

银杏达莫联合丁苯酞及瑞替普酶 治疗急性脑梗死临床观察^{*}

刘 华¹, 崔秀卿², 邢金梅², 时 岩²

1 保定市安国市医院, 河北 保定 071200; 2 保定市第二医院

[摘 要] 目的: 观察银杏达莫联合丁苯酞及瑞替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效。方法: 将急性脑梗死患者 120 例采用随机数字表法分为两组各 60 例, 对照组采用丁苯酞联合瑞替普酶治疗, 治疗组在对照组基础上加用银杏达莫治疗, 7 天为 1 个疗程, 两个疗程后观察两组患者临床疗效, 检测治疗前后两组患者血清 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、血浆组织纤维蛋白溶解酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, t-PA)、1 型纤维蛋白溶解酶原激活抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 水平, 评估两组患者神经功能缺损评分(national institute of health stroke scale, NIHSS)及日常生活能力评分(activities of daily living, ADL)。结果: 总有效率治疗组为 91.7%(55/60), 优于对照组的 83.3%(50/60), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后 CRP、TNF- α 、IL-1 β 、MDA、PAI-1 及 NIHSS 评分较治疗前降低, SOD、NO、t-PA 及 ADL 评分较治疗前升高, 治疗组各项指标改善程度优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 银杏达莫联合丁苯酞及瑞替普酶能减轻急性脑梗死患者炎症反应, 调节血浆纤维蛋白溶解系统功能, 清除体内氧自由基及提高抗氧化酶活性, 能恢复患者的神经功能, 提高其日常生活能力, 改善患者生活质量, 效果优于丁苯酞联合瑞替普酶。

[关键词] 急性脑梗死; 1 型纤维蛋白溶解酶原激活抑制剂; 超氧化物歧化酶;

血浆组织纤维蛋白溶解酶原激活剂; 神经功能; 生活质量; 银杏达莫; 丁苯酞; 瑞替普酶

Clinical Observation on Ginkgo Leaf Extract and Dipyridamole Injection, Butylphthalide and Reteplase in Treating Acute Cerebral Infarction

LIU Hua¹, CUI Xiuqing², XING Jinmei², SHI Yan²

1 Anguo City Hospital, Baoding 071200, China; 2 Baoding City the Second Hospital

Abstract Objective: To observe clinical effects of ginkgo leaf extract and dipyridamole injection, butylphthalide and reteplase in treating acute cerebral infarction (ACI). Methods: All 120 patients were allocated to two groups according to random number table method, 60 cases each group, the control group were treated by butylphthalide and reteplase, the treatment group by ginkgo leaf extract and dipyridamole injection based on the therapy the control group accepted, seven days were one course, to observe clinical effects in both groups after two courses, to detect the levels of CRP, TNF- α , IL-1 β , SOD, MDA, NO, t-PA and PAI-1 before and after treating between both groups, to assess NIHSS scores and ADL scores between both groups. Results: Total effective rate of the treatment group was 91.7% (55/60), superior to 83.3% (50/60) of the control group, and the difference had statistical meaning ($P < 0.05$). The levels of CRP, TNF- α , IL-1 β , MDA, PAI-1 and NIHSS scores of both groups after treating reduced than before treating, the levels of SOD, NO and t-PA and ADL scores rose compared with these before treating, and the improvements of different indexes of the treatment group were superior to these of the control group, and the difference had statistical meaning ($P < 0.05$). Conclusion: Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection, butylphthalide and reteplase could relieve inflammatory reaction in ACI patients, regulate the function of plasma fibrinolysis system, eliminate oxygen free radicals in vivo and enhance the activity of antioxidant enzyme, help the recovery of neurological function, lift ADL, improve quality of life in patients, and its effects superior to these of butylphthalide and reteplase.

Keywords acute cerebral infarction; PAI-1; SOD; t-PA; neurological function; quality of life;
ginkgo leaf extract and dipyridamole injection; butylphthalide; reteplase

