

银杏内酯注射液辅助治疗缺血性脑卒中疗效 及对患者血脂、细胞因子影响

崔 爽 李向辉 刘国铨

(南阳市中心医院中医内科, 南阳, 473009)

摘要 目的:探讨银杏内酯注射液辅助治疗缺血性脑卒中疗效及对患者血脂、细胞因子影响。方法:选自2015年3月至2016年9月南阳市中心医院收治的缺血性脑卒中患者82例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组41例。对照组采用常规西医治疗,观察组在对照组基础上结合银杏内酯注射液治疗。2组疗程均为14 d。比较2组治疗疗效,治疗前后CSS评分、MMSE评分、血脂和细胞因子变化,及不良反应发生情况。结果:观察组总有效率(90.24%)高于对照组(70.73%),且差异有统计学意义($P < 0.05$);2组治疗后CSS评分、LDL-C、TG、TC、TNF- α 、MMP-9、IL-6水平降低,而MMSE评分增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后CSS评分、LDL-C、TG、TC、TNF- α 、MMP-9、IL-6水平低于对照组,而MMSE评分高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2组均未发生明显不良反应。结论:银杏内酯注射液辅助治疗缺血性脑卒中疗效明显,且可改善患者血脂和细胞因子,具有重要研究意义。

关键词 银杏内酯注射液;缺血性脑卒中;疗效;血脂;细胞因子

Effects of Ginkgolide Injection on the Treatment of Ischemic Stroke and its Influence on Serum Lipids and Cytokines

Cui Shuang, Li Xianghui, Liu Guoduo

(Department of Chinese Medicine, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473009, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of ginkgolide injection on the treatment of ischemic stroke and the influence on blood lipids and cytokines in patients with ischemic stroke. **Methods:** A total of 82 patients with ischemic stroke admitted in our hospital from March 2015 to September 2016 were randomly divided into observation group of 41 cases and control group of 41 cases according to the random number table method. The control group was treated with conventional western medicine, while the observation group was treated with ginkgolide injection on the basis of the control group. The two groups were treated for 14 d. The therapeutic effects of the two groups were compared before and after treatment, and CSS score, MMSE score, serum lipids and cytokines, and adverse reactions were observed. **Results:** The total efficiency of the observation group (90.24%) was higher than the control group (70.73%) ($P < 0.05$); CSS, LDL-C, TG, TC score, TNF- α and MMP-9 and IL-6 were decreased after the treatment in the two groups, while the MMSE score increased ($P < 0.05$); CSS score, LDL-C, TG, TC, TNF- α , MMP-9, IL-6 levels after treatment in the observation group than in the control group, while MMSE score higher than the control group ($P < 0.05$); the two groups had no significant adverse reactions. **Conclusion:** Ginkgolide injection is effective in the treatment of ischemic stroke, and can improve the blood lipids and cytokines in patients with ischemic stroke.

Key Words Ginkgolide injection; Ischemic stroke; Curative effect; Blood lipid; Cytokine

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.029

脑卒中主要是一种由大脑输送血液的血管疾病造成的急性疾病,具有高发病率、高死亡率及高致残率等特点^[1]。脑卒中主要分为缺血性和出血性2大类,在脑卒中中缺血性脑卒中占75%~85%^[2]。现代医学认为缺血性脑卒中主要是由各种原因造成的局部脑组织区域血液供应障碍,从而致使脑组织缺血缺氧性病变坏死,进一步造成相应的神经功能缺损表现^[3-4]。近年来研究表明中医药治疗缺血性脑卒中疗效明显,且安全性良好^[5-6]。故而,本研究旨

在探讨银杏内酯注射液辅助治疗缺血性脑卒中疗效及对患者血脂、细胞因子的影响,提供用药指导价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年3月至2016年9月南阳市中心医院中医内科收治的缺血性脑卒中患者82例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组41例。观察组患者中,男28例、女13例,年龄42~74岁、平均年龄(59.83±5.47)岁,患者病程1~

