

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.10.010

论著 • 临床

银杏二萜内酯葡胺注射液治疗急性脑梗死的疗效及对神经功能、血液流变学、神经损伤因子的影响

戴静怡,尹江宁,高俊,张士卿,赵静,彭易根

基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(YB201990);江苏卫生健康职业学院科研项目(JKC202010)

作者单位:211100 南京,江苏省南京市江宁医院急诊科

通信作者:高俊 E-mail: jnyjzgj@163.com



【摘要】 目的 探讨银杏二萜内酯葡胺注射液(DGMI)辅助治疗急性脑梗死(ACI)的临床疗效及可能作用机制。方法 选择2021年7月—2023年6月江苏省南京市江宁医院急诊科收治的ACI患者103例作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组($n=51$)和观察组($n=52$)。对照组给予西医常规治疗,观察组在对照组治疗基础上联合应用DGMI辅助治疗。治疗2周后,观察2组临床疗效,比较2组治疗前后血清炎症因子[C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)],凝血功能[凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)],血液流变学(全血黏度、血浆黏度、血小板聚集率、红细胞比容)、血清神经损伤因子[神经胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、S100B蛋白(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)],神经功能[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分],认知功能[简易精神状态量表(MMSE)评分]及日常生活能力[Barthel指数(BI)评分]变化,统计不良反应发生情况。结果 治疗2周后,观察组有效率高干对照组(94.23% vs. 74.51% $\chi^2/P=7.632/0.006$)。观察组血清CRP、IL-6、TNF- α 水平低于对照组($t/P=8.990/<0.001$, $7.025/<0.001$, $4.546/<0.001$);PT、TT、APTT高于对照组($t/P=6.185/<0.001$, $8.336/<0.001$, $6.782/<0.001$);Fib低于对照组($t/P=6.683/<0.001$);全血黏度、血浆黏度、血小板聚集率、红细胞比容低于对照组($t/P=3.553/0.001$, $5.667/<0.001$, $11.933/<0.001$, $10.497/<0.001$);GFAP、S100B、NSE水平低于对照组($t/P=6.364/<0.001$, $5.707/<0.001$, $4.847/<0.001$);NIHSS评分低于对照组($t/P=9.707/<0.001$),MMSE评分和BI评分高于对照组($t/P=7.847/<0.001$, $11.421/<0.001$);2组不良反应比较差异无统计学意义(13.46% vs. 9.80% $\chi^2/P=0.335/0.563$)。结论 DGMI辅助治疗能够提高ACI患者临床疗效,改善患者认知功能和日常生活能力,可能与拮抗炎症反应、改善凝血功能和血液流变学、抑制神经损伤因子表达等因素有关。

【关键词】 急性脑梗死;银杏二萜内酯葡胺;凝血功能;血液流变学;炎症反应;神经功能;认知功能;神经损伤因子

【中图分类号】 R743.33**【文献标识码】** A

The impact of inflammatory reaction , coagulation function , hemorheology , and nerve injury factors of EGMI for patients with acute cerebral infarction Dai Jingyi , Yin Jiangning , Gao Jun , Zhang Shiqing , Zhao Jing , Peng Yigen. Department of Emergency , Nanjing Jiangning Hospital , Jiangsu Province Nanjing 211100 , China

Funding program: Jiangsu Province Chinese Medicine Science and Technology Development Program(YB201990); Scientific Research Project of Jiangsu College of Health and Wellness Professions(JKC202010)

Corresponding author: Gao Jun , E-mail: jnyjzgj@163.com

【Abstract】 Objective To analyzed clinical efficacy and possible mechanism of DGMI in treatment of patients with ACI. **Methods** 103 patients with ACI 2021 July to 2023 June were divided into observation group ($n=52$) and control group ($n=51$). The control group given routine western medicine, the observation group add DGMI therapy. 2 weeks after treatment, the clinical efficacy, inflammatory factors, coagulation function, hemorheology, nerve injury factors and adverse reactions were compared between two groups. **Results** The observation group effective rate (94.23%) higher than that control group (74.51%) ($\chi^2/P=7.632/0.006$); Serum CRP, IL-6, TNF- α lower than control group($t/P=8.990/<0.001$, $7.025/<0.001$, $4.546/<0.001$); PT, TT and APTT higher than control group($t/P=6.185/<0.001$, $8.336/<0.001$, $6.782/<0.001$), FIB lower than control group($t/P=6.683/<0.001$); Whole blood viscosity, plasma viscosity, platelet aggregation rate, hematocrit lower than

control group ($t/P=3.553/0.001$, $5.667/<0.001$, $11.933/<0.001$, $10.497/<0.001$); Serum GFAP, S100B, NSE lower than control group($t/P=6.364/<0.001$, $5.707/<0.001$, $4.847/<0.001$); the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was lower than that control group ($t/P=9.707/<0.001$), the MMSE score and Barthel Index (BI) score were higher than that control group ($t/P=7.847/0.00$, $11.421/<0.001$).There was no significant difference in adverse reactions between two groups (13.46% vs. 9.80% $\chi^2/P=0.335/0.563$). **Conclusion** DGMI can improve clinical efficacy of ACI patients, which may be related to antagonism of inflammatory reaction, improve coagulation function and hemorheology, inhibition of expression of nerve injury factors.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Diterpene ginkgolides meglumine injection; Coagulation function; Hemorheology; Inflammatory reaction;Neural function;Cognition function; Nerve injury factors

