

## 银杏叶提取物联合低频重复经颅磁刺激 治疗缺血性脑卒中的临床研究\*

彭羽<sup>1</sup>, 林贇<sup>1△</sup>, 余能伟<sup>2</sup>, 廖晓灵<sup>3</sup>, 石柳<sup>4</sup>

1. 四川省医学科学院·四川省人民医院 学术期刊部(成都 610072); 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院 神经内科(成都 610072);  
3. 四川省医学科学院·四川省人民医院 神经外科(成都 610072); 4. 四川省眉山市中医医院 神经外科(眉山 620210)

**【摘要】** 目的 探讨银杏叶提取物联合低频重复经颅磁刺激(low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS)治疗对缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)患者氧化应激反应及脑神经递质的影响。方法 采用回顾性分析,选择2018年1月-2020年1月四川省人民医院收治的CIS患者93例为研究对象,按治疗方法不同分为常规组、LF-rTMS组、联合组,每组各31例。常规组给予常规药物治疗及康复疗法,LF-rTMS组在常规组的基础上给予LF-rTMS治疗(20~30 min/次,1次/d,5次/周),联合组在LF-rTMS组的基础上给予银杏叶提取物注射(静脉滴注,1次/d)。连续治疗4周。治疗4周末,比较3组临床疗效、氧化应激反应及脑氧代谢指标、脑神经递质频率等。结果 联合组有效率(96.77%)高于LF-rTMS组(80.65%)和常规组(54.84%)( $P<0.05$ ),LF-rTMS组有效率高于常规组( $P<0.05$ )。联合组血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)高于LF-rTMS组及常规组,丙二醛(malondialdehyde, MDA)和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)低于LF-rTMS组及常规组( $P<0.05$ ),LF-rTMS组患者血清SOD高于常规组,MDA和ET-1低于常规组( $P<0.05$ )。联合组动脉血氧(arterial oxygen content,  $CaO_2$ )含量、动静脉血氧含量差(arterial-venous oxygen content difference,  $Ca-vO_2$ )和脑氧摄取率(cerebral extraction rate of oxygen,  $CERO_2$ )低于LF-rTMS组与常规组( $P<0.05$ ),LF-rTMS组上述3个指标低于常规组( $P<0.05$ )。联合组 $\gamma$ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和多巴胺(dopamine, DA)脑电频率高于LF-rTMS组与常规组,乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)脑电频率低于LF-rTMS组与常规组( $P<0.05$ ),LF-rTMS组GABA、5-HT和DA脑电频率高于常规组,Ach脑电频率低于常规组( $P<0.05$ )。随访6个月,联合组复发率(3.23%)低于LF-rTMS组(19.35%)、常规组(25.81%)( $P<0.05$ )。结论 银杏提取物联合LF-rTMS治疗有助于提高CIS患者临床疗效,可能与抑制氧化应激反应、改善脑氧代谢、调节脑神经递质等因素有关。

**【关键词】** 缺血性脑卒中 银杏叶提取物 低频重复经颅磁刺激 氧化应激 脑氧代谢 脑神经递质 频率

**The Clinical Efficacy and Possible Mechanism of Combination Treatment of Cerebral Ischemic Stroke with Ginkgo Biloba Extract and Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation** PENG Yu<sup>1</sup>, LIN Yun<sup>1△</sup>, YU Nengwei<sup>2</sup>, LIAO Xiao-ling<sup>3</sup>, SHI Liu<sup>4</sup>. 1. Department of Academic Journals, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 2. Department of Neurology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 3. Department of Neurosurgery, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 4. Department of Neurosurgery, Meishan Chinese Medicine Hospital, Meishan 620010, China

△ Corresponding author, E-mail: 252178428@qq.com

**【Abstract】 Objective** To study the effect of the combination treatment of ginkgo biloba extract and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (LF-rTMS) on the oxidative stress and brain neurotransmitters of patients who had cerebral ischemic stroke (CIS). **Methods** A retrospective analysis was conducted, and 93 CIS patients admitted to the Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital from January 2018 to January 2020 were included in the study. They were divided into three groups, the regular treatment group (31 cases), the LF-rTMS group (31 cases), and the combination treatment group (31 cases). Patients in the regular treatment group were given the conventional drug therapy and exercise regimen. The LF-rTMS group received LF-rTMS therapy (for 20-30 min each time, 1 time/d and 5 times/week) in addition to the treatment given to the regular treatment group. The combination treatment group was given ginkgo biloba extract (intravenous drips, once per day) in addition to the treatment given to the LF-rTMS group. The treatment was given continuously for 4 weeks and comparison was made at the end of the 4-

