

银杏内酯注射液对缺血性血管性认知障碍患者认知功能及血清SOD、GSH的影响

颜 艺, 马 莉*

沈阳医学院附属中心医院, 辽宁 沈阳 110000

摘 要: **目的** 探讨银杏内酯注射液对缺血性血管性认知障碍患者认知功能及血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)的影响。**方法** 选择2018年1月—2019年1月沈阳医学院附属中心医院治疗的缺血性血管性认知障碍患者40例作为研究对象,采用随机数字法将患者随机分为对照组和观察组,每组各20例。对照组患者进行常规治疗。观察组在常规治疗基础上静脉滴注银杏内酯注射液,10 mL加入0.9%生理盐水250 mL稀释,1次/d。两组患者均连续治疗14 d。观察两组患者治疗前后的简易智力状态检查量表(MMSE)评分、日常生活活动能力量表(ADL)和血清抗氧化指标水平。**结果** 治疗后,两组患者认知能力明显改善,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组患者认知能力的改善显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者生活能力明显改善,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者生活能力的改善显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组血清SOD、GSH水平显著升高,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,与对照组比较,观察组患者血清SOD、GSH水平平均显著升高,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 缺血性血管性认知障碍患者在常规治疗的基础上加用银杏内酯注射液不仅可以在短期内改善智能状态,而且可以显著提高日常生活能力,其机制可能是与银杏内酯的抗氧化应激作用带来的神经损伤修复作用有关。

关键词: 银杏内酯注射液;缺血性血管性认知障碍;超氧化物歧化酶;谷胱甘肽

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)09-1840-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.030

Effects of Ginkgolide Injection on cognitive function and serum SOD and GSH in patients with ischemic vascular cognitive impairment

YAN Yi, MA Li

Central Hospital Affiliated to Shenyang Medical College, Shenyang 110000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of Ginkgolide Injection on cognitive function and serum SOD and GSH in patients with ischemic vascular cognitive impairment. **Methods** Patients (40 cases) with ischemic vascular cognitive impairment in the Central Hospital Affiliated to Shenyang Medical College from January 2018 to January 2019 were divided into control and observation group by random number method, and each group had 20 cases. Patients in the control group were received routine treatment. Patients in the observation group were iv administered with Ginkgolide Injection on the basis of control group, 10 mL was diluted with 0.9% normal saline 250 mL, once daily. Both groups were treated continuously for 14 d. The cognitive function, living ability, and serum antioxidant levels in two groups were observed before and after treatment. **Results** After treatment, the cognitive ability of patients in two groups was significantly improved, and the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of cognitive ability in the observation group was significantly better than that in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the living ability in two groups was significantly improved, and the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ($P < 0.05$). And the improvement of living ability in the observation group was significantly better than that in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the

收稿日期: 2019-12-03

基金项目: 沈阳医学院青年科学研究基金(20192041)

第一作者: 颜 艺,女,硕士,神经内科,主要从事脑血管病、神经认知疾病的诊断、治疗。E-mail: 928030947@qq.com

*通信作者: 马 莉 E-mail: 941854695@qq.com

serum levels of SOD and GSH in the observation group were significantly increased, the differences before and after treatment in the same group were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, compared with the control group, the serum SOD and GSH levels in the observation group were significantly increased, and the differences between two groups were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with ischemic vascular cognitive impairment adding Ginkgolide Injection on the basis of conventional treatment can not only improve the state of intelligence in a short time, but also significantly improve the ability of daily living, the mechanism may be related to the effect of antioxidant stress of ginkgolide on nerve damage repair.

Key words: Ginkgolide Injection; ischemic vascular cognitive impairment; SOD; GSH

血管性认知障碍是指由脑血管病的危险因素、显性脑血管病及非显性脑血管病引起的一组从轻度认知损害到痴呆的综合征^[1]。血管性认知障碍是痴呆的第二大常见病因,约占全部痴呆的20%,仅次于阿尔茨海默病^[2]。与阿尔茨海默病不同,通过早期发现早期治疗血管性认知障碍,可控制患者痴呆的发生,甚至达到临床治愈^[3]。然而尚未有一款针对血管性认知障碍的药品经FDA批准上市。缺血性血管性认知障碍是因大、小血管闭塞或低灌注引起急、慢性认知功能障碍,是血管性认知障碍常见的一大类。由此可见,研究缺血性血管性认知障碍的治疗方法,具有重要的临床价值和社会意义。银杏内酯注射液是治疗缺血性脑卒中的天然药物,相关基础研究证实其对阿尔茨海默病、血管性认知障碍、抑郁症等神经功能异常具有调节作用^[4-5]。动物和体外研究证实^[6-7],银杏内酯调节认知功能的机制可能是改善血管功能、抗氧化应激、抗神经元凋亡等,但临床证据有限。因此,本研究拟用银杏内酯注射液治疗缺血性血管性认知障碍,观察患者的认知功能及生活自理能力,并检测血清超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)水平,旨在评估银杏内酯注射液的疗效并初步探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年1月—2019年1月沈阳医学院附属中心医院治疗的缺血性血管性认知障碍患者40例作为研究对象,其中男性21例,女性19例;年龄46~87岁,住院天数14~48 d。