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是各种原因引起脑血供突然中断所致的脑组织坏死,具有极高的致残率与病死率^[1]。西医多采用溶栓、抗血小板聚集、降纤、营养神经等对症治疗,整体效果尚可,但似乎达到了“瓶颈”期,联合应用活血类中药治疗能提高整体疗效^[2]。银杏二萜内酯葡胺注射液(diterpene ginkgolides meglumine injection, DGMI)主要成分为银杏内酯 A、B、K,具有活血通络的功能,是恢复期瘀瘀阻络证中风病指定药物,联合西医治疗 ACI 有效性及安全性值得肯定^[3]。氧化应激、炎性反应在 ACI 发生发展过程中发挥着重要的作用,高凝状态、血液流变学紊乱、神经功能受损是其主要病理特征。拮抗炎性反应、改善凝血功能与血液流变学、抑制神经损伤因子分泌,是治疗 ACI 的关键靶点^[4-5]。本研究分析 DGMI 辅助治疗 ACI 的临床疗效及对炎性反应、凝血功能、血液流变学及神经功能、认知功能和神经损伤因子的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2021 年 7 月—2023 年 6 月江苏省南京市江宁医院急诊科收治的 ACI 患者 103 例作为研究对象,男 52 例,女 51 例;年龄 45~74 (55.54±7.13) 岁;发病至入院时间 2~15 (9.39±1.05) h; 体质指数 18~28(22.79±3.06) kg/m²; 梗死部位:小脑 37 例,基底节 37 例,脑干 29 例。采用随机数字表法分为观察组($n=52$) 和对照组($n=51$) ,2 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,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(210520) ,患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:①均符合《中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识》^[6] 相关 ACI 诊断标准,且经颅脑 MR 或 CT 检查确诊;②首次发病,发病时间<24 h;③伴有局灶性神经功能缺损症状。排除标准:①近 3 个月内发生颅脑外伤史或其他手术史者;②合并严重心血管疾病、出血性卒中者;③合并严重肝、肾功能障碍者;④合并严重感染性疾病、出血性

疾病者;⑤对本研究药物存在使用禁忌证者。

表 1 对照组与观察组 ACI 患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between control group and observation group of ACI patients

项 目		对照组 (<i>n</i> = 51)	观察组 (<i>n</i> = 52)	<i>t</i> / <i>χ</i> ² 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	30(58.82)	27(51.92)	0.496	0.481
	女	21(41.18)	25(48.08)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		54.62±7.25	56.45±7.34	1.273	0.206
发病至入院时间($\bar{x}\pm s$, h)		9.23±1.08	9.54±1.21	1.371	0.174
体质质量指数($\bar{x}\pm s$ kg/m ²)		22.45±3.23	23.12±3.14	1.068	0.288
梗死部位[例(%)]	小脑	18(35.29)	19(36.54)	0.571	0.752
	基底节	20(39.22)	17(32.69)		
	脑干	13(25.49)	16(30.77)		
合并慢性疾病[例(%)]					
原发性高血压		25(49.02)	30(57.69)	0.778	0.378
糖尿病		18(35.29)	23(44.23)	0.858	0.354
高脂血症		14(27.45)	17(32.69)	0.336	0.562
冠心病		16(31.37)	18(34.62)	0.122	0.726

1.3 治疗方法 所有患者均给予吸氧,符合溶栓治疗适应证者进行溶栓治疗^[7],合并基础疾病对症治疗(如降压、控糖、调脂)。对照组同时给予西医常规治疗:阿司匹林肠溶片(石药集团欧意药业有限公司,规格 100 mg/片),每次 1 片,每日 1 次。阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,规格 10 mg/片),每次 2 片,每日 1 次。依达拉奉注射液(国药集团国瑞药业有限公司,规格 30 mg: 20 ml) 30 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 100 ml 中静脉滴注,每日 2 次。连续治疗 2 周。观察组在对照组基础上联合应用 DGMI(江苏康缘药业股份有限公司,规格 25mg: 5 ml/支) 25 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 250 ml 中静脉滴注,每日 1 次。连续治疗 2 周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 血清炎性因子检测: 治疗前后,采集患者空腹肘静脉血 4 ml,3 000 r/min 离心 10 min 取血清,采用全自动生化分析仪检测血清 C 反应蛋白(C-reactive

protein ,CRP)、白介素-6(interleukin 6 , IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 含量。

