

- [18] KOYNER JL, GARG AX, SHLIPAK MG, et al. Urinary cystatin C and acute kidney injury after cardiac surgery [J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(5):730.
- [19] WANG J, SIM AS, WANG XL, et al. Relations between markers of renal function, coronary risk factors and the occurrence and severity of coronary artery disease[J]. Atherosclerosis 2008, 197(2):853-859.
- [20] HOHNLOSER SH, HIJAZI Z, THOMAS L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial [J]. Eur Heart J, 2012, 33(22):2821-2830.
- [21] HIJAZI Z, OLDGREN J, ANDERSSON U, et al. Cystatin C is prognostic for stroke, death and bleeding during anticoagulation of atrial fibrillation - a rely substudy[J]. Circulation, 2011, 124(21):A12492.
- [22] DEO R, KATZ R, KESTENBAUM B, et al. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects[J]. J Card Fail, 2010, 16(1):55-60.
- [23] NI L, LU J, HOU LB, et al. Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular events and death in Chinese [J]. Stroke, 2007, 38(12):3287-3288.
- [24] 梁鹏, 周芳. 老年慢性房颤患者血清热休克蛋白 70 和胱抑素 C 的表达及意义[J]. 河北医学, 2015, 21(9):1455-1458.
- [25] INKER LA, TIGHIOUART H, CORESH J, et al. GFR estimation using betatrace protein and beta2-microglobulin in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 67(1):40-48.

(收稿日期:2017-09-01)

· 论 著 ·

## 银杏叶提取物注射液对老年 2 型糖尿病患者并发脑梗死事件的一级预防作用

张宣宣, 王卫东, 王靖秋, 李金生, 张世阳

(安徽医科大学附属医院、安徽省立医院老年医学科, 合肥 230001)

**[摘要]** **目的** 探讨银杏叶提取物注射液对老年 2 型糖尿病患者并发脑梗死的一级预防作用。**方法** 选取 80 例老年糖尿病患者, 按照随机数字表法分为观察组和对照组, 每组各 40 例。对照组采取常规治疗, 观察组在常规治疗的基础上加用银杏叶提取物注射液治疗 2 个疗程。观察两组治疗前后炎症因子水平、药物不良反应, 及随访并发脑梗死患病率。**结果** 炎症因子: 观察组白介素-6(IL-6) [(25.01 ± 7.99) pg/L] 明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )、肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) [(39.22 ± 9.69) mg/L] 明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )、脂联素 (APN) [(12.06 ± 2.92) mg/L] 明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 并发脑梗死情况: 观察组并发脑梗死患病率 (2.5%) 明显低于对照组 (20%) ( $P < 0.05$ ); 不良反应: 两组不良反应差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 银杏叶提取物注射液可抑制老年 2 型糖尿病患者炎症反应, 降低脑梗死患病率。

**[关键词]** 糖尿病, 血管病变; 银杏内酯类; 银杏素; 脑梗死

中图分类号: R587.23

文献标识码: A

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.01.006

**The primary preventive effect of extract of Ginkgo Biloba Leaves injection on cerebral infarction in elderly patients with type 2 diabetes** Zhang Xuanxuan, Wang Weidong, Wang Jingqiu, Li Jinsheng, Zhang Shiyang (Department of Geriatric medicine, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Wang Weidong, Email: 13505519153@163.com

**[Abstract]** **Objective** To study the primary preventive effect of extract of ginkgo biloba leaves injection on cerebral infarction in elderly patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 80 cases patients with elderly diabetes patients were divided into observation group (40 cases) and control group (40 cases). The control group were given routine

**基金项目:** 安徽省自然科学基金课题 (1408085MH208)

**作者简介:** 张宣宣, 硕士在读, Email: 411181919@qq.com

**通信作者:** 王卫东, 主任医师, 教授, 硕士生导师, Email: 13505519153@163.com

treatment, the observation group were given extract of ginkgo biloba leaves injection based on routine treatment for 30d all. Inflammatory factors and adverse drug reactions, incidence of cerebral infarction to type 2 diabetes in elderly were compared. **Results** In observation group IL-6[ (25.01 ± 7.99) pg/L], TNF-α[ (39.22 ± 9.69) mg/L], were significantly lower than control group. Serum APN[ (12.06 ± 2.92) mg/L] was significantly higher than that of control group. In observation group incidence of diabetes mellitus complicated with cerebral infarction (2.5%) was significantly lower than that of control group (20%). There was no significant difference in adverse drug reactions between two groups.

**Conclusion** The extract of ginkgo biloba leaves can inhibit inflammatory reaction, and reduce incidence of cerebral infarction in elderly type 2 diabetes.

