

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.033

银杏二萜内酯葡胺联合依达拉奉右莰醇、丁苯酞注射液 对超溶栓时间窗急性脑梗死的临床应用*

费娜 李超生 程力群 殷晓菁 刘丽 金晶

(江南大学附属医院神经内科 江苏 无锡 214000)

摘要 目的:探究银杏二萜内酯葡胺注射液联合依达拉奉右莰醇、丁苯酞注射液对超溶栓时间窗急性脑梗死的临床应用。**方法:**收集我院神经内科 2022 年 01 月~2023 年 12 月住院的 120 例超溶栓时间窗的急性脑梗死患者的病历资料,进行回顾性分析。按治疗方式不同分为 60 例对照组(依达拉奉右莰醇、丁苯酞注射液治疗)与 60 例研究组(银杏二萜内酯葡胺联合依达拉奉右莰醇、丁苯酞注射液治疗)。观察两组临床疗效及短期预后情况,并比较治疗前、后两组血液流变学指标、血清炎症因子指标(IL-6、CRP、NSE)、神经功能(NIHSS 评分)及日常生活能力(MBI 评分)。**结果:**治疗 10 天后,两组的红细胞比容、血浆粘度、全血高切粘度和 IL-6、CRP、NSE 指标较治疗前均有下降,且研究组下降幅度较对照组大($P<0.05$);两组治疗后的 NIHSS 评分较治疗前亦有下降;两组治疗后 10 d 预后良好率相比无差异($P>0.05$);30 d 预后良好率,对照组低于研究组($P<0.05$)。**结论:**银杏二萜内酯葡胺注射液联合依达拉奉右莰醇、丁苯酞注射液对超溶栓时间窗急性脑梗死的临床疗效良好。

关键词:急性脑梗死;银杏二萜内酯葡胺;依达拉奉右莰醇;丁苯酞注射液;疗效

中图分类号:R743.32 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3926-03

Clinical Application of Diterpene Ginkgolides Meglumine Combined with Edaravone Dextracanthol and Butylphthalide Injection in Treating Acute Cerebral Infarction with Beyond Thrombolytic Time Window*

FEI Na, LI Chao-sheng, CHENG Li-qun, YIN Xiao-jing, LIU Li, JIN Jing

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu, 214000, China)

ABSTRACT Objective: The purpose of this study was to explore the clinical application of diterpene ginkgolides meglumine combined with edaravone dextracanthol and butylphthalide injection in treating acute cerebral infarction with beyond thrombolytic time window. **Methods:** The clinical data of 120 patients with acute cerebral infarction with beyond thrombolytic time window admitted to the Department of Neurology in Affiliated Hospital of Jiangnan University were retrospectively analyzed, and the patients were divided into control group and study group. The control group (60 cases) was treated with edaravone dextracanthol and butylphthalide injection, and the study group (60 cases) was added with diterpene ginkgolides meglumine. The hemorheology indexes, the peripheral blood inflammatory factors, neurological function (NIHSS score), daily living ability (MBI score). **Results:** After 10 days of treatment, the hematocrit, plasma viscosity and whole blood high shear viscosity decreased in both groups, and the decrease in the study group was greater than that in the control group ($P<0.05$). The levels of IL-6, CRP and NSE in both groups were also the same as above. The scores of NIHSS decreased in both groups after treatment. The rate of good prognosis was the same between the two groups 10 days after treatment ($P>0.05$), but the rate of good prognosis in the study group was higher than that in the control group at the 30th day after treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** Diterpene ginkgolides meglumine combined with edaravone dextracanthol and butylphthalide injection has a good effect in the treatment of acute cerebral infarction with beyond thrombolytic time window, and has fewer adverse reactions.

