

银杏二萜内酯葡胺在超时间窗 AIS 中的治疗效果及对患者血清 TLR4/NF- κ B 信号通路因子水平的影响

王小雅¹, 彭娜娜¹, 张金生²

1. 郑州大学第一附属医院急诊医学科, 河南 郑州 450052;
2. 河南中医药大学第三附属医院神经内科, 河南 郑州 450008

【摘要】 目的 观察银杏二萜内酯葡胺(GDLG)治疗超时间窗急性缺血性脑卒中(AIS)的效果,并探讨其对患者血清 Toll 样受体 4 (TLR4)/核转录因子- κ B (NF- κ B)信号通路因子水平的影响。方法 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月郑州大学第一附属医院收治的 170 例超时间窗 AIS 患者作为研究对象,采用电脑随机数表法分为对照组和研究组各 85 例。对照组患者给予常规治疗,研究组患者在常规治疗基础上给予 GDLG 治疗,均持续治疗两周。比较两组患者的治疗效果、治疗前、治疗 1 周、2 周后脑血流灌注指标[脑血容量(CBV)、脑血流量(CBF)、平均通过时间(MTT)]、血清神经损伤标志物[基质金属蛋白酶抑制物-1 (TIMP-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、半乳糖凝集素-3 (Galectin-3)]、TLR4/NF- κ B 信号通路因子(TLR4、NF- κ B)水平、神经功能、日常生活能力,统计比较两组治疗期间不良反应及治疗后第 3 个月预后情况。结果 研究组患者的治疗总有效率为 95.29%,明显高于对照组的 84.71%,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 1 周、2 周后,研究组患者的 CBF 分别为(82.69±12.54) mL/100 g、(85.17±12.36) mL/100 g,明显高于对照组的(77.01±11.86) mL/100 g、(79.24±12.10) mL/100 g, CBV 分别为(6.84±1.22) mL/(100 g·min)、(7.01±1.28) mL/(100 g·min),明显高于对照组的(6.05±1.17) mL/(100 g·min)、(6.19±1.23) mL/(100 g·min), MTT 分别为(9.16±1.73) s、(8.92±1.65) s,明显低于对照组的(10.02±1.85) s、(9.84±1.71) s,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗 1 周、2 周后,研究组患者的血清 NSE 水平分别为(13.75±2.81) μ g/L、(12.24±2.59) μ g/L,明显低于对照组的(16.29±3.68) μ g/L、(15.36±3.42) μ g/L, TIMP-1 水平分别为(72.26±16.73) ng/mL、(68.19±14.84) ng/mL,明显低于对照组的(83.51±18.20) ng/mL、(79.81±15.72) ng/mL, Galectin-3 水平分别为(4.12±1.04) ng/mL、(3.75±0.96) ng/mL,明显低于对照组的(5.03±1.08) ng/mL、(4.69±1.02) ng/mL,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗 1 周、2 周后,研究组患者的血清 TLR4 水平分别为(2.61±0.78) ng/mL、(2.39±0.74) ng/mL,明显低于对照组的(3.42±0.85) ng/mL、(3.25±0.81) ng/mL, NF- κ B 水平分别为(108.69±21.36) ng/mL、(98.74±18.65) ng/mL,明显低于对照组的(121.54±22.06) ng/mL、(110.23±20.67) ng/mL,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);治疗 1 周、2 周后,研究组患者的美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分分别为(10.19±2.18)分、(9.21±2.04)分,明显低于对照组的(44.26±4.05)分、(62.51±4.36)分,改良 Barthel 指数(MBI)评分分别为(47.39±4.28)分、(65.40±4.71)分,明显高于对照组的(44.26±4.05)分、(62.51±4.36)分,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗期间,研究组患者的不良反应总发生率为 10.59%,略高于对照组的 7.06%,但差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后第 3 个月,研究组患者的预后良好率为 64.71%,明显高于对照组的 48.24%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 超时间窗 AIS 患者在常规治疗基础上联合 GDLG 治疗能明显提高治疗效果,且能更有效下调血清 TLR4/NF- κ B 信号通路因子水平。

