

阿托伐他汀联合银杏叶对脑梗死患者脑血流参数和颈动脉粥样硬化斑块的影响

宋 博¹ 孙玉坤¹ 何 伟¹ 宋 旻² 唐 哲¹ 朱红霞³ 王海鹏¹ 苏 宏⁴

【摘要】 目的 探讨阿托伐他汀辅助银杏叶对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块和脑血流参数的影响。方法 235例脑梗死患者随机分为两组,对照组116例予以阿托伐他汀治疗,实验组119例在对照组治疗的基础上,加用银杏叶制剂。比较两组治疗前后颈动脉粥样硬化斑块、脑血流动力学参数变化,同时记录用药期间不良反应。结果 实验组治疗后血流动力学指标RI(0.52±0.17)、PI(0.91±0.24)低于对照组,Vd(37.29±2.82)cm/s、Vs(81.33±3.58)cm/s、Vm(9.78±1.22)cm/s高于对照组($P<0.05$);实验组治疗后斑块面积(0.52±0.12)cm²、CAIMT(1.26±0.17)mm低于对照组($P<0.05$);两组不良反应率无统计学差异。结论 阿托伐他汀联合银杏叶制剂能够促进脑梗死患者血流动力学参数表达水平的恢复,改善颈动脉粥样硬化斑块,安全性高。

【关键词】 阿托伐他汀;银杏叶制剂;脑梗死;脑血流参数;颈动脉粥样硬化斑块

【中国图书分类号】 R364.17

DOI:10.14010/j.cnki.wjyx.2018.05.019

Effects of atorvastatin and ginkgo biloba preparations on cerebral blood flow parameters and carotid atherosclerotic plaque indexes in patients with cerebral infarction

SONG Bo¹, SUN Yukun¹, HE Wei¹, SONG Yang², TANG Zhe¹, ZHU Hongxia³, WANG Haipeng¹, and SU Hong⁴. 1. Department of Pharmacy and Equipment, 3. Department of Internal Medicine, 4. Department of General Surgery, Liaoning Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Force, Shenyang 110034, China; 2. Healthcare Team of Army 93321, Shenyang 110034, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of atorvastatin and ginkgo biloba preparations on cerebral blood flow parameters and carotid atherosclerotic plaque indexes in patients with cerebral infarction. **Methods** Two hundred and thirty-five patients with cerebral infarction were selected in our hospital. The patients were divided into two groups according to the drug regimen. The control group ($n=116$) was treated with atorvastatin while the experimental group ($n=119$) was additionally given ginkgo biloba preparations. The changes of carotid atherosclerotic plaques, cerebral hemodynamic parameters and hemorheological indexes were compared before and after treatment. Adverse reactions were also recorded. **Results** In the experimental group, the hemodynamic indexes RI(0.52±0.17) and PI(0.91±0.24) were significantly lower than in the control group, while Vd(37.29±2.82)cm/s, Vs(81.33±3.58)cm/s and Vm(9.78±1.22)cm/s were significantly higher ($P<0.05$). In the experimental group, the plaque area of posterior carotid atherosclerosis (0.52±0.12)cm², CAIMT(1.26±0.17)mm was significantly smaller than that of the control group ($P<0.05$) after treatment. There was no significant difference in the rate of adverse reactions between the two groups. **Conclusions** For patients with cerebral infarction, atorvastatin combined with ginkgo biloba preparations can effectively promote the recovery of hemorheological indexes and hemodynamic parameters and improve carotid atherosclerotic plaques. This approach is quite safe.

【Key words】 atorvastatin; ginkgo biloba preparation; cerebral infarction; cerebral blood flow parameter; carotid atherosclerotic plaque index

脑梗死为神经科常见病,主要诱因有心脏骤停、低血压、低血糖、失血过多等,产生一定程度的脑内损伤,轻者表现为一过性精神错乱,重者可出现昏迷,对生命造成威胁。阿托伐他汀由于具有一定调

节神经功能作用,在脑血管疾病防治中应用较为广泛^[1-2]。但由于脑梗死患者多为老年人,机体常伴有多种合并症,耐受性较差,因而对药物安全性方面要求较高。本研究旨在探讨阿托伐他汀辅助银杏叶对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块和脑血流参数的影响。

