

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.18.025

丁苯酞联合银杏内酯治疗老年急性脑梗死临床观察*

宁世郁, 马榕榕, 王 静, 黄雪芳, 梁 庆

(广西壮族自治区灵山县人民医院神经内科, 广西 钦州 535400)

摘要:目的 探讨丁苯酞联合银杏内酯治疗老年急性脑梗死(ACI)的临床疗效,以及对患者血清同型半胱氨酸(HCY)、血管内皮生长因子(VEGF)和氧化应激指标的影响。方法 选取医院2018年至2019年收治的老年ACI患者78例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各39例。两组患者均予常规治疗,并以丁苯酞氯化钠注射液静脉滴注,观察组患者加用银杏内酯注射液静脉滴注。两组均连续治疗2周。结果 观察组总有效率为94.87%,显著高于对照组的79.49% ($P < 0.05$);观察组患者治疗后的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、血清HCY、丙二醛(MDA)水平均显著低于对照组,VEGF、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和血清超氧化物歧化酶(SOD)水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 丁苯酞联合银杏内酯治疗老年ACI有一定疗效,能调节患者血清HCY和VEGF的表达水平,改善氧化应激损伤,提高生命质量。

关键词: 丁苯酞;银杏内酯;急性脑梗死;老年;临床疗效;氧化应激

中图分类号:R969.4;R972

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)18-0094-03

Clinical Observation of Butylphthalide Combined with Ginkgolide in the Treatment of Elderly Patients with Acute Cerebral Infarction

NING Shiyu, MA Rongrong, WANG Jing, HUANG Xuefang, LIANG Qing

(Department of Neurology, The People's Hospital of Lingshan County, Qinzhou, Guangxi, China 535400)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of butylphthalide combined with ginkgolide in the treatment of elderly patients with acute cerebral infarction(ACI) and its effect on serum homocysteine(HCY), vascular endothelial growth factor(VEGF) and oxidative stress indexes. **Methods** A total of 78 elderly patients with ACI admitted to our hospital from 2018 to 2019 were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 39 cases in each group. The patients in the two groups were given routine treatment and intravenous drip of Butylphthalide Sodium Chloride Injection, on this basis, the patients in the observation group were given intravenous drip of Ginkgolide Injection. Both groups were continuously treated for two weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 94.87%, which was significantly higher than 79.49% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the score of the National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS), the levels of serum HCY and malondialdehyde(MDA) in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the levels of VEGF, glutathione peroxidase(GSH-Px) and serum superoxide dismutase(SOD) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with ginkgolide is effective in the treatment of elderly patients with ACI, which can regulate the expression levels of serum HCY and VEGF, improve oxidative stress injury and the quality of life.

Key words: butylphthalide; ginkgolide; acute cerebral infarction; elderly; clinical efficacy; oxidative stress

急性脑梗死(ACI)是神经内科常见多发疾病,具有起病急,发病率、致残率和致死率高,预后差等特点^[1]。ACI好发于中老年人群,多因粥样硬化和血栓等致脑动脉管腔狭窄或闭塞,导致局部脑组织供血不足,从而诱发脑组织缺血性坏死、脑软化^[2],临床表现主要为神经功能缺损。ACI发病后应及时采取措施恢复脑病变区域的血液供应,减轻缺血组织的氧化应激损伤,改善神经功能和预后。溶栓治疗是常见治疗手段,但溶栓治疗的时间窗较窄,部分患者难及时得到治疗。丁苯酞氯化钠注射液可保护神经细胞线粒体,可有效减轻缺血缺氧对神经细胞的损伤,是治疗急性缺血性卒中的常用药^[3],

《中国急性缺血性脑卒中诊疗指南2014》推荐其用于脑卒中后神经功能的保护性治疗。银杏内酯注射液属中药制剂,能减轻和抑制血栓形成,改善脑部血液循环^[4]。本研究中探讨了丁苯酞联合银杏内酯治疗老年ACI的临床疗效,以及对患者血清同型半胱氨酸(HCY)、血管内皮生长因子(VEGF)、氧化应激因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会急性脑卒中诊断标准;首次发病,发病至入院时间短于48 h。本研究经医院医

*基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题[Z20190573]。

第一作者:宁世郁,大学本科,主治医师,研究方向为脑血管病的诊治,(电话)0777-6887339。

学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

排除标准:既往有脑出血或蛛网膜下腔出血史;合并心、肺、肝、肾等重要脏器功能严重异常;恶性肿瘤;对相关治疗药物过敏;存在出血倾向。

病例选择与分组:选取医院 2018 年至 2019 年收治的老年 ACI 患者 78 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 39 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 39$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 39$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	合并症(例)			
			糖尿病	高血压	高脂血症	无
对照组	23/16	75.15 $\pm$ 8.06	11	13	10	9
观察组	25/14	76.31 $\pm$ 5.65	10	14	12	7
χ^2/t 值	0.22	0.23	0.07	0.06	0.25	0.32
P 值	0.64	0.63	0.80	0.81	0.62	0.58