【关键词】 急性缺血性脑卒中;银杏二萜内酯葡胺;Toll 样受体 4;核转录因子- κ B;疗效

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2024)06-0782-06

Therapeutic effect of ginkgo diterpene lactone glucoside in acute ischemic stroke beyond the therapeutic time window and its effect on serum Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling pathway factor level. WANG Xiao-ya¹, PENG Na-na¹, ZHANG Jin-sheng². 1. Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, CHINA; 2. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, Henan, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of ginkgo diterpene lactone glucoside (GDLG) in the treatment of acute ischemic stroke (AIS) beyond the therapeutic time window, and to explore its effect on the levels of serum Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway factors. **Methods** A total of 170 patients with AIS beyond the time window admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to January 2023 were selected as the research subjects. They were randomly divided into a control group and a study group by random number table method, with 85 patients each group. The patients in the control group were given

基金项目:中原科技创新领军人才项目(编号:214200510022)。

第一作者:王小雅(1986—),女,硕士,主治医师,主要研究方向中西医结合治疗脑血管病。

通讯作者:张金生(1972—),男,博士,主任医师,主要研究方向中西医结合治疗脑血管病,E-mail:zjssir2004@sina.com。

conventional treatment, while the patients in the study group were given GDLG treatment on the basis of conventional treatment, for 2 weeks. The therapeutic effects, cerebral blood perfusion indicators [cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF), mean transit time (MTT)], serum neurologic injury markers [matrix metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1), neuron-specific enolase (NSE), galectin-3 (Galectin-3)], TLR4/NF- κ B signaling pathway factors (TLR4, NF- κ B), neurological function, and activities of daily living before treatment, 1 week and 2 weeks after treatment were compared between the two groups. Statistical comparisons were made between the two groups in terms of adverse effects during treatment and prognosis at 3 months after treatment. **Results** The total effective rate of treatment in the study group was 95.29%, which was significantly higher than 84.71% in the control group ($P < 0.05$). After 1 week and 2 weeks of treatment, the CBF level in the study group was (82.69 ± 12.54) mL/100 g and (85.17 ± 12.36) mL/100 g, respectively, which were significantly higher than (77.01 ± 11.86) mL/100 g and (79.24 ± 12.10) mL/100 g in the control group; the CBV level was (6.84 ± 1.22) mL/(100 g · min) and (7.01 ± 1.28) mL/(100 g · min), respectively, significantly higher than (6.05 ± 1.17) mL/(100 g · min) and (6.19 ± 1.23) mL/(100 g · min) in the control group; the MTT level was (9.16 ± 1.73) s and (8.92 ± 1.65) s, respectively, significantly lower than (10.02 ± 1.85) s and (9.84 ± 1.71) s in the control group; the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After 1 week and 2 weeks of treatment, the serum NSE levels in the study group were (13.75 ± 2.81) μ g/L and (12.24 ± 2.59) μ g/L, respectively, which were significantly lower than (16.29 ± 3.68) μ g/L and (15.36 ± 3.42) μ g/L in the control group, while the levels of TIMP-1 were (72.26 ± 16.73) ng/mL and (68.19 ± 14.84) ng/mL, respectively, significantly lower than (83.51 ± 18.20) ng/mL and (79.81 ± 15.72) ng/mL in the control group, and the levels of Galectin-3 were (4.12 ± 1.04) ng/mL and (3.75 ± 0.96) ng/mL, respectively, significantly lower than (5.03 ± 1.08) ng/mL and (4.69 ± 1.02) ng/mL in the control group ($P < 0.05$). After 1 week and 2 weeks of treatment, the serum TLR4 levels in the study group were (2.61 ± 0.78) ng/mL and (2.39 ± 0.74) ng/mL, respectively, which were significantly lower than (3.42 ± 0.85) ng/mL and (3.25 ± 0.81) ng/mL in the control group, while the NF- κ B levels were (108.69 ± 21.36) ng/mL and (98.74 ± 18.65) ng/mL, respectively, significantly lower than (121.54 ± 22.06) ng/mL and (110.23 ± 20.67) ng/mL in the control group ($P < 0.05$). After 1 week and 2 weeks of treatment, the NIHSS scores in the study group were (10.19 ± 2.18) points and (9.21 ± 2.04) points, respectively, which were significantly lower than (44.26 ± 4.05) points and (62.51 ± 4.36) points in the control group, while the modified Barthel index (MBI) scores were (47.39 ± 4.28) points and (65.40 ± 4.71) points, respectively, significantly higher than (44.26 ± 4.05) points and (62.51 ± 4.36) points in the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, the total incidence of adverse reactions in the study group was 10.59%, which was slightly higher than 7.06% in the control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). After 3 months of treatment, the good prognosis rate in the study group was 64.71%, which was significantly higher than 48.24% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of GDLG on the basis of conventional treatment can significantly improve the therapeutic effect of AIS patients beyond the time window, and can more effectively down-regulate the level of serum TLR4/NF- κ B signaling pathway factors.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Ginkgo diterpene lactone glucoside; Toll-like receptor 4; Nuclear transcription factor- κ B; Efficacy