作者简介:宋 博,本科学历,主管药师。

作者单位:110034 沈阳,武警辽宁总队医院:1.药械科,3.内二科,4.普外科;2.110031 沈阳,解放军93321部队保障部卫生队

通讯作者:苏 宏, E-mail:1005399369@qq.com

1 对象与方法

1.1 对象 选择武警辽宁总队医院 2016-05 至 2017-05 收治的脑梗死患者 235 例,随机分成 2 组,对照组 116 例和实验组 119 例。对照组年龄 43 ~ 72 岁,平均(56.18 ± 2.24)岁,男 53 例,女 63 例,病程 4 个月 ~ 5 年,平均(1.72 ± 0.14)年;实验组年龄 47 ~ 75 岁,平均(59.26 ± 2.57)岁,男 58 例,女 61 例,病程 5 个月 ~ 7 年,平均(1.64 ± 0.15)年。两组年龄、性别、病程无统计学差异。

1.2 诊断标准 患者均符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[3]中关于急性脑梗死的诊断标准,均行 CT、彩色多普勒超声或 MRI 检查,证实为脑梗死,具有如下特征:(1)低频成分提高;(2)颅内动脉收缩血流峰值平均超过 140 cm/s;(3)狭窄处远、近端血流速度降低,但平均超过 120 cm/s;(4)可检测到颈动脉不稳定性粥样斑块,血管有涡流或杂音;(5)存在侧支循环。患者主诉或知情者告知具有客观记忆力减退、且未达到痴呆标准的症状,持续病程超过 3 个月。

1.3 病例选择标准

1.3.1 纳入标准 签署知情同意书;意识清醒,依从性良好,可按时用药;无肝、肾器官病变;对本研究药物无严重过敏症状^[4]。

1.3.2 排除标准 既往有颅内出血、脑卒中疾病史者;既往有开颅手术史者;合并恶性肿瘤者;颅内动脉全部闭塞者;合并感染、血液类疾病等其他病变者;存在精神类疾病者;近 1 周有脑保护药治疗史者^[5]。

1.4 治疗方法 两组均予以吸氧、抗感染、防脱水

治疗等对症治疗。对照组予以阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业有限公司;国药准字 H20093819;批号 160413、161028) 20 mg/次,1 次/d,口服;实验组在对照组基础上,予以银杏叶提取物(悦康药业有限公司;国药准字 H20070226;批号 160218、160924) 10 ml/次,兑入 250 ml 生理盐水中,2 次/d,静滴。两组均以治疗 10 d 为 1 疗程。

1.5 观察指标 于治疗前和治疗 10 d 后比较两组血流动力学、颈动脉粥样硬化斑块指标变化,记录不良反应。血流动力学参数有舒张期血流速度(diastolic velocity, Vd)、阻力指数(resistance index, RI)、收缩期血流速度(systolic velocity, Vs)、脉动指数(pulsatility index, PI)、平均血流速度(mean velocity, Vm)。颈动脉粥样硬化斑块检测颈总动脉和支路是否存在斑块、斑块面积、颈动脉内膜中膜厚度(CA-IMT)和不稳定性斑块数量。其中不稳定性斑块主要是指部分钙化结节性病变、破裂斑块、侵蚀性斑块。

1.6 统计学处理 使用 CHISS 2014 年版数据处理软件,计数资料以%表示,应用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用成组 t 检验与配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学指标变化比较 治疗前,两组 Vd、RI、Vs、PI、Vm 比较无统计学差异;治疗后,两组 Vd、Vs、Vm 显著上升,RI、PI 显著降低,与治疗前比较有统计学差异($P < 0.05$),实验组 Vd、Vs、Vm 高于对照组,RI、PI 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1 脑梗死患者两组间血流动力学指标变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Vd(cm/s)	RI	Vs(cm/s)	PI	Vm(cm/s)
实验组	119					
治疗前		28.64 ± 2.46	0.69 ± 0.13	65.42 ± 4.63	1.34 ± 0.31	13.15 ± 2.62
治疗后		37.29 ± 2.82 ^{①②}	0.52 ± 0.17 ^{①②}	81.33 ± 3.58 ^{①②}	0.91 ± 0.24 ^{①②}	9.78 ± 1.22 ^{①②}
对照组	116					
治疗前		29.13 ± 2.17	0.67 ± 0.15	66.17 ± 4.29	1.31 ± 0.28	13.08 ± 2.19
治疗后		32.58 ± 2.74 ^①	0.61 ± 0.12 ^①	75.49 ± 3.19 ^①	1.14 ± 0.31 ^①	11.26 ± 1.63 ^①

