

· 临床研究 ·

## 银杏达膜对急性脑梗死患者神经功能恢复及脑可塑性的作用\*

杨 柳<sup>1</sup>, 张 敏<sup>1△</sup>, 曾 平<sup>2</sup>, 余 宏<sup>1</sup>, 黄艳玲<sup>1</sup>, 王 兴<sup>1</sup>  
(重庆市急救医疗中心: 1. 神经内科; 2. 核磁共振室 400014)

**摘要:**目的 评价银杏达膜(杏丁注射液)治疗急性脑梗死患者的临床疗效。方法 将 50 例急性脑梗死患者随机分为观察组和对照组各 25 例。对照组采用常规疗法。观察组在接受与对照组相同治疗的基础上, 加用杏丁注射液静脉滴注, 每天 2 次, 连续 2 周。治疗前、后分别做神经功能缺损程度评分并观察患者的在功能性磁共振成像(fMRI)上病灶的影像学的变化。结果 观察组治疗 2 周后的疗效较对照组好( $P < 0.05$ ); 两组患者治疗前、后神经功能评分比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 银杏达膜是一种治疗脑梗死的安全有效的药物。

**关键词:** 脑梗死; 急性病; 银杏达膜

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.09.008

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)09-0983-02

### Role of Ginkgo dipyrldolum on neurological function recovery and brain plasticity in patients with acute cerebral infarction\*

Yang Liu, Zhang Min<sup>1△</sup>, Zeng Ping<sup>2</sup>, Yu Hong<sup>1</sup>, Huang Yanling<sup>1</sup>, Wang Xing<sup>1</sup>  
(Chongqing Emergency Medical Center: 1. Department of Internal Medicine;  
2. Nuclear Magnetic Resonance Room, Chongqing 400014, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effects of Ginkgo Dipyrldolum Injection(Xingding Injection) in the treatment of acute cerebral infarction(ACI). **Methods** 50 patients with ACI were randomly divided into two groups, 25 cases in each group. The control group adopted the routine therapy, while on this basis the observation group was added with Ginkgo Dipyrldolum Injection by intravenous drip, twice daily for successive 2 weeks. The neural function deficiency scores were performed and the imageological changes of fMRI were observed before and after treatment in the two groups. **Results** The effect after 2-week treatment in the observation group was better than that in the control group( $P < 0.05$ ). The neural function scores before and after treatment showed statistical difference between the two groups( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ginkgo Dipyrldolum is a safe and effective drug for the treatment of ACI.

**Key words:** acute brain infarction; acute disease; Ginkgo dipyrldolum

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是临床常见病,其发病率和致死率相当高。治疗脑梗死的药物较多,但很多缺乏肯定疗效。银杏达膜注射液(杏丁注射液)是由贵州益佰制药股份有限公司生产的治疗缺血性脑卒中的新药,现将本院采用杏达丁注射液治疗急性脑梗死患者 25 例的临床效果,报道如下。

#### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2009 年 8 月至 2012 年 12 月本院收治的住院确诊为急性脑梗死患者 50 例,运用随机数字表法将其分两组。观察组 25 例,采用杏丁注射液治疗,其中,男 14 例,女 11 例;发病年龄 47~64 岁,平均年龄 59.36 岁。对照组 25 例,给予常规治疗,采用阿司匹林 100 mg 早晨口服,其中,男 19 例,女 6 例;发病年龄 45~62 岁,平均年龄 60.24 岁。急性缺血性脑卒中患者 50 例均参照中华神经科学会《各类脑血管疾病诊断要点》<sup>[1]</sup>,纳入标准:首次发病,发病时间为 3 d 以内,发病部位为颈内动脉系统,均为皮质下梗死(包括半卵圆中心、内囊、辐射冠),且经头部功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)确诊; Glasgow 昏迷量表评分大于 8 分;非手术治疗;无感觉性失语;无认知障碍;上肢和手的 Brunns trom 分级均在Ⅲ级或Ⅲ级以上。排除标准:CT 检查为出血性脑梗死患者;出现感染及发热等严重并发症者;伴有频发室早或房颤者;有心房纤颤,临床考虑为心源性脑栓塞

