

银杏酮酯分散片对脑卒中患者血清炎症因子水平、神经功能的影响

袁本红

湖北省秭归县人民医院, 湖北 秭归 443600

摘要: **目的** 分析银杏酮酯分散片对脑卒中患者血清炎症因子水平、神经功能改善情况。**方法** 本研究对象选取 92 例脑卒中患者, 按照随机数字表法分成对照组和观察组各 46 例。对照组患者给予常规治疗, 观察组患者在此基础上辅以银杏酮酯分散片口服治疗。连续治疗 14 d, 对比两组治疗前后血清炎症因子水平、血脂水平、神经功能缺损程度、认知功能、不良反应的差异。**结果** 治疗前两组患者血清白介素-8 (IL-8)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平无统计学差异; 治疗后两组 IL-8、IL-6、TNF- α 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组血清 IL-8、IL-6、TNF- α 水平低于对照组, 组间有显著的统计学差异 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者血脂水平无统计学差异; 治疗后对照组 TC 明显降低, HDL-C 明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组 TG、TC、LDL-C 低于对照组, HDL-C 高于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者 NIHSS 评分、MMSE 评分无统计学差异; 治疗后两组 NIHSS 评分均降低, MMSE 评分均升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组 NIHSS 评分低于对照组、MMSE 评分高于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗期间两组均未见不良反应报告。**结论** 银杏酮酯分散片可降低脑卒中患者血清中促炎症因子水平、调节血脂水平、减轻神经功能缺损程度、改善认知功能, 且无明显不良反应, 值得临床应用。

关键词: 银杏酮酯分散片; 脑卒中; 炎症因子; 血脂; 神经功能; 认知功能

中图分类号: R994 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)07-1276-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.022

Analysis of serum levels of inflammatory factors and neurological function in patients with stroke treated with Ginkgo biloba extract dispersible tablets

YUAN Benhong

People's Hospital of Zigui County, Zigui 443600, China

Abstract: Objective To analyze the serum levels of inflammatory factors and neurological function in patients with stroke treated with Ginkgo biloba extract dispersible tablets. **Methods** 92 stroke patients were randomly divided into the control group and the observation group, with 46 cases in each group. Patients in the control group were given conventional treatment, and the observation group was treated with Ginkgo acetate dispersible tablets on the basis of oral treatment. The serum levels of inflammatory factors, blood lipid levels, neurological impairment, cognitive function and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment with 14 d. **Results** Before treatment, two groups of patients with serum IL-8, IL-6 and TNF- levels had no significant difference; after treatment, serum IL-8, IL-6, TNF- levels lower than the control group, there was a significant difference between the groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum lipid level between the two groups before treatment. After treatment, the TG, TC and LDL-C in the observation group were lower than that in the control group, and HDL-C was higher than that in the control group, and there was a statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Two groups of patients with NIHSS score and MMSE score had no significant difference before treatment; after treatment, NIHSS score of observation group was lower than that of the control group, MMSE score higher than the control group, there was a significant difference between the groups ($P < 0.05$). There were no adverse reactions in the two groups during the treatment. **Conclusion** Ginkgo biloba dispersible tablets can reduce the level of inflammatory factors, regulating blood lipid level, reduce the degree of neurological deficit, improve cognitive function of patients with stroke in serum, and no obvious adverse reactions, it is worthy of clinical application.

Keyword: Ginkgo biloba dispersible tablets; stroke; inflammatory factors; blood lipids; nerve function; cognitive function

收稿日期: 2017-10-19

第一作者: 袁本红 (1971—), 男, 大专学历, 主治医师。E-mail: sxt02130726@163.com

缺血性卒中是临床常见的脑血管疾病,其高发病率、高致残率、高死亡率给患者家庭带来巨大的痛苦,也给社会医疗资源造成沉重的负担。缺血性卒中发生后可导致神经功能缺损、认知功能损害,严重影响患者的生存质量,炎症反应在这一病理过程中起到重要的作用,因此降低炎症反应程度是临床治疗脑卒中的关键环节^[1]。

银杏酮酯分散片是第五代银杏叶中成药制剂,由银杏叶中提取出的银杏内酯、黄酮类、萜类内酯成分组成,具有抗氧化、改善脑血流、保护心脑血管等药理作用,可促进卒中后的神经修复和再生,减少梗死面积,保护神经细胞^[2]。但其在抑制炎症反应方面的相关研究报道较少。本研究分析银杏酮酯分散片对脑卒中血清炎症因子水平、神经功能改善情况。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取本院 92 例脑卒中患者为研究对象,男性 52 例、女性 40 例;年龄 51~80 岁,平均年龄(62.64±10.58)岁;病程 18~72 h,平均病程(37.12±9.95)h。按照随机数字表法分成 2 组。对照组、观察组患者各例。两组在年龄、性别、病程等方面无显著的统计学差异,具有良好的可比性。本研究方案获得本院伦理委员会批准后实施,患者入组前签署知情同意书。