\* 成都市重大科技应用示范项目(No. 2019-YF09-00142-SN)资助

△ 通信作者, E-mail: 252178428@qq.com

week treatment regarding the clinical efficacy, oxidative stress response, cerebral oxygen metabolism, and brain neurotransmitter as shown by the three groups. **Results** The treatment efficacy in the combination treatment group (96.77%) was higher than those of the LF-rTMS group (80.65%) and the regular treatment group (54.84%). The LF-rTMS group showed higher treatment efficacy than that of the regular group. The serum superoxide dismutase (SOD) of the combination treatment group was higher than that of the LF-rTMS group and that of the routine group, while the malondialdehyde (MDA) and endothelin-1 (ET-1) of the combination treatment group were lower than those of the LF-rTMS group and the regular treatment group ( $P<0.05$ ). The serum SOD of the LF-rTMS group was higher than that of the regular treatment group, while the MDA and ET-1 of the group was lower than those of the regular treatment group ( $P<0.05$ ). The arterial oxygen content ( $\text{CaO}_2$ ), arterio-venous oxygen content difference ( $\text{Ca-vO}_2$ ) and cerebral extraction rate of oxygen ( $\text{CERO}_2$ ) in the combination treatment group were lower than those of the LF-rTMS group and the regular treatment group ( $P<0.05$ ). The levels of these three indicators of the LF-rTMS group were lower than those of the regular treatment group ( $P<0.05$ ). EEG frequencies of gamma-aminobutyric acid (GABA), 5-hydroxytryptamine (5-HT) and dopamine (DA) of the combination treatment group were higher than those of the LF-rTMS group and the regular treatment group, while the acetylcholine (ACh) EEG frequency of the combination treatment group was lower than that of the LF-rTMS group and regular treatment group ( $P<0.05$ ). The LF-rTMS group showed higher GABA, 5-HT and DA EEG frequencies than those of the regular treatment group, while the ACh EEG frequency of the group was lower than that of the regular treatment group ( $P<0.05$ ). All the patients were followed up for 6 months, and recurrence rate was lower in the combination treatment group (3.23%) than that of the LF-rTMS group (19.35%) and the regular treatment group (25.81%) ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The combination treatment of ginkgo biloba extract and LF-rTMS helped to improve the clinical outcome of CIS patients, which may be related to the inhibition of oxidative stress, improvement in cerebral oxygen metabolism, and regulation of brain neurotransmitter.

**【Key words】** Cerebral ischemic stroke Ginkgo biloba extract Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation Oxidative stress Cerebral oxygen metabolism Brain neurotransmitter Frequency

缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)是因脑供血动脉狭窄或闭塞、脑血液供应障碍所致脑组织坏死的脑血管疾病,多采用溶栓、降纤、抗血小板聚集等治疗,旨在改善脑血循环、抑制神经功能受损<sup>[1]</sup>。但效果不太理想,存活者多伴有不同程度神经功能及运动功能障碍。如何在保证近期疗效的同时,促进远期神经功能及运动功能的恢复,是临床研究的焦点。低频重复经颅磁刺激(low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS)利用脉冲磁场产生的感应电流刺激大脑皮质层,能够影响脑内代谢与神经电生理活动,改善神经功能<sup>[2]</sup>。银杏叶提取物主要成分为黄酮和萜烯内酯,有活血化瘀、疏通经络、保护脑组织的作用<sup>[3]</sup>。银杏叶提取物联合LF-rTMS治疗脑卒中文献报道较多,改善神经功能效果值得肯定,但具体作用机制尚不十分清楚<sup>[4]</sup>。相关研究表明,脑卒中多伴有氧化应激损伤、脑氧代谢与脑神经递质代谢紊乱<sup>[5]</sup>。为了明确银杏叶提取物联合LF-rTMS治疗是否通过抑制氧化应激、调节脑氧代谢与脑神经递质代谢水平,进而发挥治疗作用,本研究通过回顾性分析我院收治的93例CIS患者的临床资料,以氧化应激、脑氧代谢、脑神经递质为切入点,旨在分析银杏叶提取物联合LF-rTMS