者。患者或家属均对本研究知情并签署知情同意书。两组患者年龄、性别及发病年龄等方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 治疗方法** 两组患者均采用常规治疗,伴有高血压患者给予调控血压治疗;高血糖者降糖治疗;高血脂者降脂治疗;高颅压者给予降低颅内压处理;均予以拜阿司匹林 100 mg 口服抗血小板聚集等,因条件不合适均未予以溶栓治疗。均进行相同康复治疗(于发病后 7 d 内进行);观察组加用杏丁注射液 30 mL,稀释到 0.9%的氯化钠注射液中静脉滴注,每天 2 次,连续 2 周。行 fMRI 检查,对比病灶影像。

**1.3 疗效评定** 按照 1995 年第 4 届脑血管病学术会议通过的临床疗效评定标准评定<sup>[1]</sup>。基本治愈:患者功能缺损评分减少 90%~100%;显著进步:患者功能缺损评分减少 46%~89%;进步:患者功能缺损评分减少 18%~45%;无变化:患者功能缺损评分减少或增加 18%以内。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS17.0 软件进行统计学数据处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验及  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

#### 2 结果

观察组治疗 2 周后的疗效较对照组好( $P < 0.05$ )。见表 1,观察组治疗前、后均完善心电图、肝肾功能、血常规等检查,治疗前、后比较均无明显异常,用药过程中患者偶有头晕、恶

\* 基金项目:重庆市卫生局中医药科研计划项目(2009-2-24)。 作者简介:杨柳(1979~),主治医师,硕士,主要从事神经内科研究(工作)。

△ 通讯作者, Tel: 18696639226; E-mail: 510586640@qq.com。

表 1 两组患者治疗 2 周后的疗效比较[n(%)]

组别	n	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	总有效	$\chi^2$	P
观察组	25	11(44.00)	9(36.00)	4(16.00)	1(4.00)	20(96.00)	5.357 1	<0.05
对照组	25	9(36.00)	8(32.00)	5(20.00)	3(12.00)	17(88.00)		

表 2 两组患者治疗前、后神经功能缺损评分、ADC 值及 rADC 值比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	神经功能缺损评分		ADC 值( $\times 10^{-5}$ mm/s)	rADC 值(%)
		治疗前	治疗后		
观察组	25	13.58 $\pm$ 3.30	8.56 $\pm$ 2.26	94.46 $\pm$ 8.90*	92.90 $\pm$ 8.72*
对照组	25	12.60 $\pm$ 3.26	10.10 $\pm$ 2.40	76.79 $\pm$ 7.86	82.40 $\pm$ 9.24

\*:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

心、头痛等表现,滴速减慢后次日症状消失,无其他不良反应。两组患者治疗前、后神经功能评分比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 3 讨论

脑梗死,又称为缺血性卒中,是一种死亡率和致残率都较高的脑血管疾病。目前,西医疗急性脑梗死的方案比较复杂,药物种类繁多,临床多主张联合用药,治疗方案组合的选择性较大,也给临床医师带来不少的麻烦。发挥中药的优势,简化临床治疗方案,提高临床治疗效果,降低患者死亡率和减轻致残程度是目前应当关注的问题<sup>[2-3]</sup>。