采用随机数字法将患者随机分为对照组和观察组,每组各20例。对照组男性11例,女性9例;年龄55~87岁,平均年龄(69.2±3.2)岁;住院天数14~48 d,平均住院天数17.85 d;轻度认知障碍8例,中度认知障碍7例,重度认知障碍5例;轻度生活障碍4例,中度生活障碍7例,重度生活障碍9例。观察组男性10例,女性10例;年龄46~79岁,平均年龄(68.7±2.7)岁;住院天数14~32 d,平均住院天数16.26 d;轻度认知障碍8例,中度认知障碍6例,重

度认知障碍6例;轻度生活障碍5例,中度生活障碍6例,重度生活障碍9例。研究经医院伦理委员会通过,经医患沟通,患者及家属同意。两组患者一般资料具有可比性,差异无统计学意义。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:参考《2016中国血管性认知障碍诊疗指导规范》^[1]和《血管性认知障碍诊治指南》^[8]诊断标准。(1)年龄>60岁;(2)患者有或无明确的缺血性脑卒中病史;(3)存在急性或慢性认知障碍,简易智力状态检查量表(MMSE)评分<27分;(4)CT或MRI检查发现缺血性脑血管病证据;(5)认知障碍与血管事件存在相关性;(6)可伴有失语、偏瘫、感觉障碍、偏盲及锥体束等皮质或皮质下功能障碍体征。

排除标准:(1)年龄<60岁;(2)其他原因引起的非血管性认知障碍;(3)颅外伤;(4)严重心血管疾病、肾脏疾病等者;(5)恶性肿瘤等无法配合实验者;(6)对银杏叶制剂过敏;(7)家属不知情或不同意。

1.3 治疗方法

对照组患者进行常规治疗,积极控制血糖、血压等相关危险因素,予以抗血小板聚集、调脂稳斑、改善循环、营养神经治疗。观察组在常规治疗基础上静脉滴注银杏内酯注射液(成都百裕制药股份有限公司;规格:2 mL/支,含萜类内酯10 mg;产品批号021803061),10 mL加入生理盐水250 mL稀释,1次/d。两组患者均连续治疗14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 简易智力状态检查量表(MMSE)^[9] 采用MMSE评估患者智能状态,MMSE分值21~26分为轻度认知障碍;10~20分为中度认知障碍;<10分为重度认知障碍。

1.4.2 日常生活活动能力量表(ADL)^[10] 采用ADL评价患者日常生存能力,ADL分值75~95分为轻度依赖他人;50~70分为中度依赖他人;25~45分为重度依赖他人;0~20分为完全依赖他人。

1.4.3 血清SOD和GSH水平 治疗前后分别采取

患者空腹血 10 mL, 酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测患者血清 SOD、GSH 水平。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者 MMSE 量表评分比较

治疗后, 两组患者认知能力明显改善, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者认知能力的改善显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 ADL 量表评估结果比较

治疗后, 两组患者生活能力明显改善, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者生活能力的改善显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清 SOD、GSH 水平比较

治疗后, 观察组血清 SOD、GSH 水平显著升高, 同组比较差异具有意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 与对照组比较, 观察组患者血清 SOD、GSH 水平均显著升高, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

缺血性血管性认知障碍的发生与脑血流减少密不可分, 但患者认知功能障碍的进展却可能并不因脑血流状态的改善而得到缓解。因此虽然恢复脑血流通畅是治疗缺血性血管性认知障碍的基本原则, 但有效改善认知功能的治疗手段却亟需进一步研究。近年有大量临床研究表明, 即使通过介入手术或药物等手段使责任血管再通或有效延缓血管病变的加重, 患者认知功能及生活能力却并不能得到显著的改善^[11-13], 而这也是目前血管性认知障

表 1 两组 MMSE 量表评估结果比较

Table 1 Comparison on MMSE assessment result between two groups

组别	n/例	观察时间	轻度障碍		中度障碍		重度障碍	
			n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	20	治疗前	8	40	7	35	5	25
		治疗后	10	50*	6	30*	4	20*
观察	20	治疗前	8	40	6	30	6	30
		治疗后	13	65*#	4	20*#	3	15*#

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 ADL 量表评估结果比较

Table 2 Comparison on ADL assessment result between two groups

组别	n/例	观察时间	轻度依赖		中度依赖		重度依赖	
			n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	20	治疗前	4	20	7	35	9	45
		治疗后	5	25*	7	35	8	40*
观察	20	治疗前	5	25	6	30	9	40
		治疗后	11	55*#	4	20*#	5	25*#

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 两组患者治疗前后血清 SOD、GSH 水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum SOD and GSH levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SOD/(U·mL ⁻¹)			GSH/(μmol·L ⁻¹)		
		治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
对照	20	92.44±4.35	95.39±3.92	91.08±3.74	0.23±1.12	0.27±1.03	0.24±1.09
观察	20	91.89±4.12	106.82±3.76*#	138.17±3.67*#	0.24±0.98	0.35±1.47*#	0.53±2.29*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group in the same period

