

· 临床研究 ·

谷红注射液联合丹参多酚酸盐治疗急性脑梗死的临床研究

姜川¹, 方旭², 冯建利¹, 郝茂林¹

1. 山东省耳鼻喉医院(山东省立医院西院) 神经内科, 山东 济南 250022

2. 山东省耳鼻喉医院(山东省立医院西院) 输血科, 山东 济南 250022

摘要: **目的** 探讨谷红注射液联合丹参多酚酸盐治疗急性脑梗死的临床效果。**方法** 选取2016年5月—2019年5月山东省耳鼻喉医院(山东省立医院西院)收治的脑梗死患者400例,随机分为对照组(200例)和治疗组(200例)。对照组静脉滴注注射用丹参多酚酸盐,200 mg/次加入生理盐水250 mL,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注谷红注射液,20 mL/次加入生理盐水250 mL,1次/d。两组患者均治疗2周。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者血浆黏度、全血低切黏度、血浆纤维蛋白原、全血高切黏度,以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、丙二醇 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、单个核细胞血红素加氧酶 (HO-1) 和转录因子红系衍生核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组临床有效率分别为 86.00% 和 92.50%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血浆黏度、全血低切黏度、血浆纤维蛋白原和全血高切黏度均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组比对照组更低 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者 TNF- α 、IL-6、MDA 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 而 SOD、HO-1 和 Nrf2 水平显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组患者上述指标明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 谷红注射液联合丹参多酚酸盐治疗脑梗死疗效确切,可明显减轻炎性及氧化应激反应,安全性高。

关键词: 谷红注射液; 注射用丹参多酚酸盐; 脑梗死; 全血低切黏度; 血浆纤维蛋白原; 氧化应激

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)07-1322-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.007

Clinical study on Guhong Injection combined with salvianolic acid salt in treatment of acute cerebral infarction

JIANG Chuan¹, FANG Xu², FENG Jian-li¹, HAO Mao-lin¹

1. Department of Neurology, Shandong ENT Hospital (Shandong Provincial Western Hospital), Ji'nan 250022, China

2. Department of Blood Transfusion, Shandong ENT Hospital (Shandong Provincial Western Hospital), Ji'nan 250022, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Guhong Injection combined with salvianolic acid salt in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (400 cases) with acute cerebral infarction in Shandong ENT Hospital (Shandong Provincial Western Hospital) from May 2016 to May 2019 were randomly divided into control (200 cases) and treatment (200 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Salvianolic Acid Salt for injection, 200 mg added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Guhong Injection on the basis of the control group, 20 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the plasma viscosity, whole blood low shear viscosity, plasma fibrinogen, whole blood high shear viscosity, and the level of TNF- α , IL-6, MDA, SOD, HO-1 and Nrf2 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 86.00% and 92.50% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the plasma viscosity, whole blood low shear viscosity, plasma fibrinogen, whole blood high shear viscosity in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the hemorheological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-6 and MDA in two groups were

收稿日期: 2019-12-10

基金项目: 山东省科技发展计划项目(2015ZRC10126)

作者简介: 姜川, 主要从事神经病学方向的研究。E-mail: doushou618@163.com

significantly decreased ($P < 0.05$), but the level of SOD, HO-1 and Nrf2 was significantly increased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Guhong Injection combined with salivianolic acid salt in treatment of acute cerebral infarction has definite therapeutic effect, can obviously reduce inflammatory and oxidative stress reaction, and has a high safety.

Key words: Guhong Injection; Salivianolic Acid Salt for injection; acute cerebral infarction; whole blood low shear viscosity; plasma fibrinogen; oxidative stress

脑梗死是一类缺血性脑血管疾病,是因脑部供动脉硬化狭窄或闭塞、脑血管病变、脑部供血不足而导致脑组织坏死,是临床上常见疾病,具有发病率高、致残率高及病死率高的特点^[1-2]。近年来,随着高脂、高盐饮食摄入量增加,脑梗死的发病风险性也相应增加,加之人口老龄化的加剧,其发病率呈上升趋势,而在经过及时合理有效治疗的存活者中有50%~70%患者存在严重残疾,如失语、瘫痪,对患者的生活质量产生严重影响^[3]。研究表明脑梗死患者存在明显的脑神经损伤、血液流变学异常及氧化应激反应,影响患者预后效果。溶栓治疗是首选的治疗方式,而时间窗限制了治疗效果^[4]。故寻找有效的治疗方式,以减轻氧化应激损伤、挽救尚有活性的脑组织、改善血液流变学及神经功能是临床研究的重点内容。丹参多酚酸盐是临床常用中药制剂,其有效成分是丹参,具有化痰、活血、通络的功效^[5]。谷红注射液是一种中西药复方制剂,主要组分为红花提取物、乙酰谷酰胺,具有改善脑部微循环、抗血栓修复受损神经细胞等作用,常用于治疗脑栓塞、脑供血不足等疾病^[6]。本研究主要探讨联合治疗对患者的临床疗效,以期为临床治疗该类疾病提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年5月—2019年5月山东省耳鼻喉医院(山东省立医院西院)收治的400例脑梗死患者为研究对象,其中男264例,女136例;年龄48~80岁,平均年龄(64.78±8.15)岁;发病至就诊时间0~24 h,平均发病至就诊时间(11.58±4.79) h,合并冠心病156例,合并高血压244例。

