银杏二萜内酯葡胺注射液联合奥扎格雷治疗急性脑梗死的临床研究

王 燕, 赵 铎, 王 丹, 武继涛*

河南中医药大学第一附属医院 脑病介入科, 河南 郑州 450000

摘 要: **目的** 探讨银杏二萜内酯葡胺注射液联合奥扎格雷治疗急性脑梗死的安全性与有效性。**方法** 选取 2016 年 6 月—2017 年 6 月于河南中医药大学第一附属医院诊治的急性脑梗死患者 121 例, 按照入院顺序分成对照组 (60 例) 和治疗组 (61 例)。对照组患者静脉滴注注射用奥扎格雷钠, 80 mg 溶解于 500 mL 生理盐水, 2 次/d; 治疗组在对照组用药基础上静脉滴注银杏二萜内酯葡胺注射液, 5 mL 加入 250 mL 生理盐水, 1 次/d。两组患者均连续用药 14 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者 Barthel 指数 (BI)、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 和中风患者生存质量量表 (QOLISP) 评分及血清脂联素、神经元特异性烯醇化酶和过氧化氢酶水平及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 81.67%, 显著低于治疗组的 95.08%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 BI、NIHSS 和 QOLISP 评分显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 BI 评分、NIHSS 评分和 QOLISP 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清脂联素和过氧化氢酶水平显著升高 ($P < 0.05$), 血清神经元特异性烯醇化酶水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组上述指标水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组患者药物不良反应发生率为 3.28%, 显著低于对照组 15.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 银杏二萜内酯葡胺注射液联合奥扎格雷治疗急性脑梗死临床效果好、安全性高, 能够显著改善患者的生活能力与生存质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 银杏二萜内酯葡胺注射液; 注射用奥扎格雷钠; 急性脑梗死; 脂联素; 中风患者生存质量量表; 神经元特异性烯醇化酶; 过氧化氢酶

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)04-0965-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.017

Clinical study on Ginkgo Biloba Diterpene Lactone Glumine Injection combined with ozagrel in treatment of acute cerebral infarction

WANG Yan, ZHAO Duo, WANG Dan, WU Ji-tao

Department of Encephalopathy Intervention, the First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To investigate the safety and efficacy of Ginkgo Biloba Diterpene Lactone Glumine Injection combined with ozagrel in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (121 cases) with acute cerebral infarction in the First Affiliated Hospital of Henan University of TCM from June 2016 to June 2017 were divided into control (60 cases) and treatment (61 cases) groups based on admission order. Patients in the control group were iv administered with Ozagrel Sodium for injection, 80 mg dissolved in normal saline 500 mL, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Ginkgo Biloba Diterpene Lactone Glumine Injection on the basis of the control group, 5 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and BI, NIHSS and QOLISP scores, the serum adiponectin, neuron specific enolase and catalase levels, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.67%, which was significantly lower than 95.08% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the BI, NIHSS and QOLISP scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-09-05

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (2014ZY02059); 郑绍周全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (国中医药人教函 (2012) 149 号)

作者简介: 王 燕 (1980—), 女, 河南焦作人, 主治医师, 主要从事脑血管病研究。E-mail: 2603883829@qq.com

*通信作者 武继涛 (1967—), 男, 河南郑州人, 主任医师, 主要从事中医临床脑病研究。E-mail: wujitao1345@126.com

0.05)。After treatment, the serum adiponectin and catalase levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but the serum neuron specific enolase were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was 3.28%, which was significantly lower than 15.00% in control the group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgo Biloba Diterpene Lactone Glumine Injection combined with ozagrel has good clinical effect in treatment of acute cerebral infarction, and can significantly improve the living ability and quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Ginkgo Biloba Diterpene Lactone Glumine Injection; Ozagrel Sodium for injection; acute cerebral infarction; adiponectin; QOLISP; neuron specific enolase; catalase

