

银杏叶提取物联合阿托伐他汀治疗脑梗死的疗效
及其对炎症因子水平的影响

刘涛,冯艳蓉,郝姜蕾,陈硕

摘要 **目的:**探讨银杏叶提取物联合阿托伐他汀治疗脑梗死的疗效及其对炎症因子水平的影响。**方法:**急性脑梗死患者122例随机分为2组,各61例。在脑梗死常规药物治疗的基础上,对照组加用阿托伐他汀,观察组在对照组基础上加用银杏叶提取物。均治疗10 d。于治疗前、后,采用美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评估患者的神经功能缺损程度;采用Barthel指数(BI)评估患者的日常生活活动能力;并根据NIHSS评分变化程度进行疗效评价;观察患者治疗期间的药物不良反应情况。于治疗前、后,检测如下指标:血清炎症因子,包括血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α ;血液流变学指标,包括全血高切粘度、全血低切粘度、红细胞聚集指数、血小板聚集率;凝血功能,包括血浆纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)。**结果:**与同组治疗前比较,治疗后2组的NIHSS评分明显降低,BI评分明显升高(均 $P<0.05$);且观察组的NIHSS评分明显低于对照组,BI评分明显高于对照组(均 $P<0.05$);观察组的治疗总有效率为93.44%,明显高于对照组的73.77%($P<0.05$)。治疗后,2组的血清CRP、IL-6、TNF- α 水平均较治疗前明显降低,并且观察组均低于对照组(均 $P<0.05$);2组的全血高切粘度、全血低切粘度、红细胞聚集指数、血小板聚集率均低于同组治疗前,且观察组低于对照组(均 $P<0.05$);2组的FIB值均较治疗前降低,PT、APTT值均较治疗前升高(均 $P<0.05$),且观察组的变化幅度大于对照组(均 $P<0.05$)。治疗期间,2组患者均未发生严重不良反应。**结论:**银杏叶提取物联合阿托伐他汀治疗脑梗死能够有效减轻炎症反应,改善血液高凝状态,促进神经功能恢复。

关键词 脑梗死;银杏叶提取物;阿托伐他汀;炎症因子;神经功能

中图分类号 R741;R741.05;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201176

本文引用格式: 刘涛,冯艳蓉,郝姜蕾,陈硕.银杏叶提取物联合阿托伐他汀治疗脑梗死的疗效及其对炎症因子水平的影响[J].神经损伤与功能重建,2021,16(12):761-763.

作者单位

东南大学医学院附属南京同仁医院神经内科

南京 211102

基金项目

南京市医学科技发展项目(No. YKK16260)

收稿日期

2020-12-19

通讯作者

刘涛

13770985639@

163.com

脑梗死有较高的发病率、死亡率和致残率^[1]。溶栓治疗是目前唯一证明有效的脑梗死治疗方式,但很多患者就诊时已超过治疗时间窗或没有介入治疗的适应症,因此相当一部分患者以药物治疗为主。研究证实,他汀类药物除了控制血脂外,还具有良好的抗炎、抗氧化、稳定斑块等作用^[2],但单纯应用他汀类药物治疗脑梗死的疗效并不理想。现代药理研究认为银杏叶提取物具有良好的改善血液循环和抗炎作用^[3],是较理想的脑梗死辅助用药。本院在脑梗死的临床治疗中联合应用银杏叶提取物和阿托伐他汀,取得了较为满意的疗效,现将报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院在2018年1月至2020年6月收治的脑梗死患者122例纳入研究。纳入标准:符合脑梗死诊断标准(《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[4]),并经影像学检查证实;年龄 ≥ 40 岁,且为首次发病;伴有糖尿病、高血脂、高血压等高危因素;入院前未应用过抗凝、溶栓药物。排除标准:明确诊断为脑出血或脑栓塞;年龄 > 75 岁;对研究药物过敏;合并其他严重脏器疾病。采用随机数字表法将患者分为2组。观察组61例,其中男35例,女