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是以局灶性神经功能障碍为特征的急性缺血性脑血管疾病,常突然发病,以认知能力下降、肢体和语言功能障碍为发病特点。我国脑血管发病人数以150万~200万/年的速度增长,其中脑梗死占脑血管病发病人数的70%以上,而且致残率和病死率高,严重危害了居民健康和生命安全^[1]。目前针对ACI以消除脑水肿、减小梗死面积、防止并发症为治疗原则,临床多以恢复脑血管灌注、溶栓、抗凝为主要治疗方法。许锦奋^[2]研究发现,中药注射液联合西药治疗急性脑梗死疗效显著,不良反应较少,因此本研究采用银杏达莫注射液、丁苯酞注射液及注射用瑞替普酶治疗急性脑梗死,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 将2017年1月至2018年6月在保定市安国市医院就诊的120例ACI患者采用随机数字表法分为对照组与治疗组各60例。对照组中男39例,女21例;年龄38~79岁,平均(48.73±5.34)岁;发病至入院时间8~24 h,平均(10.64±1.79)h;病灶部位:基底节区37例,额顶叶17例,其他6例;伴发疾病:糖尿病42例,高血压50例,高脂血症36例。治疗组中男41例,女19例;年龄37~80岁,平均(45.28±4.61)岁;发病至入院时间6~24 h,平均(9.32±2.21)h;病灶部位:基底节区35例,额顶叶15例,其他10例;伴发疾病:糖尿病48例,高血压52例,高脂血症39例。两组患者基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过医院伦理委员会审核。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[3]拟定:1)急性起病;2)局灶神经功能缺损,如单侧面部或上下肢无力、麻木,伴有认知或语言障碍等;3)症状或体征持续时间不限(当影像学显示有责任缺血性病灶时),或持续24 h以上(当缺乏影像学责任病灶时)。

1.2.2 中医诊断标准 依据《中医病证诊断疗效标准》^[4]拟定:以昏仆、半身不遂、肢麻、舌謇为主要临床表现。

1.3 纳入标准^[5] 纳入:1)符合急性脑梗死中西医诊断标准者;2)系首次发病,发病至入院≤72 h者;3)年龄35~80岁者;4)神经功能缺损评分(national institute of health stroke scale, NIHSS^[6])5~25分者;5)入院前未接受相关药物治疗者;6)患者或家属签署知情同意书。

1.4 排除标准^[7] 1)出血性脑梗死或腔隙性脑梗死者;2)合并冠心病、风心病等其他心脏疾病引起的脑梗死者;3)神经功能缺损评分(NIHSS评分)>25分者;4)合并恶性肿瘤者;5)对银杏达莫、丁苯酞及瑞替普酶过敏者;6)妊娠期或哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 患者均接受常规治疗,包括提高血氧饱和度、降低颅内压、控制血压及血糖、保持水电解质平衡等。

1.5.1 对照组 在常规治疗的基础上应用丁苯酞联合瑞替普酶治疗。1)丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司,批号:20160905,规格:25 mg/100 mL)100 mL静脉滴注,每日1次,7天为1个疗程,共2个疗程。2)注射用瑞替普酶[商品名:派通欣,爱德药业(北京)有限公司生产,批号:604795,规格:5.0 MU/支]10 MU溶于10 mL生理盐水后静脉注射,注射时间>3 min,30 min重复上述剂量及操作1次,并要求患者24 h绝对卧床,7天为1个疗程,共1个疗程。

1.5.2 治疗组 在对照组治疗的基础上,将银杏达莫注射液(贵州益佰制药股份有限公司生产,批号:20150904,规格:10 mL/支)30 mL溶于0.9%生理盐水250 mL中静脉滴注,每日1次,7天为1个疗程,共2个疗程。

1.6 观察指标 1)采用酶联免疫吸附法测定两组患者治疗前后血清C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β);采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD);采用流式比色法测定丙二醛(malonaldehyde, MDA);采用硝酸还原酶法测定一氧化氮(nitric oxide, NO);采用发色底物法测定血浆组织纤维蛋白溶解酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, t-PA)及1型纤维蛋白溶解酶原激活抑制剂(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1),各指标试剂盒均由我院检验科提供,并严格依照说明书规范操作。2)评估治疗前后两组患者NIHSS及日常生活能力(activities of daily living, ADL), NIHSS量表共11个条目15个项目,总分42分,评分越高代表神经功能缺损越严重。ADL量表^[8]共14个项目,总分100分,评分越高代表日常生活能力越好。

1.7 疗效标准 依据《脑卒中患者临床神经功能缺损程度》评分标准^[9]制定,临床治愈:神经功能缺损评分减少>91%,病残程度0级;显效:神经功

能缺损评分 46%~90%，病残程度 1~3 级；有效：神经功能缺损评分 18%~45%；无效：神经功能缺损评分 <17%。

总有效率(%)=(临床治愈+显效+有效)/总例数×100%

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件分析数据，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗 2 个疗程后，临床治愈、显效、有效、无效及总有效率对照组分别为 26 例、9 例、

15 例、10 例及 83.3%(50/60)，治疗组分别为 32 例、16 例、7 例、5 例及 91.7%(55/60)，总有效率治疗组高于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 CRP、TNF- α 、IL-1 β 及 MDA 水平 两组治疗后 CRP、TNF- α 、IL-1 β 、MDA、PAI-1 较治疗前降低，SOD、NO、t-PA 较治疗前升高，治疗组各指标改善程度优于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，见表 1。

