

丹红注射液联合脑苷肌肽治疗急性脑梗死的临床研究

唐灵芝¹, 刘娟^{2*}, 孙晓莉¹, 阮超¹, 武岳¹

1. 商洛市中心医院 神经内科, 陕西 商洛 726000

2. 西安医学院第一附属医院 神经内科, 陕西 西安 710077

摘要: **目的** 探讨丹红注射液联合脑苷肌肽注射液治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选择2016年3月—2018年3月在商洛市中心医院治疗的86例急性脑梗死患者为研究对象, 两组患者依据治疗方法的不同分为对照组(45例)和治疗组(41例)。对照组静脉滴注脑苷肌肽注射液, 20 mL加入到生理盐水250 mL中, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注丹红注射液, 20 mL加入到生理盐水250 mL中, 1次/d。两组患者均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、日常生活能力量表(ADL)评分、脑卒中专门化生存质量量表(SS-QOL)评分、氧化因子、促炎因子。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为80.00%、95.12%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的NIHSS评分、ADL评分均显著降低, SS-QOL评分显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组各评分明显优于对照组, 两组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组丙二醛(MDA)水平显著降低, 超氧化物歧化酶(SOD)水平显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组氧化因子水平明显优于对照组, 两组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组亲环素A(CyPA)、血小板活化因子(PAF)、MCP-1水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组促炎因子水平明显低于对照组, 两组差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 丹红注射液联合脑苷肌肽注射液治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效, 能改善患者神经功能, 提升患者日常生活能力、生存质量, 调节体内氧化应激水平和炎症反应, 减轻脑损伤, 具有一定的临床推广使用价值。

关键词: 丹红注射液; 脑苷肌肽注射液; 急性脑梗死; 脑卒中专门化生存质量量表评分; 氧化因子; 促炎因子

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)08-2317-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.014

Clinical study on Danhong Injection combined with brain glycoside carnosine in treatment of acute cerebral infarction

TANG Ling-zhi¹, LIU Juan², SUN Xiao-li¹, RUAN Chao¹, WU Yue¹

1. Department of Neurology, Shangluo Central Hospital, Shangluo 726000, China

2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Danhong Injection combined with Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (86 cases) with acute cerebral infarction in Shangluo Central Hospital from March 2016 to March 2018 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, patients were randomly divided into the control group (45 cases) and the treatment group (41 cases). Patients in the control group were iv administered with Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection, 20 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Danhong 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 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and NIHSS scores, ADL scores, SS-QOL scores, oxidizing factor, and proinflammatory factor in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.00% and 95.12%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS scores and ADL scores in two groups were significantly decreased, but SS-QOL scores in

收稿日期: 2018-12-21

基金项目: 陕西省卫生厅青年科研基金资助项目(2012E9)

作者简介: 唐灵芝(1984—), 女, 主治医师, 本科, 主要从事痴呆、脑血管病、帕金森病方面的研究。E-mail: tlz7875@163.com

*通信作者 刘娟(1980—), 女, 副主任医师, 硕士, 主要从事痴呆、脑血管病、帕金森病方面的研究。

two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the scores in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MDA in two groups were significantly decreased, but the levels of SOD in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the oxidizing factor levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CyPA, PFA, and MCP-1 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the proinflammatory factor levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Danhong Injection combined with Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection has clinical curative effect in treatment of acute cerebral infarction, can improve neurological function, daily living ability, and quality of life of patients, regulate oxidative stress and inflammatory reaction, and alleviate brain injury, which has a certain clinical application value.

