

银杏酮酯对缺血性卒中患者血浆促炎因子及认知功能的作用研究

■ 程弘禹^{1,2}, 张新江³, 李姗姗¹, 刘斌³, 邵渊¹, 徐运¹, 张梅娟¹

【摘要】

目的 研究银杏酮酯分散片对缺血性卒中后炎症反应及认知功能的影响及临床意义。

方法 本研究为前瞻性临床随机对照试验, 选取2012年10月—2014年6月在南京鼓楼医院和扬州市第一人民医院神经内科住院的急性缺血性卒中患者, 并随机分为试验组[银杏酮酯分散片(0.15 g, tid)联合阿司匹林治疗(0.1 g qd)]和对照组[阿司匹林(0.1 g qd)治疗], 用药180 d。比较两组血清炎症因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-15、IL-17A、IL-23、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)水平。使用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)、改良Rankin量表、简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知量表(Montreal Cognitive Assessment, MOCA)评分评估两组治疗前及治疗后(13 \pm 1) d、(30 \pm 7) d、(90 \pm 7) d、(180 \pm 7) d的神经功能缺损和卒中后认知功能的改变, 比较两组治疗前后量表评分的变化情况。

结果 研究纳入60例患者, 因血液标本不合格脱落8例, 纳入统计分析的有试验组27例, 对照组25例。治疗(13 \pm 1) d时, 试验组血清IL-1 β [(1.55 \pm 0.43) pg/ml vs (2.05 \pm 0.74) pg/ml, P <0.001], IL-15[(1.88 \pm 0.82) pg/ml vs (3.17 \pm 1.93) pg/ml, P <0.001], IL-6[(5.57 \pm 4.96) pg/ml vs (8.81 \pm 8.00) pg/ml, P =0.042], IL-17A[(5.11 \pm 1.51) pg/ml vs (6.67 \pm 2.24) pg/ml, P <0.001], IL-23[(0.42 \pm 0.88) pg/ml vs (0.67 \pm 0.98) pg/ml, P <0.001], TNF- α [(15.12 \pm 6.97) pg/ml vs (18.31 \pm 6.61) pg/ml, P =0.009]水平较用药前有显著下降; 而在对照组中仅IL-15[(2.01 \pm 0.72) pg/ml vs (2.53 \pm 1.20) pg/ml, P =0.036]较用药前有显著下降。两组各随访点MMSE和MOCA评分虽无显著差异, 但试验组用药后(30 \pm 7) d、(90 \pm 7) d、(180 \pm 7) d与用药前MMSE相比, 比对照组改善更显著(P 分别为0.036、0.012和0.048)。

结论 银杏酮酯分散片联合阿司匹林比单用阿司匹林能更显著降低急性缺血性卒中患者血清炎症因子水平, 改善其认知功能。

【关键词】 银杏酮酯; 阿司匹林; 缺血性卒中; 炎症因子

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.11.009

Study on Effect of Ginkgo Ketone on Inflammatory Response and Cognitive Function in Patients with Acute Ischemic Stroke

CHENG Hong-Yu*, ZHANG Xin-Jiang, LI Shan-Shan, LIU Bin, SHAO Yuan, XU Yun, ZHANG Mei-Juan. *Department of Neurology, Suqian First Hospital, Suqian 223800, China
Corresponding Author: ZHANG Mei-Juan, E-mail: juanzi1986126@163.com

【Abstract】

Objective To investigate the effect of Ginkgo ketone ester dispersible tablets on the inflammatory reaction and cognitive function after ischemic stroke and its clinical significance.

