

· 药物与临床 ·

依达拉奉联合银杏二萜内酯对老年急性脑梗死患者的影响

李福军¹, 陈可², 马海玲³, 朱晓会², 王超¹

【摘要】 目的 探讨依达拉奉联合银杏二萜内酯对老年急性脑梗死患者的影响。**方法** 选取2015—2017年徐州市第一人民医院收治的老年急性脑梗死患者79例,采用随机数字表法分为对照组($n=39$)和观察组($n=40$)。对照组患者在常规治疗基础上给予依达拉奉治疗,观察组患者在对照组基础上给予银杏二萜内酯治疗;两组患者均连续治疗8~12 d。比较两组患者临床疗效,治疗前后炎症因子〔包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素6 (IL-6)、白介素8 (IL-8)、超敏C反应蛋白 (hs-CRP)〕、血液流变学指标(包括血浆黏度、血栓形成系数、红细胞比容)及血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、血管紧张素II (Ang- II)、同型半胱氨酸(Hcy)水平,并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** (1)观察组患者临床疗效优于对照组($P<0.05$)。(2)治疗前两组患者血清TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者血清TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP水平低于对照组($P<0.05$)。(3)治疗前两组患者血浆黏度、血栓形成系数、红细胞比容比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者血浆黏度、血栓形成系数、红细胞比容低于对照组($P<0.05$)。(4)治疗前两组患者血清NSE、Ang- II、Hcy水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者血清NSE、Ang- II、Hcy水平低于对照组($P<0.05$)。(5)两组患者治疗期间均未发生明显不良反应。**结论** 依达拉奉联合银杏二萜内酯治疗老年急性脑梗死患者的疗效确切,可有效减轻炎症反应及神经功能损伤程度,改善血液流变学,且安全性较高。

【关键词】 脑梗死;老年人;依达拉奉;银杏二萜内酯;治疗结果

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.02.022

李福军,陈可,马海玲,等.依达拉奉联合银杏二萜内酯对老年急性脑梗死患者的影响[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(2):93-96. [www.syxnf.net]

LI F J, CHEN K, MA H L, et al. Impact of edaravone combined with ginkgo biloba diterpene lactone on elderly patients with acute cerebral infarction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(2): 93-96.

Impact of Edaravone Combined with Ginkgo Biloba Diterpene Lactone on Elderly Patients with Acute Cerebral Infarction LI Fujun¹, CHEN Ke², MA Hailing³, ZHU Xiaohui², WNAG Chao¹

1. Department of Emergency Medicine, the First People's Hospital of Xuzhou, Xuzhou 221002, China

2. Department of Emergency Medicine, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

3. Department of Neurology, the First People's Hospital of Xuzhou, Xuzhou 221002, China

Corresponding author: WANG Chao, E-mail: 13913452655@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of edaravone combined with ginkgo biloba diterpene lactone on elderly patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 79 elderly patients with acute cerebral infarction were selected in the First People's Hospital of Xuzhou from 2015 to 2017, and they were divided into control group ($n=39$) and observation group ($n=40$) according to random number table method. Based on conventional treatment, patients in control group received edaravone, while patients in observation group received edaravone combined with ginkgo biloba diterpene lactone; both groups continuously treated for 8~12 d. Clinical effect, inflammatory cytokines (including TNF- α , IL-6, IL-8 and hs-CRP), hemorheological index (including plasma viscosity, thrombosis coefficient and hematocrit), serum levels of NSE, Ang- II and Hcy before and after treatment, and incidence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results** (1) Clinical effect in observation group was statistically significantly better than that in control group ($P<0.05$). (2) No statistically significant difference in serum levels of TNF- α , IL-6, IL-8 or hs-CRP was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while in serum levels of TNF- α , IL-6, IL-8 and hs-CRP in observation group

1.221002 江苏省徐州市第一人民医院急诊内科 2.221002 江苏省徐州市,徐州医科大学附属医院急诊内科 3.221002 江苏省徐州市第一人民医院神经内科

