

银杏叶提取物注射液联合常规治疗对急性脑梗死后血管再生、侧支循环建立的影响[△]

张晶*,周绍洪,罗明建,杨恒[#](重庆市九龙坡区人民医院神经内科,重庆 400050)



中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)10-1196-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.10.010

摘要 目的:探讨银杏叶提取物注射液联合常规治疗对急性脑梗死后血管再生、侧支循环建立的影响。方法:选取2018年3月至2021年12月该院收治的急性脑梗死患者80例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各40例。对照组患者根据指南予以常规治疗,观察组患者在对照组的基础上加用银杏叶提取物注射液治疗。治疗28d后,观察两组患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素(Ang)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平,美国介入和治疗神经放射学会/介入放射学会(ASITN/SIR)侧支循环分级、美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)、蒙特利尔认知评估(MoCA)、简易智能精神状态检查(MMSE)和改良Rankin(mRS)评分,以及不良反应发生情况。结果:两组患者治疗后的血清VEGF、Ang和bFGF水平,MoCA、MMSE评分均较治疗前升高,ASITN/SIR侧支循环分级较治疗前改善,NIHSS评分均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者治疗后的血清VEGF[(52.31±11.59)pg/mL vs. (43.15±9.37)pg/mL]、Ang[(23.15±4.57)ng/mL vs. (19.35±3.78)ng/mL]和bFGF[(16.31±4.11)ng/L vs. (13.08±3.42)ng/L]水平,MoCA评分[(28.15±1.02)分 vs. (25.34±2.69)分]、MMSE评分[(27.42±2.03)分 vs. (24.43±3.72)分]明显高于对照组,ASITN/SIR侧支循环分级优于对照组,NIHSS评分[(8.12±2.03)分 vs. (11.24±2.68)分]、mRS评分[(2.01±0.69)分 vs. (3.75±0.85)分]低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组、对照组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[7.50%(3/40) vs. 10.00%(4/40), $P>0.05$]。结论:银杏叶提取物注射液可促使急性脑梗死血管再生和侧支循环建立,改善患者神经、认知功能以及预后。

关键词 银杏叶提取物注射液;急性脑梗死;血管再生;侧支循环

Effects of Ginkgo Biloba Extract Injection Combined with Conventional Treatment on Vascular Regeneration and Collateral Circulation After Cerebral Infarction[△]

ZHANG Jing, ZHOU Shaohong, LUO Mingjian, YANG Heng (Dept. of Neurology, People's Hospital of Jiulongpo District, Chongqing 400050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of ginkgo biloba extract injection combined with conventional treatment on vascular regeneration and collateral circulation after cerebral infarction. **METHODS:** Totally 80 patients with acute cerebral infarction admitted into the hospital from Mar. 2018 to Dec. 2021 were extracted to be divided into the control group and observation group via the random number table method, with 40 cases in each group. The control group was given conventional treatment according to the guidelines, while the observation group received ginkgo biloba extract injection based on the control group. After treatment of 28 d, the serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), angiopoietin (Ang), basic fibroblast growth factor (bFGF), American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology (ASITN/SIR) lateral circulation classification, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Montreal cognitive assessment (MoCA), mini-mental state examination (MMSE), modified Rankin (mRS) score and adverse drug reactions were observed in both groups. **RESULTS:** After treatment, compared with before treatment, the serum levels of VEGF, Ang, bFGF, MOCA and MMSE scores increased, ASITN/SIR lateral circulation classification was improved, and NIHSS score decreased, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of VEGF [(52.31±11.59)pg/mL vs. (43.15±9.37)pg/mL], Ang [(23.15±4.57)ng/mL vs. (19.35±3.78)ng/mL], bFGF [(16.31±4.11)ng/L vs. (13.08±3.42)ng/L], MoCA [(28.15±1.02)points vs. (25.34±2.69)points] and MMSE [(27.42±2.03)points vs. (24.43±3.72)points] in the observation group were higher than those in the control group, the ASITN/