45 h、平均病程(20.43 ± 3.51)h。对照组患者中,男 27 例、女 14 例,年龄 41 ~ 75 岁、平均年龄(59.47 ± 5.69)岁,患者病程 1 ~ 43 h、平均病程(20.03 ± 3.18)h。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 诊断依据《各类脑血管疾病诊断要点》^[7]中相关标准:1)急性起病;2)症状和体征持续数小时以上;3)局灶性神经功能缺损;4)脑 CT 或 MRI 有责任梗死病灶;5)脑 CT 或 MRI 排除脑出血和其他病变。

1.3 纳入标准 1)均经颅脑 CT 或 MRI 证实为缺血性脑卒中;2)患者年龄 40 ~ 75 岁,且患者发病至入院 48 h 内;3)经医院伦理委员会审核;4)签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)脑出血者;2)重度伴意识障碍的缺血性脑卒中;3)合并肺、肾、肝等功能异常者;4)精神疾病者;5)过敏体质者。

1.5 脱落与剔除标准 1)由于受试者依从性差,影响有效性与安全性评价者;2)试验中不愿再接受治疗而退出者;3)资料不全者;4)由于各种原因退出试验、失访,不能完成疗程者。

1.6 治疗方法 对照组:口服阿司匹林肠溶片(意大利 Bayer HealthCare Manufacturing S. r. L(拜耳医药保健有限公司分装)生产,国药准字 J20130078)100 mg/次,1 次/d;静脉注射奥拉西坦注射液(广东世信药业有限公司生产,国药准字 H20050860)4 g + 生理盐水 250 mL 中,1 次/d;观察组:在对照组基础上结合银杏内酯注射液(成都白裕制药股份有限公司生产,国药准字 Z20110035)10 mL + 生理盐水 250 mL 中,1 次/d。2 组疗程均为 14 d。

1.7 观察指标 1)观察 2 组治疗前后 CSS 评分和简易智能状态量表(MMSE)评分变化;2)观察 2 组治疗前后血脂指标变化,分别于治疗前后采集患者 5 mL 外周静脉血,以 3 000 r/min 离心,分离血清,置于 -20 ℃ 下保存待测;3)观察 2 组患者治疗前后血清细胞因子变化,取上述血清标本,检测。4)观察 2 组不良反应情况。

1.8 疗效判定标准 参照《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[8](CSS)评价:以 0 级,且患者 CSS 评分降低 ≥ 90% 为基本治愈;以 1 级,且患者 CSS 评分降低 46 ~ 89% 为显效;以 2 级,且患者 CSS 评分降低 18 ~ 45% 为有效;以 3 级,且患者 CSS 评分降低 ≤ 18% 为无效。总有效率 = (基本治愈 + 显

效 + 有效)例数/总例数 × 100%。

1.9 统计学方法 用 SPSS 16.0 统计学软件对数据进行统计学分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效比较 观察组基本治愈患者 9 例、显效患者 18 例、有效患者 10 例、无效患者 4 例,对照组基本治愈患者 5 例、显效患者 13 例、有效患者 11 例、无效患者 12 例。观察组总有效率(90.24%)高于对照组(70.73%),且差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组疗效比较[例(%)]

组别	基本治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组($n=41$)	9(21.95)	18(43.90)	10(24.39)	4(9.76)	90.24
对照组($n=41$)	5(12.20)	13(31.71)	11(26.83)	12(29.27)	70.73
χ^2	-	-	-	-	4.970
P	-	-	-	-	0.032