[**Key words**] Diabetes mellitus; angiopathies; Bilobalides; Ginkgetin; Brain infarction

心、脑血管并发症是老年糖尿病患者死亡的主要原因,约80%的老年糖尿病患者死于大血管并发症,如脑卒中、心肌梗死等<sup>[1]</sup>。同非糖尿病人群相比,糖尿病人群患心脑血管疾病增加2~4倍<sup>[2]</sup>,且糖尿病患者合并脑梗死具有高致死率和高致残率的特点<sup>[3]</sup>。因此,寻找一种安全有效治疗方案预防糖尿病继发性脑血管疾病的发生、发展,对改善预后极为关键。Esser等<sup>[4]</sup>研究证实慢性炎症是肥胖、代谢综合征、2型糖尿病、心血管疾病的主要特征,减轻炎症反应的药物可以延缓2型糖尿病及相关心血管疾病的发生发展。炎症因子[如白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF-α)、脂联素(APN)、C反应蛋白(CRP)等]在预测2型糖尿病大血管病变程度及疾病预后起重要作用。银杏叶提取物(GBE)是国际上使用最广泛的中药提取物之一,主要成分是银杏内酯类化合物和银杏黄酮,除了具有改善微循环作用外,还具有抗炎、清除氧自由基、抗细胞凋亡、调脂、防治动脉粥样硬化等多重作用,目前主要用于心脑血管疾病的防治<sup>[5]</sup>。故本研究选用银杏叶提取物注射液治疗老年2型糖尿病患者,旨在观察患治疗前后血清中炎症因子水平的变化及并发脑梗死患病率,探究是否能通过降低炎症因子的作用,来预防脑梗死的发生。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 选择2016年6月到2017年3月我院老年医学科及内分泌住院老年2型糖尿病患者,入选患者采用随机数字表法分为观察组40例,对照组40例。其中观察组男18例,女22例,年龄60~86岁,平均(71.0 ± 8.3)岁,病程1~40年,平均病程(12.02 ± 9.42)年,伴发高血压病18例;对照组男20例,女20例,年龄60~81岁,平均年龄(68.0 ± 6.5)岁,病程1~25年,平均病程(10.68 ± 7.26)年,伴发高血压病19例。两组间年龄、性别、病程、高血压病等一般资料差异无统计学意义( $P >$

0.05),具有可比性。该研究方案经我院医学伦理委员会批准。

纳入标准:(1)患者全部知情同意,自愿参加;(2)2型糖尿病符合1999年世界卫生组织(WHO)推荐的糖尿病诊断与分型标准;(3)脑梗死:经头颅CT或MRI检查,符合根据全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准诊断。

排除标准:(1)1型糖尿病患者;(2)合并严重肝肾功能异常、甲状腺功能异常或免疫性疾病;(3)合并糖尿病急性并发症或严重感染者;(4)合并恶性肿瘤患者及已患脑梗死疾病卧床不起者。(5)依从性差,不能完成随访者。

## 1.2 方法

1.2.1 资料收集 所有入选者询问糖尿病病史、现服用药物情况,试验前后均空腹采集外周静脉血,应用全自动生化仪测定。对照组患者采取降糖、调脂、抗血小板、降压等常规治疗,观察组在常规治疗的基础上加用银杏叶注射液(悦康药业集团有限公司生产)20 mL加入0.9%氯化钠注射液250 mL里静脉滴注,1次/天,14 d为1个疗程,3个月后将开始第2疗程,共2个疗程。同时通过电话或门诊随访了解9个月内复查头颅CT或头颅MRI检查新发的脑梗死事件,统计两组患者并发脑梗死的情况。

1.2.2 血清IL-6、TNF-α、APN、CRP水平测定 早晨采集患者空腹静脉血4 mL,离心20 min(2000 r/min)后收集血清,放于-40℃冰箱保存备测,采用酶联免疫吸附法(ELISA)方法统一检测所有受试者治疗前及第2疗程治疗后的IL-6、TNF-α、APN水平,试剂盒购自上海源叶生物技术有限公司,操作方法严格按照试剂盒说明书。

1.3 统计学处理 采用SPSS 17.0进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后采用配对 $t$ 检验,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料用例数及率表示,组间比较用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后炎症因子变化 各组组内比较:治疗后观察组炎症因子水平较治疗前明显改善( $P < 0.05$ ),对照组治疗前后差异均无统计学意义。两组对应比较:治疗前两组炎症相关因子 APN、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平比较,差异无统计学意义;治疗后观察组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 明显低于对照组( $P < 0.05$ ),APN 明显高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组患者继发脑梗死比较 随访用药后 9 个月内两组对象复查头颅 CT 或 MRI 检查新发现脑梗死事件,观察组并发脑梗死 1 例,对照组并发脑梗死 8 例,观察组脑梗死发生率(2.5%)明显低于对照组发生率(20.0%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.507$ ,  $P = 0.034$ )。