Key words: Acute cerebral infarction; Diterpene ginkgolides meglumine; Edaravone dextracanthol; Butylphthalide injection; Curative effect

Chinese Library Classification(CLC): R743.32 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3926-03

前言

目前,脑卒中已然成为我国国民死亡的第一位病因,并且是单病种致残率最高的疾病;其具有"五高"的特点,即发病

率高、致残率高、死亡率高、复发率高、经济负担高;我国的脑卒中发病率位居全球第一,致残率和死亡率均为欧美国家的数倍之高^[1];故我国卒中的负担远高于发达国家。我国缺血性脑卒中占有所有脑卒中的 84%^[2];可见缺血性卒中是严重危害我国国民

* 基金项目:无锡市卫生健康委员会项目(HB2023055)

作者简介:费娜(1980-),女,硕士,副主任医师,研究方向:脑血管病的诊治,E-mail: jdfysnfn123@163.com

(收稿日期:2024-02-10 接受日期:2024-03-15)

健康的重大慢性非传染性疾病。银杏二萜内酯葡胺注射液自进入临床,逐渐被广泛应用于急性脑梗死的临床治疗。基于此,本研究应用银杏二萜内酯葡胺注射液、依达拉奉右莰醇、丁苯酞注射液,对超溶栓时间窗急性脑梗死进行联合治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析本院神经内科 2022 年 01 月~2023 年 12 月收治的 120 例超溶栓时间窗的急性脑梗死患者的临床资料,均满足《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中对急性脑梗死的诊断要求^[1]。入组标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁;(2)发病至入院时间在 4.5-48 h 内;(3)其神经功能缺损症状均与影像学上的缺血性病灶相符;(4)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[2]评分 ≤ 18 分;(5)资料完备。排除标准:(1)均未行静脉溶栓或动脉取栓等血管内治疗;(2)存在严重的心肝肾等器官病变或恶性肿瘤;(3)过敏体质;(4)有明确精神异常。按治疗方式不同分为 60 例对照组与 60 例研究组。对照组男、女各有 36 例、24 例;年龄 38~90(59.18 \pm 5.65)岁;发病至入院时间 5~48 h。研究组男、女各有 37 例、23 例;年龄 40~88(58.70 \pm 6.01)岁;发病至入院时间 5.5~48 h。两组病例基础资料无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

所有患者入院后均给予常规治疗,包括:血压、血糖的调控,抗血小板聚集、他汀类药物。对照组予丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业,国药准字 H20100041)100 mL(丁苯酞 25 mg、氯化钠 0.9 g),静滴,2 次/天,间隔 >6 h,滴注时间控制在 >50 min 输完,应用 10 天。依达拉奉右莰醇注射液(先声药业,国药准字 H20200007)5 mL*3 支(依达拉奉 30 mg、

右莰醇 7.5 mg)加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL 中稀释,控制在 30 min 内输完,2 次/天,应用 10 天。研究组:除以上两种药物外,加用银杏二萜内酯葡胺注射液(江苏康缘药业,国药准字 Z20120024),5 mL/支(银杏二萜内酯 25 mg)加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL 中,缓慢静滴,疗程 10 天。

1.3 评价指标

(1)血液流变学指标:两组治疗前、治疗 10 天后均抽两组患者早晨空腹静脉血 5 mL,使用血液流变仪对血流变相关指标进行测定。(2)血清炎症因子指标测定:治疗前及治疗 10 天后,测定血清中 IL-6、CRP 及 NSE(神经元特异性烯醇化酶)。(3)神经功能评价:应用 NIHSS 评分量表对对照组、研究组治疗前、治疗后 10 天神经功能进行评分,包括 15 个项目,每个项目对不同的神经功能进行记分,共计 42 分,分值与神经功能障碍的严重程度成正比。(4)日常生活能力:采用评定 BADL 程度的量表(改良 Barthel 指数)^[3]对两组治疗前、治疗后 10 天的日常生活能力进行评分,其中项目涉及尿便控制、饮食、穿衣、个人卫生、自己洗澡、行走等十项,总分为 100 分,评分越高,日常生活自理能力越佳。

1.4 统计学分析

将数据录入 SPSS22.0 软件进行分析。计数资料行 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验; $P<0.05$ 有统计学差异。

2 结果

2.1 两组血液流变学比较

两组治疗前红细胞压积、血浆粘度及全血高切粘度相比无差异($P>0.05$);两组治疗后以上三项指标较治疗前均有降低,且研究组较对照组降低得更明显($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血液流变学对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of hemorheology between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Hematocrit(%)		plasma viscosity(mPa·s)		Whole blood high shear viscosity(mPa·s)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	60	46.74 \pm 3.35	42.76 \pm 2.59*	3.86 \pm 0.55	2.89 \pm 0.49*	6.68 \pm 0.52	4.18 \pm 0.46*
Study group	60	47.05 \pm 3.96	40.30 \pm 2.95*	3.88 \pm 0.52	1.20 \pm 0.13*	6.72 \pm 0.48	3.33 \pm 0.24*
t		0.350	6.529	0.431	15.706	0.290	13.631
P		0.740	<0.001	0.668	<0.001	0.763	<0.001

Note: compared to before treatment,* $P<0.05$.