中枢神经系统的功能重组包括损伤区周围组织的功能重组和损伤区对侧相应部位的功能重组<sup>[4-5]</sup>是当今研究的热点。卒中后神经可塑性为卒中后神经功能的恢复留有足够的空间,既往的干预措施多采用针灸、康复等非药物手段,而药物对卒中后神经可塑性的影响方面的研究很少。杏丁注射液是第 4 代银杏叶提取物 Egb761 与双嘧达莫的复合制剂。其主要成分:双嘧达莫、银杏黄酮甙、银杏萜内酯、白果内酯。有研究发现,双嘧达莫能增加侧支循环、抗血小板聚集,黄酮有清除自由基、增加血流量、改善脑循环的作用;Pierre 等<sup>[12]</sup>研究发现,Egb 可以减轻脑组织缺血后的组织水肿;白果内酯与神经细胞的高度亲和力可增强神经细胞代谢,起保护神经细胞免受脑组织缺血、缺氧的损害的作用。萜内酯可以特异性拮抗血小板活化因子,抗氧化、缓解脑细胞缺血缺氧、舒张血管平滑肌等作用,同时还有文献报道,它具有对抗兴奋性氨基酸的毒性作用。有研究表明,急性脑梗死是一个多环节、多反应作用的结果,主要发病机制是自由基的损伤、钙离子超载、兴奋性氨基酸的毒性作用和炎症反应对神经元损伤<sup>[6-13]</sup>。脑梗死的形成原因是局部脑血管供血不足致供应的脑组织出现急性缺血、缺氧坏死,如果不能及时给予脑灌注或脑保护等积极治疗,则可使梗死灶周围仍存活的缺血半暗带神经细胞急剧死亡,从而加重患者的神经功能缺损。目前,临床和基础研究均提示,脑梗死后采用多种途径、多重保护机制的综合药物治疗有益于患者的神经功能的恢复。本研究认为,杏丁注射液则是具备这种多重作用机制的较理想药物之一。

本研究 fMRI 显示,观察组梗死面积较对照组缩小更明显,信号减低更明显<sup>[14-15]</sup>。有研究结果显示,急性期脑梗死平均 ADC 值明显下降,均低于健侧相对应区,ADC 图病灶均呈低信号,平均 rADC 均值为 69.97%。亚急性期病灶平均 ADC 值及平均 rADC 值高于急性期脑梗死病灶( $P < 0.05$ ),平均 rADC 均值为 91.34%,部分慢性期早期(2 周后)病灶平均

ADC 值趋于健侧相对应区 ADC 值,接近甚至稍超过 100%,出现假正常化现象。本研究观察组脑梗死病灶的平均 ADC 值及平均 rADC 值高于对照组脑梗死病灶。结果提示杏丁注射液对脑梗死的功能恢复更为有效,与国内有关的报道类似<sup>[16-19]</sup>。

综上所述,本实验发现,银杏达膜(杏丁注射液)观察组其神经功能缺损评分在治疗前、后显著降低,症状明显改善( $P < 0.05$ );其总评分显著下降,与对照组比较显著下降。

### 参考文献:

- [1] 全国第 4 届脑血管病学术会议. 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.
- [2] 罗萌,宋志宙,杨思进. 脑梗死的中医药治疗研究进展[J]. 中国中医急诊,2008,17(7):982-984.
- [3] 吴玉芙,黄勇军,刘晓红,等. 中医药在卒中单元中的治疗价值[J]. 首都医科大学学报,2008,29(3):3-4.
- [4] 刘畅,张华洋. 对中风后在运动功能恢复中双侧半球活动的研究[J]. 现代生物医学进展,2006,6(9):114-115.
- [5] 刘罡,吴毅,吴军发. 脑卒中后大脑可塑性的研究进展[J]. 中国康复医学杂志,2008,23(1):87-90.
- [6] 李新岗,薛荣. 银杏叶制剂的心脑血管药理及其临床应用[J]. 国外医学脑血管病分册,1995,3(6):310-313.
- [7] 刘玲玲,于心若. 银杏叶药物价值[J]. 中草药,1994,25(4):219-221.
- [8] Cheung F, Siow YL, Chen WZ. Inhibitory effect of Ginkgo biloba extract on the expression of inducible nitric oxide synthase in endothelial cells [J]. Biochem Pharmacol, 1999,58(10):1665-1673.
- [9] Hitaenberger G. The effect of Ginkgo biloba special extract [J]. Wien Med Wochenschr,1992,142(17):371-379.
- [10] Clostre F. Ginkgo biloba extract (Egb 761). State of knowledge in the dawn of the year 2000[J]. Ann Pharm Fr,1999,57(1):158-188.
- [11] Chandrasekaran K, Mehrabian Z, Spinnewyn B, et al. Bilobalide a component of the Ginkgo biloba extract (Egb 761), protects against neuronal death in global brain ischemia and in glutamate-induced excitotoxicity [J]. J Cell Mol Biol (Noisy-legrand), 2002,48(6):663-669.
- [12] Pierre S, Jamme I, Robert K, et al. Ginkgo (下转第 987 页)