急性脑梗死是一种临床上致死率和致残率均较高的心脑血管疾病,其发病主要与脑部血管缺氧缺血导致神经组织坏死有关,进而引发大小便失禁、偏瘫、呕吐、昏迷等一系列临床综合征^[1]。我国正在经历前所未有的老龄化进程,因此急性脑梗死的发病率连年上升,严重威胁着广大人民群众的生命安全与身心健康^[2]。奥扎格雷是临床上常用的急性脑梗死治疗药物,具有改善脑部血流量循环、促进脑部血管血栓溶解、抑制脑部血管痉挛等多种药理作用^[3]。银杏二萜内酯葡胺是从银杏叶中分离并制成的中药注射剂,其主要成分为多种银杏内酯,具有活血通络的功效,临床常用于脑梗死的辅助治疗^[4]。本研究将银杏二萜内酯葡胺联合奥扎格雷治疗急性脑梗死,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年6月—2017年6月在河南中医药大学第一附属医院收治的急性脑梗死患者121例进行临床对照研究,所有患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》中对急性脑梗死的诊断^[5],且均通过CT进行确诊。121例患者中男73例,女48例,年龄53~74岁,平均年龄(65.46±5.81)岁,脑血栓患者73例、脑栓塞患者31例、腔隙性脑梗死患者17例。

入组标准:(1)患者从发病至入院治疗时间均不超过48h;(2)患者年龄50~75岁;(3)患者未合并有其他严重肝肾功能疾病或恶性肿瘤;(4)家属或本人均签订了临床研究的知情同意书。

1.2 药物

注射用奥扎格雷钠由丹东医创药业有限责任公司生产,规格40mg/支,产品批号20160304;银杏二萜内酯葡胺注射液由江苏康缘美域生物医药有限公司生产,规格5mL:25mg,产品批号160402。

1.3 分组及治疗方法

121例急性脑梗死患者按照入院顺序分成对照

组(60例)和治疗组(61例),其中对照组男37例,女23例,年龄53~74岁,平均年龄(65.14±6.11)岁,脑血栓患者37例、脑栓塞患者15例、腔隙性脑梗死患者8例;治疗组男36例,女25例,年龄53~74岁,平均年龄(65.77±5.72)岁,脑血栓患者36例、脑栓塞患者16例、腔隙性脑梗死患者9例。两组患者在性别、年龄以及脑梗死类型等常规资料方面对比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组静脉滴注注射用奥扎格雷钠,80mg溶于500mL生理盐水,2次/d;治疗组在对照组用药基础上静脉滴注银杏二萜内酯葡胺注射液,5mL加入250mL生理盐水,1次/d。两组患者均连续用药14d后对临床疗效和安全性进行评价。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

基本治愈:患者工作、家务等均可自理或恢复到发病之前,且神经功能缺损评分较治疗前减少91%~100%;显著进步:患者仅存部分生活自理能力,大部分情况下需要他人协助,且神经功能缺损评分较治疗前减少46%~90%;进步:患者神经功能缺损评分较治疗前减少18%~45%;无变化:患者神经功能缺损评分较治疗前减少0~17%;恶化:患者神经功能缺损评分较治疗前增加18%以上。

总有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 Barthel 指数(BI)评分^[7] 分别于治疗前后采用Barthel指数评定量表对患者生活自理能力进行评价,总分0~100分,分数越高表明患者生活自理能力越强。

1.5.2 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[8] 分别于治疗前后采用NIHSS评分对患者神经功能缺损情况进行评价,总分0~42分,分数越高表明神经功能状态越好。

1.5.3 中风患者生存质量量表(QOLISP)评分^[9] 分别于治疗前后采用中风患者生存质量量表对患者生存质量水平进行评价,总分0~180分,分数越高表

明患者生存质量越好。

1.5.4 血清脂联素、神经元特异性烯醇化酶以及过氧化氢酶水平 分别采用酶联免疫吸附法使用相应试剂盒进行检测,步骤按照试剂盒说明书进行。

1.6 不良反应

详细观察并统计患者用药期间出现的可能由药物所致的不良反应。

1.7 统计学处理

本次研究数据采用 SPSS 18.0 数据软件进行处理,其中治疗前后 BI 评分、NIHSS 评分、QOLISP 评分、血清脂联素、神经元特异性烯醇化酶、过氧化氢酶水平等计量资料采用 t 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,临床有效率和不良反应发生率等计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组患者基本治愈 12 例,显著进步 23 例,进步 14 例,无变化 11 例,临床总有效率为 81.67%;治疗组患者基本治愈 14 例,显著进步 27 例,进步 17 例,无变化 3 例,总有效率为 95.08%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),