纳入标准:(1)诊断标准符合《神经病学》^[7]中脑梗死的有关规定;(2)均为首次发病;(3)经影像学检查CT、MRI等予以确诊;(4)患者或其家属知情且签订同意书;(5)1个月内未进行其他临床试验者。

排除标准:(1)伴有全身感染性疾病者;(2)出血性脑卒中者;(3)伴有肝肾心功能衰竭、恶性

肿瘤者;(4)梗死面积 $> 20 \text{ cm}^2$ 的大面积脑梗死者;(5)伴有其他神经系统病变及认知障碍者;(6)近期存在手术史者;(7)伴有糖尿病等影响血液流变学指标疾病者;(8)研究前3个月内采用糖皮质激素及免疫抑制剂者;(9)对本研究所用药物过敏及依从性差者。

1.2 药物

注射用丹参多酚酸盐由上海绿谷制药有限公司生产,规格为每瓶200 mg(含丹参乙酸镁160 mg),产品批号20160411,20181209;谷红注射液由通化谷红制药有限公司生产,规格20 mL/支,产品批号20160315、20180913。

1.3 分组和治疗方法

将纳入患者随机分为对照组(200例)和治疗组(200例),其中对照组男134例,女66例;年龄48~79岁,平均年龄(64.37±7.59)岁;发病至就诊时间0~24 h,平均发病至就诊时间(11.52±3.80) h,合并冠心病75例,合并高血压125例。治疗组男130例,女70例;年龄49~80岁,平均年龄(65.18±8.24)岁;发病至就诊时间0~24 h,平均发病至就诊时间(11.63±3.71) h,合并冠心病81例,合并高血压119例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。本研究经过山东省耳鼻喉医院(山东省立医院西院)伦理委员会批准。

所有患者均给予营养神经、降颅内压、调节血脂、纠正水电解质紊乱、控制血压等常规对症治疗。对照组静脉滴注注射用丹参多酚酸盐,200 mg/次加入生理盐水250 mL,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注谷红注射液,20 mL/次加入生理盐水250 mL,1次/d。两组患者均治疗2周。

1.4 疗效判定标准

参照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[8]标准,包括指令、提问、唤醒、凝视、上肢肌力、下肢肌力、面瘫、视野、失语、感觉、协调运动、构音障碍和忽视,范围0~42分,分值越高则神经功能缺损越重。基本治愈:NIHSS评分减少

91%~100%；显著进步：NIHSS 评分减少 46%~90%；进步：NIHSS 评分减少 18%~45%；无变化：NIHSS 评分减少<18%。

疗效指数 = (治疗前 NIHSS - 治疗后 NIHSS) / 治疗前 NIHSS

总有效率 = (基本治愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血液流变学指标水平 所有患者均于治疗前后采集 10 mL 空腹静脉血，分别置于 A 管、B 管中，A 管经肝素抗凝后，采用血液流变学分析仪 (ZL6000i 型，北京众驰伟业有限公司) 检测血浆黏度、全血低切黏度、血浆纤维蛋白原、全血高切黏度变化，试剂盒为仪器配套，严格按照试剂盒说明进行操作。B 管血样采用 3 500 r/min 转速离心，半径 10 cm，离心 30 min，随后取上清，置于 -20 °C 冰箱汇总保存待用。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 水平。采用硫代巴比妥酸法检测血清丙二醇 (MDA) 水平，采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶 (SOD) 水平，操作严格按照试剂盒 (南京建成生物有限公司) 说明进行。

1.5.2 炎症因子指标水平 采用实时定量 RT-PCR 测定外周血单个核细胞血红素加氧酶 (HO-1)、转录因子红系衍生核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 表达量，HO-1、Nrf2 的相对表达量采用 “Ct 值倒数” 法。

1.6 不良反应观察

观察治疗期间出现的不良反应，包括头胀痛、

呕吐、恶心、发热、皮疹等。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件包处理数据，以百分数表示计数资料，进行 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采取 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者基本治愈 52 例，显著进步 63 例，进步 57 例，无变化 28 例，总有效率为 86.00%；治疗组基本治愈 63 例，显著进步 70 例，进步 52 例，无变化 15 例，总有效率为 92.50%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组血液流变学指标水平比较