Methods This study was a prospective, multi-center, clinical randomized and controlled trial. Patients with acute ischemic stroke from Neurological Department in Nanjing Drum Tower Hospital and Yangzhou First People's Hospital during October 2012 to June 2014 were recruited and randomly divided into therapeutic group (Ginkgo ketone ester dispersible tablets (0.15 tid) combined with aspirin group (0.1 qd)) and control group (aspirin group (0.1 qd), medication 180 d). Fresh blood was harvested before treatment and 13 \pm 1 days after treatment from enrolled patients. Serum inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-15, IL-17A, IL-23 and TNF- α) were detected by Milliplex Map multiple detection techniques. National Institutes Health Stroke Scale (NIHSS), modified Rankin Scale (mRS), Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive

作者单位

¹210008 南京
南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科
²宿迁市第一人民医院神经内科
³扬州市第一人民医院神经内科
通信作者
张梅娟
juanzi1986126@163.com

Assessment (MOCA) were applied to evaluate neurological deficits and cognitive decline before treatment and (13±1) d, (30±7) d, (90±7) d, (180±7) d after treatment, and to compare scale scores changes in two groups before and after treatment.

Results A total of 60 patients were enrolled into study. Among whom, 8 cases were excluded due to non-eligible blood specimen; 27 cases of study group and 25 cases of control group were taken into statistical analysis. Treatment of (13±1) d, the serum IL-1 beta IL-1 β ([1.55±0.43] pg/ml vs [2.05±0.74] pg/ml, $P<0.001$), IL-15 ([1.88±0.82] pg/ml vs [3.17±1.93] pg/ml, $P<0.001$), IL-6 ([5.57±4.96] pg/ml vs [8.81±8.00] pg/ml, $P=0.042$), IL-17A ([5.11±1.51] pg/ml vs [6.67±2.24] pg/ml, $P<0.001$), IL-23 ([0.42±0.88] pg/ml vs [0.67±0.98] pg/ml, $P<0.001$), TNF-alpha ([15.12±6.97] pg/ml vs [18.31±6.61] pg/ml, $P=0.009$) levels in therapeutic group were decreased significantly than that before treatment; while in the control group, only IL-15 ([2.01±0.72] pg/ml vs [2.53±1.20] pg/ml, $P=0.036$) level was significantly decreased compared with that of before treatment. After treatment (30±7) d, (90±7) d, (180±7) d in the therapeutic group, MMSE and MOCA scores were improved more significantly than that before treatment compared with the control group ($P=0.036$, 0.012 and 0.048), though the two scores were of no significant differences in two groups.

Conclusion The combination of Ginkgo ketone ester dispersible tablets and aspirin can more obviously reduce serum inflammatory cytokines and improve their cognitive function compared with using aspirin alone in ischemic stroke patient.

【Key Words】 Ginkgo ketone ester; Aspirin; Ischemic stroke; Inflammatory cytokines

缺血性卒中的高发病率、高致残率、高病死率给社会和家庭带来沉重的负担^[1-2]。缺血性卒中也是导致血管性认知功能损害的重要原因, 研究显示, 17%~92%的卒中患者会出现轻度认知功能损害^[3]。脑缺血后脑免疫炎症反应在脑缺血损伤及血管性痴呆形成的病理生理机制中具有重要作用^[4]。

银杏叶提取物是一种来自于银杏叶中的植物药。黄酮类和萜类内酯为银杏叶提取物的主要有效成分, 其在抗氧化、改善脑血流、保护心脑血管等方面具有重要的作用^[5-7], 在抑制炎症反应方面, 也有相关基础研究的报道。2005年, Jiao等^[8]研究发现银杏叶提取物可显著降低动脉粥样硬化大鼠脑组织中炎症因子白细胞介素(interleukin, IL) 1 β 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)的信使核糖核酸及蛋白水平, 提高抗炎因子IL-10及其受体的水平; 随后, 有动物实验报道银杏酮酯可以降低大鼠海马组织IL-1 β 和TNF- α 的水平^[9-10]。本研究组前期多中心大样本临床研究结果显示, 在急性缺血性卒中患者中, 银杏酮酯分散片联合阿司匹林治疗组短期的神经功能、180 d认知功能均显著优于单用阿司匹林治疗组。本文的目的

