

注射用丹参多酚酸联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死的临床疗效以及对 ox-LDL 和 H-FABP 的影响

李鹏飞

鹤壁煤业(集团)有限责任公司总医院 神经内科, 河南 鹤壁 458030

摘要: **目的** 探讨注射用丹参多酚酸联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死的临床疗效, 及对氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)和心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)影响。**方法** 选择2017年6月—2018年12月鹤壁煤业(集团)有限责任公司总医院收治的脑梗塞急性期患者86例作为研究对象, 采用随机数字表法随机分为对照组($n=43$)和观察组($n=43$)。对照组口服阿托伐他汀钙片, 20 mg/次, 1次/d。观察组在对照组治疗的基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸, 100 mg加入250 mL生理盐水中, 1次/d。两组疗程均为14 d。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后的凝血功能、炎症介质、ox-LDL和H-FABP水平。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为93.02%, 显著高于对照组的72.09% ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者纤维蛋白原(Fib)和D-二聚体指标均显著降低 ($P<0.05$); 治疗后, 观察组患者Fib和D-二聚体指标低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平均显著降低 ($P<0.05$); 治疗后, 观察组患者IL-18、TNF- α 和MMP-9水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者ox-LDL和H-FABP水平均显著降低 ($P<0.05$); 治疗后, 观察组患者ox-LDL和H-FABP水平显著低于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 注射用丹参多酚酸联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死患者的疗效明显, 可改善患者凝血功能, 减轻炎症反应, 降低ox-LDL和H-FABP水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 阿托伐他汀; 急性脑梗死; D-二聚体; 白细胞介素-18; 肿瘤坏死因子- α ; 基质金属蛋白酶-9; 氧化型低密度脂蛋白; 心型脂肪酸结合蛋白

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)08-1643-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.033

Clinical efficacy of Salvianolic Acids for Injection combined with atorvastatin in treatment of acute cerebral infarction and influence on OX-LDL and H-FABP

LI Pengfei

Department of Internal Medicine-Neurology, General Hospital of Hebi Coal Industry (Group) Co., Ltd, Hebi 458030, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Salvianolic Acids for Injection combined with atorvastatin in treatment of acute cerebral infarction and its effect on ox-LDL and H-FABP. **Methods** A total of 86 patients with acute cerebral infarction admitted to General Hospital of Hebi Coal Industry (Group) Co., Ltd from June 2017 to December 2018 were selected as study subjects. Patients were randomly divided into control group ($n=43$) and observation group ($n=43$) by random number table method. Patients in the control group *po* administered with Atorvastatin Calcium Tablets, 20 mg/time, once daily. Patients in the observation group were iv administered with Salvianolic Acids for Injection on the basis of control group, 100 mg was added to 250 mL normal saline, once daily. The course of treatment in both groups was 14 d. The clinical efficacy in two groups of patients was observed, and the coagulation function, inflammatory mediators, ox-LDL and H-FABP levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the observation group was 93.02%, significantly higher than 72.09% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Fib and D-dimer indexes in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Fib and D-dimer indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-18, TNF- α , and MMP-9 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-18, TNF- α , and MMP-9 in the observation group were significantly lower than those in the

收稿日期: 2020-07-05

第一作者: 李鹏飞, 男, 主治医师, 研究方向: 神经内科相关诊断工作。E-mail: bofangfei@163.com

control group ($P < 0.05$). After treatment, ox-LDL and H-FABP levels in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, ox-LDL and H-FABP levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Salvianolic Acids for Injection combined with atorvastatin in treatment of patients with acute cerebral infarction has obvious curative effect, which can improve patients' blood coagulation function, reduce the inflammatory response, and ox-LDL and H-FABP levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Salvianolic Acids for Injection; atorvastatin; acute cerebral infarction; D-dimer; IL-18; TNF- α ; MMP-9; ox-LDL; H-FABP