见表 1。

2.2 两组患者 BI、NIHSS 和 QOLISP 评分比较

治疗后,两组患者 BI 评分、NIHSS 评分和 QOLISP 评分较治疗前均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组 BI 评分、NIHSS 评分和 QOLISP 评分明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者血清脂联素、神经元特异性烯醇化酶及过氧化氢酶水平比较

治疗后,两组患者血清脂联素和过氧化氢酶水平显著升高,血清神经元特异性烯醇化酶水平显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),且治疗组上述指标水平明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间两组患者出现的与药物相关的不良反应包括恶心、呕吐,血小板减少,肝功能异常,皮下出血等,其中治疗组患者药物不良反应发生率为 3.28%,要显著低于对照组患者的 15.00%,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	总有效率/%
对照	60	12	23	14	11	81.67
治疗	61	14	27	17	3	95.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 BI、NIHSS 和 QOLISP 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	BI 评分		NIHSS 评分		QOLISP 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	36.04 ± 8.20	51.42 ± 10.63*	54.97 ± 9.68	64.51 ± 11.20*	90.10 ± 8.17	112.05 ± 11.07*
治疗	61	35.85 ± 8.31	65.71 ± 13.69*▲	55.11 ± 9.34	72.36 ± 12.84*▲	89.37 ± 8.34	131.78 ± 12.54*▲

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 两组血清脂联素、神经元特异性烯醇化酶和过氧化氢酶水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum adiponectin, neuron specific enolase and catalase levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	脂联素/(mg·L ⁻¹)		神经元特异性烯醇化酶/(μg·L ⁻¹)		过氧化氢酶/(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	50.67 ± 10.96	76.75 ± 15.31*	30.16 ± 4.62	18.24 ± 2.21*	54.96 ± 5.33	66.92 ± 6.42*
治疗	61	49.78 ± 11.32	93.67 ± 20.13*▲	29.34 ± 4.85	10.37 ± 1.57*▲	55.38 ± 5.12	79.51 ± 8.34*▲

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	血小板减少/例	肝功能异常/例	皮下出血/例	发生率/%
对照	60	3	3	2	1	15.00
治疗	61	1	1	0	0	3.28*

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

3 讨论

急性脑梗死危害较大,不但可以引起患者血管性认知障碍,而且能够导致患者大小便失禁、偏瘫、呕吐、昏迷等一系列临床综合征,严重影响着患者的生活质量,给家庭和社会均带来了沉重的负担。临床上对于急性脑梗死的治疗主要采取促进脑部血液循环和保护受损脑部神经方式,以此来改善患者临床症状,提升患者生存质量^[10]。

奥扎格雷是临床上常用的血栓素合成酶抑制剂,其主要作用机制就是通过平衡机体内血栓烷 A2 和前列环素 I2 水平来达到抑制血栓形成并促进其在血管内溶解的目的。另外奥扎格雷还可以扩张脑部血管,促进脑部血液循环,改善脑部组织的缺血缺氧状态,进而促进受损神经功能的恢复^[11]。银杏二萜内酯葡胺注射液是一种中药注射剂,其主要组分是银杏内酯 A、B、K,是一种天然的血小板活化因子受体拮抗剂,具有抗炎、抗休克,保护神经功能,治疗脑部缺血损伤等药理作用,对脑梗死引起的各种功能障碍均有显著治疗作用^[12-13]。本研究结果发现,治疗组患者治疗后临床有效率显著高于对照组,而治疗期间引起的药物不良反应发生率却明显低于对照组患者,以上数据表明银杏二萜内酯葡胺联合奥扎格雷治疗急性脑梗死不但疗效显著,且能够减轻奥扎格雷引起的药物副作用,安全性较好。另外本研究分别采用 BI 评分、NIHSS 评分以及 QOLISP 评分对患者治疗后的生活自理能力、神经功能缺损程度以及生存质量进行了评价,结果表明银杏二萜内酯葡胺可以在奥扎格雷单独治疗急性脑梗死的基础上改善患者的生活自理能力和生存质量,并且显著降低患者神经功能缺损程度,对患者后期治疗提供了保障。