### 3 讨 论

术后躁动的发生机制并不完全清楚。可能是全身性麻醉药对中枢神经的抑制程度不一,恢复的时间也不同。部分麻醉药物的残余作用致使大脑皮层与上行网状激活系统高级中枢的功能仍未全部复原,从而影响患者对感觉的反应和处理。在脑功能反应模糊、迟钝期间,任何不良刺激(疼痛、难受或不适感等)均可引起躁动(反射性对抗)<sup>[9]</sup>。因此,术后躁动的处理原则是去除病因、解除诱发因素和对症治疗,加强防护,避免发生意外伤害或严重并发症<sup>[10]</sup>。但阿片类药物的不良反应限制了它在术后躁动的广泛应用,同时也影响着术后使用该类药物缓解疼痛时患者的恢复质量<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示,对于行鼻窦镜手术的患者,与芬太尼比较,给予帕瑞昔布使患者缓解疼痛、减轻躁动的效果无差异。但预防术后恶心、呕吐的发生率大大降低,而且不会造成治疗术后的过度镇静。从而为治疗术后躁动提供了更大的灵活性,改善了治疗的安全性,提高了患者的术后恢复质量。由于帕瑞昔布是 COX-2 特异性的抑制剂,其对 COX-2 的选择性抑制强度比 COX-1 的选择性抑制作用强 2.8 万倍<sup>[12]</sup>,它能选择性抑制 COX-2,抑制 PGs 的合成,从而发挥镇痛和抗炎作用,同时抑制中枢 COX-2 的表达,抑制中枢前列腺素的合成从而抑制疼痛超敏,发挥双重镇痛作用<sup>[13]</sup>。而对 COX-1 抑制作用不明显,在发挥镇痛及抗炎作用的同时,不影响胃黏膜、血小板及肾脏的功能。这对患者术后的恢复极为重要<sup>[14]</sup>。因此,对于行耳鼻喉手术后不能说话、疼痛剧烈,及咽喉部肿胀的患者,使用帕瑞昔布是较理想的选择。

但有研究显示,如果术后连续 3 d 静脉注射帕瑞昔布后,继续口服伐地昔布,会使心血管意外事件(包括心肌梗死、缺血、脑血管意外、深部静脉血栓形成、肺动脉栓塞)的发生率明显提高<sup>[15]</sup>。因此,不应长期应用帕瑞昔布和伐地昔布,有心血管疾病的患者不应使用帕瑞昔布和伐地昔布。此外,伐地昔布包含一个氨基磺胺基团,因此,有磺胺类药物过敏史的患者,给予帕瑞昔布可能会增加过敏反应的发生率,应慎用。

#### 参考文献:

- [1] 徐晓红,崔苏阳.帕瑞昔布预防全身麻醉术后躁动和咽喉痛的临床研究[J].实用药物与临床,2010,13(2):105-106.
- [2] 庄心良,曾因明,陈伯玺.现代麻醉学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003:1036-1037.
- [3] 梁晓东,张析哲.呼吸改变的心理准备对内窥镜鼻窦手术后

躁动的影响[J].内蒙古医学杂志,2008,45(9):1235-1236.