1.4.2 凝血功能检测: 治疗前后 ,采集患者静脉血 ,采用全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间(prothrombin time ,PT)、凝血酶时间(thrombin time ,TT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time , APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen ,Fib) 。

1.4.3 血液流变学检测: 治疗前后 ,采集患者空腹肘静脉血 ,采用血流变分析仪检测全血黏度、血浆黏度、血小板聚集率、红细胞比容等。

1.4.4 血清神经损伤因子检测: 治疗前后 ,采集患者空腹肘静脉血 ,离心取血清 ,采用全自动生化分析仪检测血清神经损伤相关因子: 神经胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein , GFAP)、S100B 蛋白(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase ,NSE) 水平。

1.4.5 神经功能、认知功能和日常生活能力评估: 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS) 评价患者神经功能 ,最高评分为 42 分 ,分值越高说明神经功能缺损越重^[8]。采用简易精神状态量表(MMSE) 评估患者认知功能 ,最高评分为 30 分 ,分值越高表明患者认知功能越好^[9]。采用 Barthel 指数(BI) 评估患者日常生活自理能力 ,总分 100 分 ,分值越高表明自理能力越强^[10]。

1.4.6 记录不良反应: 统计治疗期间口干、恶心呕吐、头晕、皮疹等发生率。

1.5 临床疗效判定标准 治疗前后采用 NIHSS 进行评估 ,以 NIHSS 评分减分率(或增加率) 作为疗效判断标准 ,即基本痊愈(减分率 $\geq 90\%$)、显著进步(减分率 $46\% \sim <90\%$)、进步(减分率 $18\% \sim 46\%$)、无效(减分率 $<18\%$ 或增加 $\leq 18\%$)、恶化(增加率 $>18\%$)。总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步) /总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。符合正态分布计量资料(不符合正态分布通过对数转换为正态分布) 用 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,分别采用配对 t 检验(组内)、独立样本 t 检验(组间); 计数资料用频数或

率(%) 表示 ,采用 χ^2 检验或 U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 2 周后 ,观察组总有效率为 94.23% ,对照组为 74.51% ,观察组总有效率高于对照组($P < 0.01$) ,见表 2。

2.2 2 组治疗前后血清炎症因子水平比较 治疗 2 周后 2 组血清 CRP、IL-6、TNF- α 均低于治疗前($P < 0.01$) ,且观察组治疗后 CRP、IL-6、TNF- α 低于对照组($P < 0.01$) ,见表 3。

表 3 对照组与观察组 ACI 患者治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of serum inflammatory factor levels between the control group and the observation group of ACI patients before and after treatment

组 别	时 间	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (μ g/L)
对照组	治疗前	19.34 $\pm$ 4.25	14.75 $\pm$ 2.52	52.56 $\pm$ 7.42
	($n=51$) 治疗后	8.72 $\pm$ 1.35	9.42 $\pm$ 1.34	26.35 $\pm$ 4.56
观察组	治疗前	19.72 $\pm$ 4.34	15.24 $\pm$ 2.45	54.12 $\pm$ 7.56
	($n=52$) 治疗后	6.45 $\pm$ 1.21	7.64 $\pm$ 1.23	22.45 $\pm$ 4.14
t/P 对照组内值		17.005/ <0.001	13.356/ <0.001	21.490/ <0.001
t/P 观察组内值		21.218/ <0.001	20.002/ <0.001	26.494/ <0.001
t/P 治疗后组间值		8.990/ <0.001	7.025/ <0.001	4.546/ <0.001

2.3 2 组治疗前后凝血功能比较 治疗 2 周后 ,2 组 PT、TT、APTT 均高于治疗前 ,Fib 低于治疗前($P < 0.01$) ;观察组治疗后血清 PT、TT、APTT 高于对照组 ,Fib 低于对照组($P < 0.01$) ,见表 4。

2.4 2 组治疗前后血液流变学比较 治疗 2 周后 2 组全血黏度、血浆黏度、血小板聚集率、红细胞比容均低于治疗前($P < 0.01$) ,且观察组治疗后全血黏度、血浆黏度、血小板聚集率、红细胞比容均低于对照组($P < 0.01$) ,见表 5。

2.5 2 组治疗前后神经损伤因子水平比较 治疗 2 周后 2 组血清 GFAP、S100B、NSE 均低于治疗前($P < 0.01$) ,且观察组治疗后血清 GFAP、S100B、NSE 均低于对照组($P < 0.01$) ,见表 6。

表 2 对照组与观察组 ACI 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between control group and observation group in ACI patients