诊断标准:参考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》^[3]中关于缺血性脑卒中的诊断标准。

纳入标准:符合上述诊断标准,发病 72 h 内,首次发病;经颅脑 CT 或 MRI 等影像学检查证实;患者其家属对治疗方案知情同意,并签署知情同意书;患者能够配合病史数据的采集和随访过程。

排除标准:出血性脑卒中;既往有颅内出血或蛛网膜下腔出血史;心源性脑栓塞;合并抗血小板治疗禁忌症;严重心、肝、肾功能不全;严重感染;颅脑肿瘤;精神疾病;认知功能障碍;凝血功能障碍;难以控制的高血压、糖尿病;妊娠期、哺乳期妇女;合并其他可能影响肢体活动功能的疾病者。

1.2 治疗方法

对照组患者给予常规治疗,包括抗凝、抗血小板、改善循环、营养脑细胞、控制血压、血糖等。

观察组患者在此基础上辅以银杏酮酯分散片(江苏神龙医药股份有限公司,规格 0.15 g/片,国

药准字 Z20050670)口服治疗,剂量为 0.15 g/次,3 次/d,连续治疗 14 d。

1.3 检测方法

所有患者均于入院时和治疗后 14 d 时抽取空腹静脉血,3 000 r/min 低速离心 10 min,分离上层血清冻存于-80℃冰箱备用。采用日立 7060 型全自动生化分析仪检测血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清白介素-8(IL-8)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,检测仪器为美国 BioTek 酶标仪,试剂盒均购于北京四正柏科技有限公司,严格按照试剂盒说明书操作,在 450 nm 读取吸光度,代入标准曲线计算各指标值。

1.4 疗效标准

采用美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)评价神经功能缺损程度的变化,包括意识水平、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、忽视等内容。总分为 45 分,NIHSS 评分越高,表示神经功能缺损程度越严重。采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)评价患者认知功能的变化,包括定向力、即刻记忆力、计算力、注意力、延迟记忆和语言等内容。总分为 30 分,得分越高,表示认知功能越好,MMSE 评分<27 分者认为存在认知功能障碍。

1.5 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件对数据进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 *t* 检验。计数资料采用百分率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前两组患者血清 IL-8、IL-6、TNF- α 水平无统计学差异;治疗后两组 IL-8、IL-6、TNF- α 水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组血清 IL-8、IL-6、TNF- α 水平低于对照组,组间有显著的统计学差异($P<0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后血脂水平比较

治疗前两组患者血脂水平无统计学差异;治疗后对照组 TC 明显降低,HDL-C 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组 TG、TC、LDL-C 低于对照组,HDL-C 高于对照组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表1 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

Table 1 Comparison on serum inflammatory factors between two groups before and after treatment

组别	n/例	IL-8/(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	27.83±8.45	22.35±6.82*	16.92±5.16	13.25±4.45*	34.63±10.53	25.35±7.91*
观察	46	27.85±8.60	16.30±5.33*#	16.88±5.23	8.57±3.01*#	34.35±10.21	19.28±4.57*#

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2 两组患者治疗前后血脂水平比较

Table 2 Comparison on blood lipid levels before and after treatment between two groups

组别	n/例	TG/(mmol·L ⁻¹)		TC/(mmol·L ⁻¹)		LDL-C/(mmol·L ⁻¹)		HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	5.81±1.83	5.72±1.56	2.45±0.75	2.28±0.63*	4.30±1.55	4.35±1.48	0.95±0.35	1.05±0.30*
观察	46	5.85±1.86	5.12±1.02*#	2.40±0.78	2.01±0.52*#	4.32±1.60	3.74±1.03*#	0.92±0.33	1.18±0.32*#

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 治疗前后神经功能和认知功能比较

治疗前两组患者 NIHSS 评分、MMSE 评分无统计学差异; 治疗后两组 NIHSS 评分均降低, MMSE 评分均升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组 NIHSS 评分低于对照组、MMSE 评分高于对照组, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3。

表3 两组患者治疗前后神经功能和认知功能比较

Table 3 Comparison on neurological and cognitive functions between two groups before and after treatment

组别	n/例	NIHSS 评分		MMSE 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	21.32±6.83	15.15±4.76*	24.35±7.11	26.52±7.68*
观察	46	21.45±6.69	11.47±3.92*#	24.58±7.25	29.77±7.74*#

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 治疗期间不良反应比较

治疗期间两组均未见不良反应。

3 讨论

脑血管疾病与心脏病、恶性肿瘤是目前的三大致死性疾病, 对人类健康产生严重的威胁。缺血性脑卒中是临床常见的脑血管疾病, 虽然随着医疗技术的不断发展, 脑卒中引起的死亡率已大大降低, 但由于溶栓时间窗狭窄, 多数存活患者遗留不同程度的神经功能缺损和认知功能障碍。减轻神经功能