脑卒中是全球导致残疾、死亡的重要原因,其发病率逐渐升高^[1]。2019—2020年,我国31个省份231家三级卒中医院共纳入136 282例脑卒中患者,其中急性缺血性脑卒中(AIS)占86.9%以上^[2-3]。阿替普酶静脉溶栓是治疗AIS的首选方案,具有良好治疗效果,可有效改善患者神经功能、预后^[4]。但静脉溶栓具有严格的时间窗限制,部分患者入院时已超出溶栓时间窗,静脉溶栓治疗的获益不佳^[5]。银杏二萜内酯葡胺(GDLG)具有抑制血小板活化的作用,已逐渐应用于AIS的救治中^[6]。但GDLG治疗AIS的时间尚短,相关研究数量有限,仍需要大量临床证据支持。此外,有报道指出Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路与AIS的发生、发展存在密切联系,有助于评估AIS病情进展情况^[7]。基于此,本研究重点探究GDLG在超时间窗AIS中的治疗效果及对患者血清TLR4/NF- κ B信号通路因子水平的影响,以期

为临床治疗提供重要参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2023年1月郑州大学第一附属医院收治的170例超时间窗AIS患者纳入研究。纳入标准:(1)符合AIS诊断标准^[8];(2)发病时间至入院时间12~24 h;(3)首次患AIS。排除标准:(1)有精神疾病;(2)有严重感染或心肺肝肾功能障碍;(3)有自身免疫性疾病;(4)对本研究药物过敏;(5)有严重颅脑创伤史或手术史;(6)有脑动脉瘤、脑炎等其他颅脑疾病;(7)有血液系统疾病;(8)恶性肿瘤;(9)凝血功能障碍。采用电脑随机数表法将患者分为对照组和研究组,每组85例。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究经我院伦理委员会审批(审批号:2022-KY-0086-001)。所有患者均知情并签署同意书。

表 1 两组患者的一般资料比较[$\bar{x}\pm s$, 例(%)]Table 1 Comparison of general information between the two groups of patients [$\bar{x}\pm s, n (%)$]

组别	例数	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	发病至入院时间(h)	病变位置			合并症		
		男性	女性				基底节区	脑干	小脑	高血压	糖尿病	高脂血症
研究组	85	51 (60.00)	34 (40.00)	62.35±7.18	23.61±1.89	18.32±2.31	42 (49.41)	25 (29.41)	18 (21.18)	35 (41.18)	15 (17.65)	10 (11.76)
对照组	85	56 (65.88)	29 (34.12)	61.40±7.46	23.37±1.75	17.85±2.20	46 (54.12)	27 (31.76)	12 (14.12)	31 (36.47)	12 (14.12)	7 (8.24)
χ^2/t 值		0.631		0.846	0.859	1.358	1.459			0.396	0.396	0.588
<i>P</i> 值		0.427		0.399	0.392	0.176	0.482			0.529	0.529	0.443

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 该组患者给予常规治疗。具体方法:入院后予以吸氧、降颅压、清除自由基、抑制脑损伤等常规治疗,部分患者予以降压、降糖、调脂等对症治疗,口服阿司匹林(国药准字H20153035,石药集团欧意药业) 100 mg/次,1次/d。口服氯吡格雷[国药准字H20056410,赛诺菲(杭州)制药],第1天300 mg/次,第2天起75 mg/次,均为1次/d。持续治疗2周。

1.2.2 研究组 该组患者在常规治疗的基础上给予GDLG(国药准字Z20120024,江苏康缘药业),常规治疗方法与对照组相同,静脉滴注5 mL GDLG+250 mL氯化钠溶液,1次/d。持续治疗2周。