通信作者:王超, E-mail: 13913452655@163.com

were statistically significantly lower than those in control group after treatment ($P<0.05$)。 (3) No statistically significant difference of plasma viscosity, thrombosis coefficient or hematocrit was found between the two groups before treatment ($P>0.05$) , while plasma viscosity, thrombosis coefficient and hematocrit in observation group were statistically significantly lower than those in control group after treatment ($P<0.05$)。 (4) No statistically significant difference of serum level of NSE, Ang- II or Hcy was found between the two groups before treatment ($P>0.05$) , while serum levels of NSE, Ang- II and Hcy in observation group were statistically significantly lower than those in control group after treatment ($P<0.05$)。 (5) No one in the two groups occurred any obvious adverse reactions during treatment. **Conclusion** Edaravone combined with ginkgo biloba diterpene lactone has certain clinical effect in treating elderly patients with acute cerebral infarction, can effectively reduce the severity of inflammatory reaction and degree of neurological impairment, improve the hemorheology, with relatively high safety.

【Key words】 Brain infarction; Aged; Edaravone; Ginkgo biloba diterpene lactone; Treatment outcome

急性脑梗死是常见的神经系统疾病,具有致残率高、病死率高等特点,主要治疗方法为静脉溶栓治疗。研究表明,静脉溶栓治疗使梗死血管再通,对恢复梗死区域的血供、氧供具有积极作用^[1]。近年研究发现,溶栓治疗后脑功能障碍加重患者的数量增加,分析其原因可能与梗死区域缺血再灌注损伤有关^[2]。依达拉奉是氧自由基清除剂,可缓解脑梗死患者神经功能损伤^[3]。银杏二萜内酯是银杏叶中的提取物,具有活血化瘀之功效。本研究旨在探讨依达拉奉联合银杏二萜内酯对老年急性脑梗死患者的影响,为临床有效治疗老年急性脑梗死提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015—2017 年徐州市第一人民医院收治的老年急性脑梗死患者 79 例,均符合《各类脑血管疾病诊断要点 (1995)》^[4]中的急性脑梗死诊断标准。纳入标准: (1) 年龄 >60 岁且为首次发作; (2) 入院前未采取其他治疗; (3) 配合度高、依从性好。排除标准: (1) 合并其他脑功能异常疾病 (如帕金森病、脑血管畸形等) 者; (2) 合并心、肝、肾等重要脏器功能异常者; (3) 有血液系统疾病者。采用随机数字表法将所有患者分为对照组 ($n=39$) 和观察组 ($n=40$)。两组患者性别、年龄、发病至就诊时间、合并症、梗死部位比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1), 具有可比性。本研究经徐州市第一人民医院医学伦理委员会审核批准,所有患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者给予抗凝、调节血压、阿替普酶静脉溶栓等常规治疗,对照组患者在常规治疗基础上给予依达拉奉注射液 (国药集团瑞德药业有限公司生产,国药准字 H20080056) 30 mg+0.9% 氯化钠溶液 100 ml, 静脉滴注, 2 次/d。观察组患者在对照组基础上给予银杏二萜内酯葡胺注射液

(江苏康缘药业股份有限公司生产, 国药准字 Z20120024) 5 ml+0.9% 氯化钠溶液 250 ml, 静脉滴注, 1 次/d。两组患者均连续治疗 8~12 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 根据治疗后患者美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分判断临床疗效^[5], 基本痊愈: NIHSS 评分较治疗前减少 91%~100%; 显著进步: NIHSS 评分较治疗前减少 46%~90%; 进步: NIHSS 评分较治疗前减少 18%~45%; 无变化: NIHSS 评分较治疗前减少 $\leq 17\%$; 恶化: NIHSS 评分较治疗前增加 $>18\%$ 。

1.3.2 炎症因子 两组患者分别于治疗前后抽取外周静脉血 5 ml, 3 000 r/min 离心 12 min (离心半径 10 cm), 留取血清, 置于 -80°C 冰箱冷冻待测。采用放射免疫法检测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8) 水平; 采用免疫散射比浊法检测血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平。试剂盒均购自北京冬歌博业生物科技有限公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 血液流变学指标 两组患者分别于治疗前后抽取外周静脉血 5 ml, 肝素抗凝, 采用 SA-5600 全自动血流变分析仪检测患者血液流变学指标, 包括血浆黏度、血栓形成系数、红细胞比容。

