

注射用丹参多酚酸对老年脑梗死患者炎症因子和预后的影响

王松林¹, 徐炳欣^{2, 3*}, 赵 艳², 尤书德¹

1. 许昌市中心医院 神经内科, 河南 许昌 461000

2. 许昌市中心医院 药学部, 河南 许昌 461000

3. 许昌市中心血管药物临床研究重点实验室, 河南 许昌 461000

摘要: **目的** 探讨注射用丹参多酚酸对老年脑梗死患者炎症因子和预后的影响。**方法** 选取2017年10月—2018年4月在许昌市中心医院神经内科住院的302例脑梗死患者作为研究对象, 根据随机数字表法分为观察组(149例)和对照组(153例)。对照组患者给予常规脑梗死二级预防治疗, 观察组患者在对照组基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸, 100 mg用0.9%氯化钠注射液250 mL稀释, 1次/d, 连续用药14 d。治疗后, 比较两组治疗前后血清白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平, 采用改良Rankin量表(MRs)评估两组预后情况。随访6个月, 比较两组不良事件发生率及药品不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 两组患者IL-6、hs-CRP水平均显著低于治疗前($P<0.05$), 且观察组IL-6、hs-CRP水平显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 观察组预后良好率为77.1%, 显著高于对照组的62.4%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良事件总发生率及药品不良反应总发生率差异无统计学意义。**结论** 注射用丹参多酚酸能够显著降低老年脑梗死患者的炎症因子水平, 且能显著改善患者预后, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 老年脑梗死; 白细胞介素-6; 超敏C反应蛋白; 预后

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)03-0486-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.021

Effects of Salvianolate for Injection on inflammatory factors and prognosis in elderly patients with cerebral infarction

WANG Songlin¹, XU Bingxin^{2, 3}, ZHAO Yan², YOU Shude¹

1. Department of Neurology, Xuchang Central Hospital, Xuchang 461000, China

2. Department of Pharmacy, Xuchang Central Hospital, Xuchang 461000, China

3. Xuchang Key Laboratory of Cardiovascular Drugs Clinical Research, Xuchang 461000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Salvianolate for injection on inflammatory factors and prognosis in elderly patients with cerebral infarction. **Methods** Elderly patients (302 cases) with cerebral infarction in the Xuchang Central Hospital from October 2017 to April 2018 were randomly divided into observation group (149 case) and control group (153 cases). Patients in the control group were given secondary conventional prevention and treatment of cerebral infarction, while patients in the observation group were iv administered with Salvianolate for injection on the basis of control group, 100 mg diluted with 250 mL 0.9% sodium chloride injection, once daily, and patients were treated for 14 d. After treatment, the serum levels of IL-6 and hs-CRP were compared between two groups before and after treatment. The prognosis of two groups was evaluated by modified Rankin scale (MRs). Follow-up for 6 months, the incidence of adverse events and adverse drug reactions were compared between two groups. **Results** The levels of IL-6 and hs-CRP in two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of IL-6 and hs-CRP in the observation group were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The good prognosis rate in the observation group was 77.1%, which was significantly higher than 62.4% in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The total incidence of adverse events and adverse drug reactions in two groups were no significant difference. **Conclusion** Salvianolate for injection can

收稿日期: 2019-10-05

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(201602372)

第一作者: 王松林, 硕士, 副主任医师, 研究方向为神经内科疾病。E-mail: wangsonglin100@126.com

*通信作者: 徐炳欣, 硕士, 主管药师, 研究方向为医院药学、临床药学。E-mail: xin4891@126.com

significantly reduce the level of inflammatory factors in elderly patients with cerebral infarction, and can significantly improve the prognosis of patients, it has certain clinical promotion and application value.

Key words: Salvia miltiorrhiza for injection; elderly patients with cerebral infarction; IL-6; hs-CRP; prognosis

脑梗死具有发病率高、致残率高、致死率高等特点,严重损害人民群众的健康权益。近年来老年群体脑梗死的发病率有上升的趋势^[1]。既往研究指出^[2-3],炎症反应在脑梗死的发病过程中起关键作用,降低脑梗死患者体内的炎症反应将有助于改善患者的预后。丹参多酚酸从中药丹参中提取,具有活血通络功效,目前常用于脑梗死患者的治疗当中^[4]。本研究以老年脑梗死患者为研究对象,探讨丹参多酚酸对其炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年10月—2018年4月在许昌市中心医院神经内科住院的320例脑梗死患者作为研究对象。其中男189例,女131例;年龄(67.95±5.7)岁;高血压110例,高脂血症118例;糖尿病74例。纳入