△ 基金项目:重庆市卫生计生委医学科研计划面上项目(No. 2020MSXM01246)

* 主治医师。研究方向:神经内科及老年病学。E-mail:zhjin015246@163.com

通信作者:主治医师。研究方向:神经内科疾病。E-mail:yhcq859621@163.com

SIR lateral circulation classification was better than that in the control group, the NIHSS score [(8.12±2.03) points vs. (11.24±2.68) points] and mRS score [(2.01±0.69) points vs. (3.75±0.85) points] were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the observation group and the control group [7.50% (3/40) vs. 10.00% (4/40), $P > 0.05$]. CONCLUSIONS: Ginkgo biloba extract injection can promote the regeneration of cerebral infarction and the establishment of collateral circulation, improve the neurological and cognitive function and prognosis of patients.

KEYWORDS Ginkgo biloba extract injection; Cerebral infarction; Angiogenesis; Collateral circulation

急性脑梗死是临床最常见的脑卒中类型(发生率为69.6%~70.8%),也是住院患者残疾和死亡的主要原因^[1]。据统计,急性脑梗死1个月内死亡率为2.3%~3.2%,3个月内为9%~9.6%,12个月内为14.4%~15.4%^[2]。现有研究结果发现,脑梗死灶周围缺血半暗带存在大量处于休眠或半休眠状态的脑细胞及神经元细胞^[3]。因此,早期改善脑循环,促使梗死灶周围血管再生、建立侧支循环,对于拯救缺血半暗带、降低残疾率和死亡率尤为重要^[4]。静脉溶栓、血管内机械取栓可快速疏通梗死的血管,减轻梗死区神经细胞凋亡,但是并不能逆转脑血管粥样硬化进程,单纯溶栓或取栓治疗或许并不能取得良好的神经预后。银杏叶提取物注射液可畅通血脉、散瘀消滞,改善局部微循环,可降低急性脑梗死恶化率和病死率,改善神经功能缺损程度^[5]。但是,银杏叶提取物注射液对脑梗死后血管再生、侧支循环建立的影响尚不清楚,鉴于此,本研究设计随机对照临床研究,观察采用银杏叶提取物注

射液治疗的急性脑梗死患者血管再生和侧支循环建立情况,旨在为临床治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源

经我院伦理委员会批准(批准号为1801142),选取2018年3月至2021年12月我院收治的急性脑梗死患者80例。纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[6]中相关诊断标准;发病24h内入院治疗;年龄>18周岁。排除标准:脑出血、脑外伤、颅内肿瘤和颅内血管畸形等患者;近3个月有颅内或椎管内手术史、大型外科手术史、活动性内脏出血、急性出血倾向者;颅内CT或磁共振成像检查提示梗死面积>1/3大脑中动脉供血区的患者;昏迷患者;发病至入院时间>24h者。采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,两组患者性别、年龄及发病至入院时间等基线资料比较,均衡性良好,具有可比性,见表1。

表1 两组患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of baseline data between two groups

组别	性别(男性/女性)/例	年龄/(\bar{x}±s,岁)	发病至入院时间/(\bar{x}±s,h)	高血压/例(%)	糖尿病/例(%)	高脂血症/例(%)	受教育年限/(\bar{x}±s,年)
观察组(n=40)	28/12	65.12±6.09	13.35±4.69	26(65.00)	24(60.00)	30(75.00)	12.02±2.74
对照组(n=40)	26/14	65.74±6.31	13.44±4.71	24(60.00)	24(60.00)	32(80.00)	12.21±2.68
t	0.228	0.447	0.086	0.213	0.000	0.287	0.314
P	0.633	0.656	0.932	0.644	1.000	0.592	0.755