2.2 两组血清炎症因子指标比较

两组治疗前血清中 IL-6、CRP 及 NSE(神经元特异性烯醇化酶)相比无差异($P>0.05$);两组治疗后血清中 IL-6、CRP 及 NSE 均低于治疗前,且研究组低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 神经功能、日常生活能力比较

两组治疗前 NIHSS、改良 Barthel 指数(MBI)评分相比无差异($P>0.05$);治疗后两组的 NIHSS 评分均有下降,MBI 评分较前均有提高,且研究组 NIHSS 评分下降幅度及 MBI 升高幅度较对照组更大($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

依达拉奉右莰醇是由我国研制的 I 类创新药物,自 2020 年 7 月 30 日批准上市用于临床;是由依达拉奉和右莰醇以 4:1 配比组成的复方制剂,研究表明这两种成分联合起来具有协同加强的效果,比单一的依达拉奉具有更强的抑制缺血损害中炎症相关蛋白的表达,可使缺血性脑卒中患者受益,预后更佳^[6,7]。

丁苯酞属于消旋正丁基苯酞,乃人工合成,其脂溶性的特性,使得其能迅速通过血脑屏障,进入脑组织,作用于病变部位^[8],从而促进神经细胞的新生、抑制神经元凋亡、改善梗死区域局部微循环、增加缺血区毛细血管数量,最终起到减少梗死面积的作用^[9-11]。

银杏二萜内酯葡胺主要由银杏内酯 A、B、K 组成,GA、

表 2 两组血清炎症因子指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum inflammatory factor indicators between two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	IL-6(pg/mL)		CRP(mg/L)		NSE(ng/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	60	12.74±3.35	10.16±2.39*	9.80±0.76	7.38±0.48*	18.59±2.92	14.86±2.52*
Study group	60	12.49±3.76	8.40±2.62*	9.95±0.57	6.71±0.34*	18.47±3.01	12.55±2.47*
<i>t</i>		0.078	3.109	0.181	7.015	0.290	7.610
<i>P</i>		0.936	<0.001	0.803	<0.001	0.623	<0.001

Note: compared to before treatment, **P*<0.05.

表 3 两组神经功能、日常生活能力对比($\bar{x}\pm s$, score)

Table 3 Comparison of neurological function and daily living ability between two groups($\bar{x}\pm s$, score)

Groups	n	NIHSS score		MBI score	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	60	20.14±6.05	15.71±3.21*	40.05±4.56	57.14±8.12*
Study group	60	20.31±5.90	9.48±3.07*	39.83±4.68	63.07±9.79*
<i>t</i>		0.471	9.418	0.191	2.381
<i>P</i>		0.650	<0.001	0.796	0.016

Note: compared to before treatment, **P*<0.05.

GB、GK 作为其核心功效成分，为特异性血小板活化因子(PAF)受体拮抗剂，GA、GB、GK 三者以最佳比例配比，起到协同拮抗 PAF 受体的作用^[12]；其组合物具有抗兴奋性氨基酸毒性、抑制炎症、降低血脑屏障通透性等效应^[13]。

本研究中，治疗前 2 组的 IL-6、CRP 指标比较，差异无统计学差异(*P*>0.05)；治疗后研究组 IL-6、CRP 较对照组降幅更大(*P*<0.05)；提示其对于急性缺血性脑卒中患者的炎症及氧化应激反应有明显的改善作用。NSE 是大脑神经元细胞和神经内分泌细胞的标志酶，是衡量神经损伤预后的核心数据，正常情况下在人体内的浓度很低；发生急性缺血性脑卒中事件后，大脑神经细胞受到破坏，NSE 从细胞内流入细胞间隙，再通过血脑屏障扩散至人体血液循环^[14]，故其在血液中的浓度可明显升高；本研究也提示了，在急性缺血性脑卒中发生初期血清 NSE 水平高于正常值，经过治疗后，NSE 水平较前均有降低，但研究组的降幅更大(*P*<0.05)；表明其可保护、修复受损神经元细胞。以上研究结果均提示银杏二萜内酯葡胺可修复损伤神经细胞、抗炎、抗氧化、抗血小板聚集，改善急性缺血性脑卒中患者的脑部血液循环，阻断缺血级联反应，最终减少患者的神经功能缺损，改善临床预后。