治疗CIS的可能作用机制,为CIS临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

以美国国立卫生研究院卒中量表(The National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)<sup>[6]</sup>改善为效应指标,采取分层抽样的方法选取2018年1月-2020年1月四川省医学科学院·四川省人民医院收治的CIS患者93例为研究对象。93例患者中,男53例,女40例,年龄48~72岁,病程4~48 h。梗死部位:基底节48例,额叶25例,颞叶13例,脑干7例。合并高血压24例,糖尿病14例。

诊断标准:西医诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[7]</sup>标准;辩证分型符合《中国脑梗死中西医结合诊治指南2017》<sup>[8]</sup>虚血瘀型。纳入标准:①符合上述诊断标准者,且经临床、CT或MRI诊断确诊者;②首次发病;③生命体征平稳,处于恢复期者;④经四川省医学科学院·四川省人民医院伦理委员会批准[伦审(研)2021年365号],告知研究事项后,患者或家属均签署知情同意书。排除标准:①合并严重肝肾功能障碍者;②伴有循环、呼吸、消化、血液系统严重疾病者;③排除体内有金属、伴有癫

痫病史者;④无法耐受本次研究治疗者;⑤中途退出者。

1.2 分组干预

按照治疗方法不同,分为常规组、LF-rTMS组、联合组,每组各31例。3组患者基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

①常规组:根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[6]</sup>给予患者常规治疗,包括口服阿司匹林(拜耳医药,国药准字J20130078,规格100 mg)100 mg,1次/d;瑞舒伐他汀(鲁南贝特制药,国药准字H20080240,规格5 mg)10 mg,1次/d;静脉注射胞二磷胆碱(吉林百年汉克制药,国药准字H22026207,规格2 mL:0.25 g)4 g/d;

静脉注射丁基苯肽(石药集团恩必普药业,国药准字H20100041)100 mL;康复训练(30~45 min/次,1次/d)等。②LF-rTMS组:在常规治疗(同常规组)的基础,同时给予LF-rTMS治疗,使用武汉依瑞德公司CCY-I型磁场刺激仪,磁刺激线圈对准患侧大脑皮质运动区(距离头皮0.5 cm),频率0.5 Hz,脉冲时限100  $\mu$ s,强度0.72 T。30 s为1个序列,序列间隔时间5 s。20~30 min/次,1次/d,5次/周,连续4周。③联合组:在LF-rTMS治疗(同LF-rTMS组)的基础上,给予银杏叶提取物注射液,银杏叶提取物注射液(悦康药业,国药准字H20070226,规格5 mL:17.5 mg)20 mL加500 mL生理盐水静脉滴注,1次/d,连续4周。

表 1 三组CIS患者基线资料比较

Table 1 Comparison of the baseline data of the three groups of CIS patients in the study

Baseline data	Regular treatment group (n=31)	LF-rTMS group (n=31)	Combinatin treatment group (n=31)	$F/\chi^2$	P
Gender/case (%)				$\chi^2=0.784$	0.657
Male	20 (64.52)	17 (54.84)	16 (51.61)		
Female	11 (35.48)	14 (45.16)	15 (48.39)		
Age/yr.	55.42 $\pm$ 7.25	56.24 $\pm$ 7.37	57.32 $\pm$ 7.47	$F=0.776$	0.652
Disease course/h	25.12 $\pm$ 4.34	25.36 $\pm$ 4.69	26.45 $\pm$ 5.14	$F=0.845$	0.624
Infarction area/case (%)				$\chi^2=0.785$	0.657
Basal ganglia	17 (54.84)	16 (51.61)	15 (48.39)		
Frontal lobe	7 (22.58)	8 (25.81)	10 (32.26)		
Temporal lobe	4 (12.90)	5 (16.13)	4 (12.90)		
Brain stem	3 (9.68)	2 (6.45)	2 (6.45)		
Comorbidity/case (%)					
Hypertension	7 (22.58)	8 (25.81)	9 (29.03)	$\chi^2=0.562$	0.924
Diabests	3 (9.68)	5 (16.13)	6 (19.35)	$\chi^2=0.812$	0.643