1.3 观察指标与评价(检测)方法 (1)治疗效果:治疗2周后根据美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评估两组患者的治疗效果。NIHSS评分降低>90%判定为临床控制,降低46%~90%判定为显效,降低18%~45%判定为好转,降低<18%判定为无效,将临床控制、显效、好转纳入总有效^[9]。(2)脑血流灌注指标:治疗前和治疗1周、2周后,比较两组患者的头颅CT灌注成像检测脑血容量(CBV)、脑血流量(CBF)、平均通过时间(MTT)。(3)血清神经损伤标志物水平:治疗前和治疗1周、2周后,采集两组患者空腹静脉血2~3 mL,离心处理(转速3 000 r/min,时间5 min)取血清,采用酶联免疫吸附法(试剂盒厂家:上海研辉生物)测定血清基质金属蛋白酶抑制物-1(TIMP-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、半乳糖凝集素-3(Galectin-3)水平。(4)血清TLR4/NF- κ B信号通路因子水平:采集两组患者空腹静脉血2~3 mL,离心处理(转速3 000 r/min,时间5 min)取血清,采用酶联免疫吸附法(试剂盒厂家:上海研辉生物)检测血清TLR4、NF- κ B水平。(5)神经功能、日常生活能力:治疗前和治疗1周、2周后,采用NIHSS评分^[9]、改良 Barthel 指数(MBI)评分^[10]评估两组患者的神经功

能、日常生活能力。NIHSS评分包含意识、共济运动、感觉、凝视等11个条目,总分0~42分,分值与神经功能成反比;MBI包含跛行、下蹲、疼痛、爬楼梯等8个条目,总分100分,分值与日常生活能力成正比。(6)不良反应:统计两组患者的治疗期间腹部疼痛、恶心/呕吐、肝肾功能异常、皮下出血等不良反应发生情况。(7)预后:治疗后第3个月,采用Rankin修订量表(mRS)^[11]评估两组患者的预后,总分6分,0~6分分别对应无症状、有症状但无明显残障、轻度残障、中度残障、重度残障、严重残障、死亡,mRS评分 ≤ 2 分判定为预后良好。

1.4 统计学方法 应用SPSS27.0统计软件分析数据。计数资料组间比较采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对样本*t*检验,组间比较采用独立样本*t*检验。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较 治疗2周后,研究组患者的治疗总有效率为95.29%,明显高于对照组的84.71%,差异有统计学意义($\chi^2=5.294, P=0.021<0.05$),见表2。

表 2 两组患者的治疗效果比较(例)

Table 2 Comparison of therapeutic effects between the two groups of patients (n)

组别	例数	临床控制	显效	好转	无效	总有效率(%)
研究组	85	29	35	17	4	95.29
对照组	85	22	31	19	13	84.71

2.2 两组患者治疗前后的脑血流灌注指标比较 治疗前,两组患者的CBF、CBV、MTT比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗1周、2周后,两组患者的CBF、CBV明显高于治疗前,且研究组明显高于对照组,MTT明显低于治疗前,且研究组明显低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表3。

表 3 两组患者治疗前后的脑血流灌注指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of cerebral blood flow perfusion indicators between the two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CBF (mL/100 g)			CBV [mL/(100 g·min)]			MTT (s)		
		治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗前	治疗1周后	治疗2周后
研究组	85	53.75±10.69	82.69±12.54 ^a	85.17±12.36 ^a	4.53±1.06	6.84±1.22 ^a	7.01±1.28 ^a	12.27±2.18	9.16±1.73 ^a	8.92±1.65 ^a
对照组	85	54.13±10.24	77.01±11.86 ^a	79.24±12.10 ^a	4.61±1.10	6.05±1.17 ^a	6.19±1.23 ^a	12.05±2.11	10.02±1.85 ^a	9.84±1.71 ^a
<i>t</i> 值		0.237	3.034	3.161	0.483	4.309	4.259	0.669	3.130	3.570
<i>P</i> 值		0.813	0.003	0.002	0.630	0.001	0.001	0.505	0.002	0.001

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05。

Note: Compared with that in the same group before treatment, ^a*P*<0.05.

2.3 两组患者治疗前后的血清神经损伤标志物水平比较 治疗前,两组患者的血清NSE、TIMP-1、Galectin-3水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗1周、2周后,两组患者的血清NSE、TIMP-1、Galectin-3水平明显低于治疗前,且研究组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 两组患者治疗前后的血清TLR4/NF- κ B信号通路因子水平比较 治疗前,两组患者的血清TLR4、NF- κ B水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);

治疗1周、2周后,两组患者的血清TLR4、NF- κ B水平明显低于治疗前,且研究组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

2.5 两组患者治疗前后的神经功能、日常生活能力比较 治疗前,两组患者的NIHSS、MBI评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗1周、2周后,两组患者的NIHSS评分明显低于治疗前,且研究组明显低于对照组,MBI评分明显高于治疗前,且研究组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表6。