26例;年龄48~71岁,平均年龄(59.25 $\pm$ 7.84)岁;梗死部位包括基底核18例、脑叶16例、内囊15例、丘脑12例;对照组61例,其中男32例、女29例,年龄50~73岁,平均年龄(58.81 $\pm$ 6.37)岁;梗死部位包括基底核17例、脑叶15例、内囊14例、丘脑15例。2组的性别、年龄、梗死部位比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过了本院的医学伦理委员会批准,患者或其家属自愿参与,并签署知情同意书。

1.2 方法

2组均根据患者基础疾病给予相应的控制血压、血糖等,并予以阿司匹林肠溶片、氢氯吡格雷抗血小板等脑梗死常规药物治疗。在此基础上,对照组给予阿托伐他汀钙(美国辉瑞制药有限公司,国药准字H20170217)口服,20 mg/次,1次/d,持续用药10 d;观察组在对照组用药基础上加用银杏叶提取物注射液(德国威玛舒培博士药厂,国药准字H20040335)70 mg/次,加入生理盐水250 mL,静脉滴注给药,1次/d,持续用药10 d。

于治疗前、后,分别采集患者的空腹静脉血,进行指标检测。①炎症因子:血清C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、白细胞介素(interleukin,IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)- α 。②血液流变学指标:全血高切粘度、全血低切粘度、红细胞聚集

指数、血小板聚集率。③凝血功能:血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)。

于治疗前、后,采用美国国立卫生院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评估患者的神经功能缺损程度,评分范围0~42分,评分越高表明神经受损越严重;采用Barthel指数(barthel index, BI)评估患者的日常生活活动能力,正常总分100分,评分越低表明功能障碍越严重。

疗效评价:NIHSS评分降低>90%,临床症状完全消失,实验室检查指标恢复正常为“治愈”;NIHSS评分降低46%~90%,临床症状基本缓解,实验室检查指标基本正常为“显效”;NIHSS评分降低18%~45%,临床症状有所缓解,实验室检查指标有明显改善为“有效”;NIHSS评分降低<18%,临床症状、实验室检查指标均无改善,甚至加重为“无效”。总有效率/%=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%

观察患者治疗期间的药物不良反应情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数t检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清炎症因子水平变化

2组治疗前的血清CRP、IL-6、TNF- α 水平差异无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,2组的上述指标均较治疗前明显降低,并且观察组均低于对照组(均 $P<0.05$),见表1。

2.2 血液流变学指标变化

2组治疗前血液流变学指标差异无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,2组的全血高切粘度、全血低切粘度、红细胞聚集指数、血小板聚集率均低于同组治疗前,且观察组低于对照组(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 凝血功能指标变化

2组治疗凝血功能指标差异无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,2组的FIB值均较治疗前降低,PT、APTT值均较治疗前升高(均 $P<0.05$),且观察组的变化幅度大于对照组(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 NIHSS、BI评分变化

2组治疗前NIHSS、BI评分差异无统计学意义(均 $P>0.05$);与同组治疗前比较,治疗后,2组的NIHSS评分明显降低,BI评分明显升高(均 $P<0.05$);且观察组的NIHSS评分明显低于对照组,BI评分明显高于对照组(均 $P<0.05$),见表4。

2.5 临床疗效比较

观察组的治疗总有效率为93.44%,明显高于对照组的73.77%($P<0.05$),见表5。

2.6 用药安全性

表1 2组治疗前后的炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CRP/(mg/L)		IL-6/(pg/mL)		TNF- α /(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	29.78 $\pm$ 4.17	20.95 $\pm$ 3.33 ^①	54.05 $\pm$ 5.17	35.96 $\pm$ 3.24 ^①	26.87 $\pm$ 3.34	19.24 $\pm$ 3.16 ^①
观察组	61	30.02 $\pm$ 3.68	15.20 $\pm$ 3.20 ^{①②}	53.34 $\pm$ 5.38	29.23 $\pm$ 2.83 ^{①②}	27.31 $\pm$ 2.65	13.60 $\pm$ 1.37 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