1.2 方法

对照组患者根据指南予以常规治疗,入院后给予重组人组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓治疗,有静脉溶栓禁忌证者给予血管内机械血栓切除术(EMT),溶栓成功后24h后给予抗血小板、调脂、降压、降糖、营养神经、改善认知功能和康复功能锻炼等综合治疗28d。观察组患者在常规治疗的基础上联合应用银杏叶提取物注射液(规格:5mL:17.5mg,每支含有银杏叶提取物17.5mg,其中银杏叶黄酮苷4.2mg)25mL,加入0.9%氯化钠注射液250mL,静脉滴注,1日1次,连续治疗28d。

1.3 观察指标

(1)脑血管再生指标:治疗前后检测血清血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素(Ang)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平。(2)ASITN/SIR侧支循环分级:0—1级代表侧支循环较差,2级中等,3—4级较好^[7]。(3)神经缺损、认知功能和神经预后评估:治疗前后,采用美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分(NIHSS)量表^[8]评估神经功能,采用蒙特

利尔认知评测(MoCA)量表中文版^[9]和简易精神状态检查(MMSE)量表^[10]评估认知功能。NIHSS量表从意识、凝视、视野、面瘫、上下肢运动、肢体共济、感觉、语言、构音和忽视进行评价,满分42分,评分越高则神经缺损越重。MoCA量表从视空间执行(交替连线、复制立方体和画钟)、命名、定向、记忆、注意力、抽象、延迟回忆及语言(复述、语言流畅性)8个领域共11个条目进行评价,满分30分,评分越低则认知功能越差。MMSE从定向力(10项)、记忆力(3项)、注意力和计算力(5项)、回忆力(3项)及语言能力(9项)5个维度评估,每个小项回答正确1分,错误或不知道0分,满分30分,评分越低则认知功能越差。治疗结束后,采用改良Rankin量表(mRS)^[11]评估患者临床转归,分为0分(无功能受限和遗留症状)、1分(有症状,无明显功能障碍)、2分(轻度残疾,但生活能自理)、3分(中度残疾)、4分(中重度残疾)及5分(重度残疾)6个等级。(4)不良反应:观察两组患者治疗期间出血、肺栓塞、低血压、休克、胃肠道不适、头痛和皮疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.00 软件进行数据分析,采用 $K-S$ 法检验 VEGF、Ang 及 bFGF 水平,NIHSS、MoCA、MMSE 及 mRS 评分等符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行配对(组内)和独立样本(组间) t 检验;侧支循环分级、性别、基础疾病和不良反应等计数资料采用例(%)表示,采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验($1 < \text{频数} < 5$);等级资料采用 Mann-Whitney 检验;检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后脑血管生成指标水平比较

两组患者治疗后的血清 VEGF、Ang 和 bFGF 水平均较治疗前升高,观察组患者治疗后的血清 VEGF、Ang 和 bFGF 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组患者治疗前后侧支循环分级比较

两组患者组内治疗前后 ASITN/SIR 侧支循环分级比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后 ASITN/SIR 侧支循环分级优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后侧支循环分级比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of collateral circulation between two groups before and after treatment [cases(%)]

组别	时间	0级	1级	2级	3级	4级
观察组($n=40$)	治疗前	16 (40.00)	12 (30.00)	12 (30.00)	0 (0)	0 (0)
	治疗后	0 (0)	5 (12.50)	7 (17.50)	18 (45.00)	10 (25.00)
	U			38.143		
	P			0.000		
对照组($n=40$)	治疗前	15 (37.50)	16 (40.00)	9 (22.50)	0 (0)	0 (0)
	治疗后	4 (10.00)	11 (27.50)	12 (30.00)	9 (22.50)	4 (10.00)
	U			15.621		
	P			0.004		

表 4 两组患者治疗前后 NIHSS、MoCA、MMSE 和 mRS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 4 Comparison of NIHSS, MoCA, MMSE and mRS scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, points)