2.2 2 组治疗前后 CSS 评分和 MMSE 评分比较 2 组治疗前 CSS 评分和 MMSE 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗后 CSS 评分降低而 MMSE 评分增加,且差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 CSS 评分低于对照组而 MMSE 评分高于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后 CSS 评分和 MMSE 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CSS 评分		MMSE 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=41$)	16.79 ± 2.46	10.34 ± 1.54 *	16.38 ± 2.93	24.37 ± 3.48 *
对照组($n=41$)	17.08 ± 2.57	13.27 ± 1.87 *	16.59 ± 2.78	20.92 ± 3.21 *
t	0.522	7.745	0.333	4.666
P	>0.05	0.000	>0.05	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.3 2 组治疗前后血脂指标变化比较 2 组治疗前 LDL-C、TG、TC 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗后 LDL-C、TG、TC 水平降低,且差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 LDL-C、TG、TC 水平低于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 2 组治疗前后血清细胞因子变化比较 2 组治疗前血清 TNF- α 、MMP-9、IL-6 水平比较无统计学差异($P > 0.05$);2 组治疗后血清 TNF- α 、MMP-9、IL-6 水平降低,且差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后血清 TNF- α 、MMP-9、IL-6 水平低于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 2 组治疗前后血脂指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LDL-C(mmol/L)		TG(mmol/L)		TC(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=41$)	4. 83 $\pm$ 1. 32	2. 47 $\pm$ 0. 56 *	2. 84 $\pm$ 0. 51	1. 34 $\pm$ 0. 32 *	4. 19 $\pm$ 0. 79	2. 71 $\pm$ 0. 54 *
对照组($n=41$)	4. 97 $\pm$ 1. 28	3. 28 $\pm$ 0. 81 *	2. 79 $\pm$ 0. 53	2. 08 $\pm$ 0. 41 *	4. 24 $\pm$ 0. 80	3. 38 $\pm$ 0. 67 *
t	0. 488	5. 267	0. 435	9. 111	0. 285	4. 985
P	0. 516	0. 000	0. 601	0. 000	0. 793	0. 000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

表 4 2 组治疗前后血清细胞因子变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (μ g/L)		MMP-9(mg/L)		IL-6(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=41$)	17. 83 $\pm$ 2. 37	9. 84 $\pm$ 1. 45 *	167. 39 $\pm$ 13. 42	79. 84 $\pm$ 5. 48 *	128. 49 $\pm$ 19. 83	68. 92 $\pm$ 10. 37 *
对照组($n=41$)	18. 19 $\pm$ 2. 51	13. 26 $\pm$ 2. 08 *	170. 38 $\pm$ 17. 89	123. 41 $\pm$ 12. 31 *	129. 31 $\pm$ 21. 34	95. 41 $\pm$ 12. 19 *
t	0. 668	8. 637	0. 856	20. 704	0. 180	10. 598
P	0. 427	0. 000	0. 289	0. 000	0. 872	0. 000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

2. 5 不良反应 2 组均未发生明显不良反应。

3 讨论

中医学认为缺血性脑卒中属中风范畴,中医理论认为其发病由风、气、血、痰上逆,认为其病理主要为脏腑阴阳气血虚损,内生瘀、风、火、痰等实邪^[9-10]。本研究应用银杏内酯注射液治疗,该药物是常用的一种活血类中药注射剂,具有活络通脉、活血祛瘀功效,临床上主要应用于瘀血阻络引起的缺血性卒中病中经络。现代药理研究表明,银杏内酯注射液具有促进脑缺血再灌注脑电图电位幅度的恢复,降低脑含水量,以及减轻海马 CA1 区神经元的损伤^[11]。本研究结果表明,观察组总有效率高于对照组,说明银杏内酯注射液辅助治疗可提高疗效;观察组治疗后 CSS 评分低于对照组而 MMSE 评分高于对照组,说明银杏内酯注射液辅助治疗可改善神经功能和认知功能。

近年来相关危险因素表明血脂异常与缺血性心脏病发病率密切相关。脑卒中主要由多种病因致使的一种疾病,而动脉粥样硬化是脑卒中发生早的一个重要原因,而血脂异常与动脉粥样硬化密切相关^[12-14]。TG 水平上升可促进小颗粒 LDL 和中密度脂蛋白形成,其中小颗粒 LDL 形成颗粒较小,故而容易沉积在内膜下致使动脉粥样硬化形成,且 TG 可抑制纤溶酶原激活物抑制剂抑制纤溶系统^[15-16]。本研究结果表明,2 组治疗后 LDL-C、TG、TC 水平降低,观察组治疗后 LDL-C、TG、TC 水平低于对照组,说明银杏内酯注射液辅助治疗可通过降低 LDL-C、TG、TC 水平,改善患者血脂异常。