表4 两组患者治疗前后的血清神经损伤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of serum nerve injury biomarker levels before and after treatment between the two groups of patients ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NSE (μ g/L)			TIMP-1 (ng/mL)			Galectin-3 (ng/mL)		
		治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗前	治疗1周后	治疗2周后
研究组	85	32.25 \pm 5.71	13.75 \pm 2.81 ^a	12.24 \pm 2.59 ^a	141.25 \pm 38.69	72.26 \pm 16.73 ^a	68.19 \pm 14.84 ^a	6.71 \pm 1.28	4.12 \pm 1.04 ^a	3.75 \pm 0.96 ^a
对照组	85	31.07 \pm 5.54	16.29 \pm 3.68 ^a	15.36 \pm 3.42 ^a	139.87 \pm 37.84	83.51 \pm 18.20 ^a	79.81 \pm 15.72 ^a	6.45 \pm 1.16	5.03 \pm 1.08 ^a	4.69 \pm 1.02 ^a
<i>t</i> 值		1.367	5.058	6.705	0.235	4.196	4.956	1.388	5.596	6.187
<i>P</i> 值		0.173	0.001	0.001	0.814	0.001	0.001	0.167	0.001	0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

Note: Compared with that in the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

表5 两组患者治疗前后的血清TLR4/NF- κ B信号通路因子水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

Table 5 Comparison of serum TLR4/NF- κ B signaling pathway factor levels before and after treatment between the two groups of patients ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	例数	TLR4			NF- κ B		
		治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗前	治疗1周后	治疗2周后
研究组	85	4.87 \pm 1.25	2.61 \pm 0.78 ^a	2.39 \pm 0.74 ^a	158.37 \pm 26.84	108.69 \pm 21.36 ^a	98.74 \pm 18.65 ^a
对照组	85	4.69 \pm 1.18	3.42 \pm 0.85 ^a	3.25 \pm 0.81 ^a	151.92 \pm 25.17	121.54 \pm 22.06 ^a	110.23 \pm 20.67 ^a
<i>t</i> 值		0.965	6.473	7.227	1.616	3.858	3.805
<i>P</i> 值		0.336	0.001	0.001	0.108	0.001	0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

Note: Compared with that in the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

表6 两组患者治疗前后的神经功能、日常生活能力比较($\bar{x}\pm s$, 分)

Table 6 Comparison of neurological function and daily living ability before and after treatment between the two groups of patients ($\bar{x}\pm s$, points)

组别	例数	NIHSS			MBI		
		治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗前	治疗1周后	治疗2周后
研究组	85	20.85 \pm 3.76	10.19 \pm 2.18 ^a	9.21 \pm 2.04 ^a	24.17 \pm 3.52	47.39 \pm 4.28 ^a	65.40 \pm 4.71 ^a
对照组	85	20.17 \pm 3.52	11.40 \pm 2.43 ^a	10.53 \pm 2.27 ^a	24.83 \pm 3.66	44.26 \pm 4.05 ^a	62.51 \pm 4.36 ^a
<i>t</i> 值		1.217	3.417	3.988	1.198	4.897	4.151
<i>P</i> 值		0.225	0.001	0.001	0.233	0.001	0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

Note: Compared with that in the same group before treatment, ^a $P<0.05$.

2.6 两组患者治疗期间的不良反应比较 治疗期间,研究组患者的不良反应发生率为10.59%,略高

于对照组的7.06%,但差异无统计学意义($\chi^2=0.658$, $P=0.417>0.05$),见表7。

表7 两组患者治疗期间的不良反应比较(例)

Table 7 Comparison of adverse effects during treatment between the two groups of patients (*n*)

组别	例数	恶心/呕吐	腹部疼痛	皮下出血	肝肾功能异常	不良反应发生率(%)
研究组	85	5	2	0	2	10.59
对照组	85	3	1	1	1	7.06

2.7 两组患者的预后比较 治疗后第3个月,研究组患者的预后良好率为64.71%,明显高于对照组的48.24%,差异有统计学意义($\chi^2=4.690$, $P=0.030<0.05$),见表8。

表8 两组患者的预后比较(例)

Table 8 Comparison of prognosis between the two groups of patients (*n*)

组别	例数	1分	2分	3分	4分	5分	预后良好率(%)
研究组	85	30	25	15	11	4	64.71
对照组	85	22	19	21	15	8	48.24