是研究银杏酮酯保护缺血性卒中的机制是否与调控外周炎症反应有关。目前尚未见与这一研究相关的报道。

1 对象与方法

本研究采用前瞻性、多中心临床随机对照试验方法。

1.1 研究对象 2012年10月-2014年6月在南京鼓楼医院和扬州市第一人民医院神经内科住院的急性缺血性卒中患者。计划共入组60例, 其中试验组和对照组各30例, 由电脑编号并随机抽取。

入选标准: ①年龄在18~80岁; ②发病7 d之内, 临床及影像诊断为急性缺血性卒中^[11]; ③急性卒中治疗低分子肝素试验(Trial of Org 10 172 In Acute Stroke Treatment, TOAST)分型为大动脉粥样硬化性卒中; ④入组时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分为4~20分; ⑤首次发病, 或既往有缺血性卒中病史, 但本次发病前NIHSS评分 <4 分; ⑥根据病情, 患者需要接受抗血小板聚集药物治疗; ⑦意识清晰, 且无全身严重并发症; ⑧患者

及家属知情同意,并签署知情同意书。

排除标准:①妊娠或哺乳期;②神经影像学检查发现颅内出血者;③既往有自发性颅内出血或蛛网膜下腔出血病史者;④缺血性卒中类型为非大动脉粥样硬化性;⑤存在对抗血小板聚集药物治疗禁忌证者;⑥合并有严重的心、肺、肝、肾功能不全者;⑦合并有严重的精神疾患;⑧合并有重要脏器感染,或其他严重全身感染者,或传染性疾病;⑨难以控制的高血压,即经过正规降压治疗后,血压仍 $\geq 180/110$ mmHg者;⑩自身免疫病,近期大手术病史,肿瘤等相关疾病。

1.2 分组及药物治疗方案 分成试验组和对照组两组,入组患者按1:1等量随机分配至试验组30例、对照组30例。

给药方案:试验组:银杏酮酯分散片联合阿司匹林治疗,用法为银杏酮酯分散片,口服,每日3次,每次0.15 g;阿司匹林肠溶片,口服,每日1次,每次0.1 g。对照组仅服用阿司匹林肠溶片,每日1次,每次0.1 g。两组均连续用药180 d。

合并用药:伴有高血压、糖尿病、高脂血症的患者根据病情应用相关降压、降糖、调脂药物。禁用药物:脑保护剂尼莫地平、吡拉西坦、奥拉西坦(因此类药物可能会影响前期认知功能评分试验),凝血酶抑制剂阿加曲班(因同抗血小板聚集药物合用可能会增加出血概率),其他银杏叶制剂等。

1.3 炎症因子的检测方法 用药前、用药后(13 \pm 1) d分别抽取患者空腹静脉血,离心留取上清液,保存于-80 $^{\circ}$ C冰箱。血清炎症因子IL-1 β 、IL-6、IL-15、IL-17A、IL-23、TNF- α 的检测采用人辅助性T细胞(T helper cells, Th17) MAG-14K-06 (Millipore)试剂盒,仪器为Milliplex多功能液相芯片仪(MAGPIX12158001,默克密理博公司);分析软件:Milliplex Analyst.V5.1软件。

1.4 神经功能缺损评估 在治疗前及治疗后

(13 \pm 1) d、(30 \pm 7) d、(90 \pm 7) d、(180 \pm 7) d分别完成神经功能及认知功能量表评分。采用的量表包括NIHSS评分、改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分(mRS ≤ 2 定义为预后良好)评估近期和远期卒中后神经功能缺损;简易精神状态量表(Minimetal State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MOCA)评估认知水平。

1.5 统计学处理 所有统计分析均采用SPSS 19.0统计分析软件,计量资料符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)来表示,其中组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。计数资料用率表示,采用 χ^2 检验。所有假设检验均采用双侧检验,以 $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料和临床特征 研究计划共入组60例,其中试验组和对照组各30例,因采集的血清标本出现溶血而剔除8例,其中试验组3例,对照组5例,脱落率为13.33%,故最终纳入统计分析的试验组27例,对照组25例。