组别	时间	NIHSS 评分	MoCA 评分	MMSE 评分	mRS 评分
观察组($n=40$)	治疗前	15.65 \pm 3.49	22.13 \pm 3.26	20.14 \pm 4.15	—
	治疗后	8.12 \pm 2.03 ^①	28.15 \pm 1.02 ^①	27.42 \pm 2.03 ^①	2.01 \pm 0.69 ^①
	t	-10.215	9.653	8.631	—
	P	0.000	0.000	0.000	—
对照组($n=40$)	治疗前	15.91 \pm 3.75	22.42 \pm 3.52	20.26 \pm 4.49	—
	治疗后	11.24 \pm 2.68	25.34 \pm 2.69	24.43 \pm 3.72	3.75 \pm 0.85
	t	-5.549	3.610	3.917	—
	P	0.000	0.001	0.000	—

注:与对照组比较,^① $P < 0.05$;“—”表示无数据

Note:vs. the control group,^① $P < 0.05$;“—” indicates no relevant data

2.4 不良反应

两组患者均未发生出血、肺栓塞和休克。对照组患者出现 2 例低血压,1 例胃肠道不适,1 例头痛;观察组患者出现 1 例低血压,1 例胃肠道不适,1 例皮疹。观察组、对照组患者不良反应发生率比较[7.50%(3/40) vs. 10.00%(4/40)],差异无统计学意义($\chi^2 = 0.157, P = 0.692$)。

表 2 两组患者治疗前后血清 VEGF、Ang 和 bFGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of serum levels of VEGF, Ang and bFGF between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	VEGF/(pg/mL)	Ang/(ng/mL)	bFGF/(ng/L)
观察组($n=40$)	治疗前	36.59 \pm 8.65	16.35 \pm 3.62	9.32 \pm 2.68
	治疗后	52.31 \pm 11.59 ^①	23.15 \pm 4.57 ^①	16.31 \pm 4.11 ^①
	t	5.954	6.388	7.803
	P	0.000	0.000	0.000
对照组($n=40$)	治疗前	36.32 \pm 8.42	16.79 \pm 3.54	9.23 \pm 2.57
	治疗后	43.15 \pm 9.37	19.35 \pm 3.78	13.08 \pm 3.42
	t	2.970	2.708	4.929
	P	0.004	0.009	0.000

注:与对照组比较,^① $P < 0.05$

Note:vs. the control group,^① $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后神经缺损、认知功能和神经预后比较

两组患者治疗后的 NIHSS 评分较治疗前降低,MoCA、MMSE 评分较治疗前升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后的 NIHSS、mRS 评分低于对照组,MoCA、MMSE 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

脑梗死为脑动脉或颈动脉栓塞导致脑血流突然减少或中止引起的相应部位神经组织损伤,急性期脑梗死灶周围存在着可逆性损伤区域,即缺血半暗带,缺血半暗带存在大动脉残存血流和(或)侧支循环,可持续数日至数十日,随着缺血程度加重和时间延长,缺血半暗带区面积会逐渐缩小甚至消失^[12]。早期开通阻塞血管,恢复脑血管血流再灌注,抑制神经细胞凋亡进程,有助于患者病情恢复,改善预后。

侧支循环指与邻近大血管连接的分支血管,脑梗死大脑动脉严重狭窄或闭塞时,可通过侧支或新形成的血管到达缺血区提供侧支血流维持缺血区域内脑灌注,拯救缺血半暗带^[13]。不良的侧支循环与血运重建治疗后的再通率低、出血性转化和梗死面积增加有关,而良好的侧支循环可改善脑梗死患者神经缺损症状和预后,降低脑梗死再发风险^[14]。侧支循环代偿能力评估成为指导急性脑梗死治疗、疗效评估和预后预测的指标^[15]。侧支循环的建立与血管再生能力密切相关,VEGF 是典型的促血管生成因子,在血管生成、功能维持和血管通透性调节中发挥关键作用,并能促进动脉侧支循环的形成,与不存在侧支循环的患者相比,有侧支循环的患者血清 VEGF 水平明显升高^[16]。bFGF 为促进血运重建的生长因子,通过与其受体