3 讨论

AIS 致残致死率高,严重影响患者身体健康^[12]。抗血小板是临床治疗超溶栓时间窗 AIS 患者的重要方法。本研究采用抗血小板药物阿司匹林、氯吡格雷对超时间窗 AIS 患者进行常规治疗,其治疗总有效率为 84.71%,虽能取得一定治疗效果,但仍有部分患者预后较差。原因考虑为阿司匹林、氯吡格雷起效慢,且部分患者存在药物抵抗,难以有效控制 AIS 病情,导致疗效欠佳^[13]。

中医认为,中风患者的主要的症状表现为脑血管狭窄或者出现堵塞现象,治疗应以活血化瘀通络为主^[14]。根据有关人员的研究证明,活血化瘀中药可以推动血液的运行,促进血液循环,疏通血管闭塞现象,从而改善脑微循环,增加脑血流量^[15]。近年来,研究发现多种活血化瘀类中药、中药制剂及其有效成分具有显著的抗血小板聚集作用,因药性温和、多靶点作用等特点,活血化瘀类药物在心脑血管临床治疗中效果显著^[16-17]。银杏叶味甘苦涩,入肺经、益脾气,具有活血化瘀、通经活络之功效,而 GDLG 的主要成分提取自银杏叶,包括银杏内酯 A、B、K 等,具有活血化瘀、通经活络等作用,目前多用于治疗瘀血阻络所致的缺血性中风病患者^[18]。相关研究指出,GDLG 具有抗血小板作用,有助于改善 AIS 患者的预后^[19]。

本研究在常规治疗基础上加用 GDLG 治疗超时间窗 AIS 患者,结果显示其治疗总有效率明显提高,且能进一步下调患者 NIHSS 评分,提高 MBI 评分。说明常规治疗基础上联合 GDLG 治疗超时间窗 AIS 患者能明显改善治疗效果,进一步增强神经功能、日常生活能力。分析其原因在于,GDLG 主要成分为银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 K 等,均属于天然血小板活化因子受体拮抗剂,且有抗炎的作用,能保护神经功能,改善脑缺血^[20]。研究显示,银杏内酯 A 具有增强抗氧化能力的作用,可减轻缺血再灌注损伤,能发挥保护神经功能、促进神经缺损修复;银杏内酯 B 在抗血小板、抗血栓形成方面具有良好作用,且能改善血脑屏障通透性,减轻脑水肿^[21]。周静怡等^[22]研究显示,银杏内酯 K 能调节缺氧诱导因子-1 α ,可多效应减少 AIS 诱导的神经血管单元损伤,有效保护神经功能。且银杏内酯 K 还能上调血管内皮生长因子,从而促进脑血管生成,减轻脑缺血引起的损伤^[23]。

本研究还发现,常规治疗基础上联合 GDLG 治疗能进一步改善超时间窗 AIS 患者 CBF、CBV、MTT,且在下调血清 NSE、TIMP-1、Galectin-3 水平方面具有明显优势。其中 CBF、CBV、MTT 是评估脑血流灌注的指标,CBF、CBV 升高以及 MTT 降低提示患者脑血流灌注得到改善。NSE、TIMP-1、Galectin-3 是反映神经损伤的标志物,各指标在 AIS 患者血清中表达水平升高,且与神经功能缺损程度呈正相关^[24-25]。由此可见,

加用 GDLG 能更有效恢复超时间窗 AIS 患者脑血流灌注,减轻神经损伤,从而增强疗效,提高患者日常生活能力、神经功能。

此外,相关研究指出 AIS 患者体内 TLR4/NF- κ B 信号通路被激活,可增强炎症反应,加剧氧化应激损伤,最终导致 AIS 病情加重^[26]。TLR4 具有调节炎症应答、促进炎症介质释放的作用,NF- κ B 则是 TLR4 的转录因子,能增加促炎细胞分泌炎性因子^[27]。但 GDLG 对 AIS 患者 TLR4/NF- κ B 信号通路的调节作用尚未明确,本研究创新性对此进行研究分析,结果显示 GDLG 在下调超时间窗 AIS 患者血清 TLR4、NF- κ B 水平方面具有明显优势。说明在超时间窗 AIS 患者治疗中,GDLG 能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路产生抗炎作用,减轻炎症损害,保护神经功能。相关研究显示,GDLG 能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路产生抗炎作用,从而抑制血小板聚集和星形胶质细胞活化,减轻脑缺血损伤^[28]。