两组患者用药前性别、年龄、既往卒中病史、NIHSS评分、血压、肝肾功能、凝血四项、血糖、血脂等基线资料,以及血清炎症因子IL-1 β 、IL-6、IL-15、IL-17A、IL-23、TNF- α 指标的比较均无显著差异(表1)。

2.2 两组用药后有效性比较 两组受试者在各随访时间点的NIHSS评分和mRS评分未见显著差异(表2)。

实验组和对照组各时间点MMSE、MOCA评分缺失情况:实验组用药前、(13 \pm 1) d、(30 \pm 7) d脱落2例,(90 \pm 7) d、(180 \pm 7) d脱落1例;对照组用药前、(13 \pm 1) d、(30 \pm 7) d、(90 \pm 7) d各脱落1例。

用药后(30 \pm 7) d、(90 \pm 7) d、(180 \pm 7) d与用药前MMSE相比,试验组比对照组改善更明显(表3);而MOCA评分在对照组和实验组

表1 两组患者基线资料及用药前血清炎症因子指标的比较结果

项目名称	试验组	对照组	t/χ^2	P
N	27	25		
性别 (男性)	20 (74.07%)	13 (52.00%)	2.728	0.099
年龄 (岁)	62.37±11.77	64.00±10.47	-0.526	0.601
收缩压 (mmHg)	150.30±24.04	161.60±22.66	-1.742	0.088
舒张压 (mmHg)	82.15±13.25	87.56±15.29	-1.367	0.178
既往卒中史 (有)	7 (25.93%)	7 (28.00%)	0.028	0.866
NIHSS评分	6.37±3.64	6.24±2.63	0.147	0.884
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	15.42±8.28	14.64±8.84	0.072	0.744
谷丙转氨酶 (u/L)	20.60±10.77	25.25±21.56	-0.993	0.326
谷草转氨酶 (u/L)	21.06±8.75	22.82±15.96	-0.495	0.623
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	77.59±30.18	75.39±32.15	0.249	0.804
尿素氮 (mmol/L)	5.53±2.33	5.90±2.50	-0.543	0.589
总胆固醇 (mmol/L)	4.45±1.03	4.86±0.98	-1.455	0.152
甘油三酯 (mmol/L)	1.71±0.93	1.84±0.82	-0.54	0.591
空腹血糖 (mmol/L)	6.81±2.58	7.11±2.68	-0.416	0.679
凝血酶原时间 (s)	11.86±1.21	11.61±0.80	0.879	0.384
活化部分凝血活酶时间 (s)	25.33±3.39	25.95±4.81	-0.535	0.595
凝血酶时间 (s)	18.31±1.89	18.38±2.05	-0.124	0.902
纤维蛋白原 (g/L)	3.09±0.71	3.15±0.72	-0.265	0.792
IL-1 β (pg/ml)	2.05±0.74	1.77±0.52	1.571	0.122
IL-6 (pg/ml)	8.81±8.00	6.47±5.27	1.238	0.222
IL-15 (pg/ml)	3.17±1.93	2.53±1.20	1.421	0.161
IL-17A (pg/ml)	6.67±2.24	5.99±1.78	1.21	0.232
IL-23 (pg/ml)	0.67±0.98	0.41±0.30	1.279	0.207
TNF- α (pg/ml)	18.31±6.61	18.45±6.95	-0.074	0.941

注: NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α

表2 银杏酮酯治疗组与对照组各时间点的NIHSS评分

	试验组	对照组	t	P
N	27	25		
NIHSS评分				
V0	6.37±3.64	6.24±2.63	0.147	0.884
V1	4.70±3.72	4.12±2.82	0.634	0.529
V2	3.74±2.82	3.56±3.11	0.22	0.827
V3	3.19±2.65	2.44±2.87	0.974	0.335
V4	2.52±2.72	1.92±2.69	0.796	0.43
mRS评分				
V0	3.11±1.28	3.20±1.08	-0.269	0.789
V1	2.59±1.31	2.56±1.29	0.09	0.928
V2	2.15±1.26	2.24±1.30	-0.258	0.797
V3	1.93±1.17	1.84±1.25	0.256	0.799
V4	1.63±1.04	1.44±1.29	0.584	0.562