组 别	例数	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效率(%)
对照组	51	8(15.69)	16(31.37)	14(27.45)	12(23.53)	1(1.96)	74.51
观察组	52	14(26.92)	24(46.15)	11(21.15)	3(5.77)	0	94.23
U/χ^2 值				$U=9.988$			$\chi^2=7.632$
P 值				0.012			0.006

表 4 对照组与观察组 ACI 患者治疗前后凝血功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of coagulation function between control group and observation group of ACI patients before and after treatment

组 别	时间	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)
对照组 (n = 51)	治疗前	9.45±0.71	13.72±1.35	20.42±4.25	5.42±0.60
	治疗后	11.54±0.64	15.36±2.23	25.12±4.16	3.76±0.52
观察组 (n = 52)	治疗前	9.24±0.65	13.15±1.42	19.24±4.12	5.65±0.52
	治疗后	12.25±0.52	19.21±2.45	31.45±5.24	3.12±0.47
t/P 对照组内值		15.548 / < 0.001	4.487 / < 0.001	5.641 / < 0.001	15.006 / < 0.001
t/P 观察组内值		26.151 / < 0.001	15.441 / < 0.001	13.201 / < 0.001	26.063 / < 0.001
t/P 治疗后组间值		6.185 / < 0.001	8.336 / < 0.001	6.782 / < 0.001	6.683 / < 0.001

表 5 对照组与观察组 ACI 患者治疗前后血液流变学指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.5 Comparison of hemorheological indicators between the control group and the observation group of ACI patients before and after treatment

组 别	时间	全血黏度(mPa · s)	血浆黏度(mPa · s)	血小板聚集率(%)	红细胞比容(%)
对照组 (n = 51)	治疗前	6.35±1.04	1.76±0.45	51.25±7.10	48.56±6.24
	治疗后	5.24±0.72	1.43±0.24	34.65±5.16	30.24±5.12
观察组 (n = 52)	治疗前	6.43±1.02	1.92±0.43	53.12±7.24	50.34±6.75
	治疗后	4.76±0.65	1.12±0.31	23.36±4.42	20.43±4.34
t/P 对照组内值		6.291 / < 0.001	4.261 / < 0.001	13.502 / < 0.001	14.901 / < 0.001
t/P 观察组内值		9.953 / < 0.001	10.885 / < 0.001	25.307 / < 0.001	26.893 / < 0.001
t/P 治疗后组间值		3.553 / 0.001	5.667 / < 0.001	11.933 / < 0.001	10.497 / < 0.001

表 6 对照组与观察组 ACI 患者治疗前后血清神经损伤因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.6 Comparison of serum levels of nerve injury factors between the control group and the observation group of ACI patients before and after treatment

组 别	时间	GFAP($\mu\text{g/L}$)	S100B(ng/L)	NSE($\mu\text{g/L}$)
对照组 (n = 51)	治疗前	10.78±1.32	38.34±5.23	35.54±5.72
	治疗后	6.56±1.14	25.32±4.42	18.25±3.42
观察组 (n = 52)	治疗前	11.04±1.21	39.21±5.12	36.85±6.12
	治疗后	5.21±1.01	20.45±4.24	15.12±3.13
t/P 对照组内值		17.320 / < 0.001	13.574 / < 0.001	18.540 / < 0.001
t/P 观察组内值		26.608 / < 0.001	20.343 / < 0.001	22.809 / < 0.001
t/P 治疗后组间值		6.364 / < 0.001	5.707 / < 0.001	4.847 / < 0.001

表 7 对照组与观察组 ACI 患者治疗前后神经功能、认知功能和日常生活能力比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

Tab.7 Comparison of neurological function , cognitive function , and daily living ability between the control group and the observation group of ACI patients before and after treatment

组 别	时间	NIHSS	MMSE	BI
对照组 (n = 51)	治疗前	28.33±4.61	16.19±4.38	56.22±5.86
	治疗后	18.49±3.02	20.62±2.57	77.34±8.09
观察组 (n = 52)	治疗前	27.91±5.05	16.84±4.92	57.68±6.47
	治疗后	13.22±3.24	25.15±3.76	88.72±5.34
t/P 对照组内值		11.522 / < 0.001	13.951 / < 0.001	20.146 / < 0.001
t/P 观察组内值		20.647 / < 0.001	18.894 / < 0.001	29.790 / < 0.001
t/P 治疗后组间值		9.707 / < 0.001	7.847 / < 0.001	11.421 / < 0.001

2.6 2 组治疗前后神经功能、认知功能和日常生活能力比较 治疗 2 周后 2 组神经功能、认知功能和日常生活能力均较治疗前改善 ,即 NIHSS 评分降低 ,MMSE 评分和 BI 评分升高 ($P<0.01$) ,且观察组治疗后 NIHSS 评分低于对照组 ,MMSE 评分和 BI 评分高于对照组 ($P<0.01$) ,见表 7。