1.3.4 神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、血管紧张素 II (Ang- II)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平 两组患者分别于治疗前后抽取外周静脉血 5 ml, 3 000 r/min 离心 12 min (离心半径 10 cm), 留取血清, 置于 -80°C 冰箱冷冻待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 NSE、Ang- II、Hcy 水平。

1.3.5 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况, 并进行尿常规、血常规、肝肾功能检查。

表 1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	发病至就诊时 间 ($\bar{x}\pm s$, h)	合并症 [n (%)]			梗死部位 (例)				
					高脂血症	糖尿病	高血压	顶叶	枕叶	颞叶	额叶	基底核
对照组	39	24/15	68.5 \pm 5.6	3.4 \pm 1.4	7 (17.9)	9 (23.1)	14 (35.9)	4	5	7	9	14
观察组	40	21/19	67.4 \pm 6.0	3.5 \pm 1.2	8 (20.0)	6 (15.0)	13 (32.5)	5	4	8	10	13
$\chi^2 (t)$ 值		1.625	1.416 ^a	1.329 ^a	1.281	1.321	1.242			0.366		
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05			>0.05		

注: ^a 为 t 值

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验; 等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($u=2.038$, $P < 0.05$, 见表 2)。

2.2 炎症因子 治疗前两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.3 血液流变学指标 治疗前两组患者血浆黏度、血栓形成系数、红细胞比容比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者血浆黏度、血栓形成系数、红细胞比容低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.4 血清 NSE、Ang- II、Hcy 水平 治疗前两组患者血清 NSE、Ang- II、Hcy 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者血清 NSE、Ang- II、Hcy 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 5)。

2.5 不良反应 两组患者治疗期间均未发生明显不良反应, 尿常规、血常规、肝肾功能检查均未见异常。

表 2 两组患者临床疗效比较 (例)

Table 2 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化
对照组	39	9	11	7	7	5
观察组	40	15	13	7	4	1

表 4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of hemorheological index between the two groups before and after treatment

组别	例数	血浆黏度 (mPa · s)		血栓形成系数		红细胞比容 (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	2.65 ± 0.84	1.79 ± 0.46	1.02 ± 0.29	0.86 ± 0.34	52.90 ± 4.32	47.57 ± 5.42
观察组	40	2.67 ± 0.94	0.92 ± 0.23	1.12 ± 0.30	0.51 ± 0.32	52.34 ± 4.23	36.56 ± 4.18
t 值		0.010	10.672	1.506	4.713	0.582	10.126
P 值		0.921	<0.01	0.136	<0.01	0.562	<0.01

表 3 两组患者治疗前后炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory cytokines between the two groups before and after treatment

组别	例数	TNF- α (μ g/L)		IL-6 (ng/L)		IL-8 (μ g/L)		hs-CRP (mg/L)	
		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	39	6.8 ± 1.0	2.4 ± 0.7	302.1 ± 29.2	182.3 ± 16.9	0.47 ± 0.03	0.39 ± 0.02	13.0 ± 3.0	4.3 ± 1.0
观察组	40	6.9 ± 1.4	1.2 ± 0.5	298.3 ± 27.3	121.4 ± 16.0	0.46 ± 0.02	0.35 ± 0.01	12.3 ± 2.1	3.1 ± 0.9
t 值		0.469	9.211	0.601	16.471	1.747	11.286	1.091	5.265
P 值		0.641	<0.01	0.550	<0.01	0.085	<0.01	0.279	<0.01

注: TNF- α = 肿瘤坏死因子 α , IL-6 = 白介素 6, IL-8 = 白介素 8, hs-CRP = 超敏 C 反应蛋白

表 5 两组患者治疗前后血清 NSE、Ang- II、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 comparison of serum levels of NSE, Ang- II and Hcy between the two groups before and after treatment