注:比治疗前比较 ① $P < 0.05$;与对照组比较 ② $P < 0.05$

2.2 颈动脉粥样硬化斑块指标比较 治疗前,两组斑块面积、CA-IMT 及不稳定性斑块占比无统计学差异;治疗后,两组各项指标均显著降低($P <$

0.05),实验组不稳定性斑块占比、CA-IMT 及斑块面积显著低于对照组($P < 0.05$,表 2)。

2.3 不良反应 实验组不良反应率 5.88%,对照

组 6.90% ,两组无统计学差异 ,见表 3。

表 2 脑梗死患者两组间颈动脉粥样硬化斑块指标的变化情况

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	斑块面积 (cm^2)	CAIMT (mm)	不稳定性斑块($n, \%$)			合计
				钙化结节性病变	破裂斑块	侵蚀性斑块	
实验组	119						
治疗前		0.96 \pm 0.14	1.69 \pm 0.13	25(21.01)	47(41.23)	42(36.84)	114(95.80)
治疗后		0.52 \pm 0.12 ^{①②}	1.26 \pm 0.17 ^{①②}	7(5.88) ^{①②}	18(15.13) ^{①②}	15(12.93) ^{①②}	40(33.61) ^{①②}
对照组	116						
治疗前		0.93 \pm 0.17	1.67 \pm 0.15	25(21.55)	44(37.93)	41(35.34)	110(94.83)
治疗后		0.68 \pm 0.13 ^①	1.41 \pm 0.12 ^①	14(12.07) ^①	25(21.55) ^①	23(19.83) ^①	62(53.45) ^①

注:比治疗前比较 ① $P < 0.05$;与对照组比较 ② $P < 0.05$

表 3 脑梗死患者两组间不良反应发生率的比较

($n, \%$)

组别	实验组 ($n = 119$)	对照组 ($n = 116$)
便秘	1(0.84)	2(1.72)
胃肠胀气	1(0.84)	1(0.86)
血清转氨酶升高	0(0.00)	1(0.86)
消化不良	2(1.68)	3(2.59)
腹痛	1(0.84)	1(0.86)
血压降低	1(0.84)	0(0.00)
头痛	1(0.84)	0(0.00)
合计	7(5.88)	8(6.90)

3 讨 论

脑梗死病理学机制主要为脑局部供血中断,促使脑组织缺血、缺氧,继而产生软化坏死,诱发本病。尽管脑梗死缺血中心区神经元迅速受损或坏死,但分布在脑组织周围的缺血半暗带,仍然有侧支循环存在,能够继续进行血液供给,因此可保持部分神经元的存活^[6,7]。此外,由于此时神经元具有可逆性,及时治疗,仍有修复神经功能的可能性。因而,促进缺血半暗带区血流灌注为治疗脑梗死的重要步骤之一^[8]。Vd、Vs、Vm、RI、PI均为临床上脑梗死疾病常用来参考的血流动力学参数。如Vd、Vs、Vm降低,则提示颅内大动脉或颈内动脉存在一定程度的狭窄或闭塞,狭窄或闭塞面积越大,Vd、Vs、Vm下降越为显著。PI指的是血管顺应性,如PI升高,则提示患者可能存在动脉硬化,RI为血管内血液流动遇到的阻力,RI越大,血管内摩擦耗能则越大,可能有动脉硬化^[9-11]。本研究表明,实验组采取联合用药措施后,能够改善患者血流动力学参数,其中Vd、Vs、Vm明显上升,RI、PI明显下降($P < 0.05$),提示实验组

能够调节患者血流动力学指标。

实验组治疗后,CAIMT、斑块面积和不稳定性斑块均显著下降($P < 0.05$),这可能是因为阿托伐他汀具有降低内源性胆固醇合成的效果,逆转颅内动脉狭窄,使液态总胆固醇变为晶态,扩张血管,促进颅内血液灌注,增加脑血流量,减轻纤维帽张力,改善脑白质变性,使斑块不易破裂,达到控制颈动脉粥样硬化斑块不易脱落的效果,实现改善神经功能的目的^[12,13]。但其单独用药在清除自由基、保护细胞膜等方面具有一定局限性。而银杏叶提取物为中成药制剂,其主要成分为黄酮苷、内酯等,具较强的活性,主要功效是活血、通络、化痰,能够清除氧自由基,调节局部微循环,促进血管扩张,保护细胞膜和血管内皮细胞功能。本研究将银杏叶提取物与阿托伐他汀配伍治疗,不仅取得了良好治疗效果,同时具有较高的药物安全性。两组不良反应率尽管较为相似,无统计学差异,但中西医结合的治疗方案仍从一定程度上减轻了不良反应,这可能是银杏叶提取物抑制了脑梗死血小板聚集、减轻阿托伐他汀抵抗反应、协同达到保护神经功能的作用。

总之,银杏叶制剂配合阿托伐他汀应用于脑梗死的临床治疗,可有效改善患者血流动力学指标,降低颈动脉粥样硬化斑块面积、数量和内膜直径,是一种安全性高、药效较为理想的治疗模式。

【参考文献】

- [1] 刘绪宏,许笑天,祝峰,等.脉血康胶囊对急性脑梗死患者血管内皮功能及神经功能评分的影响[J].武警医学,2016,27(3):297-299.
- [2] 翟卫东,钟建卫,王涛,等.高血压脑出血并发大面积脑梗死的危险因素分析[J].武警医学,2014,25(5):497-499.