2.7 2 组不良反应发生率比较 2 组治疗期间均有轻度恶心呕吐、头晕等不良反应发生 2 组不良反应总发生率比较差异无统计学意义 (9.80% vs. 13.46% $\chi^2=0.335$, $P=0.563$) ,见表 8。

3 讨 论

ACI 是一种突发性脑部血液供应障碍性疾病 ,治疗原则在于及时疏通阻塞血管 ,恢复缺血区脑组织血

表 8 对照组与观察组 ACI 患者不良反应比较 [例(%)]

Tab.8 Comparison of adverse reactions in ACI Patients between the control Group and the observation Group

组 别	例数	恶心呕吐	口干	头晕	皮疹	总发生率 (%)
对照组	51	2(3.92)	2(3.92)	1(1.96)	0	9.80
观察组	52	2(3.85)	1(1.92)	2(3.85)	2(3.85)	13.46

液供应 ,挽救濒临死亡脑细胞。在“时间窗”内溶栓治疗是其关键 ,超过“时间窗”可行抗血小板聚集、抗凝、降纤、抗氧化、营养神经等治疗 ,也能使 ACI 患者临床获益 ,但仍有高致残率、高病死率的风险^[11]。ACI 属中医学“中风病”范畴 ,与气血及阴阳亏虚等有关 ,血

瘀贯穿于其整个病程,治宜当活血散瘀,疏经通络。DGMI 属第四代银杏制剂,所含银杏内酯 A、B、K 高达 98%,为最强效应组合,且严格控制银杏酸含量^[12]。银杏内酯 A、B、K 均有拮抗血小板活化因子(PAF)诱导血小板聚集的效果,因此 DGMI 也被称为强效 PAF 受体拮抗剂^[13]。PAF 持续升高是 ACI 的主要病理特征,DGMI 能够竞争性抑制 PAF 诱导的血小板聚集,改善血液流变学,缓解脑部供应障碍所致损伤^[14]。银杏萜类化合物有抗氧化应激、抑制炎症反应、降低血—脑屏障通透性等多种作用^[15]。一项 Meta 分析(26 篇文献,2 332 例患者)表明,DGMI 联合西医疗能提高 ACI 患者临床疗效($RR=1.22$, $95\%CI=1.17\sim1.28$, $P<0.05$)、降低 NIHSS 评分($MD=-3.08$, $95\%CI=-3.94\sim-2.22$, $P<0.05$),且未增加不良反应($RR=0.76$, $95\%CI=0.49\sim1.19$, $P=0.23$)^[16]。本研究通过比较 2 组有效率、NIHSS 评分、不良反应,所得结论也支持上述文献观点。

炎症反应既是 ACI 的诱发因素,也是 ACI 的病理产物,与 ACI 发生发展及预后密切相关。CRP 是由肝脏合成的一种急性期反应蛋白,是血栓性疾病的危险因素。IL-6 可通过增强血小板活性、诱发微循环障碍、诱导动脉粥样硬化等途径,增加 ACI 发病风险^[17]。TNF- α 可通过诱导内皮细胞黏附分子表达、损伤血脑屏障等途径,加剧 ACI 后神经功能受损程度^[18]。ACI 患者血清 CRP、IL-6、TNF- α 明显升高,抑制其表达水平是 ACI 综合治疗的关键靶点^[19]。银杏内酯 K 可调节 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路,下调脑组织 IL-1 β 、TNF- α 表达,缓解缺血期脑卒中模型小鼠脑组织炎症浸润程度^[20]。临床研究也报道,DGMI 单独或联合应用,均可下调老年卒中患者血清 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平^[21]。本研究中,观察组治疗 2 周后血清 CRP、IL-6、TNF- α 低于对照组,说明 DGMI 辅助治疗能够拮抗 ACI 患者炎症反应。

脑血流供应障碍是 ACI 发生的病理基础,与动脉粥样硬化和血栓形成有关,凝血系统与纤溶系统失衡所致高凝状态是导致动脉粥样硬化的关键。血液流变学紊乱是急性脑梗死主要发病原因^[22]。PT、TT、APTT、Fib 是常用凝血功能指标,PT、TT、APTT 降低,Fib 升高是 ACI 的主要病理特征,提升 PT、TT、APTT 水平,抑制 Fib 表达,是 ACI 综合治疗的关键^[23]。银杏二萜内酯 A、B、K 为天然血小板因子受体拮抗剂,具有良好的抗凝血效果。可通过有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路,干预血小板活化^[24]。本研究中,观察组血清 PT、TT、APTT 高于对照组,Fib 低于对