表2 2组治疗前后的血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	全血高切粘度/(mPa·s)		全血低切粘度/(mPa·s)		红细胞聚集指数		血小板聚集率/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	6.90 $\pm$ 0.54	6.08 $\pm$ 0.39 ^①	9.79 $\pm$ 0.64	8.93 $\pm$ 0.55 ^①	2.48 $\pm$ 0.49	2.09 $\pm$ 0.47 ^①	64.09 $\pm$ 6.34	59.52 $\pm$ 5.77 ^①
观察组	61	6.85 $\pm$ 0.62	5.01 $\pm$ 0.33 ^{①②}	9.68 $\pm$ 0.75	7.74 $\pm$ 0.53 ^{①②}	2.50 $\pm$ 0.34	1.62 $\pm$ 0.25 ^{①②}	63.37 $\pm$ 5.52	51.86 $\pm$ 6.15 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

表3 2组治疗前后的凝血功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FIB/(g/L)		PT/s		APTT/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	5.70 $\pm$ 0.49	4.95 $\pm$ 0.57 ^①	8.70 $\pm$ 1.25	10.96 $\pm$ 1.75 ^①	22.84 $\pm$ 3.17	30.36 $\pm$ 4.14 ^①
观察组	61	5.62 $\pm$ 0.46	3.27 $\pm$ 0.45 ^{①②}	8.62 $\pm$ 1.23	12.45 $\pm$ 1.36 ^{①②}	23.04 $\pm$ 2.39	37.46 $\pm$ 2.25 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

表4 2组治疗前后的NIHSS、BI评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NIHSS评分		ADL评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61	9.27 $\pm$ 1.98	6.84 $\pm$ 1.47 ^①	52.87 $\pm$ 5.64	61.34 $\pm$ 8.26 ^①
观察组	61	9.30 $\pm$ 2.15	5.35 $\pm$ 1.09 ^{①②}	49.66 $\pm$ 6.38	69.52 $\pm$ 7.73 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$

表5 2组临床疗效比较

组别	例数	治愈/ 例	显效/ 例	有效/ 例	无效/ 例	总有效率/ %
对照组	61	11	10	24	16	73.77
观察组	61	18	18	21	4	93.44 ^①

注:与对照组比较,^①*P*<0.05

治疗期间,2组患者均未发生严重不良反应。2组各有1例在治疗期间出现尿素氮水平上升,但停药后指标恢复正常。

3 讨论

急性脑梗死的发生会引起炎症因子水平的急速上升,进一步加重缺血、缺氧性损伤,加重神经系统损伤^[5]。阿托伐他汀为羟甲基戊二酸辅酶A还原酶抑制剂,能通过阻碍胆固醇合成降低其含量。研究证实^[6],阿托伐他汀在降低血脂的过程中能够减缓氧自由基对细胞的氧化损伤,并能抑制血小板聚集,增加脑部血氧供应,促进神经细胞修复。脑缺血大鼠因再灌注引起的炎症反应因子水平在应用阿托伐他汀后明显降低^[7]。本研究中,应用阿托伐他汀的2组患者,其治疗后的血清炎症因子、血液流变学指标明显降低,凝血功能明显改善,NIHSS评分明显降低,与既往报道^[8]结论相符。提示阿托伐他汀有助于减轻脑梗死患者的炎症反应,改善血液流变学指标及凝血功能,减轻神经功能损伤。

中医学认为脑梗死是由气机逆乱、化火生风引起的经脉破损、血溢脉外。银杏叶提取物主要成分为银杏苦内酯、银杏黄酮苷、白果内酯等^[9]。银杏苦内酯、银杏黄酮苷均具有改善毛细血管通透性,减轻炎症反应,调节细胞因子及黏附因子表达,保护脑组织的作用^[10]。银杏叶提取物注射液对缺血缺氧性脑病、冠心病、血栓闭塞性血管病等均有显著的治疗效果^[11]。有报道显示,银杏叶提取物注射液辅助治疗急性脑梗死能够有效降低NIHSS评分,改善神经功能^[12]。本研究中,观察组治疗后的血清炎症因子及血液流变学指标改善效果均优于对照组,NIHSS评分低于对照组,ADL评分高于对照组,治疗总有效率达到93.44%,高于对照组。这表明银杏叶提取物配合阿托伐他汀能够进一步减轻机体炎症反应,改善血液流变学及凝血功能,加快神经功能恢复,提高临床疗效。这可能是因为银杏叶提取物所含的黄酮、萜内酯化合物可对血小板因子的释放过程加以抑制,