2.3 神经功能缺损及日常生活能力评分 两组治疗后 NIHSS 评分较治疗前降低，ADL 评分较治疗前升高，治疗组 NIHSS 及 ADL 评分改善优于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组患者治疗前后 CRP、TNF- α 、IL-1 β 及 MDA 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CRP/(ng/mL)	TNF- α /(μ g/L)	IL-1 β /(ng/L)	MDA/(mmol/L)
对照组	60	治疗前	16.87 \pm 5.12	10.23 \pm 1.46	62.34 \pm 18.56	8.12 \pm 1.67
		治疗后	8.33 \pm 3.47*	6.11 \pm 0.92*	36.74 \pm 17.58*	6.04 \pm 1.53*
治疗组	60	治疗前	16.43 \pm 5.74	11.08 \pm 1.34	61.97 \pm 17.85	8.39 \pm 1.82
		治疗后	5.08 \pm 2.49*#	3.26 \pm 0.63*#	24.52 \pm 13.23*#	3.54 \pm 1.17*#
组别	例数	时间	PAI-1/(AU/L)	SOD/(U/mL)	t-PA/(U/L)	NO/(μ mol/L)
对照组	60	治疗前	1.24 \pm 0.16	70.33 \pm 15.27	0.28 \pm 0.15	47.27 \pm 6.92
		治疗后	0.93 \pm 0.10*	93.25 \pm 13.47*	0.36 \pm 0.08*	53.68 \pm 7.94*
治疗组	60	治疗前	1.18 \pm 0.15	71.08 \pm 14.62	0.27 \pm 0.13	49.12 \pm 6.19
		治疗后	0.68 \pm 0.07*#	110.25 \pm 14.72*#	0.49 \pm 0.10*#	70.14 \pm 9.38*#

注：*表示与同组治疗前比较， $P < 0.05$ ；#表示与对照组治疗后比较， $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后神经功能缺损及日常生活能力评分($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	NIHSS 评分	ADL 评分
对照组	60	治疗前	13.28 \pm 1.62	8.12 \pm 1.56
		治疗后	9.79 \pm 1.84*	15.78 \pm 1.98*
治疗组	60	治疗前	14.47 \pm 1.87	7.86 \pm 1.82
		治疗后	5.24 \pm 1.45*#	19.74 \pm 2.31*#

注：*表示与同组治疗前比较， $P < 0.05$ ；#表示与对照组治疗后比较， $P < 0.05$

3 讨论

ACI 属于脑循环功能异常，多由糖尿病、高血压、高脂血症等病诱发，出现大脑供血减少或停止，造成脑组织缺血缺氧，使缺血病灶周围的黏附因子、趋化因子过度表达，激活了炎症细胞，促进了炎症因子过度分泌，从而引发了神经功能缺损，降低了患者的认知状态^[10]。本病属中医学“中风病”范畴，病机为正气亏虚、气血逆乱，病位在脑，与心、肝等脏腑关系密切，《素问·调经论篇》曰：“血之与气并走于上，则为大厥，厥则暴死，气复反则生，不反则死”，故本病以正虚为本，邪实为标，调畅气血为治则，熄风通络为治法，同时结合西医溶栓、抗

凝等方法。

银杏达莫注射液为第 4 代银杏提取物制剂，主要成分是银杏叶提取物(银杏黄酮、银杏苦内酯、白果内酯)和双嘧达莫，目前已有较多研究报道银杏达莫治疗急性脑梗死的临床疗效^[11-13]，任德全等^[14]通过 Meta 分析表明银杏达莫注射液具有提高治疗急性脑梗死有效率、改善神经功能缺损的作用，并且无明显不良反应。丁苯酞的主要成分是消旋-3-正丁基苯酞，是一种人工合成的消旋体，具有抑制血小板凝集、保护神经细胞、改善脑组织微循环等作用^[15]，有报道^[16]认为丁苯酞可减轻梗死病灶周围脑组织缺血程度，增加存活神经元数目，从而改善患者神经功能缺损程度。瑞替普酶是第 3 代溶栓药物，能激活血栓内的纤维蛋白溶酶，进而降解纤维蛋白，达到溶解血栓的目的，其与第 2 代阿替普酶相比，具有溶栓效果更好，药物半衰期更长、安全性更高的优点^[17]。