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 治疗4周后,参照美国国立卫生研究院卒中NIHSS量表<sup>[8]</sup>、《中医病证诊断疗效标准》<sup>[9]</sup>拟定疗效判断标准。分为基本痊愈(中医症状消失,NIHSS减分率>90%)、显著进步(中医症状明显改善,NIHSS减分率>45%且 $\leq$ 90%)、进步(中医症状有所改善,NIHSS减分率>18%且 $\leq$ 45%)、无变化(中医症状无改善甚至加重,NIHSS减分率 $\leq$ 18%)。有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)例数/总例数 $\times$ 100%。

1.3.2 氧化应激指标检测 治疗前、治疗4周末,各采集患者空腹静脉血4 mL取血清,采用全自动生化分析仪(日立7600)检测血清丙二醛(malondialdehyde,MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)含量。检测方法:酶联免疫吸附法,试剂均购自北京晶美生物工程有限公司。

1.3.3 脑氧代谢指标检测 治疗前、治疗4周末,各采集

患者颈动脉静脉血,应用血气分析仪(雷度米特ABL90 FLEX)检测动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>)、血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO<sub>2</sub>)、计算动脉血氧含量(arterial oxygen content, CaO<sub>2</sub>)、动静脉血氧含量差(arterio-venous oxygen content difference, Ca-vO<sub>2</sub>)、脑氧摄取率(cerebral extraction rate of oxygen, CERO<sub>2</sub>)。

1.3.4 神经递质频率指标检测 治疗前、治疗4周末,采用脑电超慢涨落分析仪(北京同仁光电技术公司ML2001型),取患者安静状态下,按10/20系统安装电极采集脑电信号18 min。观察S1谱系 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)、S4谱系5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、S5谱系乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)、S11谱系多巴胺(dopamine, DA)等脑电频率(MHz)。

1.4 随访

随访6个月,采用电话、微信、家庭访视等方式,调查患

者复发率。复发是指原神经缺损症状与体征好转或消失的基础上,再次出现同侧或对侧新的神经系统缺损症状和体征,或头颅CT或MRI检查发现同侧或对侧新的病灶。

### 1.5 统计学方法

所有数据录入采用双盲录入原则。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用t检验;计数资料用例数和百分率表示,采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者临床疗效比较

常规组基本痊愈4例,显著进步7例,进步6例,无效14例,有效率为54.84%。LF-rTMS组基本痊愈9例,显著进步10例,进步6例,无效6例,有效率为80.65%。联合组基本痊愈15例,显著进步8例,进步7例,无效1例,有效率为96.77%。联合组有效率高于LF-rTMS组和常规组( $\chi^2 = 4.026, 14.862, P = 0.028, 0.000$ ),LF-rTMS组有效率高于常规组( $\chi^2 = 4.724, P = 0.024$ )。

### 2.2 三组患者氧化应激反应比较

见图1。治疗前,三组患者血清MDA等氧化应激指

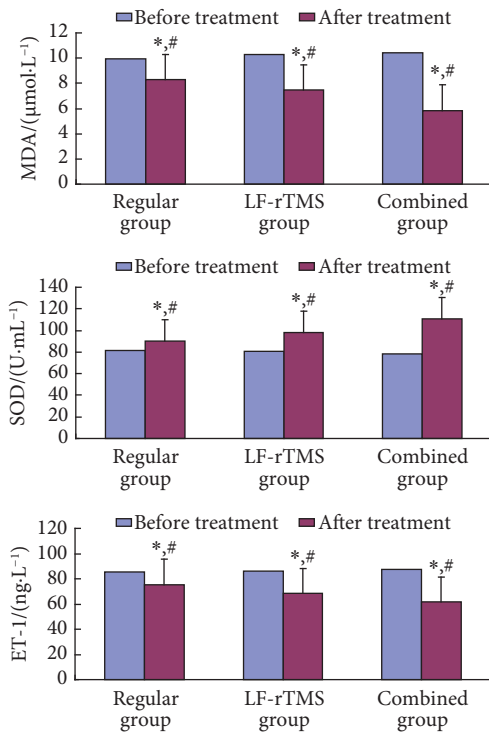


图 1 三组患者治疗前后氧化应激指标比较 (n=31)

Fig 1 Before and after-treatment comparison of oxidative stress indicators of three groups of patients (n=31)

\* $P < 0.05$ , vs. before treatment; # $P < 0.05$ , vs. other groups at the after treatment. MDA: Malondialdehyde; SOD: Superoxide dismutase; ET-1: Endothelin-1.