1.2 方法

两组患者均予调控血压、血脂及血糖,抗凝和抑制血小板聚集,营养神经,改善脑循环等常规治疗,并给予丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字 H20100041,规格为每瓶 100 mL:丁苯酞 25 mg:氯化钠 0.9 g)静脉滴注,每次 100 mL,每日 2 次。观察组患者加用银杏内酯注射液(成都百裕制药股份有限公司,国药准字 Z20110035,规格为每支 2 mL,含萜类内酯 10 mg)静脉滴注,每次 10 mL,每日 1 次。两组均连续治疗 2 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:检测治疗前后患者的血清 HCY 和 VEGF 及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平。

疗效判定^[5]:美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分下降 $> 90\%$,为基本痊愈;NIHSS 评分下降 $46\% \sim 90\%$,为显效;NIHSS 评分下降 $18\% \sim 45\%$,为有效;NIHSS 评分下降 $< 18\%$,为无效。总有效 = 基本痊愈 + 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率($\%$)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

3 讨论

ACI 发病机制复杂,可能是由于血管、血流动力学异常致脑部出现动脉粥样硬化和血栓形成,导致大脑动

表 2 两组患者临床疗效比较[例($\%$), $n = 39$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case($\%$), $n = 39$]

组别	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	11(28.21)	11(28.21)	9(23.08)	8(20.51)	31(79.49)
观察组	14(35.90)	13(33.33)	10(25.64)	2(5.13)	37(94.87)
χ^2 值					4.129
P 值					0.042

表 3 两组患者 NIHSS 评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 39$)

Tab. 3 Comparison of NIHSS scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 39$)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	12.46 $\pm$ 1.32	6.64 $\pm$ 1.16	26.541	0.000
观察组	12.92 $\pm$ 1.44	4.51 $\pm$ 1.07	17.434	0.000
t 值	-1.476	8.418		
P 值	0.144	0.000		

表 4 两组患者血清 HCY 和 VEGF 水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 39$)

Tab. 4 Comparison of serum HCY and VEGF levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n = 39$)

组别	HCY($\mu\text{mol/L}$)		VEGF(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	23.18 $\pm$ 5.33	17.04 $\pm$ 3.76*	198.65 $\pm$ 55.47	254.78 $\pm$ 48.75*
观察组	24.21 $\pm$ 4.98	12.80 $\pm$ 4.02*	197.87 $\pm$ 56.19	307.24 $\pm$ 51.28*
t 值	0.938	10.561	0.178	7.453
P 值	0.713	0.000	0.536	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 5 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 5.

表 5 两组患者氧化应激指标水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 39$)

Tab. 5 Comparison of oxidative stress levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n = 39$)

组别	GSH-Px(U/mL)		SOD(U/mL)		MDA($\mu\text{mol/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	93.25 $\pm$ 18.44	114.78 $\pm$ 21.02*	76.34 $\pm$ 12.13	102.56 $\pm$ 19.86*	9.38 $\pm$ 1.04	7.62 $\pm$ 1.08*
观察组	95.79 $\pm$ 18.62	135.44 $\pm$ 22.93*	75.28 $\pm$ 13.71	123.24 $\pm$ 20.15*	9.47 $\pm$ 1.25	6.97 $\pm$ 1.16*
t 值	0.778	12.232	0.987	9.136	0.895	11.508
P 值	0.439	0.000	0.239	0.000	0.292	0.000

脉出现管腔狭窄或堵塞^[6]。目前,随着社会人口老龄化的不断加剧,ACI 发病率逐年上升且趋于年轻化。有研究发现,ACI 的发病与患者的血液黏度和血小板聚集功能呈正相关,故降低血液黏度、抗凝和抗血小板聚集、改善脑组织微循环是 ACI 治疗的主要原则^[7]。目前临床对 ACI 治疗主要包括溶栓治疗和常规治疗,溶栓治疗有非常严格的时间窗限制和诸多禁忌证,导致临床使用受限,常规治疗主要包括降低颅内压、抗凝、抗血小板聚集、稳定血糖血脂和营养神经等方法。丁苯酞为人工合

成的消旋-3-正丁基苯酚,是临床治疗缺血性脑卒中的常用药物,通过降低钙离子浓度和释放花生四烯酸、谷氨酸,参与微循环重构,可抑制自由基生成和提高抗氧化酶活性,有效阻断脑损伤等多个病理环节,起到改善神经功能受损和恢复脑细胞功能的作用^[8-10]。银杏内酯注射液主要成分为白果内酯和银杏内酯A,B,C等成分,具有抗氧化、清除自由基、抗炎、抑制血小板聚集等功效,广泛应用于缺血性脑血管病的临床治疗^[11-12]。但有研究表明,单药治疗ACI疗效欠佳^[13]。本研究中观察组总有效率明显高于对照组,观察组患者治疗后的NIHSS评分明显优于对照组,表明丁苯酞联合银杏内酯治疗ACI能有效改善患者的神经功能。