本研究中银杏二萜内酯葡胺联合依达拉奉右莰醇、丁苯酞注射液治疗超溶栓时间窗急性脑梗死患者，可抗血小板聚集、降低血粘度、抑制炎症反应、清除氧自由基、改善微循环、保护受损神经元、减轻脑水肿，三者联合治疗优势互补，发挥多靶点协同作用，最终减轻神经功能缺损，改善短期预后，恢复日常生活能力；但本研究纳入病例数、观察时间有限，后续将纳入更多病例进行研究论证。

参考文献(References)

[1] 潘锋. 创新引领国家医学战略科技力量构建 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(16): 1-4.

[2] 徐军鹏, 胡国豪, 黄方剑. 老年急性缺血性脑卒中患者疾病分型和严重程度与颈动脉斑块性质和血液流变学的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(22): 108-112.

[3] 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.

[4] 蔡亚峰, 贾真, 张新春, 等. 美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究 - 附 537 例缺血性中风多中心多时点临床测评研究[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(7): 494-498.

[5] Lee SY, Kim DY, Sohn MK, et al. Determining the cut-off score for the Modified Barthel Index and the Modified Rankin Scale for assessment of functional independence and residual disability after stroke[J]. PLoS One, 2020, 15(1): 0226324.

[6] 张颖楠, 姜扬, 任莉, 等. 依达拉奉右莰醇静脉滴注对急性前循环脑梗死血管内治疗开通良好患者脑损伤的改善作用 [J]. 山东医药, 2021, 61(18): 76-79.

[7] 韩奇, 张燕飞, 郑旭宁. 脑心通胶囊联合依达拉奉右莰醇对急性脑梗死患者血流变和炎症因子及神经功能的影响[J]. 微循环学杂志, 2022, 32(3): 28-33.

[8] 柳美菱子, 崔国利, 杨慧, 等. 丁苯酞对急性脑梗死病人血清尾加压素 II、载脂蛋白 A1 及神经功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(21): 3772-3774.

[9] 白雪峰, 任凤霞. 自拟益气活血通络方联合丁苯酞注射液治疗对急性脑梗死患者 Hcy、hs-CRP 及 D-Dimer 水平的影响[J]. 贵州医药, 2022, 46(6): 945-946.

[10] 赵红敏, 刘丽娜, 王静, 等. 丁苯酞联合丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗死的效果[J]. 中国医药, 2022, 17(4): 514-517.

[11] 李文娟, 李帅. 丁苯酞注射液治疗急性脑梗死疗效及其对病人血清 NT-proBNP 和 Hcy 水平影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(3): 345-348.

表 2 两组并发症发生情况【例(%)】
Table 2 Incidence of complications in two groups[n(%)]

Groups	Pneumonia	Atelectasis	Pneumothorax formation	Pleural adhesion	Pleural effusion	Hemoptysis	Total incidence
Control group (n=42)	3(7.14)	4(9.53)	1(2.38)	2(4.76)	1(2.38)	2(4.76)	13(30.95)
Experimental group (n=45)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	0(0.00)	1(2.22)	5(11.11)
χ^2							4.941
<i>P</i>							0.026

