

银杏内酯联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效及对患者血清细胞因子的影响

何翼, 江静如

(安庆一一六医院神经内科, 安徽 安庆 246000)

【摘要】目的:探讨银杏内酯联合阿替普酶治疗急性脑梗死(ACI)的效果。**方法:**选择80例ACI患者为研究对象,按照治疗方式不同分为对照组与观察组,每组各40例。对照组予以阿替普酶溶栓治疗;观察组予以银杏内酯联合阿替普酶治疗,两组患者均治疗14 d。对两组患者行美国国立卫生研究卒中量表(NIHSS)评分、改良Rankin量表(mRS)评分,完成改良Barthel指数(MBI)评估,并检测血清神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、钙结合蛋白(S100 β)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)水平;对比两组疗效和不良反应发生情况。**结果:**相较对照组,观察组治疗总有效率更高(90.00% vs. 72.50%, $P < 0.05$)。治疗后,观察组患者NIHSS、mRS评分低于对照组($P < 0.05$),MBI评分高于对照组($P < 0.05$),血清GFAP、S100- β 、hs-CRP、IL-6水平低于对照组($P < 0.05$)。两组患者不良反应总发生率无统计学差异($P > 0.05$)。**结论:**银杏内酯联合阿替普酶治疗ACI患者可获得较好疗效,能够下调血清GFAP、S100- β 和炎症因子水平,促进神经功能恢复。

【关键词】急性脑梗死;银杏内酯注射液;阿替普酶;炎症因子;钙结合蛋白

【中图分类号】 R743.33

【文献标志码】 A

Efficacy of ginkgolides combined with alteplase in the treatment of acute cerebral infarction and its effects on serum cytokines

HE Yi, JIANG Jing-ru

(Department of Neurology, Anqing 116 Hospital, Anqing 246000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of ginkgolides combined with alteplase in the treatment of acute cerebral infarction (ACI). **Methods:** 80 ACI patients were divided into control group and observation group according to different treatment methods, 40 cases in each group. The control group was treated with alteplase thrombolytic therapy, and the observation group was treated with ginkgolides combined with alteplase. Both groups were treated for 14 days. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, modified Rankin Scale (mRS) score and modified Barthel Index (MBI) score were evaluated, and the levels of serum glial fibrillary acidic protein (GFAP), calcium binding protein (S100 β), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6) were detected. The efficacy and adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** The observation group's total effective rate was higher comparing with the control group (90.00% vs. 72.50%, $P < 0.05$). After treatment, the observation group's NIHSS, mRS scores were lower comparing with the control group ($P < 0.05$), the MBI score was higher ($P < 0.05$), and the serum levels of GFAP, S100- β , hs-CRP and IL-6 in the observation group were lower ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Ginkgolides combined with alteplase can achieve better efficacy in the treatment of ACI patients, which can down-regulate the levels of serum GFAP, S100- β and inflammatory factors, and promote the recovery of neurological function.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Ginkgolide Injection; Alteplase; Inflammatory factors; Calcium-binding protein

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是神经内科的一种常见病,起病突然,病情进展迅速,有较高的致残率和致死率^[1]。及早对梗死区血管予以疏通,恢复缺血区血流,是减轻神经损伤和改善患者预后的关键^[2]。阿替普酶是静脉溶栓的常用药物,亦是疏通血管和恢复血液灌注的重要手段,可有

效减轻患者脑神经损伤^[3]。但ACI的病理机制复杂,一些患者经溶栓治疗后神经功能恢复不容乐观^[4],如何更好地保护脑组织、提高疗效,是临床的研究热点。银杏内酯注射液是从银杏中提取而来的一种中药制剂,具有抗血小板聚集、改善循环、抗炎和神经保护的作用^[5]。研究^[6]表明,银杏内酯注射

液能通过抑制炎症因子释放、保护血脑屏障等多种途径,减轻神经细胞凋亡,从而缓解脑梗死大鼠脑缺血损伤。但目前关于银杏内酯注射液联合溶栓治疗ACI的研究尚少。本研究对ACI患者予以银杏内酯联合阿替普酶溶栓治疗,观察疗效,并对可能作用机制进行探究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2023年12月安庆一一六