照组,与石雷云^[25]研究结果类似。说明 DGMI 辅助治疗能够改善 ACI 患者凝血功能。银杏二萜内酯 A、B、K 具有活血通络、疏通血管的作用。临床研究也报道,银杏二萜内酯葡胺辅助治疗能改善老年卒中患者血浆黏度、纤维蛋白原、红细胞比容^[26]。本研究通过比较全血黏度、血浆黏度、血小板聚集率、红细胞比容,所得结论也支持上述文献观点。

脑血流供应障碍也是诱发性因子过度表达、神经递质代谢紊乱的主要原因^[27-29]。GFAP 是脑组织和脊髓星形胶质细胞标志物,可通过参与细胞内脂肪酸转运、分解过程,特异性高表达于 ACI 患者脑组织^[30]。S100B 被称为中枢神经特异蛋白,NSE 是神经元和神经内分泌细胞分泌的特有酸性蛋白酶,三者均为神经损伤敏感性标志物^[31]。银杏内酯 B、K 在拮抗 PAF 的同时,有抗神经细胞凋亡、增强神经元存活能力、保护神经细胞活性的作用^[32]。银杏内酯 A、B 可通过抑制细胞线粒体凋亡,银杏内酯 K 可通过拮抗神经细胞氧化应激反应,保护 ACI 患者受损神经功能^[33]。现代药理研究证实,银杏内酯 B 可通过 PIK3/AKT 信号通路,能剂量依赖性(5、8、10 mg/kg)调节脑皮质 5-溴-2-脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)、GFAP、NSE 表达,促进脑梗死模型大鼠神经干细胞增殖和分化^[34]。银杏二萜内酯葡胺能呈剂量依赖性(1.3、2.6、5.2 mg/kg)上调沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)表达,改善局灶性脑缺血模型大鼠受损神经功能^[35]。本研究中,观察组血清 GFAP、S100B、NSE 低于对照组,说明 DGMI 辅助治疗能够降低 ACI 患者神经损伤因子水平。

ACI 引起的脑组织软化和坏死及神经元缺失使信息传递障碍,神经递质失衡,导致患者认知功能衰退,加之中枢系统部分调节功能失控,使正常运动的传导功能受到影响,进而影响其日常生活能力^[36]。本研究中,观察组认知功能和日常生活能力评分改善均优于对照组,说明 DGMI 辅助治疗能够改善 ACI 患者认知功能和日常生活能力。多项临床报道也证实,DGMI 能改善急性脑梗死或其他脑血管病引起的认知障碍^[37-38]。

研究结果表明,DGMI 可能通过拮抗炎症反应、改善凝血功能和血液流变学、抑制神经损伤因子表达等途径,达到提高 ACI 患者治疗效果,改善神经功能和认知功能的目的。需要指出的是,本研究尚缺乏 DGMI 影响炎症因子、凝血功能、血液流变学、神经损伤因子可能作用机制的深入分析,也缺乏临床疗效与炎症因子、凝血功能、血液流变学、神经损伤因子的相关性分

析。需要后续研究中扩大样本、优化指标,进一步完善研究方案。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

戴静怡:课题设计与实施,论文撰写;尹江宁:提出研究思路,研究项目指导,文献调研及整理,设计论文框架,论文审核;高俊、赵静、彭易根:资料收集与整理,数据统计;张士卿:数据分析,课题实施