脂联素是一种由脂肪细胞分泌的活性多肽类物质,具有抗动脉粥样硬化、抗胰岛素抵抗等多种药理活性,研究人员发现脂联素可在受损的血管壁上聚集,进而抑制血栓灶的形成,因此认为其在急性脑梗死的发病过程中发挥了重要作用,且其血清浓

度与脑梗死程度呈明显的负相关性,对判断疾病预后及病情评估方面具有一定作用^[14]。神经元特异性烯醇化酶是一种存在于神经组织中的活性酶,正常人血清水平较低,但是当机体脑部组织受损后,该物质可透过血脑屏障进入血液,因此可通过血清神经元特异性烯醇化酶水平判断脑梗死损伤程度^[15]。过氧化氢酶是反映机体过氧化物水平的标志物,当脑组织损伤导致神经胶质细胞受损后,大量的胞浆蛋白质可通过血脑屏障进入血液循环,过氧化氢酶可通过清除自由基来维持机体内氧化和过氧化水平间的平衡,因此其水平有助于判断脑梗死患者的病情^[16]。本研究结果发现治疗后治疗组患者血清脂联素和过氧化氢酶水平均要显著高于对照组,而血清神经元特异性烯醇化酶水平要显著低于对照组,说明银杏二萜内酯葡胺与奥扎格雷的联用可显著改善机体内各种脑梗死相关标志物的水平,从分子水平达到治疗脑梗死的目的。

综上所述,银杏二萜内酯葡胺联合奥扎格雷治疗急性脑梗死临床效果好、安全性高,且能够显著改善患者的生活能力与生存质量,值得临床进一步研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 梁辉,于群涛.急性脑梗死动脉血管内再通研究的现状和展望[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(7):673-675.
- [3] 王晓蕙,金伟华,陈华,等.奥扎格雷钠国内临床应用进展[J].西南国防医药,2005,15(3):348-350.
- [4] 王淑梅.银杏二萜研究进展[J].河北医药,2015,37(9):1401-1404.
- [5] 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.
- [6] 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].中国乡村医药,1995,29(6):381-383.

- [7] Keith R A, Granger C V, Hamilton B B, *et al.* The functional independence measure: a new tool for rehabilitation [J]. *Adv Clin Rehabil*, 1987, 1(1): 6-18.
- [8] 施彦, 赖文娟, 郭渊博, 等. NIHSS 评分在急性脑梗死患者溶栓治疗中的临床应用 [J]. 当代医学, 2013, 19(35): 102.
- [9] 胡学军, 张伯礼, 蔡光先. 中风病患者生存质量量表的研制与考评 [J]. 中华中医药学刊, 2006, 24(9): 1638-1640.
- [10] 刘桂芳. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 中国民康医学, 2014, 26(4): 90-92.
- [11] 车薇, 李霞, 刘祖德, 等. 奥扎格雷纳治疗脑梗死等应用进展 [J]. 武警医学, 2007, 18(10): 786-788.
- [12] 仲崇金, 华骏, 陈萌. 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.
- [13] 赵宾红. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗动脉粥样硬化性血栓性脑梗死恢复期(痰瘀阻络证) III 期临床试验 [J]. 中草药, 2013, 44(24): 3525-3530.
- [14] 李猛, 董爱勤, 吕雅兵, 等. 血清脂联素与脑梗死相关性临床研究 [J]. 中国综合临床, 2008, 24(6): 572-574.
- [15] 赵庆杰, 曹绪政, 赵志林, 等. 脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶的动态变化及临床意义 [J]. 中国急救医学, 2003, 23(1): 16-17.
- [16] 张艳艳. 脂质过氧化与脑梗死关系的研究 [J]. 预防医学, 2002, 14(9): 10-12.