医院收治的80例ACI患者为研究对象。纳入标准:(1)满足指南^[7]中关于ACI的诊断标准;(2)于发病6 h内接受溶栓;(3)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)先前有过卒中史;(2)有活动性内出血;(3)有急性出血倾向;(4)患有颅内肿瘤、脑动脉瘤等脑部疾病者;(5)严重肝肾功能障碍;(6)伴严重感染。按照治疗方法的不同将患者分为对照组($n=40$)和观察组($n=40$)。本研究经医院伦理委员会审批。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者一般资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	病程(min)	病变部位		合并症		
	男	女				前循环	后循环	高血压	糖尿病	高脂血症
观察组($n=40$)	23(57.50)	17(42.50)	65.21 $\pm$ 9.36	23.36 $\pm$ 1.78	156.68 $\pm$ 47.54	34(85.00)	6(15.00)	26(65.00)	12(30.00)	21(52.50)
对照组($n=40$)	25(62.50)	15(37.50)	66.14 $\pm$ 10.21	23.12 $\pm$ 1.94	159.34 $\pm$ 45.21	35(87.50)	5(12.50)	22(55.00)	10(25.00)	24(60.00)
t/χ^2 值	0.208		0.425	0.577	0.256	0.105		0.833	0.251	0.457
P 值	0.648		0.672	0.566	0.798	0.745		0.361	0.617	0.499

1.2 治疗方法

两组患者均予以降压、降糖、抗凝和吸氧等常规治疗。对照组使用阿替普酶(勃林格殷格翰制药公司)溶栓治疗,剂量为0.9 mg/kg,先取总剂量的10%,于1 min内推注完,余下剂量经静脉滴注,持续60 min;24 h后复查CT,排除脑出血后,予以阿司匹林服用,100 mg/d。在对照组基础上,观察组使用银杏内酯注射液(成都百裕制药生产)治疗,剂量为6 mL/次,加250 mL生理盐水稀释,静脉滴注,1次/d。两组均治疗14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 神经功能 于治疗前和治疗后,对患者行美国国立卫生研究卒中量表(NIHSS)^[8]评分,分值越高,神经功能缺损越严重;记录患者改良Rankin量表(mRS)评分^[9],评分越低,患者神经功能恢复越好;并行改良Barthel指数(MBI)评分^[10]以评估患者日常生活能力。

1.3.2 神经损伤因子 于治疗前和治疗后,对患者采集静脉血,抽取3 mL,经离心(3 000 r/min,10 min)处理获得血清,进行血清神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)的测定(化学发光法),并进行钙结合蛋白(S100 β)水平的测定(酶联免疫吸附法)。

1.3.3 炎症因子 抽取患者静脉血3 mL,使用免疫比浊法对血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)进行测定,使用酶联免疫吸附法进行白细胞介素6(IL-6)的测定。

1.3.4 不良反应 对治疗期间患者不良反应如牙

龈出血、胃肠道反应发生情况予以记录。

1.4 疗效评价

参照文献^[7],根据NIHSS评分来进行疗效评定。治疗后,患者NIHSS评分下降 $>90\%$,为基本治愈;NIHSS评分下降46%~90%,为显效;NIHSS评分下降18%~46%,为有效;NIHSS评分下降不足18%,为无效。总有效率=(基本治愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析

用SPSS 17.0软件进行数据分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验;计数资料用[$n(\%)$]表示,组间比较用独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

较之对照组,观察组患者总有效率更高($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	基本治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=40$)	8(20.00)	14(35.00)	14(35.00)	4(10.00)	36(90.00)
对照组($n=40$)	4(10.00)	12(30.00)	13(32.50)	11(27.50)	29(72.50)
χ^2 值					4.021
P 值					0.045

2.2 两组患者神经功能评分比较

治疗前,两组患者神经功能比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者NIHSS评分、

mRS 评分均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且观察组患者的 NIHSS 评分、mRS 评分更低; 两组患者 MBI 评分均较治疗前上升 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者神经功能评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	NIHSS		mRS		MBI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=40$)	11.49 $\pm$ 3.26	5.26 $\pm$ 1.31 *	4.19 $\pm$ 0.87	1.74 $\pm$ 0.51 *	56.21 $\pm$ 6.34	75.43 $\pm$ 8.14 *
对照组 ($n=40$)	11.25 $\pm$ 3.14	7.17 $\pm$ 1.59 *	4.24 $\pm$ 0.91	2.31 $\pm$ 0.73 *	57.34 $\pm$ 5.97	71.67 $\pm$ 7.49 *
t 值	0.335	5.864	0.251	4.048	0.821	2.150
P 值	0.738	<0.001	0.802	<0.001	0.414	0.035

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患者血清 GFAP、S100- β 水平比较

治疗前, 两组患者血清 GFAP、S100- β 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者 GFAP、S100- β 水平均下降 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者 GFAP、S100- β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	GFAP (pg/mL)		S100- β (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=40$)	42.64 $\pm$ 6.37	18.41 $\pm$ 4.27 *	1.54 $\pm$ 0.41	0.56 $\pm$ 0.15 *
对照组 ($n=40$)	41.17 $\pm$ 5.76	25.79 $\pm$ 5.21 *	1.46 $\pm$ 0.45	0.69 $\pm$ 0.21 *
t 值	1.083	6.929	0.831	3.186
P 值	0.282	<0.001	0.408	0.002