防治血小板聚集、粘连,增加循环血量,改善血液流变学。黄酮化合物具有清除自由基的作用,可有效减轻氧化应激反应,发挥细胞膜保护作用,还能促进儿茶酚胺释放,达到舒张血管的效果^[9,13]。此外,银杏叶提取物还能降低血管壁通透性,减缓血流速度,从而延长PT、APTT时间,改善凝血功能,进而让脑内微循环得到改善,发挥脑保护作用^[15]。

综上所述,银杏叶提取物联合阿托伐他汀治疗脑梗死能够有效减轻炎症反应,改善血液高凝状态,促进神经功能恢复,改善患者生活质量,且用药安全性好,其在脑梗死的治疗中有较高的应用价值。

参考文献

[1] 刘瑞华,李艳,李韶.他汀类药物在动脉粥样硬化性缺血性脑卒中患者中的应用及依从性调查[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21:95-100.
[2] 梁子红,谢鹏,朱润秀,等.银杏叶提取物对神经系统疾病作用的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21:570-575.
[3] 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,2018,51:666-682.
[4] 张建文,王萍,任超,等.缺血性卒中中后期炎症反应机制研究进展与新药研发的契机[J].中国药理学通报,2019,35:468-473.
[5] 康晨瑜,王以新,冯妍,等.阿托伐他汀与匹伐他汀调脂机制对比的研究进展[J].中国全科医学,2020,23:1722-1728.
[6] Yasar M, Erdi I, Kaya B. The preventive effects of atorvastatin and N-acetyl cysteine in experimentally induced ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Bratisl Lek Listy, 2018, 119: 167-174.
[7] 王红艳,李敏,李连波,等.大剂量阿托伐他汀强化治疗急性缺血性脑卒中的疗效分析[J].中国实用医药,2018,13:104-105.
[8] Procházková K, Šejna I, Skutil J, et al. Ginkgo biloba extract EGb 761 versus pentoxifylline in chronic tinnitus: a randomized, double-blind clinical trial[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40: 1335-1341.
[9] Priyanka Sati, Praveen Dhyani, Indra Dutt Bhatt, et al. Ginkgo biloba flavonoid glycosides in antimicrobial perspective with reference to extraction method[J]. J Tradit Complement Med, 2018, 9: 15-23.
[10] 北京脑血管病防治协会,银杏叶提取物注射液临床应用专家共识写作组.银杏叶提取物注射液临床应用中国专家共识(2019)[J].中华老年医学杂志,2019,38:1198-1204.
[11] 姜生友.银杏叶提取物注射液辅助治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J].首都食品与医药,2020,27:71-72.
[12] Proença C, Freitas M, Ribeiro D, et al. Inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B by flavonoids: A structure - activity relationship study[J]. Food Chem Toxicol, 2018, 111: 474-484.
[13] 阿布都沙拉木·阿布都热衣木,居来提·艾买提,木胡牙提.醒脑静注射液联合银杏叶提取物注射液治疗老年急性脑梗死的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34:20-22.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第721页)

373-377.
[8] Turner MR, Grosskreutz J, Kassubek J, et al. Towards a neuroimaging biomarker for amyotrophic lateral sclerosis[J]. Lancet Neurol, 2011, 10: 400-403.
[9] Turner MR. Progress and new frontiers in biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis[J]. Biomark Med, 2018, 12: 693-696.
[10] Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2017, 18: 153-174.
[11] Tsugawa J, Dharmadasa T, Ma Y, et al. Fasciculation intensity and

disease progression in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Clin Neurophysiol, 2018, 129: 2149-2154.
[12] Bowser R, Turner MR, Shefner J. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis: opportunities and limitations[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7: 631-638.
[13] 龚振翔,丁凤菲,巴黎,等.肌萎缩侧索硬化症肠道菌群的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2021,16:29-32.
[14] Kim WK, Liu X, Sandner J, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS[J]. Neurology, 2009, 73: 1686-1692.

(本文编辑:唐颖馨)