- [3] 安占军,徐立霞,曹洁玮.脂微球前列地尔联合依达拉奉治疗急性脑梗死疗效探讨[J].武警医学,2017,28(5):475-477.
- [4] 高见,朱江,赵斌.脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的相关危险因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(17):71-72.
- [5] Yao Q,Zhang C,Zhang X,et al. Synergistic effect of ALOX5AP polymorphisms and cigarette smoking on the risk of atherosclerotic cerebral infarction in a Northern Han Chinese population[J]. J Clin Neurosci,2014,21(6):975-979.
- [6] 张斌,王影,王宝春.颈动脉粥样硬化斑块的彩色多普勒超声表现及其与脑梗死的关系研究[J].现代中西医结合杂志,2017,26(6):663-665.
- [7] 齐海英.颈动脉粥样硬化及血流动力学变化与脑梗死的相关性[J].实用临床医药杂志,2015,19(5):127-128.
- [8] Naess H,Nyland H I,Thomassen L,et al. Etiology of and risk factors for cerebral infarction in young adults in western Norway: a population-based case-control study[J]. Eur J Neurol,2015,11(1):25-30.
- [9] 张红伟,王丹,郝美嘉,等.颈动脉粥样硬化超声检查在脑梗死病人诊治中的应用价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(10):1241-1243.
- [10] 张超,苗少辉,董芳.超声波联合普罗布考片对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的治疗效果分析[J].检验医学与临床,2017,14(10):1372-1373.
- [11] Zhang F,Li X,Dong Q,et al. Risk of acute cerebral infarction and plasma asymmetrical dimethylarginine and homocysteine levels: a clinical correlation analysis of Chinese population[J]. J Stroke & Cerebrovascular Dis,2014,23(9):2225-2232.
- [12] 贺曦,张敏,杨柳,等.瑞舒伐他汀钙对脑梗死患者颈动脉粥样硬化及脑血流动力学的改善作用研究[J].检验医学与临床,2016,13(16):2276-2277.
- [13] Camerlingo M,Tudose V,Tognozzi M,et al. Predictors of re-canalisation in acute cerebral infarction from occlusion of the terminal internal carotid artery or of the middle cerebral artery mainstem treated with thrombolysis[J]. Int J Neurosci,2014,124(3):199-203.

(2018-02-09 收稿 2018-03-20 修回)

(责任编辑 尤俊杰)

(上接 499 页)

表明,治疗组的空腹血糖和餐后 2 h 血糖改善值明显好于对照组($P < 0.05$),可能是由于颗粒剂在生产过程中易于对其质量进行控制,以提高各成分的含量,避免煎煮过程中有效成分的流失^[6]。两组对糖化血红蛋白值、餐后 C 肽值的影响没有明显差异($P > 0.05$)。在临床总有效率的比较中,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,我院生产的葛根芩连汤配方颗粒在治疗 2 型糖尿病中与传统汤剂的疗效相当,综合比较要略强于传统汤剂。本研究仅比较了两种剂型空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白及餐后 2 h C 肽指标,不能说明葛根芩连汤配方颗粒疗效一定高于传统汤剂。颗粒剂具有效期长、储存使用方便、患者依从性好等特点。今后,我们还需对配方颗粒剂的药理、疗效等进行全面系统研究,建立统一的科学质量标准,在保证药品疗效的同时,可进一步降低药品的生产成本,并扩大临床推广。

【参考文献】

[1] 赵林华,连凤梅,姬航宇,等.全小林教授运用不同剂

量葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病验案[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(4):249-251.

- [2] 南征.糖尿病中西医结合治疗[S].北京:人民卫生出版社,2002:7.
- [3] 中国中西医结合学会糖尿病专业委员会.中西医结合糖尿病诊疗标准(草案)[J].中国中西医结合杂志,2005,25(1):94-95.
- [4] 魏启明.小陷胸汤联合葛根芩连汤加减治疗 2 型糖尿病的效果观察[J].中外女性健康研究,2017,15(4):42-44.
- [5] 李津,高铁祥,宋强,等.葛根芩连汤对 2 型糖尿病大鼠降糖降脂作用机理初探[J].湖北中医药大学学报,2015,17(3):7-9.
- [6] 殷佳,潘晔,蔡雪朦,等.中药传统汤剂、浸膏剂和配方颗粒剂的比较[J].中草药,2017,48(18):3871-3875.

(2018-03-08 收稿 2018-03-20 修回)

(责任编辑 张楠)