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.4 两组患者炎症因子比较

治疗前, 两组患者炎症因子比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者血清 hs-CRP、IL-6 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组患者低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP (mg/L)		IL-6 (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=40$)	9.34 $\pm$ 2.53	3.62 $\pm$ 1.24 *	15.32 $\pm$ 4.47	8.34 $\pm$ 2.23 *
对照组 ($n=40$)	9.12 $\pm$ 2.69	5.49 $\pm$ 1.41 *	14.72 $\pm$ 4.31	9.41 $\pm$ 2.17 *
t 值	0.376	6.299	0.611	2.175
P 值	0.707	<0.001	0.543	0.033

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.5 两组患者不良反应比较

两组患者的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者不良反应比较 [n (%)]

组别	牙龈出血	头晕/头痛	胃肠道反应	皮疹	合计
观察组 ($n=40$)	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	6(15.00)
对照组 ($n=40$)	3(7.50)	0(0.00)	1(2.50)	1(2.50)	5(12.50)
χ^2 值					0.105
P 值					0.745

3 讨论

ACI 发生后, 缺血脑组织中出现梗死核心区与

缺血半暗带区, 在短时间内处于梗死核心区的神经细胞会发生不可逆性损害, 但处于缺血半暗带区的神经细胞发生的损伤是可逆的^[11]。缺血半暗带区在血流减少的短时间内, 可出现氧自由基损伤、离子稳态失调和氨基酸毒性损害等, 这种损害可持续数日之久, 使得细胞蛋白质代谢障碍, ATP 合成异常而诱导神经元死亡, 逐渐地缺血半暗带区会转变成梗死核心区^[12]。故及早疏通闭塞血管以抢救缺血半暗带区是减轻神经损伤和改善患者预后的关键。

现阶段, 静脉溶栓是脑血管再通的最有效手段。阿替普酶是临床广泛应用的溶栓药物, 作为一种纤溶酶原激活剂, 能够促使纤溶酶原转变为纤溶酶, 快速溶解纤维蛋白, 开通血管, 而达到恢复缺血半暗带供血的作用^[13]。研究^[4]表明, 在开通闭塞血管后予以脑保护有助于促进患者神经功能恢复, 改善患者预后。银杏内酯注射液有效成分包括白果内酯和银杏内酯(A、B、C)等, 作为天然的血小板活化因子拮抗剂, 能够抑制血小板聚集, 改善脑微循环, 提升对神经元的能量供应, 从而产生脑保护和促进神经的修复。银杏内酯还具有清除氧自由基, 减轻氧化应激损伤的作用, 并且还能抑制炎症的释放, 缓解由炎症损伤所诱发的脑损伤, 使脑血管通透性下降^[14]。文献^[15]显示, 银杏内酯 B 能够通过调节神经细胞内离子稳态、维持神经递质稳态、抑制炎症等多种作用, 保护血脑屏障, 进而产生脑保护作用。先前研究^[16]报道, 银杏内酯注射液对于脑梗死恢复期患者神经功能恢复有促进作用。本研究发现, 阿替普酶溶栓后联用银杏内酯注射液能够降低患者 NIHSS 评分和 mRS 评分, 上调 MBI 评分, 提升总有效率, 促进患者神经功能恢复, 提升日常生活能力, 疗效优于单用阿替普酶。

GFAP 是一种中枢星形胶质细胞的特异性蛋白, 血栓形成及脑缺血造成神经细胞损伤时, 会使得 GFAP 的分泌增多, 故 GFAP 能够反映脑损伤情况^[17]。研究^[18]表明, GFAP 在 ACI 患者血清中表达上升, 随着病情加重, 其水平越高, 并且能够提示不

良预后。S100- β 是重要的脑损伤因子,其表达上调与 ACI 患者神经功能缺损程度相关,可用于预测患者的预后^[19]。本研究发现,较之对照组,观察组患者血清 GFAP、S100- β 水平更低,这在分子水平上进一步证实了银杏内酯注射液的脑保护作用。

研究^[20]证实,在 ACI 的病情进展中,炎症反应有着重要作用。ACI 后,缺血脑卒中神经元坏死,使得免疫应答激活,引起炎症因子大量释放,局部炎症反应诱导缺血半暗带区细胞损伤,致使病情加重。hs-CRP 是一种急性炎症反应的标志物,其水平与 ACI 患者病情密切相关^[21]。IL-6 是参与脑组织缺血损伤的常见促炎因子,其水平越高,ACI 患者预后越差^[22]。本研究发现,阿替普酶联用银杏内酯注射液治疗能够更有效降低患者血清 hs-CRP、IL-6 水平,减轻炎症反应,有效保护神经细胞。本研究中,两组患者不良反应发生率无统计学差异,说明银杏内酯注射液的安全性较高的。