- [4] 杨程,杨海基,徐晓红,等.帕瑞昔布预防全身麻醉术后躁动和咽喉痛的临床研究[J].实用药物与临床,2012,13(2):105-106.
- [5] Tazeroualti N,De Groote F,De Hert S,et al.Oral clonidine vs. midazolam in the prevention of sevoflurane-induced agitation in children. a prospective, randomized, controlled trial[J].Br J Anaesth,2007,98(5):667-761.
- [6] 王春光,瞿慧,艾青,等.舒芬太尼、曲马朵对雷米芬太尼苏醒期躁动的预防效应[J].临床麻醉学杂志,2007,23(11):897-900.
- [7] 谢玉珍,张国庆.帕瑞昔布预防瑞芬太尼复合全身麻醉术后躁动的临床观察[J].中国社区医师:医学专业,2012(2):113-114.
- [8] 朱颖娴,范东毅,林雪君,等.帕瑞昔布钠预防腹腔镜手术全身麻醉苏醒期躁动的临床观察[J].海南医学,2010,21(17):39-41.
- [9] 平永美,樊理华.帕瑞昔布术后镇痛对肾功能的影响[J].浙江创伤外科,2010,15(3):387-388.
- [10] 邓立琴,丁凤兰,刘红.全身麻醉术后躁动 225 例分析[J].实用医学杂志,2006,22(2):165-167.
- [11] 刘建香.全身麻醉苏醒期躁动患者的原因分析及护理对策[J].河北医药,2009(10):22-25.
- [12] 谢雅英,吴莉,刘慧芳.氟比洛芬酯防治瑞芬太尼复合麻醉术后急性疼痛的疗效观察[J].内蒙古医学院学报,2010,32(2):141-143.
- [13] Talley JJ,Bertenshaw SR,Brown DL,et al.N-[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-phenyl] sulfonyl propanamide, sodium salt, parecoxib sodium; a potent and selective inhibitor of COX-2 for parenteral administration[J].J Med Chem,2000,43(9):1661-1663.
- [14] 康茵,赵国栋,李真,等.帕瑞昔布钠预防妇科腹腔镜患者全身麻醉苏醒期躁动和寒战的临床观察[J].临床麻醉学杂志,2010,26(7):566-568.
- [15] Cheer SM,Goa KL.Parecoxib (parecoxib sodium)[J].Drugs,2001,61(8):1133-1141.

(收稿日期:2012-11-14 修回日期:2013-01-29)

(上接第 984 页)

- biloba extract(Egb 761) protects Na,K-ATPase isoenzymes during cerebral ischemia[J].Cell Mol Biol(Noisylegrand),2002,48(6):671-679.
- [13] Warlow CP,Dennis MS, Van Giji J, et al. Stroke: a practical guide to management[M]. London: Oxford Black-Well Science Ltd,1996:1385-1401.
- [14] 刘树永,耿道颖.运动性失语的神功能成像研究[J].国外医学临床放射分册,2006,29(4):230-232.
- [15] 文颂,戴峰,高歌军.卒中后运动皮层功能重组的 BOLD-fMRI 研究进展[J].中国医学影像学,2008,24(7):1138-1141.

- [16] 张萍,吴若秋.脑磁图对脑卒中后脑功能损害的评价作用[J].中国临床康复,2005,9(41):115-116.
- [17] 李保平,马金叶.杏丁注射液对脑梗死患者血清超氧化物歧化酶、脂质过氧化物和丙二醛的影响[J].山东医药,2006,46(8):62-63.
- [18] 何文贞,郑俊志.杏丁加针灸改善急性脑梗死患者血液黏稠度及瘫痪肢体的运动功能[J].中国临床康复,2005,9(33):105-107.
- [19] 王建林,张爱莲.杏丁注射液在急性脑梗死治疗中的应用价值[J].福建医药杂志,2006,28(1):121-122.

(收稿日期:2012-09-24 修回日期:2013-01-21)