脑血管病是我国主要致死病因之一,其发病率也在不断增长。流行病学调查显示,急性脑梗死占脑血管病中绝大多数,其发病机制较为复杂,尚未完全阐明,且临床症状不固定,导致其治疗效果及预后不佳^[1-2]。目前,采取及时有效的治疗方法对急性脑梗死患者尤为重要,而大量研究证实中西医结合治疗能取得良好的疗效^[3-4]。他汀类药物是用于脑血管疾病常用药物,具有一定临床疗效,但仅采用他汀类药物效果并不十分理想^[5]。注射用丹参多酚酸是一种中药制剂,主要成分为丹参的水溶性提取物,具有抗氧化、抗炎、活血通络等作用,且可保护脑组织,改善微循环^[6]。因此,本研究旨在探讨注射用丹参多酚酸联合阿托伐他汀治疗对急性脑梗死患者的临床疗效、凝血功能、炎症介质及氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)和心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年6月—2018年12月鹤壁煤业(集团)有限责任公司总医院收治的脑梗死急性期患者86例作为研究对象。男性56例,女性30例;年龄36~78岁,平均年龄(61.04±6.34);发病至入院时间3~39 h,平均(19.82±2.59)h。合并基础疾病:高血压27例,糖尿病16例,冠心病11例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)依据《各类脑血管疾病诊断要点(1995)》^[7]中关于脑梗死诊断标准,且为急性期;(2)经颅脑CT或MRI证实为脑梗塞,且发病至入院时间在48 h内;(3)患者知情本研究方案,且签订知情同意书。

排除标准:(1)合并严重器质性疾病者;(2)合并恶性肿瘤及凝血功能严重异常;(3)注射用丹参多酚酸或阿托伐他汀过敏;(4)精神或意识障碍者。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法随机分为对照组($n=43$)和观察组($n=43$)。对照组男性27例,女性16例;年龄36~78岁,平均年龄(61.29±5.84)岁;发病至入院时

间4~39 h,平均(20.16±2.45)h;合并基础疾病:高血压14例,糖尿病7例,冠心病5例。观察组男性29例,女性14例;年龄37~73岁,平均(60.73±6.57)岁;发病至入院时间3~35 h,平均(19.45±2.79)h;合并基础疾病:高血压13例,糖尿病9例,冠心病6例。两组基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组入院后给予常规处理,包括自由基清除剂、补液、降压、血管扩张剂及利尿等。对照组口服阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业股份有限公司,国药准字H20093819,规格20 mg/片,生产批号1610291),20 mg/次,1次/d。观察组在对照组治疗的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,国药准字Z20110011,生产批号1608161)100 mg加入250 mL生理盐水中,1次/d。两组疗程均为14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评价^[8] 显效:患者神经功能缺损程度(NIHSS)评分减少61%~100%,以及患者主要症状、体征消失;有效:患者NIHSS评分减少18%~60%,以及患者主要症状、体征明显改善;无效:患者NIHSS评分减少18%以下,以及患者主要症状、体征无改善。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.4.2 凝血功能指标 于治疗前后抽取患者2 mL外周静脉血,分离血浆,采用全自动血液分析仪(MEN-C100)及配套试剂盒检测纤维蛋白原(Fib)和D-二聚体水平。

1.4.3 炎症介质指标 于治疗前后抽取患者4 mL外周静脉血,分离血清,采用酶联免疫吸附法测定白介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,采用美国Bio-rad伯乐酶标仪及配套试剂盒检测。

1.4.4 ox-LDL和H-FABP水平 取上述血清,采用酶联免疫吸附法测定ox-LDL和H-FABP水平,采用美国Bio-rad伯乐酶标仪及配套试剂盒检测。

1.4.5 不良反应发生情况 观察两组患者治疗期间出现的不良反应。

1.5 统计学方法

采用统计学软件SPSS 22.0处理,计量资料行*t*检验,计数资料行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组总有效率为93.02%,显著高于对照组的72.09%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率%
对照	43	19	12	12	72.09
观察	43	27	13	3	93.02*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组凝血功能指标比较

治疗后,两组患者Fib和D-二聚体指标均显著降低($P < 0.05$);治疗后,观察组患者Fib和D-二聚体指标低于对照组($P < 0.05$),见表2。

表2 两组凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on coagulation function indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Fib/(g·L ⁻¹)		D-二聚体/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	4.69±0.63	3.97±0.52*	1.13±0.32	0.79±0.17*
观察	43	4.87±0.74	3.28±0.43**	1.17±0.24	0.48±0.13**