2.3 银杏叶提取物注射液药物的安全性 所有接受银杏叶提取物注射液治疗的患者均未出现明显不良反应。

3 讨论

银杏叶提取物是美国常用补充和综合健康(CIH)的产品<sup>[5]</sup>。银杏叶提取物制剂主要成分之一银杏黄酮具有调节血脂,保护内皮细胞,防治动脉粥样硬化的作用。其延缓动脉粥样硬化进展机制可能是通过多种炎症细胞及免疫调节细胞降低炎症因子的浓度。Siegel 等<sup>[6]</sup>研究发现给予代谢综合征患者口服 2 个月银杏叶片后,患者动脉硬化程度及氧化应激标志物(CRP、IL-6)水平明显降低,表明银杏叶片可以延缓动脉粥样硬化发展,从而可用来预防心血管疾病的发生和发展。国内研究证实,2 型糖尿病患者口服 6 个月的银杏叶片预防治疗后,患者的 CRP、TNF- $\alpha$  指标明显降低,APN 明显升高,增加胰岛素敏感性,降低 IR<sup>[7]</sup>。而 IR 是糖尿病主要发病原因,炎症反应可诱发并加重 IR,若抗感染治疗后,IR 降低,胰岛素敏感性可升高,从而降低血糖,可延

长糖尿病并发症发生时间或降低其发生率。银杏叶提取物注射液目前主要用于治疗急性脑梗死。有研究<sup>[8-9]</sup>表明给予急性脑梗死患者 2 个疗程银杏叶提取物注射液治疗后,可显著降低炎症因子(IL-6、CRP 等),改善患者神经功能。2013 年伊朗一项随机双盲、安慰剂对照的试验报道银杏叶片对急性脑梗死治疗 4 月后,与对照组患者相比,美国卒中量表评分(NIHSS)显著降低,指出银杏叶片可以用于急性脑梗死后的治疗,对于降低脑梗死患者体内炎症因子,促进康复有明确的疗效<sup>[10]</sup>。

国内文献<sup>[11]</sup>指出,银杏叶提取物注射液对于糖尿病合并急性脑梗死患者治疗疗效显著,可能与调节炎症细胞因子的产生,抑制炎症反应有关。近期 Lim 等<sup>[12]</sup>研究发现,银杏叶提取物注射液在以糖尿病合并高脂血症为特征的动物试验中,证实其可以通过降低 CRP、APN 等炎症因子,抑制血管平滑肌细胞(VSMC)增殖及内膜转移,达到预防 AS 形成和发展。Yang 等<sup>[13]</sup>研究阐释了银杏叶提取物注射液在动物实验中可以通过调节包括核因子  $\kappa$ B 在内的多个通路和靶向治疗,降低炎症指标(如 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  等),达到脑保护作用。同时,通过动物模型证明银杏叶提取物注射液可以预防和治疗缺血性脑损伤。目前国内外尚未见银杏叶提取物注射液通过影响老年糖尿病患者炎症因子(例如脂联素、肿瘤坏死因子、白介素等)作为一级预防脑梗死事件发生的相关文献报道。

本研究结果表明,银杏叶提取物注射液后治疗能够明显提高老年 2 型糖尿病患者体内 APN 表达水平,降低 IL-6、TNF- $\alpha$  表达水平,有效降低炎症反应,且不良反应无明显增加,表明银杏叶提取物注射液治疗老年糖尿病疗效显著,且安全性高;其中,观察组继发脑梗死患病率 2.5% 明显低于对照组 20%,观察组脑梗死患病率明显降低,说明多疗程应用银杏叶提取物注射液治疗对预防糖尿病脑血管疾

表 1 两组治疗前后炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | APN(mg/L)        |                  |       |        | TNF- $\alpha$ (mg/L) |                   |        |        | IL-6(pg/L)       |                  |       |        |
|-----|----|------------------|------------------|-------|--------|----------------------|-------------------|--------|--------|------------------|------------------|-------|--------|
|     |    | 治疗前              | 治疗后              | t 值   | P 值    | 治疗前                  | 治疗后               | t 值    | P 值    | 治疗前              | 治疗后              | t 值   | P 值    |
| 对照组 | 40 | 9.22 $\pm$ 2.26  | 9.40 $\pm$ 2.13  | 1.197 | 0.238  | 44.14 $\pm$ 9.59     | 43.87 $\pm$ 9.89  | 1.635  | 0.110  | 29.38 $\pm$ 8.13 | 29.15 $\pm$ 8.21 | 0.945 | 0.350  |
| 观察组 | 40 | 10.12 $\pm$ 2.99 | 12.06 $\pm$ 2.92 | 8.434 | <0.001 | 45.45 $\pm$ 10.32    | 39.215 $\pm$ 9.69 | 11.704 | <0.001 | 31.02 $\pm$ 7.98 | 25.01 $\pm$ 7.99 | 9.848 | <0.001 |
| t 值 |    | 1.507            | 4.655            |       |        | 0.589                | 2.128             |        |        | 0.911            | 2.285            |       |        |
| P 值 |    | 0.136            | <0.001           |       |        | 0.558                | 0.037             |        |        | 0.365            | 0.025            |       |        |