本研究结果显示，银杏达莫联合丁苯酞、瑞替普酶治疗急性脑梗死总有效率为 91.7%(55/60)，高于对照组的 83.3%(50/60)，且治疗后各项观察

指标均优于对照组。MDA、SOD、NO 等因子是反映体内氧自由基水平的重要指标^[18],治疗后两组患者 SOD、NO 水平高于治疗前,MDA 水平低于治疗前,且治疗组改善程度优于对照组,说明联合用药后患者体内氧自由基被有效清除,从而抑制了由自由基引发的脂质过氧化反应,因此病情得到了有效控制。炎症反应是急性脑梗死发病后的主要表现,而 CRP、TNF- α 、IL-1 β 是炎症反应的标志物^[19]。治疗后两组患者 CRP、TNF- α 、IL-1 β 水平均低于治疗前,治疗组较对照组降低更显著,说明联合用药后体内炎症反应被抑制,使机体神经功能得到有效恢复。PAI-1 及 t-PA 是机体纤维蛋白溶解系统中重要的蛋白酶,其中 t-PA 是纤维蛋白溶酶激活物,PAI-1 是纤维蛋白溶酶抑制物,t-PA 水平降低,PAI-1 水平升高,导致了血栓的生成^[20],治疗后 t-PA 水平升高,PAI-1 水平降低,提示神经细胞凋亡得到了抑制,纤溶功能得到有效调节,从而改善了病灶区血液循环,恢复了神经功能。NIHSS 和 ADL 常作为脑梗死患者神经功能缺损和日常生活能力的评估及预后判断依据,治疗后 NIHSS 评分降低而 ADL 评分升高,提示联合用药对神经功能有改善,并能提高患者的日常生活能力。

综上所述,银杏达莫联合丁苯酞及瑞替普酶能减轻 ACI 患者炎症反应,调节血浆纤维蛋白溶解系统功能,清除体内氧自由基及提高抗氧化酶活性,能恢复患者的神经功能,提高日常生活能力,改善患者生活质量。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):154-160.
- [2] 许锦奋,川芎嗪、银杏达莫注射液治疗脑梗塞急性期不同证型的临床研究[D].广州:广州中医药大学,2011.
- [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 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [4] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:24.
- [5] 李丽.丁苯酞联合法舒地尔治疗急性脑梗死的疗效及对血浆超敏 C 反应蛋白及血黏度的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(23):65-67.
- [6] 张磊,刘建民.美国国立卫生研究院卒中量表[J].中华神经外科杂志,2014,30(1):79.
- [7] 付广荣,李根玉.丁苯酞对急性脑梗死患者 NT-proBNP 水平和血清炎症因子的影响[J].药物评价研究,2017,40(4):513-516.
- [8] 佚名.日常生活能力量表(ADL)简介[J].临床荟萃,2009,24(14):1216.
- [9] 陈清棠.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.
- [10] 武玉举,成连江.两种方案治疗急性缺血性脑血管病的临床分析[J].中国现代药物应用,2016,10(16):195-196.
- [11] 曹开端.银杏达莫注射液治疗急性脑梗死的临床研究[J].药品评价,2017,14(8):36-38.
- [12] 刘浪.银杏达莫注射液对急性脑梗死颈动脉相关指标的影响[J].西南国防医药,2017,27(5):462-465.
- [13] 李捍萍.银杏达莫注射液治疗急性脑梗塞患者的临床观察[J].中医临床研究,2016,8(26):65-67.
- [14] 任德全,顾飞鸿,崔建平,等.银杏达莫注射液治疗急性脑梗死的 Meta 分析[J].数理医药学杂志,2016,29(10):1518-1520.
- [15] 彭俊阳.丁苯酞注射液对急性脑梗死患者血清中 VEGF、bFGF 水平的影响[D].长春:吉林大学,2011.
- [16] LIAO S J, LIN J W, PEI Z, et al. Enhanced angiogenesis with dl-3n-butylphthalide treatment after focal cerebral ischemia in RHRSP[J]. Brain Research, 2009, 1289: 69-78.
- [17] 陈清清,梁彩红,丁一.局部灌注瑞替普酶与阿替普酶治疗肺动脉栓塞的效果比较[J].中国基层医药,2017,24(12):1785-1789.
- [18] 符布清,赵春,沈建江,等.急性脑梗死中医证型与 T-SOD、NO、MDA 的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(20):2348-2349.
- [19] 韩晶,王胜文,杨柏新,等.动脉留置导管连续给药对脑梗死患者血清 IL-1 β 、hs-CRP、TNF- α 水平的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(20):5644-5645.
- [20] 卢波,韩莉,吕志昆,等.急性脑梗死患者血清炎症因子、t-PA、PAI-1 变化规律及其意义[J].疑难病杂志,2015,14(9):906-909.

收稿日期:2019-05-14

* 基金项目:保定市科技计划项目(18ZF016)。

作者简介:刘华(1984—),女,主治医师。研究方向:脑血管病的中西医结合防治。