相互作用增强血管生成潜力,促进急性动脉闭塞后侧支循环的建立^[17-18]。Ang 参与血管生成和重塑过程,血清 Ang 水平与梗死后动脉侧支形成也密切相关^[19]。

本研究表明,观察组患者治疗后的血清 VEGF、Ang 和 bFGF 水平升高,且高于对照组,ASITN/SIR 侧支循环分级优于对照组,说明在以静脉溶栓或 EMT 为主的综合治疗基础上联合银杏叶提取物治疗可促使脑梗死后侧支血管形成,建立侧支循环。静脉溶栓、血管内治疗使梗死血管再通和血流灌注恢复,可促使血管再生和侧支循环重建。银杏叶提取物含有萜类化合物、类黄酮、烷基酚、聚戊二烯醇和有机酸等活性成分,具有溶栓、抗血小板活化、扩血管、改善微循环、增加脑血流量及抗炎、抗氧化等作用^[20]。研究结果发现,银杏内酯 K 可通过肌醇酶 1 α /X 盒结合蛋白 1 信号通路减轻梗死心肌的内质网应激,抑制心肌细胞凋亡^[21];还可通过雷帕霉素信号通路诱导自噬抑制动脉粥样硬化^[22]。在脑缺血疾病中,银杏叶提取物可调节大脑皮层氨基酸代谢,改善大脑中动脉闭塞引起的脑缺血^[23];还可通过抗氧化作用,诱导脑源性神经营养因子产生,发挥神经保护作用^[24]。动物研究结果显示,银杏叶提取物 EGB761 可通过激活蛋白激酶 B/糖原合酶激酶-3 β 信号通路,抑制脑衰反应调节蛋白 2 表达,促使侧支循环建立,增加脑血流灌注,缩小梗死体积,并能上调生长相关蛋白 43 表达,抑制轴突生长抑制分子 NogoA 和其受体 NgR 激活,促使神经轴突重塑,减少神经系统损伤,支持本研究结论^[25]。本研究中,观察组患者治疗后的 NIHSS、mRS 评分低于对照组,MoCA、MMSE 评分高于对照组,说明基础治疗联合银杏叶提取物注射液治疗更有助于降低神经功能缺损,改善认知功能和神经预后。基础治疗中,静脉溶栓、血管内治疗可快速恢复梗死区脑血流灌注,营养神经治疗可保护受损神经组织,降低神经缺损程度,再配合康复功能锻炼,可显著促使梗死后神经功能、认识功能和运动功能康复。薛成莲等^[26]的研究结果显示,银杏叶提取物联合静脉溶栓可提高脑梗死患者的神经功能和日常生活能力。刘茹等^[27]的研究结果同样显示,银杏叶提取物可改善帕金森病患者的认知功能。

综上所述,在常规治疗的基础上联合银杏叶提取物注射液治疗可促使脑梗死血管再生和侧支循环建立,改善患者的神经、认知功能以及预后,且不增加药物相关不良反应,安全性好。

参考文献

- [1] WANG W Z, JIANG B, SUN H X, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] 郝子龙, 刘鸣, 李伟, 等. 成都卒中登记方法及 3123 例患者基本特征和功能结局[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(12): 826-831.
- [3] 刘洋, 戴真煜, 陈飞, 等. 磁共振 3D-pcASL 技术在超急性脑梗死缺血半暗带检测及预后判断中的应用[J]. *医学影像学杂志*,