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

2.3 两组炎症介质水平比较

治疗后,两组IL-18、TNF- α 和MMP-9水平显著降低($P < 0.05$);治疗后,观察组患者IL-18、TNF- α 和MMP-9水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组ox-LDL和H-FABP水平比较

治疗后,两组患者ox-LDL和H-FABP水平均显著降低($P < 0.05$);治疗后,观察组患者ox-LDL和H-FABP水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者治疗期间均未出现严重不良反应。

表3 两组炎症介质水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory mediators levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-18/(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(pg·L ⁻¹)		MMP-9/(μ g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	115.03±14.24	93.24±12.41*	92.56±11.15	78.97±9.43*	281.32±20.39	235.64±18.98*
观察	43	113.42±10.38	79.83±7.64**	93.42±8.54	65.32±7.07**	278.43±23.14	179.54±14.36**

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4 两组ox-LDL和H-FABP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the levels of ox-LDL and H-FABP between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ox-LDL/(mg·L ⁻¹)		H-FABP/(μ g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	493.12±39.94	425.35±25.83*	0.40±0.07	0.32±0.04*
观察	43	487.34±34.25	376.59±16.57**	0.39±0.05	0.25±0.06**

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

3 讨论

脑梗死发病原因很多,发病机制尚未完全阐明。由于急性脑梗死具有较高的致残率和病死率,故而采取及时有效的治疗方法尤为重要^[9]。中医学认为脑梗死属“中风”范畴,其发病病机主要为气、血、火、痰、风、虚等因素,气血瘀滞引起的经脉阻塞

是其发病的主要原因^[10]。现代药理研究表明注射用丹参多酚酸可以通过抗血小板聚集、扩张脑血管而改善脑部微循环,且可增加脑和外周血流量,降低血液黏滞度,有效减轻缺血性脑水肿,从而阻止脑细胞凋亡,对脑缺血具有明显保护能力^[11]。阿托伐他汀钙是一种3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶A还原

酶抑制剂,可有效降低甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和总胆固醇(TC)水平。此外,药理研究表明阿托伐他汀钙还具有多种生物活性,如抗炎、增强免疫抑制作用,增强内皮细胞溶解纤维蛋白能力,延缓动脉粥样硬化的进程,降低颈动脉狭窄程度^[12]。本研究观察组总有效率显著高于对照组,说明注射用丹参多酚酸联合阿托伐他汀疗效显著。

Fib和D-二聚体是重要凝血功能指标,其中Fib可介导血小板聚集,促进血栓形成,其水平变化在动脉粥样硬化过程中具有重要作用。研究显示Fib是急性脑梗死的独立危险因素^[13]。D-二聚体与血液高凝状态在血栓性疾病的评估中具有重要意义^[14]。本研究表明治疗后,观察组患者Fib和D-二聚体水平显著低于对照组,提示注射用丹参多酚酸联合阿托伐他汀可改善患者凝血功能。近年来研究证实炎症反应在动脉粥样硬化发生中具有重要意义。IL-18是由单核巨噬细胞分泌的一种促炎症因子,其主要经释放干扰素- γ 促使炎症反应发生,从而导致动脉粥样硬化。TNF- α 主要是由T淋巴细胞单核巨噬细胞分泌的一种促炎因子,在脑梗死患者炎性损伤中发挥重要作用。MMP-9可使动脉粥样硬化斑块中Fib降解,使斑块的稳定性下降,从而导致斑块发生破裂,引发脑梗死^[15-16]。本研究表明治疗后,观察组患者IL-18、TNF- α 和MMP-9水平显著低于对照组,提示注射用丹参多酚酸联合阿托伐他汀可减轻炎症反应。