近年来,临床研究表明细胞因子参与缺血性脑卒中发生、发展。TNF- α 和 IL-6 是缺血性脑卒中重

要的细胞因子,其中 TNF- α 能够介导 IL-1、IL-6 等炎性递质的产生,从而参与机体免疫反应^[17-19]。MMPs 可维持细胞外基质的动态平衡,且其变化与卒中时脑水肿的形成、血脑屏障的破坏及炎性细胞从血管溢出到组织坏死过程关系紧密。其中 MMP-9 与神经脉管的损伤相关,致使神经退行性损伤、血脑屏障开口、出血等,是脑卒中出血独立预测因子^[20-22]。本研究结果表明,2 组治疗后血清 TNF- α 、MMP-9、IL-6 水平降低,观察组治疗后血清 TNF- α 、MMP-9、IL-6 水平低于对照组,说明银杏内酯注射液辅助治疗可降低血清 TNF- α 、MMP-9、IL-6 水平。

综上所述,银杏内酯注射液辅助治疗缺血性脑卒中疗效明显,且可改善患者血脂和细胞因子,具有重要研究意义。但本研究相对存在一些不足之处,观察患者相对较少,观察时间相对较短,观察指标相对较少,故而还需在后续研究中增加观察患者、延长观察时间及增加观察指标,做进一步多中心、多样本深入研究,提供可靠的临床参考价值。

参考文献

[1] Toni D, Mangiafico S, Agostoni E, et al. Intravenous thrombolysis and intra-arterial interventions in acute ischemic stroke: Italian Stroke Organisation (ISO)-SPREAD guidelines [J]. International Journal of Stroke, 2015, 10(7): 92-96.

[2] 陆正齐, 胡学强. 缺血性卒中的病因分型和发病机制研究进展 [J]. 中华医学信息导报, 2015, 30(16): 20.

[3] 解红, 刘学政, 刘新桥. 进展性缺血性脑卒中的发病机制和危险因素研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(6): 612-614.

[4] 卢德宏, 付永娟. 常见缺血性卒中发病机制和病理学特点 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(2): 87-91.

- 志:连续型电子期刊,2016,9(1):69-70.
- [2] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志,2012,34(8):485-508.
- [3] 徐文峥,张娜娜,张尊敬,等. 肺癆灵合剂联合常规治疗初治肺结核疗效与安全性研究[J]. 中草药,2014,45(22):3308-3310.
- [4] 黄建英,钟球,周琳,等. 中国肺结核治疗失败影响因素的 Meta 分析[J]. 中华疾病控制杂志,2014,18(2):102-107.
- [5] 杨莹,黄雪惠,彭湘汕. 利福平注射液和参麦注射液治疗肺结核的近期效果观察[J]. 中国热带医学,2015,15(8):1017-1019.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 肺结核门诊诊疗规范(2012 年版)[J]. 中国医学前沿杂志:连续型电子期刊,2013,5(3):73-75.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则:试行[M]. 中国医药科技出版社,2002:56-58.
- [8] 中华医学会. 临床诊疗指南. 结核病分册[M]. 人民卫生出版社,2005.
- [9] 张尊敬,刘忠达,郭净. 耐多药肺结核中医证候分布规律及相关因素研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(11):4147-4148.
- [10] 李盼,王婷,付姝菲,等. 基于 Meta 分析的参附、参麦注射液临床作用比较[J]. 中草药,2016,47(16):2949-2959.
- [11] 楚楚,陈岑,李行诺,等. 红参炮制对质量影响的研究进展[J]. 中药材,2014,37(5):901-905.
- [12] 田尚勇,魏坤. 参麦注射液对肺结核的辅助治疗观察[J]. 中国社区医师,2016,32(30):115,117.
- [13] 杨宏生,许锡荣,沈琪,等. 莫西沙星对多重耐药肺结核患者血清对氧磷酶活性及氧化应激指标影响研究[J]. 临床肺科杂志,2016,21(4):606-608.
- [14] Türkeş C, Söytüt H, Beydemir Ş. Human serum paraoxonase-1 (hPON1): in vitro inhibition effects of moxifloxacin hydrochloride, levofloxacin hemihydrate, cefepime hydrochloride, cefotaxime sodium and ceftizoxime sodium[J]. J Enzyme Inhib Med Chem,2015,30(4):622-628.
- [15] Sarioglu N, Hismiogullari AA, Erel F, et al. Paraoxonase 1 phenotype and paraoxonase activity in asthmatic patients[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol,2015,14(1):60-66.
- [16] 黄培生,赖晓宇,张东华. 黄芩注射液对肺结核患者多种临床指标的影响[J]. 临床肺科杂志,2015,20(3):435-437.
- [17] 洪旭华,陈凯. 结核药联合利福喷丁对肺结核患者免疫功能、炎症因子、VEGF 及 MMP-9 的影响[J]. 昆明医科大学学报,2016,37(2):111-114.
- [18] 赵杰伟,郑梅琴,王彬,等. IFN- γ 和 IL-10 作为药物抗结核活性评价指标的可行性考察[J]. 中国药理学杂志,2014,49(9):236-240.
- [19] 周焰. 细胞因子在肺结核病理生理过程及治疗随访中的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2015,22(4):288-290.
- [20] 王毓微,蒋德升,樊有,等. 复治肺结核患者血清 IL-17、IFN- γ 和 IL-4 的表达及其临床意义[J]. 临床肺科杂志,2016,21(8):1502-1504.
- [21] 吴成周,吴砚樵. 肺结核患者 T 细胞亚群及炎症因子水平对患者预后的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(15):1660-1662.
- [22] 夏宁,张宇,侯志波,等. 肺结核患者 T 细胞亚群比例和相关细胞因子的动态变化及临床意义[J]. 江苏医药,2015,41(22):2684-2687.
- [23] 陆城华,陆俊彦,耿佩华,等. 复方芩苈丹方治疗气阴亏虚型耐多药肺结核 35 例临床观察[J]. 中医杂志,2014,55(21):1826-1829.