- 2018, 28(8): 1242-1245.
- [4] 张娟, 赵路清, 胡风云, 等. 脑梗死血管再生相关指标研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(22): 3537-3540.
- [5] 董维森, 孙志毅, 李洁, 等. 银杏叶提取物与三七总皂苷辅助治疗急性脑梗死临床疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(3): 1-5.
- [6] 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.
- [7] LAU A Y, WONG E H, WONG A, et al. Significance of good collateral compensation in symptomatic intracranial atherosclerosis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(6): 517-524.
- [8] LYDEN P, LU M, JACKSON C, et al. Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: results of a factor analysis. NINDS tPA stroke trial investigators[J]. *Stroke*, 1999, 30(11): 2347-2354.
- [9] 温洪波, 张振馨, 牛富生, 等. 北京地区蒙特利尔认知量表的应用研究[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(1): 36-39.
- [10] FOLSTEIN M F, FOLSTEIN S E, MCHUGH P R. "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.
- [11] GEORGIEVSKI-BRKIC B, SAVIC M, NIKOLIC D, et al. Evaluation of functional outcome measured by modified Rankin scale in rtPA treated patients with acute ischemic stroke[J]. *Arch Ital Biol*, 2016, 154(4): 125-132.
- [12] 冯加纯, 谢红燕. 缺血半暗带的识别对卒中急性期闭塞血管再通是否具有指导意义[J]. *中国脑血管病杂志*, 2011, 8(8): 393-396.
- [13] LIU X, DORNBOSS D 3rd, PU Y H, et al. Collateral circulation alters downstream hemodynamic stress caused by intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(6): 498-503.
- [14] 王听, 王拥军, 蔡健明, 等. 缺血性卒中脑侧支循环评估与干预中国指南(2017)[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(6): 460-471.
- [15] GINSBERG M D. The cerebral collateral circulation: relevance to pathophysiology and treatment of stroke[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt B): 280-292.
- [16] DAI Y X, CHANG S F, WANG S, et al. The preservation effect of coronary collateral circulation on left ventricular function in chronic total occlusion and its association with the expression of vascular endothelial growth factor A[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(4): 493-497.
- [17] YANG H T, FENG Y. bFGF increases collateral blood flow in aged rats with femoral artery ligation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 278(1): H85-H93.
- [18] CHLEBOUN J O, MARTINS R N, MITCHELL C A, et al. bFGF enhances the development of the collateral circulation after acute arterial occlusion[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 185(2): 510-516.
- [19] GÜRSERES K M, YALÇIN M U, KOÇYİÇİT D, et al. The association between serum angiogenin and osteopontin levels and coronary collateral circulation in patients with chronic total occlusion[J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 22(2): 77-84.

[20] TIAN J F, LIU Y, CHEN K J. *Ginkgo biloba* extract in vascular protection: molecular mechanisms and clinical applications[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(6): 532-548.

[21] WANG S B, WANG Z Z, FAN Q R, et al. Ginkgolide K protects the heart against endoplasmic reticulum stress injury by activating the inositol-requiring enzyme 1 α /X box-binding protein-1 pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(15): 2402-2418.

[22] TIAN J F, POPAL M S, LIU Y F, et al. *Ginkgo biloba* leaf extract attenuates atherosclerosis in streptozotocin-induced diabetic ApoE $^{-/-}$ mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress via restoration of autophagy through the mTOR signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8134678.

[23] CUI Y R, WU H W, LIU M T, et al. Effect of *Ginkgo biloba* leaf extract on cerebral cortex amino acid levels in cerebral ischemia model rats[J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 38(5): 676-684.

[24] SADOWSKA-KR Ę PA E, KLAPCIŃSKA B, POKORA I, et al.

Effects of six-week *Ginkgo biloba* supplementation on aerobic performance, blood pro/antioxidant balance, and serum brain-derived neurotrophic factor in physically active men[J]. *Nutrients*, 2017, 9(8): 803.

[25] LI M Z, ZHANG Y, ZOU H Y, et al. Investigation of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) promotes neurovascular restoration and axonal remodeling after embolic stroke in rat using magnetic resonance imaging and histopathological analysis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 989-1001.

[26] 薛成莲, 刘力楠, 马剑芳. 银杏叶提取物注射液联合阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死神经功能及血清 MCP-1、GFAP 水平的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(10): 1045-1049.

[27] 刘茹, 张素芬, 刘军贤, 等. 丁苯酞联合银杏叶提取物治疗帕金森认知功能障碍的临床疗效及对危险因素的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(10): 1442-1447.