参考文献

- [1] Hasan TF, Hasan H, Kelley RE. Overview of acute ischemic stroke evaluation and management [J]. *Biomedicine*, 2021, 9(10): 1486. DOI: 10.3390/biomedicine9101486.
- [2] 刘会霞, 魏丽, 陈雪娇, 等. 5 种活血类中药注射剂联合化学药治疗急性缺血性脑卒中的贝叶斯网状 Meta 分析 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(8): 1759-1777. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.021.
- [3] Chen R, Yan L, Xie P, et al. Use of diterpene ginkgolides meglumine injection to regulate plasma levels of PAI-1 and t-PA in patients with acute atherosclerotic cerebral infarction [J]. *Neurologist*, 2022, 27(6): 299-303. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000399.
- [4] 叶荣洲, 吴海云, 杨志燕, 等. 苗拉西坦配合血塞通对老年急性脑梗死患者脑血流及血清 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(15): 3649-3653. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.15.008.
- [5] 凌雪辉, 许文杰, 秦勇, 等. 急性脑梗死患者血清 miR-22-3p、NLRP3 水平与炎症因子及预后不良的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(1): 86-92. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.015.
- [6] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中中西医结合诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(3): 193-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.001.
- [7] 刘丽萍, 周宏宇, 段婉莹, 等. 中国脑血管病临床管理指南(第 2 版)(节选)——第 4 章缺血性脑血管病临床管理推荐意见 [J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18(8): 910-933.
- [8] Pezzella FR, Picconi O, De Luca A, et al. Development of the Italian version of the National Institutes of Health Stroke Scale: It-NIHSS [J]. *Stroke*, 2009, 40(7): 2557-2559. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.534495.
- [9] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [10] 卓大宏. 中国康复医学 [M]. 北京: 华夏出版社, 1990: 144-147.
- [11] 王蒙, 黄婷, 刘宇恺, 等. 时间窗与组织窗管理对老年急性脑梗死静脉溶栓预后的影响 [J]. *实用老年医学*, 2020, 34(8): 798-801. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2020.08.011.
- [12] Zhang D, Wang Y, Meng Z, et al. Efficacy of Diterpene Ginkgolides Meglumine injection in elderly patients with ischemic stroke: A post hoc analysis of a randomized controlled trial [J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154391. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154391.
- [13] Chen C, Lv H, Shan L, et al. Antiplatelet effect of ginkgo diterpene lactone meglumine injection in acute ischemic stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(5): 1986-1996. DOI: 10.1002/ptr.7720.
- [14] 马驰千, 郭效宁, 张全全, 等. 银杏二萜内酯葡胺注射液联合氯吡格雷治疗冠心病并脑梗死的疗效分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(1): 34-37. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.01.009.
- [15] 中国卒中学会免疫分会. 血小板活化因子受体拮抗剂治疗缺血性卒中的中国专家共识 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(1): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2020.01.001.
- [16] 张令霖, 连新福, 赵晶, 等. 银杏二萜内酯葡胺注射液联合西药治疗脑梗死的疗效和安全性 Meta 分析 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(2): 152-157. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.02.011.
- [17] Papadopoulos A, Palaiojanos K, Bjorkbacka H, et al. Circulating interleukin-6 levels and incident ischemic stroke: A systematic review and Meta-analysis of prospective studies [J]. *Neurology*, 2022, 98(10): e1002-e1012. DOI: 10.1212/WNL.00000000000013274.
- [18] 刘冰, 霍会永, 赵聪慧, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 DKK1 水平与炎症反应及氧化应激的相关性研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(21): 2667-2671. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.21.024.
- [19] 彭飞飞, 陶晓晓, 闫熠, 等. 急性脑梗死患者外周血微 RNA 的表达及其与炎症因子的关系 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(22): 3772-3777. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.22.020.
- [20] 刘佳, 唐启瑛, 叶岩荣, 等. 银杏内酯 B 对恢复期缺血性脑中风小鼠神经功能及脑组织炎症的影响 [J]. *中国初级卫生保健*, 2023, 37(10): 103-107. DOI: 10.3969/j.issn.1001-568X.2023.10.0027.
- [21] 李金霞, 许伟, 崔二平, 等. 银杏二萜内酯葡胺联合 rt-PA 静脉溶栓辅助综合康复训练治疗老年脑卒中的临床疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(21): 5143-5145. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.21.007.
- [22] Watanabe N, Kitahara H, Honda T, et al. High incidence of disseminated intravascular coagulation and acute cerebral infarction in acute myeloid leukemia with cup-like nuclei [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2022, 62(4): 249-252. DOI: 10.3960/jslt.22020.
- [23] 耿倩雯, 胡健强, 张东伟, 等. 凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、凝血酶时间、心肌肌标检测在冠心病诊断中的意义 [J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(10): 1309-1312. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2022.10.033.
- [24] 徐小波, 武子寅, 张新庄, 等. 银杏二萜内酯葡胺注射液及其银杏二萜内酯成分抗人脐静脉内皮细胞氧糖剥夺损伤的转录组学研究 [J]. *中成药*, 2023, 54(13): 4233-4244. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.13.016.
- [25] 石雷云. 银杏二萜内酯葡胺联合硫酸氢氯吡格雷治疗缺血性脑卒中临床研究 [J]. *新中医*, 2022, 54(2): 42-45. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2022.02.012.
- [26] 李金霞, 许伟, 崔二平, 等. 银杏二萜内酯葡胺联合 rt-PA 静脉溶栓辅助综合康复训练治疗老年脑卒中的临床疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(21): 5143-5145. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.21.007.
- [27] 张应魏, 贝宁, 张润泽, 等. 丁苯酞联合马来酸桂哌齐特对急性脑梗死患者脑血流及神经功能相关指标水平的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(3): 217-221. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.