血清HCY和VEGF水平与ACI患者病情的发生、发展密切相关,HCY水平与脑梗死发生呈正相关,被认为是引起ACI的独立危险因素^[14]。HCY可促使生成氧自由基,增加血液黏度,促进血管平滑肌细胞增殖,并损伤血管内皮细胞,参与诱发ACI。VEGF能与血管内皮细胞中的受体VEGFR₂结合,改善血管内皮通透性,参与血管内皮细胞的增殖、迁移与黏附^[15-16]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的血清HCY和VEGF水平均明显优于对照组,说明联合用药可有效改善上述指标水平,具有改善血液黏度和脑组织供血、修复受损血管内皮细胞、改善微循环等作用,与既往研究结果基本一致^[14,16]。ACI导致脑局部血液供应障碍,机体代谢异常,产生和集聚大量氧自由基,促使氧化应激反应产生,过度的氧化应激反应是导致ACI患者神经功能受损的一个重要因素,其不断损伤神经元线粒体,导致脑细胞损伤和神经功能异常^[17]。GSH-Px和SOD是机体自由基清除剂,具有减轻氧化应激,修复受损神经元的作用;MDA是氧化反应的终末产物,可诱发脂质过氧化反应,与ACI脑组织受损严重程度紧密相关^[18]。本研究中,观察组患者治疗后的血清GSH-Px和SOD水平均明显高于对照组,MDA水平明显低于对照组,表明联合用药能有效清除体内氧自由基,抑制和减轻脑组织氧化应激带来的损害。

综上所述,丁苯酞联合银杏内酯治疗老年ACI有一定疗效,能有效调节患者血清HCY和VEGF的表达水平,改善氧化应激损伤,提高生命质量。

参考文献

[1] JIA CY, WEI C, HU M, et al. Correlation between antiplatelet therapy in secondary prevention of acute cerebral infarction and cerebral microbleeds: A susceptibility-weighted imaging (SWI) study[J]. J Xray Sci Technol, 2018, 26(4): 623-633.
[2] 程莉晶, 李 妹, 杨钧哲, 等. 红花黄色素注射液联合依达拉奉对急性脑梗死血液流变学及神经功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2): 484-488.

[3] 王守章, 胡旻雷, 饶容丽. 丁苯酞注射液联合依达拉奉对老年急性脑梗死患者神经功能及血清hs-CRP、NSE水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(18): 63-67.
[4] 李 聪, 代英杰, 果 巍, 等. 银杏内酯注射液联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的临床对照研究[J]. 药物评价研究, 2017, 40(6): 764-768.
[5] GOLDSTEIN LB, SAMSA GP. Reliability of the national institutes of health stroke scale extension to non-neurologists in the context of a clinical trial[J]. Stroke, 1997, 28(2): 307-310.
[6] LEE XR, XIANG GL. Effects of edaravone, the free radical scavenger, on outcomes in acute cerebral infarction patients treated with ultra-early thrombolysis of recombinant tissue plasminogen activator[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 167: 157-161.
[7] YU YJ, XIONG W. Tirofiban combined with rt-PA intraarterial thrombolysis improves the recanalization rate of acute middle cerebral artery occlusion in rabbits[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(9): 2888-2895.
[8] 王卫红, 孟兰芳, 季玉红, 等. 尤瑞克林与丁苯酞对急性脑梗死患者认知功能、血清细胞因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(9): 873-876.
[9] 李运鹏, 张青松. 谷红注射液联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 41-45.
[10] 马丽娜, 李 兴, 余 丹, 等. 丁苯酞对急性脑梗死患者脑血流参数与氧自由基清除能力的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(12): 67-69.
[11] 崔 爽, 李向辉, 刘国铎. 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[J]. 世界中医药, 2018, 13(1): 116-118.
[12] 刘红霞, 陈志恒, 孙世光. 银杏内酯注射液临床使用合理性与安全性再评价研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(10): 930-932.
[13] 张 静, 朱亚辉. 舒血宁注射液联合抗血小板药物治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(1): 48-49.
[14] 牛慧艳, 张占强, 王会芳, 等. 丁苯酞注射液对脑梗死后同型半胱氨酸、超氧化物歧化酶的影响[J]. 中国医学前沿杂志, 2015, 7(2): 44-47.
[15] 孟凤珠, 温 凯, 高 华, 等. 丁苯酞对老年急性脑梗死的疗效及对血清尿酸、C反应蛋白和血液流变学的影响[J]. 药物评价研究, 2017, 40(1): 96-99.
[16] ÅBERG ND, WALL A, ANGER O, et al. Circulating levels of vascular endothelial growth factor and post-stroke long-term functional outcome[J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2020, 141(5): 405-414.
[17] LIU X, RAO S, WANG J. Intravenous thrombolysis in combination with mild hypothermia therapy in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(4): 1161-1166.
[18] 赵 宏, 汪立松, 童巧文, 等. 阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能、炎症及氧化应激反应的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(8): 1345-1347.

(收稿日期:2020-08-25;修回日期:2021-02-15)