标准:(1)脑梗死的临床诊断符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014制定的标准^[5];(2)年龄60~80岁;(3)所有患者均自愿签订知情同意书。排除标准:(1)严重肝脏、肾脏功能不全者;(2)对丹参多酚酸过敏者;(3)并发恶性肿瘤、泌尿道感染、凝血功能异常、电解质紊乱等的患者。脱落标准:(1)研究过程中自行退出者;(2)失访者;(3)随访资料不全者。按照数字随机表法将患者分为观察组和对照组,每组160例。两组患者性别、年龄、肝功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)]、血肌酐、基础疾病等一般资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性,详见表1。因患者中途退出、失访等因素,对照组脱落11例、观察组脱落7例,最终共纳入302例患者。其中对照组149例,观察组153例。本研究为前瞻性研究,经医院医学伦理委员会审核通过。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison on general information between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	肝功能/(U·L ⁻¹)		血肌酐/(μmol·L ⁻¹)	基础疾病/例		
		男	女		ALT	AST		高血压	高脂血症	糖尿病
对照	160	91	69	68.7±6.1	28.7±6.3	27.6±4.3	73.4±10.6	51	62	39
观察	160	98	62	67.2±5.3	29.2±5.8	28.2±5.4	74.1±9.8	59	56	35

1.2 治疗方法

患者入院后均按照中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南^[6]治疗,给予氯吡格雷、阿司匹林、他汀类药物等药物。并根据患者实际情况给予β受体阻滞剂、降血糖等药物;观察组患者在对照组基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸[天津天士力之骄药业有限公司,批准文号:国药准字Z20110011,规格:每支装0.13 g(含丹参多酚酸100 mg),批号20171006],100 mg用0.9%氯化钠注射液250 mL稀释,1次/d,连续用药14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 炎症因子水平 分别于治疗前后清晨抽取两组患者空腹静脉血,应用Cobas8000型全自动生化免疫分析仪(德国罗氏诊断有限公司),以乳胶增强免疫比浊法检测hs-CRP水平,酶联免疫吸附法测定血清IL-6水平。

1.3.2 改良 Rankin 量表^[7] 采用改良 Rankin 量

表(MRs)评估两组预后,MRs评分≤2分定义为预后良好,MRs评分>2分定义为预后不良。

1.3.3 不良事件及不良反应 两组随访6个月,记录两组随访期间不良事件(颅内出血、颅内外血管狭窄、再发脑梗死、再发短暂性脑缺血)及药品不良反应发生情况,用于评价研究的安全性。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料进行Kolmogorov-Smirnov正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组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;计数资料以率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组炎症因子水平比较

治疗后,两组IL-6、hs-CRP水平显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组IL-6、hs-CRP水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 两组预后情况比较

治疗后,观察组MRs评分 ≤ 2 分患者为118例,对照组为93例,观察组预后良好率为77.1%,显著高于对照组的62.4%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.3 两组不良事件发生率及药品不良反应情况比较

治疗期间,两组发生不良事件类型主要包括颅

内外血管狭窄、再发TIA、再发脑梗死,无颅内出血,两组不良事件总发生率差异无统计学意义,见表4

两组患者所发生的不良反应主要有腹胀、恶心、ALT、AST轻微升高,上述不良反应均轻微,无需特殊临床干预。两组患者药品不良反应总发生率相比较,差异无统计学意义,见表5。

表2 两组炎症因子水平比较

Table 2 Comparison on inflammatory factor levels between two groups

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	149	治疗前	32.4±7.6	8.5±2.3
		治疗后	13.7±4.5*	5.1±1.5*
观察	153	治疗前	31.7±6.9	8.2±2.7*
		治疗后	11.2±4.3**	4.1±1.6**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组预后情况比较

Table 3 Comparison on conditions of prognosis between two groups

组别	n/例	良好		不良	
		n/例	良好率/%	n/例	不良率/%
对照	149	93	62.4	56	37.6
观察	153	118	77.1*	35	22.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表4 两组不良事件发生情况比较

Table 4 Comparison on adverse event occurrence between two groups

组别	n/例	颅内出血/例	颅内外血管狭窄/例	再发脑梗死/例	再发TIA/例	总发生率/%
对照	149	0	7	2	13	10.1
观察	153	0	6	1	8	7.8

表5 两组药品不良反应发生情况比较

Table 5 Comparison on adverse drug reaction between two groups

组别	n/例	腹胀/例	恶心/例	ALT升高/例	AST升高/例	总发生/例	总发生率/%
对照	149	15	13	23	21	42	28.2
观察	153	18	17	27	26	51	33.3

3 讨论

脑梗死是神经内科常见疾病,具有发病率高、致残率高和致死率高等特点。其具体发病机制复杂,高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸血症、炎症反应等多种危险因素均参与脑梗死的发病过程,并且影响患者的预后^[8]。其中炎症反应可导致动脉粥样硬化,在脑梗死发病及后续神经细胞损伤、死亡过程中均起着关键性作用^[9]。hs-CRP是一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物,其水平的高低