注: V0: 用药前; V1: 用药后 (13±1) d; V2: (30±7) d; V3: (90±7) d; V4: (180±7) d。NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; mRS: 改良Rankin量表

之间无显著差异(表4)。

2.3 两组各随访点血清炎症因子比较 治疗后(13±1) d试验组血清IL-1 β 、IL-6、IL-15、IL-17A、IL-23、TNF- α 分别为(1.55±0.43) pg/ml、(5.57±4.96) pg/ml、(1.88±0.82) pg/ml、(5.15±1.51) pg/ml、(0.42±0.88) pg/ml和(15.12±6.97) pg/ml,均较治疗前显著下降,*P*值分别为<0.001、*P*<0.001、0.042、<0.001、<0.001和0.009。对照组治疗(13±1) d血清IL-1 β 、IL-15、IL-6、IL-17A、IL-23、TNF- α 分别为(1.60±0.32) pg/ml、(4.89±4.20) pg/ml、(2.01±0.72) pg/ml、(5.57±1.33) pg/ml、(0.32±0.20) pg/ml和(17.48±9.15) pg/ml,其中IL-15较治疗前显著下降(*P*=0.036),其余炎症因子较治疗前均无显著差异。

3 讨论

本研究发现,银杏酮酯分散片联合阿司匹林治疗能显著降低缺血性卒中后患者血清中IL-1 β 、IL-15、IL-17A、IL-23的表达水平。表明在其他用药方案一致的前提下,试验组加用银杏酮酯分散片可显著降低血清炎症因子的水平,提示银杏酮酯分散片具有明显的抑炎作用。本实验首次在卒中患者中证实了银杏酮酯分散片能降低人血清Th17分泌的炎症因子IL-1 β 、IL-15、IL-17A和IL-23的水平,这为以后银杏酮酯在炎症机制方面的研究开辟了新的思路。

银杏酮酯分散片有效成分为:银杏内酯B>2.5%,游离黄酮>20%,萜类内酯>10%,总黄酮>44%。近年来,银杏叶提取物在脑血管疾病中的研究颇多,如银杏叶提取物可通过抑制缺血性卒中后的炎症反应,促进卒中后神经修复和再生,以减少脑梗死体积,保护受到缺血损伤的神经组织和细胞^[12-16],但这些研究基本都局限在动物实验领域,临床研究尚未广泛开展。我们前期试验通过一系列评分完成了第五代银杏叶提取物(银杏酮酯分散片)对改善急性缺血性卒中患者神经功能及其预后、认知执

表3 银杏酮酯治疗组和对照组各时间点的MMSE评分

时间点	试验组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
<i>N</i>	27	25		
V0	24.92±3.10	24.88±4.33	0.042	0.967
V1	26.00±2.86	25.63±4.39	0.356	0.724
V2	27.08±1.96	25.75±4.05	1.455	0.155
V3	27.54±2.04	26.00±4.12	1.693	0.097
V4	27.88±2.03	26.44±4.01	1.633	0.109
V1-V0	1.08±1.85	0.75±1.54	0.678	0.501
V2-V0	2.16±2.10	0.88±2.07	2.158	0.036
V3-V0	2.64±2.18	1.13±1.87	2.607	0.012
V4-V0	3.04±2.53	1.63±2.36	2.027	0.048

注: V0: 用药前; V1: 用药后(13±1) d; V2: (30±7) d; V3: (90±7) d; V4: (180±7) d。MMSE: 简易精神状态量表

表4 银杏酮酯治疗组和对照组各时间点MOCA评分

时间点	试验组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
<i>N</i>	27	25		
V0	20.44±4.11	19.96±5.25	0.358	0.722
V1	21.72±3.92	22.13±4.95	-0.318	0.752
V2	22.72±3.14	22.25±4.67	0.415	0.68
V3	23.42±3.56	23.00±5.18	0.339	0.736
V4	24.12±3.43	23.20±5.15	0.75	0.457
V1-V0	1.28±1.84	2.17±1.63	-1.783	0.081
V2-V0	2.28±2.39	2.29±2.63	-0.016	0.987
V3-V0	3.08±2.69	3.04±3.41	0.044	0.965
V4-V0	3.80±2.33	3.46±3.30	0.42	0.676