- 03.001.
- [28] 彭祥,陈春梅,王任华.血清 Hcy、S100 β 、BDNF、NSE 水平与皮质下脑梗死后血管性认知功能障碍的关系[J].临床误诊误治, 2022, 35(2): 97-101. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2022.02.022.
- [29] 李松,贺兴友,汪波,等.NBP 联合 LIPostC 对脑梗死患者神经功能及侧支循环的影响[J].疑难病杂志, 2023, 22(9): 909-913, 918. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.003.
- [30] Barba L, Vollmuth C, Abu-Rumeileh S, et al. Serum β -synuclein, neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein as prognostic biomarkers in moderate-to-severe acute ischemic stroke [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 20941. DOI: 10.1038/s41598-023-47765-7.
- [31] Amoo M, Henry J, O'Halloran PJ, et al. S100B, GFAP, UCH-L1 and NSE as predictors of abnormalities on CT imaging following mild traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy [J]. Neurosurg Rev, 2022, 45(2): 1171-1193. DOI: 10.1007/s10143-021-01678-z.
- [32] 徐丽丽,高明,王利存,等.银杏二萜内酯调控 PI3K/Akt/Nrf2 通路改善糖尿病大鼠认知功能的机制研究[J].心脑血管病防治, 2023, 23(11): 4-10. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2023.11.002.
- [33] Wang TJ, Wu ZY, Yang CH, et al. Multiple mechanistic models reveal the neuroprotective effects of diterpene ginkgolides against astrocyte-mediated demyelination via the PAF-PAFR pathway [J]. Am J Chin Med, 2022, 50(6): 1565-1597. DOI: 10.1142/S0192415X22500665.
- [34] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.15.002.
- [35] 王辉,宋爽,赵建传.银杏二萜内酯葡胺注射液对局灶性脑缺血大鼠 SIRT1/HIF- α /VEGF 信号通路及突触可塑性的影响[J].西部医学, 2021, 33(6): 823-828. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.06.009.
- [36] 史帝,王暖,周昊,等.疏血通联合替罗非班治疗急性脑梗死的疗效分析[J].疑难病杂志, 2024, 23(3): 297-301. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.03.008.
- [37] 陈凯歌,杜迎春,高彦伦.高压氧联合银杏二萜内酯对中青年急性缺血性脑卒中患者脑血流及 ESM-I、LP-PLA2、PTX-3 水平的影响[J].中医药临床杂志, 2023, 35(1): 139-142. DOI: 10.16448/j.cjtem.2023.0131.
- [38] 常芸倩.银杏二萜内酯葡胺注射液辅助治疗对缺血性脑卒中患者认知功能及 TGF- β /Smad 通路的影响[J].临床医药实践, 2023, 32(12): 907-909, 952. DOI: 10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2023.12.009.

(收稿日期: 2024-06-18)

(上接 1197 页)

- [15] Luo X, Zhou N, Wang L, et al. Long noncoding RNA GATA3-AS1 promotes cell proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma by suppression of PTEN, CDKN1A, and TP53 [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2019, 2019: 1389653. DOI: 10.1155/2019/1389653.
- [16] Dong P, Xiong Y, Yue J, et al. Long noncoding RNA NEAT1 drives aggressive endometrial cancer progression via miR-361-regulated networks involving STAT3 and tumor microenvironment-related genes [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 295. DOI: 10.1186/s13046-019-1306-9.
- [17] Liu YX, Yuan S, Liu XJ, et al. LncRNA GATA3-AS1 promoted invasion and migration in human endometrial carcinoma by regulating the miR-361/ARRB2 axis [J]. J Mol Med (Berl), 2022, 100(9): 1271-1286. DOI: 10.1007/s00109-022-02222-2.
- [18] 刘洋,杨秀梅,邵迎华,等.青蒿琥酯对子宫内膜癌细胞凋亡及 PARP-1 蛋白的影响[J].疑难病杂志, 2020, 19(11): 1157-1160. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.017.
- [19] 于丽丽,任威,陈超,等.S100A4、TLR7 及 NF- κ Bp65 在子宫内膜癌中表达及对病情进展和预后的评估作用[J].临床误诊误治, 2021, 34(10): 68-73. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2021.10.016.
- [20] Cao S, Li N, Liao X. miR-362-3p acts as a tumor suppressor by targeting SERBP1 in ovarian cancer [J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1): 23. DOI: 10.1186/s13048-020-00760-2.
- [21] Meng Z, Zhu S, Liu N, et al. miR-362-3p suppresses sinonasal squamous cell carcinoma progression via directly targeting pituitary tumor-transforming gene 1 [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2022, 42(1): 43-51. DOI: 10.1080/10799893.2020.1839766.
- [22] Wang D, Wang H, Li Y, et al. miR-362-3p functions as a tumor suppressor through targeting MCM5 in cervical adenocarcinoma [J]. Biosci Rep, 2018, 38(3): BSR20180668. DOI: 10.1042/BSR20180668.
- [23] Ye M, Hu C, Chen T, et al. FABP5 suppresses colorectal cancer progression via mTOR-mediated autophagy by decreasing FASN expression [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(10): 3115-3127. DOI: 10.7150/ijbs.85285.
- [24] 罗健玮,黄泓轲,胡艳丽.LncRNA GATA3-AS1 通过调控 miR-362-3p/FABP5 轴抑制宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭[J].现代肿瘤医学, 2024, 32(6): 1009-1016. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.06.005.

(收稿日期: 2024-06-27)