(2017-02-08 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 118 页)

- [5] 董凤玲. 中西医结合规范化治疗缺血性脑卒中 80 例临床观察[J]. 中国现代药物应用,2015,8(14):251-252.
- [6] 张贺,梁健芬,梁新安,等. 中医药治疗缺血性脑卒中研究进展[J]. 河南中医,2014,34(6):1069-1071.
- [7] 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[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [8] 中华医学会神经科分会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [9] 程子辉,翟秀芳,纪凤双,等. 中西医结合治疗急性缺血性脑卒中 73 例[J]. 河南中医,2013,33(10):1667-1668.
- [10] 陈爱萍,王庆云. 中西医结合治疗缺血性脑卒中急性期 38 例临床观察[J]. 中医临床研究,2014,11(3):85-87.
- [11] 曹磊,兰新新,王林晓,等. 银杏内酯注射液对大鼠急性期脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2015,20(7):721-726.
- [12] 周苗,庞国防,姜蒿玲,等. 血脂代谢与缺血性脑卒中患者脑出血转化的相关性研究[J]. 中国现代医生,2016,54(28):1-4.
- [13] 胡晓月,龚瑞. 血脂水平与缺血性脑卒中关系的研究[J]. 医学信息,2016,29(7):144-145.
- [14] 上官新红,赵聪. 中药汤剂结合西药治疗缺血性脑卒中患者的疗效及对血脂和炎症因子水平的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(15):101.
- [15] 龚涛. 血脂在缺血性脑卒中发病中的作用及调脂治疗[J]. 中华全科医师杂志,2012,11(9):633-635.
- [16] 王兵,姜玉章,沈冲,等. 血脂与缺血性脑卒中危险因素的相关分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(1):92.
- [17] 吴学平,杨昌勤,吴学毅,等. 血清同型半胱氨酸及白介素-6(IL-6)水平与缺血性卒中患者认知功能障碍的相关性及临床价值[J]. 中国免疫学杂志,2016,32(5):734-736.
- [18] 严烨,冷狂风,陈文丽. 依达拉奉联合银杏达莫对缺血性脑卒中患者血清白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 水平的影响[J]. 中国医院用药评价与分析,2016,16(9):1169-1171.
- [19] 崔志刚,高岭. 疏血通注射液对缺血性脑卒中患者 TNF- α 和 IL-6 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,14(6):709-710.
- [20] 赵伟金,付钟果. 急性缺血性脑卒中患者血清 MMP-9 及 TIMP-1 的变化及其临床意义[J]. 国际老年医学杂志,2016,37(1):6-8.
- [21] 万梅,周志明. VEGF 和 MMP-9 与缺血性脑卒中关系的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2015,20(3):344-348.

(2017-03-17 收稿 责任编辑:徐颖)