标比较差异无统计学意义;治疗4周末,三组患者血清MDA、ET-1均低于治疗前,SOD高于治疗前( $P < 0.05$ ),联合组血清SOD高于LF-rTMS组及常规组,MDA、ET-1低于LF-rTMS组及常规组( $P < 0.05$ ),LF-rTMS组血清SOD高于常规组,MDA、ET-1低于常规组( $P < 0.05$ )。

### 2.3 三组患者脑氧代谢比较

见图2。治疗前,三组患者 $\text{CaO}_2$ 等脑氧代谢指标比较差异无统计学意义;治疗4周末,三组患者 $\text{CaO}_2$ 、 $\text{Ca-vO}_2$ 、 $\text{ERO}_2$ 均低于同组治疗前( $P < 0.05$ ),联合组 $\text{CaO}_2$ 、 $\text{Ca-vO}_2$ 、 $\text{ERO}_2$ 低于LF-rTMS组与常规组( $P < 0.05$ ),LF-rTMS组 $\text{CaO}_2$ 、 $\text{Ca-vO}_2$ 、 $\text{ERO}_2$ 低于常规组( $P < 0.05$ )。

### 2.4 三组患者脑神经递质频率比较

见图3。治疗前,三组患者脑GABA等神经递质脑电频率比较差异无统计学意义;治疗4周末,三组患者GABA、5-HT、DA脑电频率均高于同组治疗前,Ach低于治疗前( $P < 0.05$ ),联合组GABA、5-HT、DA脑电频率高于LF-rTMS组与常规组,Ach低于LF-rTMS组与常规组( $P < 0.05$ ),LF-rTMS组GABA、5-HT、DA脑电频率高于常规组,Ach低于常规组( $P < 0.05$ )。

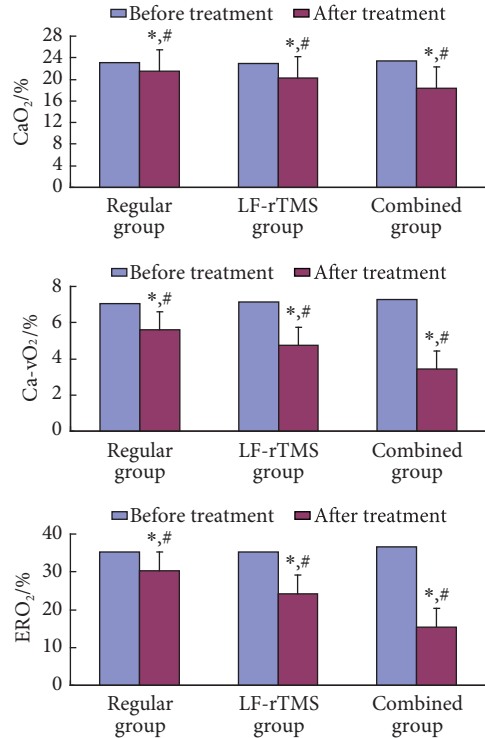


图 2 三组患者治疗前后脑氧代谢指标比较 (n=31)

Fig 2 Before and after-treatment comparison of cerebral oxygen metabolism of the three patient groups (n=31)

\* $P < 0.05$ , vs. before treatment; # $P < 0.05$ , vs. other groups at the after treatment.  $\text{CaO}_2$ : Arterial oxygen content;  $\text{Ca-vO}_2$ : Arterio-venous oxygen content difference;  $\text{ERO}_2$ : Cerebral extraction rate of oxygen.