治疗后，两组患者血浆黏度、全血低切黏度、血浆纤维蛋白原和全血高切黏度均显著低于治疗前 ($P < 0.05$)，且治疗组血浆黏度、全血低切黏度、血浆纤维蛋白原和全血高切黏度水平比对照组更低 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组炎症因子指标水平比较

治疗后，两组患者 TNF- α 、IL-6 水平较治疗前均明显降低 ($P < 0.05$)，且治疗组患者显著低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组氧化应激指标水比较

治疗后，两组患者 MDA 水平均较治疗前显著降低，而 SOD、HO-1 和 Nrf2 水平均显著高于治疗前 ($P < 0.05$)，且治疗组患者上述指标明显好于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	总有效率/%
对照	200	52	63	57	28	86.00
治疗	200	63	70	52	15	92.50*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血液流变学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	血浆黏度/(mPa·s)	全血低切黏度/(mPa·s)	血浆纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)	全血高切黏度/(mPa·s)
对照	200	治疗前	3.29 ± 0.83	14.38 ± 2.05	3.96 ± 1.03	13.56 ± 2.54
		治疗后	2.51 ± 0.64*	12.42 ± 1.87*	1.50 ± 0.68*	7.85 ± 1.31*
治疗	200	治疗前	3.31 ± 0.92	14.65 ± 2.11	4.09 ± 0.96	13.87 ± 2.63
		治疗后	1.23 ± 0.59* [▲]	9.55 ± 1.20* [▲]	0.94 ± 0.40* [▲]	4.02 ± 0.99* [▲]

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 两组炎症因子指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on inflammatory factors level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /(ng·L ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	200	12.51±2.24	10.02±1.98*	375.10±31.36	168.55±29.77*
治疗	200	12.89±2.65	8.11±1.25* [▲]	378.53±29.98	132.72±22.50* [▲]

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 两组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on oxidative stress indexes level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MDA/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	SOD/(U·mL ⁻¹)	HO-1	Nrf2
对照	200	治疗前	5.81±1.23	22.62±4.71	0.28±0.10	0.37±0.06
		治疗后	3.40±0.95*	26.83±3.67*	0.51±0.12*	0.58±0.13*
治疗	200	治疗前	5.76±1.02	23.14±4.25	0.29±0.08	0.36±0.09
		治疗后	2.07±0.88* [▲]	30.28±2.96* [▲]	0.95±0.17* [▲]	0.82±0.25* [▲]

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

2.5 两组不良反应比较

治疗期间,对照组出现4例头痛、3例呕吐、4例恶心、6例发热、4例皮疹,不良反应发生率10.50%;治疗组出现3例头痛、4例呕吐、3例恶心、2例发热、3例皮疹,不良反应发生率7.50%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,且出现不良反应的患者症状均较轻微,可自行缓解。

3 讨论

脑梗死是常见的神经内科疾病,中老年人群高发,溶栓是其治疗的有效方法,但因患者病发时起病急,并受治疗时间窗的限制,在就诊时往往错失最佳治疗时机。因此,寻找有效的治疗方式已成研究的重点内容。中医认为,该病属于“中风病”范畴,发病的中心环节为血瘀,故临床常以活血化瘀为主要治则^[9]。

谷红注射液、丹参多酚酸盐均为常用的中药制剂,在活血化瘀方面均有显著疗效。谷红注射液由红花提取物与乙酰谷酰胺组成,其中有效组分红花苷类、红花黄色素等具有活血化瘀、改善微循环、改善脑部缺血低氧作用;乙酰谷酰胺使乙酰胆碱合成增多,兴奋性氨基酸释放减少,大脑功能和神经细胞代谢均有效改善,最终发挥保护神经作用^[10]。张昆等^[11]研究表明谷红注射液治疗短暂性脑缺血发作效果较好。丹参多酚酸盐主要成分为丹参乙酸镁,凉血消痈、清心除烦、祛瘀活血等功效较好^[12]。唐浩等^[13]进行动物实验发现,丹参多酚酸盐可缩小脑

缺血后脑梗死的面积,减轻脑缺血后神经功能损伤。

炎症反应、氧化应激均与急性脑梗死联系紧密。有研究表明^[14],急性脑梗死患者发病后脑组织缺氧、粒细胞活化、氧自由基大量释放,从而使脑循环炎症反应加剧,导致神经细胞凋亡。亦有研究表明其发病机制中缺血再灌注导致的氧化应激损伤较为常见,当脑部缺血时,体内氧化、抗氧化系统失衡,出现氧化应激性损伤,从而造成脑细胞大量死亡^[15]。因此,检测炎症因子和氧化应激指标对急性脑梗死患者的治疗具有重要意义。