缺损和认知功能障碍是当前脑卒中治疗的重中之重^[4]。

银杏树是地球上古老的树种, 其果、叶均可入药, 具有较高的医药价值。近年来, 随着国家对中医药事业的大力扶持, 银杏叶的药用价值得到深入的开发^[5]。银杏酮酯分散片是采用现代提取工艺精制而成的中成药制剂, 其有效成分包括银杏内酯 B、游离黄酮、萜类内酯等。国内外药理研究证实, 银杏叶的黄酮类和萜类内酯类等活性成分对心脑血管、神经系统疾病具有显著的治疗效果^[6-7]。银杏酮酯具有扩张脑血管、增加脑血流量、清除氧自由基的作用, 并改善由此引起的脑缺血、水肿、电解质紊乱, 对抗兴奋性神经毒性引起的神经元形态改变, 降低其对谷氨酸引起的神经毒性敏感性^[8]。

大量研究已经证实, 脑缺血引起的炎症反应在脑缺血性损伤的病理过程中发挥着重要的作用^[9]。目前公认的参与脑缺血后炎症反应的炎症因子包括 TNF-α、白介素家族等, 在促炎症因子的作用下, 血小板发生异常活化、聚集、黏附, 进而诱导血栓形成, 并参与血脑屏障的破坏、基底膜降解。因此抗炎治疗是脑卒中治疗过程的关键环节^[10]。本研究创新性的探讨了银杏酮酯在抗炎方面的效应, 发现治疗后采用银杏酮酯分散片辅助治疗者血清 IL-8、IL-6、TNF-α 水平低于常规治疗者, 这一结果提示, 银杏酮酯分散片通过降低促炎症因子水平减轻机体炎症反应程度, 保护神经元免受炎症损伤。

血脂异常是引起心脑血管疾病的独立危险因素,缺血性脑卒中的发病机制之一是脑动脉粥样硬化,引起管腔狭窄、血流不畅。因此调节血脂对改善脑组织供血有益^[11]。本研究中治疗后采用银杏酮酯分散片辅助治疗者 TG、TC、LDL-C 低于常规治疗者, HDL-C 高于常规治疗者,这一结果提示,银杏酮酯分散片通过调节血脂水平控制动脉粥样硬化斑块形成,改善脑组织局部血供。同时脑动脉粥样硬化斑块稳定后还可降低血栓形成风险,改善患者预后。

由于脑卒中引起的供血、供氧不足使脑组织局部缺血、坏死,神经细胞凋亡,影响该区域所支配的相关智能活动和肢体活动,出现记忆障碍、注意力、执行功能受损等认知功能障碍以及偏瘫、吞咽功能障碍、语言功能障碍。而减轻脑卒中后神经功能缺损、认知功能障碍是临床治疗工作的主要目标^[12-13]。本研究中采用银杏酮酯分散片辅助治疗者治疗后神经功能缺损程度和认知功能障碍更加轻微,这与银杏酮酯降低炎症反应对神经细胞的损伤、调节血脂水平、降低血栓形成风险有关。治疗期间两组均未见不良反应报告,这一结果提示,加用银杏酮酯分散片并未增加脑卒中患者的不良反应风险,该治疗方案的安全性良好。

综上所述,银杏酮酯分散片可降低脑卒中患者血清中促炎症因子水平、调节血脂水平、减轻神经功能缺损程度、改善认知功能,且无明显不良反应,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 张国平,王莉莉,王海燕,等.老年脑卒中后抑郁与卒中缺损程度及血清脑源性神经营养因子的相关性研究[J].中华老年医学杂志,2015,34(6):612-615.
- [2] 李霞,张弦,贡联兵.银杏酮酯分散片的临床应用

评价[J].中国医院用药评价与分析,2014,5(2):116-118.

- [3] 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,1996,42(29):397-380.
- [4] Mozaffarian D, Benjamin E J, Go A S, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2016, 133(36): 447-454.
- [5] 李晓鹤.脑卒中后抑郁患者脑源性神经营养因子与炎症因子的相关性[J].检验医学与临床,2014,11(10):1410-1411.
- [6] Waisman A, Hauptmann J, Regen T. The role of IL-17 in CNS diseases [J]. Acta Neuropathol, 2015, 129(45): 625-637.
- [7] 李春雷,张峰.维生素、叶酸联合银杏叶提取物对老年脑卒中患者认知功能影响研究[J].中国生化药物杂志,2015,35(8):107-109.
- [8] Gerber J, Puetz V, Bodechtel U, et al. Endovascular treatment of ischaemic stroke patients new evidence and old challenges [J]. Vasa, 2016, 22(45): 267-274.
- [9] 朱峰.银杏达莫联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(6):110-111.
- [10] 孙志华.银杏达莫联合奥扎格雷对缺血性脑卒中血液流变影响及疗效观察[J].现代仪器与医疗,2014,20(4):80-82.
- [11] 徐朝辉.银杏叶胶囊联合氯吡格雷治疗缺血性脑卒中46例[J].陕西中医,2014,35(5):549-550.
- [12] Nash K, Shah Z A. Current perspectives on the beneficial role of ginkgo biloba in neurological and cerebrovascular disorders [J]. Integr Med Insights, 2015, 21(10): 1-9.
- [13] 程弘禹,张新江,李姗姗,等.银杏酮酯对缺血性卒中患者血浆促炎因子及认知功能的作用研究[J].中国卒中杂志,2016,11(11):947-953.