注: V0: 用药前; V1: 用药后(13±1) d; V2: (30±7) d; V3: (90±7) d; V4: (180±7) d。MOCA: 蒙特利尔认知量表

行功能的研究,证实了银杏酮酯分散片在临床上治疗缺血性卒中的有效性和安全性。本次试验,我们用Milliplex Map多重检测技术来首次检测急性缺血性卒中患者通过银杏酮酯分散片治疗短期内血清多种炎症因子的浓度,进而从炎症反应角度上为银杏酮酯在临床上治疗缺血性卒中炎症损伤提供了证据。

Th17细胞作为辅助性T细胞家族中的独立于Th1和Th2细胞亚群,最早于2005年由Park等人 and Harrington等人发现并命名^[17-18], Th17细胞主要是根据其产生的效应因子IL-17A来定义,除此之外, Th17细胞还产生IL-17F、IL-21、IL-22及粒细胞-巨噬细胞

刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 等炎性因子^[19]。在卒中后, IL-17A同其受体的结合则触发细胞内信号的发生, 该信号即诱导促炎因子如IL-1 β 、IL-6、CXC趋化因子 (CXC chemokines, 如CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11)、TNF等炎症因子, 从而促进炎症反应^[20-21]。临床研究中发现, 在卒中事件发生的早期, 外周血中IL-17、IL-1 β 的表达水平明显增高, 且与卒中的严重程度密切相关^[22]。在卒中的动物模型中, 本课题组之前的研究显示缺血1 d后脑组织中IL-17的核糖核酸水平明显增高, IL-17水平的增高可以持续到缺血再灌注后的6 d^[23-24], 而阻断IL-17所介导的炎症反应能减轻缺血性脑损伤^[25]。同时, 有证据表明在痴呆患者血清中IL-17和IL-6高于正常人的水平, 提示IL-17可能在痴呆的发生和发展中也具有重要的价值^[26-28]。本研究发现银杏酮酯可以降低急性缺血性卒中患者血清的IL-17和IL-6水平, 提示银杏酮酯可能通过抑制上述炎症途径来保护患者的认知功能。

本组研究未显示银杏酮酯对神经功能评分有明显的改善, 可能与样本量小有关。本实验亦存在许多不足之处: 比如缺少年龄相仿的健康成年人的对照; 同时, 本研究是随机分组, 但并不是双盲试验, 所以在临床患者的评分方面不能完全排除主观性。因此, 需要更大规模的临床试验来进一步验证。