综上所述,常规治疗基础上联合 GDLG 治疗超时间窗 AIS 的疗效显著,能更有效下调血清 TLR4/NF- κ B 信号通路因子水平,改善脑血流灌注,减轻神经损伤,从而进一步改善患者预后情况,值得推广应用。

参考文献

- [1] Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and preclinical studies [J]. *Exp Neurol*, 2021, 335(1): 113518.
- [2] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China stroke statistics: an update on the 2019 report from the National center for healthcare quality management in neurological diseases, China national clinical research center for neurological diseases, the Chinese stroke association, National center for chronic and non-communicable disease control and prevention, Chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(5): 415-450.
- [3] Tu WJ, Wang LD. China stroke surveillance report 2021 [J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1): 33.
- [4] Rabinstein AA. Update on treatment of acute ischemic stroke [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26(2): 268-286.
- [5] Jia X, Wang W, Wu B, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke with extended time window [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(22): 2666-2674.
- [6] Wang NN, Zhou HS, Gu XY, et al. Clinical effects of ginkgo diterpene lactone meglumine injection in the treatment of ischemic stroke [J]. *World Chinese Medicine*, 2021, 16(10): 1589-1593. 王楠楠,周寒松,顾新艳,等.银杏二萜内酯葡胺注射液治疗缺血性脑卒中的临床效果[J].*世界中医药*, 2021, 16(10): 1589-1593.
- [7] Li R, Zhou Y, Zhang S, et al. The natural (poly)phenols as modulators of microglia polarization via TLR4/NF- κ B pathway exert anti-inflammatory activity in ischemic stroke [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 914(1): 174660.
- [8] Neurology Branch of the Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682. 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.
- [9] Amalia L, Dalimonthe NZ. Clinical significance of platelet-to-white blood cell ratio (PWR) and National institute of health stroke scale (NIHSS) in acute ischemic stroke [J]. Heliyon, 2020, 6(10): e05033.
- [10] Yang CM, Wang YC, Lee CH, et al. A comparison of test-retest reliability and random measurement error of the Barthel Index and modified Barthel Index in patients with chronic stroke [J]. Disabil Rehabil, 2022, 44(10): 2099-2103.
- [11] Saver JL, Chaisinanunkul N, Campbell BCV, et al. Standardized nomenclature for modified rankin scale global disability outcomes: consensus recommendations from stroke therapy academic industry roundtable XI [J]. Stroke, 2021, 52(9): 3054-3062.
- [12] Chen J, Liu J, Wang NM, et al. Effect of ligustrazine injection combined with acupuncture at Xingnao Kaiqiao group points on neural function and Keap1-Nrf2/ARE signal transduction pathway in patients with acute cerebral infarction [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2023, 32(5): 883-886.
陈晶, 刘静, 王娜梅, 等. 川芎嗪注射液联合醒脑开窍组穴针刺对急性脑梗死患者神经功能及 Keap1-Nrf2/ARE 信号传导通路的影响 [J]. 中国中医急症, 2023, 32(5): 883-886.
- [13] Li YF, Liu H, Li AF, et al. Therapeutic effect of tirofiban in elderly acute ischemic stroke patients with hyperthrombolysis window [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis, 2021, 23(4):399-402.
李永芳, 刘华, 李艾帆, 等. 替罗非班对超溶栓时间窗老年急性缺血性脑卒中患者的疗效分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(4): 399-402.
- [14] Zhang JS. Polymorphic character in blood stasis syndrome of cerebral infarction [J]. Acta Chinese Medicine, 2021, 36(4): 721-724.
张金生. 脑梗死血瘀证的多态性 [J]. 中医学报, 2021, 36(4): 721-724.
- [15] Hu ZY, Zhang YQ, Wu JT, et al. Research progress of intravenous thrombolysis combined with activating blood circulation and removing blood stasis in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Chinese Medical Innovations, 2023, 20(2): 162-166.
胡芷颖, 张永全, 吴纪添, 等. 静脉溶栓联合活血化瘀法治疗急性脑梗死的研究进展 [J]. 中国医学创新, 2023, 20(2): 162-166.
- [16] Shen X, Jung TH. To study the mechanism of ginkgo biloba against ischemic stroke based on network pharmacology [J]. Chinese Science and technology journal database (abstract edition) Medicine and Health, 2021, (3): 0002-0005.