(收稿日期:2022-04-13 修回日期:2022-06-12)

(上接第 1195 页)

究组患者治疗后的 CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 及 CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 水平均更高, CD8 $^{+}$ 水平更低, 而两组患者治疗前后 NK 细胞水平的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 说明丹参川芎嗪注射液联合 EC-T 方案能明显改善患者机体免疫功能; 研究组患者治疗后的 KPS 评分高于对照组, 心脏毒性、血小板减少、脱发、恶心呕吐和白细胞减少的发生率均低于对照组, 提示丹参川芎嗪注射液还可抑制肿瘤细胞的增殖活性, 提高患者生活质量, 减少乳腺癌术后化疗的不良反应, 提高用药安全性。

综上所述, 针对乳腺癌术后患者, 采取丹参川芎嗪注射液联合 EC-T 方案治疗的临床疗效显著, 能改善患者症状和免疫功能, 减少不良反应, 并提高患者的生活质量。

参考文献

[1] LI N, DENG Y J, ZHOU L H, et al. Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the global burden of disease study 2017[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 140.

[2] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 乳腺癌合理用药指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 36-38.

[3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10): 954-1040.

[4] 孙俊俊, 李云芬, 朱勉生. 乳腺癌术后辅助化疗不良反应以及中医药治疗综述[J]. *世界中医药*, 2020, 15(20): 3147-3150.

[5] 陈建军, 刘扬河, 曾校, 等. 丹参川芎嗪注射液联合阿托伐他汀钙片治疗老年高血压的临床疗效及对血小板活化功能、炎症因子的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(20): 3384-3387.

[6] 董琦, 富奇志. 丹参川芎嗪注射液对急性脑梗死患者血清 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 水平的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(8): 1238-1240.

[7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-

680.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 221-224.

[9] 潘蕾, 郑庆辉, 芮鑫森, 等. 健脾疏肝饮降低乳腺癌剂量密集型化疗方案不良反应的临床研究[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(4): 2149-2152.

[10] 刘蕾, 倪毅, 殷飞. 柴胡疏肝散加减联合 CAF 方案治疗 III 期乳腺癌的疗效及对血清 MMPs、雌激素水平及肿瘤标志物的影响[J]. *中药材*, 2020, 43(1): 220-223.

[11] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(9): 695-759.

[12] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 北京乳腺病防治学会健康管理专业委员会. 中国乳腺癌随访随访与健康指南(2022版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(1): 1-28.

[13] 李红涛. 中药扶正抗癌方联合化疗对乳腺癌患者肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(3): 131-133.

[14] 胡永婷, 齐创. 自拟健脾补肾方配合化疗治疗三阴性乳腺癌对外周 T 淋巴细胞亚群及生存质量的影响[J]. *四川中医*, 2021, 39(10): 150-153.

[15] 于迎春, 李璇, 袁晓辉, 等. 川芎嗪治疗缺血性脑卒中的网络药理学研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(5): 109-114.

[16] 董庆海, 刘慧, 刘俊丽, 等. 基于 UPLC-Q/TOF MS 及网络药理学的丹参川芎嗪注射液抗血瘀活性成分和机制研究[J]. *质谱学报*, 2021, 42(1): 24-35.

[17] 葛亮, 曹慧玲, 张洁, 等. 川芎嗪对大鼠脑缺血再灌注损伤后氧化应激、Ca $^{2+}$ -ATP 酶活性及炎症因子的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(5): 517-520.

[18] 吴国访, 段红霞, 张丽. 丹参川芎嗪注射液联合长春西汀治疗颅内动脉瘤的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(16): 2730-2733.

[19] 李彦魁, 杨文涛, 吴茜. 不同病理分期乳腺癌患者免疫功能、肿瘤标志物及炎症因子的变化分析[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(7): 515-518.

(收稿日期:2022-02-23 修回日期:2022-06-27)