3 讨论

既往早期 NSCLC 常采用 CT、磁共振成像等影像学检查,可在一定程度上判定患者的病情程度,但 CT、磁共振成像等提供的二维图像很难清晰显示肺部周围组织和器官的解剖结构关系,术中很可能会损伤周围组织,增加手术损伤^[4]。3D-CTBA 始于 20 世纪 70 年代,二维图像信息通过三维重建软件转化为三维图像,并进行手术模拟过程,有利于真实环境中手术的顺利进行^[5]。本次研究结果显示,胸腔镜肺段切除术前 3D-CTBA 治疗早期 NSCLC,可明显缩短手术时间,减轻术中损伤,促进患者术后恢复,降低并发症发生率。分析原因可能是,术前行 3D-CTBA 可对连续的 CT 图像资料进行重建并复原出 3D 几何图形,施术者根据精准的个人息制定出合理的手术路径,术前可多次模拟操作,这也在一定程度上缩短手术时间^[6,7]。且在 3D-CTBA 实时导航的辅助下,施术者可以精准定位手术切除部位,极大减少周围组织损伤,有效降低术中出血量,减轻手术损伤,加快术后恢复进程^[8,9]。此外,术前 3D-CTBA 技术可对三维模型进行任何角度、位置、大小等调节,减少实际手术与模型的误差,促使手术更为安全,降低术后并发症的发生风险^[10,11]。本研究中,实验组的淋巴结清扫数目较对照组少。常规胸腔镜肺叶切除术需要更多的解剖暴露肺门、段门结构,而 3D-CTBA 可准确定位和切除,减少淋巴结清扫数目^[12]。两组患者术后 12 个月内均未出现术后复发、转移或病死。这可能是由于早期 NSCLC 病灶较小,且未发生肿瘤细胞扩散、转移,手术可帮助患者较好的控制疾病进展。

综上所述,胸腔镜肺段切除术术前进行 3D-CTBA,可减轻术中损伤,缩短手术时间,降低并发症的发生率,加快恢复进程。

参考文献(References)

[1] 贾俊,赵勇,陈方. 胸腔镜肺叶切除术与肺段切除术治疗非小细胞

- 肺癌的疗效比较[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(5): 40-43, 52.
- [2] 毛克政,王庆德,梅伟,等. 三维可视化技术在胸椎黄韧带骨化手术治疗中的应用[J]. 中华解剖与临床杂志, 2020, 25(1): 55-60.
- [3] 支修益,石远凯,于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78.
- [4] Shen MS, Hsieh MY, Lin CH, et al. Comparison of three-dimensional and two-dimensional thoracoscopic segmentectomy in lung cancer[J]. Asian J Surg, 2023, 46(7): 2657-2661.
- [5] 张宇辰,张文强,郝蒙福,等. 三维重建虚拟现实导航技术在胸腔镜肺段切除术中的应用价值[J]. 中国医药导报, 2021, 18(32): 34-37.
- [6] 代祖建,林强,黄明翔,等. 三维 CT 支气管血管重建技术在胸腔镜肺段切除术治疗早期肺癌中的应用 [J]. 中国医学物理学杂志, 2022, 39(8): 967-971.
- [7] 李小军,张雷,唐震,等. 三维重建技术在胸腔镜肺切除手术中的临床应用[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(10): 1363-1366.
- [8] 刘让,陈李李,俞经生,等. Mimics 三维重建技术在胸腔镜解剖性肺段切除术中的应用效果分析 [J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(12): 1845-1849.
- [9] 杨冉,韩金利,侯建彬,等. 胸腔镜肺段切除术前采用 3D-CTBA 模拟对提高手术安全性和有效性的价值 [J]. 安徽医学, 2022, 43(3): 289-294.
- [10] 杨洋,林生荣,胡青,等. 3D-CTBA 联合 3D 打印技术在肺癌胸腔镜肺段切除术中的应用价值[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(9): 1221-1224.
- [11] Tan Z, Lijun-Yang, Zou C, et al. The application of virtual segmentectomy based on three-dimensional computed tomography and angiography in thoracoscopic segmentectomy for children and infants[J]. Pediatr Surg Int, 2021, 37(9): 1207-1214.
- [12] Zhang M, Liu D, Wu W, et al. Preoperative 3D-CT bronchography and angiography facilitates single-direction uniportal thoracoscopic anatomic lobectomy[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(20): 526.

(上接第 3928 页)

- [12] 张艳,潘广雯,马莉. 银杏二萜内酯葡胺注射液联合丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(6): 503-506.
- [13] 任亚丽,买雷. 银杏二萜内酯葡胺注射液联合依达拉奉右莰醇对

急性缺血性脑卒中患者的疗效分析 [J]. 广州医药, 2023, 54(6): 68-73.

- [14] 黄旭冰,林仰,蔡雯靖. 银杏二萜内酯葡胺对急性脑梗死患者 NSE、hs-CRP 及生活质量的影响 [J]. 临床荟萃, 2021, 36(9): 786-789.