沈雪, 郑泰浩. 基于网络药理学研究银杏叶抗缺血性脑卒中的作用机制 [J]. 中文科技期刊数据库 (文摘版) 医药卫生, 2021, (3): 0002-0005.
- [17] Xu GF, Gao P, Zhao Y, et al. Clinical trial of ginkgolide meglumine injection in the treatment of progressive stroke [J]. Journal of Mathematical Medicine, 2021, 34(2): 253-255.
徐国防, 高盼, 赵岳, 等. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗进展性脑卒中的临床试验研究 [J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(2): 253-255.
- [18] Shi HT, Dong YX, Zhong GX, et al. Effect of ginkgo diterpene lactone meglumine injection on platelet aggregation rate in patients with cerebral infarction [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease, 2021, 19(3): 478-482.
石红婷, 董亚贤, 钟高贤, 等. 银杏二萜内酯葡胺注射液对脑梗死病人血小板聚集率的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(3): 478-482.
- [19] Chen CX, Lv HH, Shan LL, 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.
- [20] Zhang Y, Pan GW, Ma L. Clinical effect of Ginkgo diterpenoid lactone glucosamine injection combined with butylphthalide soft capsule in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2022, 25(6): 503-506.
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.
- [21] Zheng H, Li GB, Wang Y. The efficacy of ginkgo biloba diterpenoid lactone meglumine injection in the treatment of elderly acute ischemic stroke patients with super thrombolysis time window and its effect on IL-1 β , The impact of hs CRP and IL-8 [J]. Chin J Heal Care Med, 2023, 25(1): 102-104.
郑浩, 李光布, 王耀. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗超溶栓时间窗老年急性缺血性脑卒中患者的疗效及对 IL-1 β 、hs-CRP、IL-8 的影响 [J]. 中华保健医学杂志, 2023, 25(1): 102-104.
- [22] Zhou JY, Liu Q, Yang H, et al. Ginkgolide K inhibited neurovascular unit injury against oxygen-glucose deprivation and reperfusion by regulating hypoxia-inducible factor-1 α pathway [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2021, 37(5): 645-652.
周静怡, 刘秋, 杨昊, 等. 银杏内酯 K 调节缺氧诱导因子-1 α 通路抑制氧糖剥夺再灌注诱导的神经血管单元损伤 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(5): 645-652.
- [23] Zhao Q, Mi KLY · ABLT. Ginkgolide K promotes angiogenesis and improves ischemic stroke through PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2020, 20(3): 168-174.
赵茜, 米克拉依·阿不来提. 银杏内酯 K 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路促进血管生成改善缺血性卒中 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(3): 168-174.
- [24] Khandare P, Saluja A, Solanki RS, et al. Serum S100B and NSE levels correlate with infarct size and bladder-bowel involvement among acute ischemic stroke patients [J]. J Neurosci Rural Pract, 2022, 13(2): 218-225.
- [25] Tang Y, Zhang F, Dou YX, et al. The relationship between serum Galectin-3, TIMP-1, CaM levels and the degree of neurological impairment and prognosis in patients with acute cerebral infarction [J]. Shandong Medical Journal, 2020, 60(17): 58-61.
唐彦, 张凡, 窦艳霞, 等. 急性脑梗死患者血清 Galectin-3、TIMP-1、CaM 水平与神经功能缺损程度及预后的关系 [J]. 山东医药, 2020, 60(17): 58-61.
- [26] Yu JM, Zhang CR, Wang D, et al. Effects of ginkgolide injection combined with atorvastatin calcium tablet on neurological function, blood lipid, antioxidant capacity and TLR4/NF- κ B signaling pathway in patients with acute cerebral infarction [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2022, 22(17): 3351-3355.
余进闯, 张春容, 王丹, 等. 银杏内酯注射液联合阿托伐他汀钙片对急性脑梗死患者神经功能、血脂、抗氧化能力和 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(17): 3351-3355.
- [27] Li W, Ma DW, Li HY, et al. Clinical study on correlation between therapeutic effect of salvianolic acids for injection on acute ischemic stroke and serum factor level of TLR4/NF- κ B signal pathway [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(11): 2436-2442.
李伟, 马大伟, 李海洋, 等. 注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中疗效与血清 TLR4/NF- κ B 信号通路因子水平相关性临床研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2436-2442.
- [28] Li X, Huang LL, Liu G, et al. Ginkgo diterpene lactones inhibit cerebral ischemia/reperfusion induced inflammatory response in astrocytes via TLR4/NF- κ B pathway in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 249(1): 112365.

(收稿日期: 2023-10-26)