组别	例数	NSE (μ g/L)		Ang- II (ng/L)		Hcy (μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	39	30.73 ± 4.86	16.65 ± 3.98	37.01 ± 2.87	28.90 ± 2.06	22.09 ± 3.25	14.45 ± 4.34
观察组	40	31.62 ± 4.79	12.21 ± 2.83	36.75 ± 2.67	21.34 ± 1.67	21.98 ± 5.67	9.01 ± 1.98
t 值		0.820	5.726	0.417	17.940	0.105	7.197
P 值		0.415	<0.01	0.678	<0.01	0.916	<0.01

注: NSE = 神经元特异性烯醇化酶, Ang- II = 血管紧张素 II, Hcy = 同型半胱氨酸

3 讨论

静脉溶栓治疗是目前临床治疗脑梗死的主要方法, 但当患者梗死血管再通, 梗死区域恢复血供、氧供时也可能产生再灌注损伤, 严重者甚至导致永久性脑损伤, 可能因为梗死缺血区域恢复血流供应时可导致大量氧自由基及氧化代谢产物合成, 引起受损神经组织二次损伤^[6]。依达拉奉是氧自由基清除剂, 能有效降低梗死血管再通后脑梗死病灶的自由基浓度, 但部分患者仍会发生神经功能损伤^[7]。

中医学理论认为, 急性脑梗死属于“中风”范畴, 治疗应以活血、醒神、化痰为主。银杏叶味甘苦涩, 入肺经、益脾气, 具有活血化瘀、通络止痛之功效, 可用于瘀血阻络、胸痹心痛、中风偏瘫及高脂血症。银杏二萜内酯是银杏叶的主要活性成分, 现代药理学研究发现, 其具有抗氧化、抗炎、抗血小板凝集等作用^[8]。本研究结果显示, 治疗后观察组患者临床疗效优于对照组, 与李迪等^[9]研究结果一致, 提示依达拉奉联合银杏二萜内酯治疗老年急性脑梗死患者的临床疗效优于单用依达拉奉。

炎症反应是缺血再灌注损伤的标志之一, 炎症递质水平在一定程度上反映患者病情严重程度。hs-CRP 为炎症反应刺激时肝细胞合成的急性时相蛋白, 在急性脑梗死发病过程中起重要作用。hs-CRP 在生理状态下处于低水平, 当脑部发生缺血及缺氧后, 其水平明显增加^[10]。TNF- α 、IL-6 及 IL-8 水平升高与炎症反应程度存在一定关系^[11]。本研究结果显示, 治疗后观察组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP 水平低于对照组, 提示与单用依达拉奉比较, 依达拉奉联合银杏二萜内酯可有效减轻老年急性脑梗死患者炎症反应。

老年急性脑梗死患者血液流变学包括高稠、高黏及高凝,可引发组织功能及结构变化,诱发微循环障碍,而血液黏度增加与梗死时间及梗死严重程度有关^[12-14]。红细胞比容是血液黏度主要因素,可反映红细胞与血浆比例,其水平越高则血液黏度越高^[14]。本研究结果显示,治疗后观察组患者血液黏度、血栓形成系数及红细胞比容低于对照组,提示依达拉奉联合银杏二萜内酯可有效改善老年急性脑梗死患者血液流变学,分析其作用机制可能是银杏二萜内酯具有抗血小板聚集作用,可降低血液黏度并延迟血液凝固过程,进而改善血液循环^[15]。

研究表明,Hcy是心脑血管疾病发生的独立危险因素之一,其水平升高可增加脑梗死发生风险^[16-17]。NSE存在于神经系统中,当神经元损伤或坏死时其可进入外周血液中,NSE水平升高提示神经元损伤^[18]。Ang-Ⅱ是分泌型细胞因子,当急性脑梗死患者发病后机体处于应激状态时,可刺激外周血中Ang-Ⅱ生成^[19]。本研究结果显示,观察组患者治疗后血清NSE、Ang-Ⅱ及Hcy水平低于对照组,提示依达拉奉联合银杏二萜内酯能有效减轻老年急性脑梗死患者神经功能损伤程度。本研究结果还显示,两组患者治疗期间无不良反应发生,提示依达拉奉联合银杏二萜内酯治疗老年急性脑梗死患者的安全性较高。