脂肪酸结合蛋白主要分布在不同组织和器官中,其中H-FABP是其亚型,其作用主要是运输且调节细胞内的脂肪酸,能够加速脂肪酸的摄取,且参与形成三磷酸腺苷提供能量,脑梗死患者细胞发生损伤和死亡,会导致H-FABP通过血脑屏障进入血液中^[17]。低密度脂蛋白是具有运载脂肪酸功能的一种脂蛋白,低密度脂蛋白-胆固醇长期存在血液中,且进入血管内皮下层,被平滑肌细胞、内皮细胞分泌的氧化酶以及血液中的氧自由基氧化成ox-LDL,ox-LDL刺激内皮细胞产生内皮素,从而促进单核细胞迁移,且在各种细胞因子的刺激下单核细胞变成巨噬细胞,吞噬ox-LDL变成泡沫细胞,而泡沫细胞即动脉粥样硬化形成的早期阶段^[18]。因此,监测血清ox-LDL和H-FABP水平变化对急性脑梗死治疗具有重要意义。本研究表明治疗后,观察组患者ox-LDL和H-FABP水平显著低于对照组,提示两药合用可降低ox-LDL和H-FABP水平。

综上,注射用丹参多酚酸联合阿托伐他汀治疗

急性脑梗死患者的疗效明显,可改善患者凝血功能,减轻炎症反应,降低ox-LDL和H-FABP水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王文志. 中国脑血管病防治研究现状和发展方向 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11(2): 134-137.
- [2] 潘阿莉. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(10A): 180-181.
- [3] 孙德阳, 杜纯鹏. 注射用丹参多酚酸联合阿司匹林对脑梗死患者氧化产物和炎症因子的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 473-476.
- [4] 赵菁, 耿文静, 翟博智. 血栓通注射液治疗急性脑梗死氯吡格雷抵抗的临床观察 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2122-2126.
- [5] 黄鹏. 阿托伐他汀钙在急性脑梗塞患者中的应用研究 [J]. 河北医学, 2011, 17(3): 296-299.
- [6] 田介峰, 阎红, 王瑞静, 等. 丹参多酚酸提取物化学成分的分离与鉴定 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [7] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点(1995) [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(7): 559.
- [8] 全国第四届脑血管病会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [9] 冯光坤, 牛建花, 朱海英, 等. 中青年与老年脑梗死患者的病因及危险因素研究 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(17): 1940-1942.
- [10] 熊家平, 周承志, 甘红. 急性缺血性脑梗塞中医认识及用药思路 [J]. 浙江中医学院学报, 2001, 25(1): 19.
- [11] 黄立华. 脑心通联合注射用丹参多酚酸盐治疗老年急性脑梗死35例 [J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(4): 310.
- [12] 张安兴. 不同剂量阿托伐他汀钙预防颈动脉粥样硬化患者脑梗塞的作用 [J]. 心血管康复医学杂志, 2011, 20(3): 256-257.
- [13] 宫鑫, 苗青, 李春芳. D-二聚体、纤维蛋白原和高敏C反应蛋白水平与急性脑梗死严重程度相关性 [J]. 医学综述, 2017, 23(18): 3740-3744.
- [14] 钱文忠, 张富山, 杨小旺, 等. 血浆D-二聚体与急性脑梗死的相关性研究 [J]. 现代临床医学, 2017, 43(2): 127-128.
- [15] 李珊, 邓小容, 谭杰, 等. 阿托伐他汀强化降脂治疗急性脑梗死的疗效及对TNF- α 、IL-10、IL-18、MMP-9水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(11): 2141-2144, 2180.
- [16] 何金邦, 赵晓萍, 赵秀欣, 等. 急性脑梗死患者血清MMP-9、TNF- α 、hs-CRP、IL-1 β 、IL-17水平与颈动脉粥样硬化斑块类型的关系 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(9): 539-543.
- [17] 方学杰, 邓奕辉. 急性脑梗死与血浆ET-1, vWF, H-FABP, PAO相关性的研究进展 [J]. 甘肃中医学院学报, 2012, 29(5): 76-81.
- [18] 任蓓, 张爱香, 张云鹏, 等. 血栓通联合依达拉奉对老年急性脑梗死患者氧化低密度脂蛋白和MMPs水平的影响及临床疗效 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(7): 1301-1303.