参考文献

- 1 Yang G, Wang Y, Zeng Y. Rapid health transition in China, 1990-2010; findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2013, 381: 1987-2015.
- 2 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 133: 447-454.
- 3 Teuschl Y, Matz K, Brainin M, et al. Prevention of post-stroke cognitive decline: a review focusing on lifestyle interventions[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20: 35-49.
- 4 Zheng Z, Yenari MA. Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *Neurol Res*, 2004, 26: 884-892.
- 5 Logani S, Chen MC, Tran T, et al. Actions of Ginkgo Biloba related to potential utility for the treatment of conditions involving cerebral hypoxia[J]. *Life Sci*, 2000, 67: 1389-1396.
- 6 Chandrasekaran K, Mehrabian Z, Spinnewyn B, et al. Bilobalide, a component of the Ginkgo biloba extract (EGb 761), protects against neuronal death in global brain ischemia and in glutamate-induced excitotoxicity[J]. *Cell Mol Biol*, 2002, 48: 663-669.
- 7 Nash K, Shah ZA. Current perspectives on the beneficial role of ginkgo biloba in neurological and cerebrovascular disorders[J]. *Integr Med Insights*, 2015, 10: 1-9.
- 8 Jiao YB, Rui YC, Li TJ, et al. Expression of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in brain of atherosclerotic rats and effects of Ginkgo biloba extract[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26: 835-839.
- 9 Shen R, Xu Y, Zhang ZX, et al. Effect of electroacupuncture combined with Ginkgo biloba extract (GBE 50) on learning-memory ability and hippocampal cytokine levels in rats with dysmnesia[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2009, 34: 329-333.
- 10 Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N, et al. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761(R) in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2012, 45: 41-46.
- 11 Gerber J, Puetz V, Bodechtel U, et al. Endovascular treatment of ischaemic stroke patients - new evidence and old challenges[J]. *Vasa*, 2016, 45: 267-274.
- 12 Saleem S, Zhuang H, Biswal S, et al. Ginkgo biloba extract neuroprotective action is dependent on heme oxygenase 1 in ischemic reperfusion brain injury[J]. *Stroke*, 2008, 39: 3389-3396.
- 13 Shah ZA, Nada SE, Doré S, et al. Heme oxygenase 1, beneficial role in permanent ischemic stroke and in Ginkgo biloba (EGb 761) neuroprotection[J]. *Neuroscience*, 2011, 180: 248-255.
- 14 Nada SE, Shah ZA. Preconditioning with Ginkgo biloba (EGb 761(R)) provides neuroprotection through HO1 and CRMP2[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46: 180-189.
- 15 Jiang M, Li J, Peng Q, et al. Neuroprotective effects of bilobalide on cerebral ischemia and reperfusion injury are associated with inhibition of pro-inflammatory mediator production and down-

- regulation of JNK1/2 and p38 MAPK activation[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 167.
- 16 Nada SE, Tulsulkar J, Shah ZA, et al. Heme oxygenase 1-mediated neurogenesis is enhanced by Ginkgo biloba (EGb 761(R)) after permanent ischemic stroke in mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49: 945-956.
 - 17 Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6: 1123-1132.
 - 18 Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6: 1133-1141.
 - 19 Waisman A, Hauptmann J, Regen T. The role of IL-17 in CNS diseases[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129: 625-637.
 - 20 Kao CY, Chen Y, Thai P, et al. IL-17 markedly up-regulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF-kappaB signaling pathways[J]. *J Immunol*, 2004, 173: 3482-3491.
 - 21 Khader SA, Bell GK, Pearl JE, et al. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4⁺ T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8: 369-377.
 - 22 Kostulas N, Pelidou SH, Kivisäkk P, et al. Increased IL-1beta, IL-8, and IL-17 mRNA expression in blood mononuclear cells observed in a prospective ischemic stroke study[J]. *Stroke*, 1999, 30: 2174-2179.
 - 23 Li HL, Kostulas N, Huang YM, et al. IL-17 and IFN-gamma mRNA expression is increased in the brain and systemically after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat[J]. *J Neuroimmunol*, 2001, 116: 5-14.
 - 24 Zhang J, Mao X, Zhou T, et al. IL-17A contributes to brain ischemia reperfusion injury through calcipain-TRPC6 pathway in mice[J]. *Neuroscience*, 2014, 274: 419-428.
 - 25 Gelderblom M, Weymar A, Bernreuther C, et al. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke[J]. *Blood*, 2012, 120: 3793-3802.
 - 26 Wright CB, Sacco RL, Rundek T, et al. Interleukin-6 is associated with cognitive function; the Northern Manhattan Study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2006, 15: 34-38.
 - 27 Doecker JD, Laws SM, Faux NG, et al. Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69: 1318-1325.
 - 28 Chen JM, Jiang GX, Li QW, et al. Increased serum levels of interleukin-18, -23 and -17 in Chinese patients with Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2014, 38: 321-329.



【点睛】

通过银杏酮酯分散片联合阿司匹林与单用阿司匹林的对照研究显示,联合用药可以降低急性缺血性卒中患者急性期体内炎性介质(白细胞介素和肿瘤坏死因子)的水平,另外联合用药组较单药组的认知功能有改善趋势。

(收稿日期: 2016-02-17)