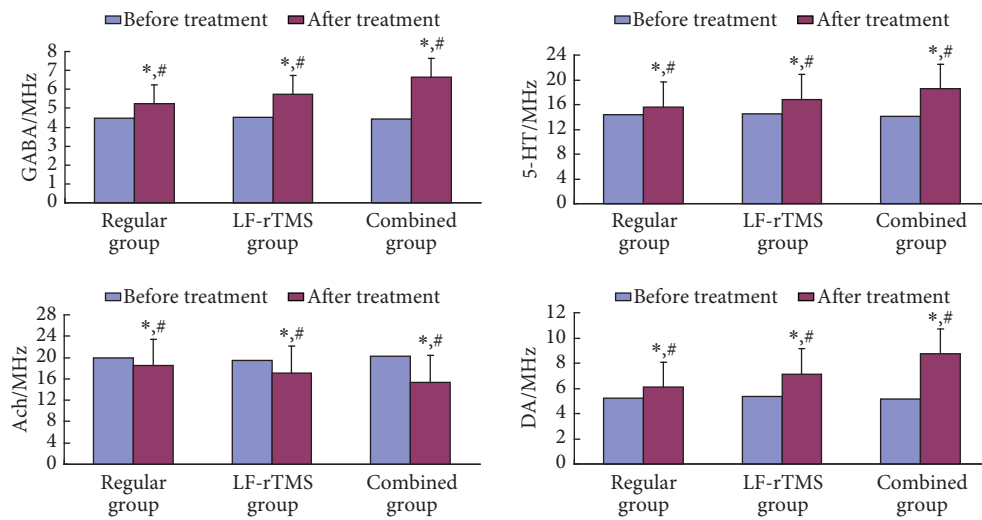


图3 三组患者治疗前后脑神经递质频率比较 (n=31)

Fig 3 Before and after-treatment comparison of EEG frequency of brain neurotransmitters of the three groups of patients (n=31)

\* $P < 0.05$ , vs. before treatment; #  $P < 0.05$ , vs. other groups at the after treatment. GABA: Gamma-aminobutyric acid; 5-HT: 5-hydroxytryptamine; Ach: Acetylcholine; DA: Dopamine.

## 2.5 复发率比较

随访6个月,联合组、LF-rTMS组、常规组分别复发1例、6例、8例。联合组复发率(3.23%)低于LF-rTMS组(19.35%)、常规组(25.81%),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

LF-rTMS通过时变磁场产生感应电流,重复刺激感觉、运动神经突触电位,促进突触调整与发芽,形成目的性反射弧,调节各种神经递质的传递,重建感觉、运动皮质功能网络,诱导“脑-行为学”的改变<sup>[10]</sup>。同时认知功能与运动功能的改变存在时间“后续效应”,即LF-rTMS停止后也会产生功能性影响<sup>[11]</sup>。这也是本研究LF-rTMS组脑神经递质得以改善、临床有效率(80.65%)高于常规组的原因。

LF-rTMS为一种外源性刺激方法,对刺激部位、刺激频率、刺激时间有严格的要求,不同强度的低频刺激治疗效果存在较大差异<sup>[12]</sup>。而且也有“真刺激”和“假刺激”之分<sup>[13]</sup>。有文献研究认为,外源性LF-rTMS只能通过“条件反射”影响CIS患者神经功能,并不能真正重建其适应性行为<sup>[14]</sup>。银杏萜烯内酯能选择性拮抗血小板活化因子、抑制血栓形成。银杏黄酮苷有扩张血管、抗血小板凝聚、缓解血管痉挛的效果。银杏酚酸有抗菌消炎、调节中枢神经系统的作用<sup>[15]</sup>。银杏叶片强调标本兼治,补气活血,重在重建患者神经行为的内源性改变。本研究中,联合组有效率96.77%高于LF-rTMS组80.65%,说明银杏

叶片联合LF-rTMS可从内源性改变、外源性刺激两种途径,发挥协同作用机制<sup>[4]</sup>。

氧化应激参与了多种神经变性疾病的发生发展,脑缺血后会释放大量活性氧,介导脑组织与细胞氧化应激性损伤<sup>[16]</sup>。rTMS有抑制大脑皮质兴奋性、拮抗氧化应激损伤的作用<sup>[17]</sup>。银杏叶提取物有效成分银杏叶黄酮苷、萜烯内酯、酚酸类等均具有抗炎、抗氧化的作用<sup>[18]</sup>。动物实验证实,银杏叶提取物可呈剂量依赖性增强帕金森模型小鼠脑组织SOD表达,降低脑组织MDA含量<sup>[19]</sup>。临床研究表明,银杏叶提取物可通过缓解氧化应激、抑制血小板活化等途径,改善脑梗死介入术后患者神经功能<sup>[20]</sup>。本研究中,联合组CIS患者血清SOD高于LF-rTMS组及常规组,MDA及ET-1低于LF-rTMS组及常规组,说明银杏叶提取物联合LF-rTMS治疗有助于缓解CIS患者氧化应激反应。