病有一定作用。李秀强<sup>[14]</sup>对老年 2 型糖尿病患者随访 1 年后,发现老年糖尿病患者脑卒中患病率 18.5%,本研究对照组与其结果一致。国外一个多中心研究指出,年龄是糖尿病及并发症的独立危险因素<sup>[15]</sup>,且脑血管并发症发生率与糖尿病病程相关。有研究证实,对糖尿病患者进行血脂、血压、血糖等多种危险因素联合药物进行综合干预,脑卒中发生率较单一常规治疗方法下降 68.71%,本研究中对老龄糖尿病患者多种危险因素进行控制,同时应用银杏叶提取物注射液治疗,使得脑梗死新发病例较对照组常规治疗明显减少 87.5%,达到干预的效果<sup>[16]</sup>。

### 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
- [2] KENNEDY MW, FABRIS E, SURYAPRANATA H, et al. Is ischemia the only factor predicting cardiovascular outcomes in all diabetes mellitus patients? [J]. Cardiovasc Diabeto, 2017, 16(1): 51.
- [3] 梁文龙, 赵晓东, 王淑娟. 老年 2 型糖尿病合并脑梗死的病变特点及相关危险因素分析 [J]. 山东大学医学报, 2008, 46(8): 809-811.
- [4] ESSER N, PAQUOT N, SCHEEN AJ. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2015, 24(3): 283-307.
- [5] NASH KM, SHAH ZA. Current perspectives on the beneficial role of ginkgo biloba in neurological and cerebrovascular disorders [J]. Integr Med Insights, 2015, 10(1): 1-9.
- [6] SIEGEL G, ERMILOV E, KNES O, et al. Combined lowering of low grade systemic inflammation and insulin resistance in metabolic syndrome patients treated with Ginkgo biloba [J]. Atherosclerosis, 2014, 237(2): 584-588.
- [7] 陈发胜, 肖雪云, 周茹, 等. 银杏叶片对 2 型糖尿病 CRP、肿瘤坏死因子与脂联素影响的临床研究 [J]. 新中医, 2009, 41(8): 26-27.
- [8] BARNES PM, BLOOM B, NAHIN R. Complimentary and alternative medicine use among adults and children; United States, 2007 [J]. Natl Health Stat Report, 2008, 10(12): 1-23.
- [9] 陈建媚, 张旭. 舒血宁注射液治疗急性脑梗死及其血清炎性因子的影响分析 [J]. 中国高等医学教育, 2015, 32(11): 136-137.
- [10] OSKOEI DS, RIKHTEGAR R, HASHEMILAR M, et al. The effect of Ginkgo biloba on functional outcome of patients with acute ischemic stroke: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(8): e557-e563.
- [11] 方兴旺. 银杏达莫注射液对 2 型糖尿病脑梗死患者血清 CRP、IL-6 及 ICAM-1 水平的影响 [J]. 湖南师范大学学报, 2011, 11(3): 81-84.
- [12] LIM S, YOON JW, KANG SM, et al. EGb761, a ginkgo biloba extract, is effective against atherosclerosis in vitro, and in a rat model of type 2 diabetes [J]. PLoS ONE, 2011, 6(6): e20301.
- [13] YANG Y, LI Y, WANG J, et al. Systematic investigation of ginkgo biloba leaves for treating cardio-cerebrovascular diseases in an animal model [J]. ACS Chem Biol, 2017, 12(5): 1363-1372.
- [14] 李秀强. 老年糖尿病患者合并高血压的危险因素及随访研究 [J]. 中国保健营养, 2017, 27(16): 122-123.
- [15] CHEW BH, GHAZALI SS, ISMAIL M, et al. Age  $\geq 60$  years was an independent risk factor for diabetes-related complications despite good control of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Exp Gerontol, 2013, 48(5): 485-491.
- [16] 姚依群, 尹秋生, 周书明, 等. 老年糖尿病患者干预治疗 [J]. 中华保健医学杂志, 2011, 13(3): 221-224.

(收稿日期: 2017-11-10)