本研究结果显示,治疗组临床总有效率较高,两组不良反应发生率比较无差异,且治疗组血液流变学指标改善情况优于对照组,炎症因子TNF- α 、IL-6及氧化应激指标MDA、SOD、HO-1、Nrf2均较对照组明显改善,说明二者联合治疗脑梗死临床疗效好,可明显改善患者的神经功能缺损症状及血液循环,减轻炎症、氧化应激反应,且不增加不良反应,安全性较好。究其原因因为二者合用协同作用增强,谷红注射液中有有效成分具有抗凝、抗血栓作用,可使机体纤溶功能能力增强,降低海马神经元caspase-3及胶质细胞酶活性,导致红细胞聚集减少,进一步降低全血黏度^[16];丹参多酚酸盐可抑制纤溶系统与凝血酶和多种补体激活,血小板黏附聚集受到拮抗,血黏度降低,使血管扩张及血栓溶解,脑部缺血组织的血液循环明显改善^[17]。药理研究表明在急慢性脑缺血大鼠中SOD、HO-1、Nrf2表达

降低, 而谷红注射液中有有效成分可使 Nrf2/HO-1 通路被激活, 升高 HO-1、Nrf2 表达量, 而发挥保护海马受损的神经元作用^[18]。谷红注射液可抑制细胞凋亡、减少缺氧诱导的凋亡细胞数量, 并增强细胞抗氧化能力, 间接影响炎症因子水平, 减轻脑损伤。因此二者联合应用, 临床疗效更佳。

综上所述, 脑梗死患者采用谷红注射液联合丹参多酚酸盐治疗临床疗效显著, 可减轻其炎症及氧化应激反应, 降低血液黏稠度, 临床治疗可参考。

参考文献

- [1] 蔡珍飞, 吴肖萍, 曹丹, 等. 2017年台州地区急性脑梗死发生的流行特征 [J]. 实用预防医学, 2019, 26(10): 1247-1250.
- [2] Ono H, Nishijima Y, Ohta S, *et al.* Hydrogen gas inhalation treatment in acute cerebral infarction: a randomized controlled clinical study on safety and neuroprotection [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(11): 2587-2594.
- [3] 苏观利, 黎法文. 急性脑梗死合并脑微出血的流行病学调查及危险因素分析 [J]. 广东医科大学学报, 2018, 36(4): 372-374.
- [4] 王蒙, 周俊山, 吴奥燕. 急性缺血性卒中静脉溶栓及血管内治疗研究进展 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(05): 391-395.
- [5] 楼鼎標, 何晶. 益气活络汤联合丹参多酚酸盐治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对血清 VEGF、MMP-9 水平的影响 [J]. 中国中医药科技, 2018, 25(4): 525-526.
- [6] 於永婷, 李玉堂, 张志超, 等. 谷红注射液联合前列地尔治疗急性大面积脑梗死并发脑心综合征疗效及对血浆 ET-1、NO 及 8-iso-PGF2 α 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(22): 2440-2443.
- [7] 贾建平, 陈生弟. 《神经病学》[M]. 第7版 北京: 人民卫生出版社, 2013: 175-176.
- [8] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [9] 万海同. 论缺血性脑卒中气阴两虚致血瘀的基本病机与养阴益气活血治法的应用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(1): 1-4.
- [10] 范芳芳, 陈舒曼, 杨洪军, 等. 谷红注射液抗脑缺血网络药理学分子机制研究 [J]. 复杂系统与复杂性科学, 2018, 15(1): 11-17.
- [11] 张昆, 魏敏, 孙燕妮. 谷红注射液联合氟桂利嗪治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(1): 158-160.
- [12] 杜海燕, 王海容, 严峻, 等. 注射用丹参多酚酸盐联合常规治疗缺血性脑卒中疗效观察 [J]. 中国药师, 2018, 21(2): 272-275.
- [13] 唐浩, 张双彦. 丹参多酚酸在改善脑缺血再灌注损伤中的机制探究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2018, 52(2): 118-123.
- [14] Zhang S, Zhao X, Xu S, *et al.* Low free triiodothyronine predicts worsen neurological outcome of patients with acute ischemic stroke: a retrospective study with bioinformatics analysis [J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 272.
- [15] 王志成. 缺血性脑卒中的氧化应激相关因子研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(1): 87-89.
- [16] 李运鹏, 张青松. 谷红注射液联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 41-45.
- [17] 詹兰兰, 周霞. 丹参多酚酸盐联合依达拉奉注射液对急性缺血性脑卒中患者血液流变学及 NIHSS 评分的影响 [J]. 药品评价, 2018, 15(11): 58-61.
- [18] 袁丹, 常能彬, 梁玉兰, 等. 谷红注射液对新生大鼠脑缺血缺氧损伤的保护作用研究 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(8): 1374-1377.