CIS也称脑血液供应障碍性疾病,脑组织缺血缺氧不仅导致脑氧代谢紊乱,也是诱导脑神经损伤级联反应的首要条件<sup>[21]</sup>。CaO<sub>2</sub>、D(a-jv)O<sub>2</sub>和ERO<sub>2</sub>是反映脑氧代谢的敏感性指标,其中ERO<sub>2</sub>是指脑神经细胞自动脉血氧含量中摄取氧的百分比。相关研究表明,缺血性脑卒中患者颈动脉血中CaO<sub>2</sub>、D(a-jv)O<sub>2</sub>和ERO<sub>2</sub>异常升高,提示脑氧代谢处于失调状态<sup>[22]</sup>。本研究中,联合组CIS患者CaO<sub>2</sub>、Ca-vO<sub>2</sub>、ERO<sub>2</sub>和Ach脑电频率低于LF-rTMS组及常规组,说明联合组能够矫正缺血性脑卒中患者脑氧代谢失调状态。GABA是存在于人大脑中的一种氨基酸,具有活化脑细胞、营养脑神经、维持中枢神经系统稳定性等功能;

DA有调节锥体外系的运动及脑血管功能活动的作用;5-HT是广泛存在于大脑皮层质与神经突触内的神经递质,是反映情绪、行为、精神状态的主要指标<sup>[23]</sup>;ACh为一种兴奋类神经递质,主要参与运动、学习和记忆。LF-rTMS利用脉冲磁场作用于大脑皮层,有增加对侧脑血流、改善脑氧代谢、增强突触可塑性,抑制兴奋类神经递质(Glu、Asp)分泌,诱导抑制类神经递质(GABA、Gly)释放等作用<sup>[24-25]</sup>。银杏叶提取物黄酮苷、萜烯内酯均为血管活性物质,具有促进脑血液循环,改善脑氧供需平衡,拮抗5-HT、DA等单胺类神经递质受损的作用<sup>[26]</sup>。银叶黄酮可以通过抑制神经细胞钙离子超载、拮抗谷氨酸神经毒性、减少GABA、5-HT、DA等神经递质向膜外释放等途径,改善受损神经功能<sup>[27]</sup>。脑电超慢振荡图技术是我国独创的一项脑功能研究技术,通过分析超慢振荡频率脑内神经递质信号,能于完全自然与无创条件下观察脑内神经递质活动规律<sup>[28]</sup>。本研究中,联合组CIS患者GABA、5-HT和DA脑电频率高于LF-rTMS组及常规组,Ach低于LF-rTMS组及常规组,说明联合治疗拮抗兴奋类神经递质分泌、诱导抑制类神经递质释放,这也可能是银杏叶提取物联合LF-rTMS治疗CIS的作用机制之一。

本研究结果表明,银杏叶提取物联合LF-rTMS治疗可能通过拮抗氧化应激损伤、改善脑氧代谢状态、调节神经递水平等途径,实现提高临床疗效的目的。需要指出的是,本研究仅分析了银杏叶提取物联合LF-rTMS影响氧化应激、脑氧代谢和神经递质的现象,至于通过何种路径、什么机制发挥影响,仍需要更多的基础研究与临床研究进一步探讨。