可反映脑梗死患者体内炎症反应的轻重^[10]。有研究显示,hs-CRP增高的程度与脑梗死患者的预后存在强相关性^[11]。IL-6作为肝细胞刺激因子,在感染或外伤引起的急性炎症反应中诱导急性期反应蛋白的合成,其中以淀粉样蛋白A和C反应蛋白尤为明显^[12]。有研究指出,脑梗死患者在急性期,其体内IL-6有明显升高^[13]。本研究两组患者在治疗前血清hs-CRP、IL-6水平差异无显著性;治疗14 d后,两组血清hs-CRP、IL-6水平较治疗前均有明显降

低,其中观察组血清hs-CRP、IL-6水平显著低于对照组,这提示丹参多酚酸的应用可显著降低老年脑梗死患者炎症因子水平,进而达到保护血管、改善神经损伤的作用,治疗脑梗死效果明显。

MRs评分是衡量脑梗死后患者的神经功能恢复的状况有效方法,评分0到5分可直观提示患者的预后情况,其中0分提示完全无症状,5分提示严重残障、卧床不起、大小便失禁、维持需护理和照顾^[14]。临床上一一般以MRs评分是否大于2分(轻度残障,不能完成所有以前能从事的活动,但能处理个人事务而不需要帮助)作为评价患者是否预后良好的标准。本研究中,观察组MRS评分 ≤ 2 分患者为118例,对照组为93例,观察组患者预后良好率为77.1%,显著高于对照组的62.4%。这表明,联合应用丹参多酚酸可显著提升患者的预后,而其远期效果有待进一步观察。

在研究中,两组患者发生不良事件类型主要有颅内血管狭窄、再发TIA、再发脑梗死,无颅内出血,两组不良事件总发生率差异无显著性;两组患者治疗期间所发生的药品不良反应主要有腹胀、恶心、ALT、AST轻微升高,上述不良反应均轻微,无需特殊临床干预。两组患者药品不良反应总发生率相比较,差异无显著性。这表明,老年脑梗死患者应用注射用丹参多酚酸不会增加不良事件及不良反应的发生,安全性较好,这与崔妍莉等^[15]的研究结论相一致。

综上所述,注射用丹参多酚酸能够显著降低老年脑梗死患者的炎症因子水平,能显著改善患者预后。

参考文献

- [1] 邓丽,刘晓冬,张拥波,等.急性脑梗死的治疗进展[J].中国全科医学,2011,14(8): 825-829.
- [2] Misra S, Kumar P, Kumar A, et al. Genetic association between inflammatory genes (IL-1 α , CD14, LGALS2, PSMA6) and risk of ischemic stroke: A meta-analysis [J]. Meta Gene, 2016, 8: 21-29.
- [3] Fahmi R M, Elsaid A F. Infarction size, interleukin-6, and their interaction are predictors of short-term stroke outcome in young Egyptian adults [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(10): 2475-2481.
- [4] 王伟芳.注射用丹参多酚酸治疗进展性脑梗死的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(7): 107-108.
- [5] 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2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4): 246-257.
- [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.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4): 258-273.
- [7] 张世洪,吴波,谈颂.卒中登记研究中Barthel指数和改良的Rankin量表的适用性与相关性研究[J].中国循证医学杂志,2004,4(12): 871-874.
- [8] 曾倩,龙秀英,宋春江.复发性脑梗死相关危险因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21(1): 37-39.
- [9] 范永周,苏晓灵.炎症反应、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、动脉粥样硬化三者关系的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(7): 1-4.
- [10] 王秀艳,袁建新,王铁瑾,等.血清超敏C反应蛋白与急性脑梗死的相关性研究[J].临床神经病学杂志,2006,19(3): 210-212.
- [11] 方小桂,童芳芳.缺血修饰清蛋白联合超敏C反应蛋白对早期急性缺血性脑梗死及其预后的价值[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(11): 51-53.
- [12] Saiki P, Nakajima Y, Van Griensven L J L D, et al. Real-time monitoring of IL-6 and IL-10 reporter expression for anti-inflammation activity in live RAW 264.7 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(3): 885-890.
- [13] 宋宇.外伤性脑梗死早期血浆中IL-6的变化与预后关系[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(6): 52-53.
- [14] 赵晓晶,李群喜,张丽,等.八种量表对急性脑梗死近期死亡的预测价值[J].临床神经病学杂志,2014,27(3): 172-175.
- [15] 崔妍莉.丹参多酚酸治疗急性脑梗死的疗效观察及TCD变化[J].中西医结合心血管病杂志,2016,4(12): 22-23.