碍研究及临床治疗中的难题。此外,在临床也发现运用胆碱能药物治疗血管性认知障碍的疗效并不理想^[14]。我们认为这些临床现象可能是因为患者认知功能障碍的主要病理机制是血管堵塞导致的脑组织缺氧带来的神经损伤,即使恢复责任血管的通畅或使其他血管代偿供应病变脑组织,其病变脑组织中神经细胞凋亡等病理改变也不会因血流恢复通畅而得到显著逆转。因此,在血管性认知障碍中病变脑组织神经细胞损伤的病理机制中发现有针对性的治疗靶点可能是改善患者认知障碍的关键。

近年有广泛基础研究表明,氧化应激在缺血性神经元损伤中发挥主要病理作用^[15]。氧化应激损伤通过破坏脑内抗氧化应激机制来实现。SOD是脑内重要的抗氧化物质,其活性增高可明显减少神经元损伤^[16]。另外,研究表明,氧化应激产生的自由基可直接破坏抗氧化酶活性^[17]。GSH是代表性的内源性抗氧化酶。GSH含量下降提示内源性抗氧化能力减低^[18]。研究表明,急性脑血管病变时,GSH含量明显降低,而GSH在维持细胞活性方面发挥重要作用^[17]。银杏内酯注射液主要包括白果内酯、银杏内酯A、银杏内酯B、银杏内酯C等生物活性物质,基础研究已证实其抗氧化应激的作用^[4]。

本研究发现,在血管性痴呆患者常规治疗的基础上应用银杏注射液可以显著升高患者血清中SOD、GSH水平,提示其银杏内酯可明显提高抗氧化反应,起到保护神经元细胞受损的功能,并能保护抗氧化酶活性,间接提高抗氧化应激能力。本实验中,观察组认知功能明显改善,可能与银杏内酯通过多种途径提高抗氧化应激反应相关。

综上所述,缺血性血管性认知障碍常规治疗的基础上加用银杏内酯注射液不仅可以在短期内改善患者智能状态,而且可以显著提高日常生活能力,其机制可能是与银杏内酯的抗氧化应激作用带来的神经损伤修复作用有关。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 脑卒中防治系列指导规范编审委员会. 2016中国血管性认知障碍诊疗指导规范[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(1): 3-6.
- [2] Gorelick P B, Scuteri A, Black S E, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2011, 42(9): 2672-2713.
- [3] Farooq M U, Min J, Goshgarian C, et al. Pharmacotherapy for vascular cognitive impairment [J]. CNS Drugs, 2017, 31(9): 759-776.
- [4] 龙 驹, 屈 丹. 银杏内酯注射液联合多奈哌齐治疗轻度阿尔茨海默病的临床研究 [J]. 医药前沿, 2016, 6(25): 87-88.
- [5] Vaghef L, Bafandeh Gharamaleki H. Effects of physical activity and *Ginkgo biloba* on cognitive function and oxidative stress modulation in ischemic rats [J]. Int J Angiol, 2017, 26(3): 158-164.
- [6] Ma L, Liu X, Zhao Y, et al. Ginkgolide B reduces LOX-1 expression by inhibiting Akt phosphorylation and increasing Sirt1 expression in oxidized LDL-stimulated human umbilical vein endothelial cells [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74769.
- [7] 周庆萍, 陆建峰, 王会平, 等. 银杏叶提取物对脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2010, 39(4): 442-447.
- [8] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南 [J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(2): 142-147.
- [9] Crum R M, Anthony J C, Bassett S S, et al. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level [J]. JAMA, 1993, 269(18): 2386-2391.
- [10] Andersen C K, Wittrup-Jensen K U, Lolk A, et al. Ability to perform activities of daily living is the main factor affecting quality of life in patients with dementia [J]. Health Qual Life Outcomes, 2004, 2: 52.
- [11] Sachdev P. Vascular cognitive disorder [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 1999, 14(5): 402-403.
- [12] Erkinjuntti T. Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia [J]. J Neural Transm Suppl, 2002, 63: 91-109.
- [13] Black S E. Therapeutic issues in vascular dementia: studies, designs and approaches [J]. Can J Neurol Sci, 2007, 34(Suppl 1): S125-130.
- [14] 韩宛盈, 岳少乾, 朱金墙. 阿尔茨海默病与血管性痴呆发病过程中血管因素的作用及其药物治疗 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 216-220.
- [15] Zhao M, Zhu P, Fujino M, et al. Oxidative stress in hypoxic-ischemic encephalopathy: molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): E2078.
- [16] Sun S, Chen X, Gao Y, et al. Mn-SOD upregulation by electroacupuncture attenuates ischemic oxidative damage via CB1R-Mediated STAT3 phosphorylation [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(1): 331-343.
- [17] Poprac P, Jomova K, Simunkova M, et al. Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases [J]. Trends Pharmacol Sci, 2017, 38(7): 592-607.
- [18] Bachhawat A K, Yadav S. The glutathione cycle: glutathione metabolism beyond the γ -glutamyl cycle [J]. IUBMB Life, 2018, 70(7): 585-592.