综上所述,依达拉奉联合银杏二萜内酯治疗老年急性脑梗死患者的疗效确切,可有效减轻炎症反应及神经功能损伤程度,改善血液流变学,且安全性较高;但本研究样本量较小且为单中心研究,结果结论仍有待联合多中心、扩大样本量进一步证实。

参考文献

- [1] 于丽君,邱学荣,强家奇,等.阿替普酶静脉溶栓联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的疗效及安全性评价[J].疑难病杂志,2015,14(4):346-348,352.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2015.04.005.
- [2] NITTA N, NOZAKI K. Treatment for large cerebral infarction: past, present, and future[J]. World Neurosurgery, 2015, 83(4): 483-485. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.08.054.
- [3] 陈冬丽.依达拉奉对急性脑梗死患者血清炎症因子及脑血流的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(1):116-117. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.01.072.
- [4] 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(1995)[J].临床和实验医学杂志,2013,12(7):559.
- [5] 国家中医药管理局脑病急症协作组.中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J].北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.
- [6] 郑容,郭洛宁,郑红.发病前使用抗血小板药物对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗效果的影响[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(5):99-101. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.05.025.
- [7] 左毅,吴婉玉.依达拉奉在急性脑梗死静脉溶栓再灌注损伤中应用效果及保护作用机制研究[J].解放军医药杂志,2017,29(4):65-69. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2017.04.017.
- [8] 王奎龙,李卓琼,曹泽彧,等.银杏二萜内酯A,B,K抗血小板聚集作用机制研究[J].中国中药杂志,2017,42(24):4722-4726.
- [9] 李迪,邵尉,台宗光,等.依达拉奉联合银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J].药学实践杂志,2018,36(1):80-82. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.017.
- [10] 梁潇潇,刘学文.急性脑梗死与CysC及hs-CRP相关性的研究[J].中国神经精神疾病杂志,2015,41(3):168-171. DOI: 10.3936/j.issn.1002-0152.2015.03.009.
- [11] 戚游,王玉.血浆炎症因子变化与进展性脑梗死关联性的研究[J].中风与神经疾病杂志,2016,33(12):1087-1090.
- [12] 李建鑫,苏景良,李建伟,等.氯吡格雷联合依达拉奉治疗脑梗死60例效果及相关血液流变学指标的变化[J].解放军医药杂志,2018,30(2):90-93. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2018.02.024.
- [13] 张冠壮.脑梗死急性期患者血液流变临床特点分析[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(21):37-39. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.21.019.
- [14] 郭运芬.脑梗死患者血小板参数凝血功能和血液流变学指标检测的临床价值[J].山西医药杂志,2015,44(3):257-259.
- [15] 肖展翅,倪小红,李钢,等.银杏二萜内酯葡胺注射液对脑梗死恢复期患者血液流变学的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,11(16):1828-1830. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2015.16.005.
- [16] 刘杰,黄鹏,张慧敏,等.血浆同型半胱氨酸水平与老年高血压患者冠心病和/或缺血性脑血管病的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(9):20-24,42. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.09.02.
- [17] 张丰明,柯先金,蔡志荣,等.急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平与常见危险因素相关性分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(5):597-600.
- [18] 宋晓明,郑珍婕,苏立静,等.丁苯酞序贯治疗对急性进展性脑梗死患者神经功能、炎症因子及Hcy、NSE的影响[J].中华全科医学,2017,15(3):434-436. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.03.021.
- [19] 符琼方,罗杰.中西医结合治疗对急性脑梗死患者血NSE及Ang-2的影响[J].中国中医急症,2014,23(7):1370-1371. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2014.07.070.

(收稿日期:2018-11-09;修回日期:2019-02-16)

(本文编辑:刘新蒙)