\* \* \*

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] WATANABE K, KUDO Y, SUGAWARA E, *et al.* Comparative study of ipsilesional and contralesional repetitive transcranial magnetic stimulations for acute infarction. *J Neurol Sci*, 2018, 384: 10-14.
- [2] LEFAUCHERU J P, ALEMAN A, BAEKEN C, *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2): 474-528.
- [3] 李南京, 王霞. 丁苯酞注射液联合银杏二萜内酯葡胺注射液治疗进展性脑卒中病人的疗效及对NIHSS评分的影响. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(12): 328-331.
- [4] 平萍, 巴春贺, 张洪霞, 等. 银杏叶片联合低频重复经颅磁刺激治疗腔隙性脑梗死后焦虑抑郁共病疗效及对血流变学的影响. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(19): 2067-2070.
- [5] ZHANG K, TU M J, GAO W, *et al.* Hollow Prussian blue nanozymes drive neuroprotection against ischemic stroke via attenuating oxidative stress, counteracting inflammation, and suppressing cell apoptosis. *Nano Lett*, 2019, 19(5): 2812-2823.
- [6] PEZZELLA F R, PICCONI O, DE LUCA A, *et al.* Development of the Italian version of the National Institutes of Health Stroke Scale: It-NIHSS. *Stroke*, 2009, 40(7): 2557-2559.
- [7] 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. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [8] 高长玉, 吴成翰, 赵建国, 等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017). *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2): 136-144.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 132-133.
- [10] HANAFI M H, KASSIM N K K, IBRAHIM A H, *et al.* Cortical modulation after two different repetitive transcranial magnetic stimulation protocols in similar ischemic stroke patients. *Malays J Med Sci*, 2018, 25(2): 116-125.
- [11] 张仁刚, 刘沙鑫, 王凤怡, 等. 重复性经颅磁刺激联合感知提醒对脑卒中患者单侧忽略的影响研究. *四川大学学报(医学版)*, 2017, 48(2): 309-313.
- [12] 陈奕杰, 余茜, 崔微, 等. 不同强度重复经颅磁刺激对卒中患者运动功能和认知功能障碍的疗效. *四川医学*, 2019, 40(7): 657-661.
- [13] 朱程, 徐乐平, 孙剑, 等. 低频重复经颅磁刺激对重度抑郁症患者疗效分析. *中国健康心理学杂志*, 2015, 23(3): 328-331.
- [14] 凌会敏, 陶陶, 徐坚, 等. 重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中患侧上肢运动障碍治疗效果的荟萃分析. *中华医学杂志*, 2017, 97(47): 3739-3745.
- [15] CHONG P Z, NG H Y, TAI J T, *et al.* Efficacy and safety of Ginkgo biloba in patients with acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Am J Chin Med*, 2020, 48(3): 513-534.
- [16] NARNE P, PANDY V, PHNITHI P B. Interplay between mitochondrial metabolism and oxidative stress in ischemic stroke: An epigenetic connection. *Mol Cell Neurosci*, 2017, 82: 176-194.
- [17] 刘林昌, 潘建设, 朱程, 等. 高频重复经颅磁刺激对酒精依赖患者执行功能及氧化应激指标的影响. *温州医科大学学报*, 2017, 47(5): 347-351.
- [18] 董维森, 李洁, 陈赫军, 等. 银杏叶提取物制剂序贯治疗老年急性脑梗死的临床研究. *中国药房*, 2017, 28(11): 1499-1502.
- [19] 魏运兰, 张明菊, 王凤. 银杏叶提取物通过TH能神经元保护作用缓解帕金森小鼠氧化应激的实验研究. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(8): 1445-1551.
- [20] 胡向阳, 葛英, 文世全. 脑梗死介入术后应用依达拉奉联合银杏叶提取物对神经功能改善作用. *海南医学院学报*, 2017, 23(10): 1424-1426.
- [21] ZHAO Y M, YAN F, YIN J, *et al.* Synergistic interaction between zinc and reactive oxygen species amplifies ischemic brain injury in rats. *Stroke*, 2018, 49(9): 2200-2210.
- [22] 郑娟, 张盛. 醒脑开窍法治疗急性脑梗死患者对其炎症反应递质、神经功能及超早期脑氧代谢的影响. *世界中医药*, 2019, 14(5): 1294-1297.
- [23] 李冬, 齐晓璐, 吕琛. 脑苷肌肽对急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者Ang-2、5-HT水平的影响. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2018, 13(10):

- 943-945.
- [24] PRIDMORE S, PRIDMORE W. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Aust J Gen Pract*, 2018, 47(3): 122-125.
- [25] 孙瑞, 李洁, 李祖虹, 等. 经颅磁刺激联合运动疗法对脑卒中后疲劳患者疲劳程度及炎性细胞因子的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(1): 23-27.
- [26] 王维展, 齐洪娜, 肖青勉, 等. 金纳多对急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者脑氧利用率和乳酸清除率的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23(5): 504-507.
- [27] 薛成莲, 刘力楠, 马剌芳. 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. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(10): 1045-1049.
- [28] 李春, 黄波, 唐海宁, 等. 癫痫伴发焦虑抑郁患者脑神经递质活动的脑电超慢涨落图表现分析. *中国医学物理学杂志*, 2018, 35(3): 369-372.
- (2020-10-26收稿, 2021-07-16修回)
- 编辑 吕熙