综上,银杏内酯注射液联合阿替普酶治疗 ACI,能够抑制炎症,下调 GFAP、S100- β 水平,促进神经功能恢复,获得更好的疗效。

参考文献

- [1] Xu M, He XY, Huang P. The value of combined detection of D-dimer and CD62p in judging the severity of acute cerebral infarction and short-term prognosis [J]. *BioMed Research International*, 2021, 2021: 6620311.
- [2] Ballarin B, Tymianski M. Discovery and development of NA-1 for the treatment of acute ischemic stroke [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2018, 39(5): 661–668.
- [3] 李波, 张婷, 周遥, 等. 尤瑞克林联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(24): 74–78.
- [4] 邵帅, 滕跃华, 王倩. 阿替普酶联合胞磷胆碱对急性脑梗死患者凋亡因子及血清 miR-124、miR-21 的随机对照研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(2): 138–142.
- [5] 王刚, 姚明江, 徐立, 等. 银杏内酯类成分治疗缺血性脑卒中药理作用机制的研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(2): 216–220.
- [6] 刘刚, 魏丽群, 黄文智. 银杏内酯 B 在脑梗死模型大鼠中的作用通路及影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(15): 1574–1578.
- [7] 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(9): 666–682.
- [8] Olivato S, Nizzoli S, Cavazzuti M, et al. E-NIHSS: an expanded national institutes of health stroke scale weighted for anterior and posterior circulation strokes [J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2016, 25(12): 2953–2957.
- [9] 谭丽梅, 兰希发, 祖艳颖. 基于改良 Rankin 量表评分分析青年缺血性脑卒中患者预后不良的相关影响因素[J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51(10): 1164–1166.
- [10] 李奎成, 唐丹, 刘晓艳, 等. 国内 Barthel 指数和改良 Barthel 指数应用的回顾性研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 12(8): 737–740.
- [11] Li XX, Liu SH, Zhuang SJ, et al. Effects of intravenous thrombolysis with alteplase combined with edaravone on cerebral hemodynamics and T lymphocyte level in patients with acute cerebral infarction [J]. *Medicine*, 2020, 99(50): e23414.
- [12] 范晓雪, 王超, 于琦莉, 等. 老年急性脑梗死患者血清 Hcy、IMA 水平与神经功能缺损程度和预后的关系[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(4): 470–473.
- [13] 柏丽娟. 尤瑞克林联合阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对神经功能与炎症因子的影响[J]. *重庆医学*, 2022, 51(2): 330–333.
- [14] 熊丽丹, 唐洁, 李利. 白果内酯和银杏内酯 B 对过氧化氢诱导人角质形成细胞氧化损伤的保护作用[J]. *日用化学工业*, 2019, 49(8): 531–536.
- [15] 李娜, 王黎, 伏建峰. 银杏内酯 B 缓解急性缺氧所致大脑损伤保护机制的研究进展[J]. *华南国防医学杂志*, 2022, 36(3): 234–237.
- [16] 柴建峰, 陈巧红, 邹礼梁. 银杏内酯注射液联合吡拉西坦注射液治疗脑梗死恢复期临床研究[J]. *新中医*, 2023, 55(18): 26–31.
- [17] Ren C, Kobeissy F, Alawieh A, et al. Assessment of serum UCH-L1 and GFAP in acute stroke patients [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 24588.
- [18] Cabezas JA, Bustamante A, Giannini N, et al. Discriminative value of glial fibrillar acidic protein (GFAP) as a diagnostic tool in acute stroke. Individual patient data meta-analysis [J]. *Journal of Investigative Medicine: the Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 2020, 68(8): 1379–1385.
- [19] 则学英, 安春霞, 刘磊, 等. 急性脑梗死患者血清 ADPN、S100- β 蛋白、CRP/ALB 变化及其对预后的预测价值[J]. *山东医药*, 2023, 63(20): 48–50.
- [20] Ye Z, Hu T, Wang J, et al. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, 9: 933913.
- [21] 陶晓明, 刘伟, 陈向华, 等. 血清 Hcy、hs-CRP 及抗 β 2 糖蛋白 1 抗体、抗心磷脂抗体与脑梗死的关系[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(8): 1004–1007.
- [22] 刘俊峰, 鲍欢, 李刚, 等. 血清十二项细胞因子与急性脑梗死预后关系的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(6): 613–616.

(收稿日期: 2024-04-01)

修回日期: 2024-06-06)