Key words: Danhong Injection; Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Injection; acute cerebral infarction; SS-QOL score; oxidizing factor; proinflammatory factor

急性脑梗死属于神经内科常见疾病, 即当脑组织出现血液供应障碍时, 容易发生急性缺血、缺氧, 造成脑组织发生局部坏死。该病具有起病急、发展快、高发病、致残、死亡率高等特点, 已经严重危及患者生命安全。鉴于此, 应尽早对该病进行诊断、治疗、预防, 提升患者生命质量。临床中, 治疗该病的措施除了营养支持等一般处理外, 还包括改善脑血循环、神经保护、中医中药等针对性治疗^[1]。脑苷肌肽属于神经营养药物, 对于神经的保护、修复、再生起着重要作用^[2]。丹红注射液具有通脉舒络、活血化瘀的功效, 促进患者神经功能的恢复^[3-4]。本研究选择在商洛市中心医院治疗的 86 例急性脑梗死患者为研究对象, 旨在探讨丹红注射液联合脑苷肌肽注射液的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2016 年 3 月—2018 年 3 月在商洛市中心医院治疗的 86 例急性脑梗死患者为研究对象, 均符合该疾病诊断标准^[5], 且经颅脑核磁共振成像 (MRI) 或头颅电子计算机断层扫描 (CT) 确诊。其中男 44 例, 女 42 例; 年龄 37~75 岁, 平均年龄 (47.6 ± 8.1) 岁; 发病至入院时间 2~48 h。

纳入标准: 首次发病, 发病至入院 ≤ 48 h; 入组前近 1 个月未有改善脑血循环、神经保护、针刺或活血化瘀类中成药的治疗史; 患者或其家属自愿接受治疗并签订知情同意书。

排除标准: 出血性脑梗死或蛛网膜下腔出血、短暂性脑缺血发作、合并脑内出血患者; 有精神障碍、不配合治疗的患者; 对本研究所用药物过敏患者; 患有凝血功能障碍、肝肾功能不全、恶性肿瘤、

伴有造血系统疾病、自身免疫系统疾病等疾病患者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者依据治疗方法的不同分为对照组 (45 例) 和治疗组 (41 例)。对照组男 23 例, 女 22 例; 年龄 37~73 岁, 平均年龄 (46.5 ± 7.9) 岁; 发病至入院时间 3~48 h。治疗组男 21 例, 女 20 例; 年龄 38~76 岁, 平均年龄 (48.7 ± 8.3) 岁; 发病至入院时间 2~45 h。两组患者一般资料对比无明显差异, 具有可比性。

两组患者均给予常规治疗。对照组静脉滴注脑苷肌肽注射液 (吉林四环制药有限公司生产, 规格 10 mL/支, 产品批号 201502041、201603125), 20 mL 加入到生理盐水 250 mL 中, 1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注丹红注射液 (山东丹红制药有限公司生产, 规格 10 mL/支, 产品批号 141021、150822), 20 mL 加入到生理盐水 250 mL 中, 1 次/d。两组患者均连续治疗 14 d。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

基本痊愈: 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分减少 91%~100%, 病残程度 0 级; 显著进步: NIHSS 评分减少 46%~90%, 病残程度 1~3 级; 进步: NIHSS 评分减少 18%~45%; 无变化: NIHSS 评分减少 17%左右; 恶化: NIHSS 评分减少或增多 18%以上。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 NIHSS 评分^[6] 包含 8 个项目, 分别为凝视、面瘫、意识、语言、上肢肌力、下肢肌力、手肌力和步行能力, 其中轻型: 0~15 分, 中型: 16~30 分, 重型: 31~45 分。

1.4.2 日常生活能力量表(ADL)评分^[6] 包括(1)躯体生活自理量表,共有6项,包括穿衣、梳洗、进食、上厕所、行走、洗澡;(2)工具性日常生活活动能力量表,共8项,包括做家务、打电话、备餐、洗衣、使用交通工具、购物、吃药、经济自理。单项分正常:1分;功能下降:2~4分;功能有明显障碍:凡有2项或2项以上 ≥ 3 分或总分 ≥ 22 分。总分最低分14分为完全正常;14~56分为不同程度功能障碍。

1.4.3 脑卒中专门化生存质量量表(SS-QOL)评分^[7] 包含12个领域,如情绪、精力、视力、语言、社会角色等,共49项,采取5级评分法(即1~5分)对每项进行评分,评分范围为0~245分,分数越高则其生存状态越佳。

1.4.4 氧化因子 于治疗前后取血,采用硫代巴比妥酸法、羟胺法分别检测两组患者的丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。

1.4.5 促炎因子 于治疗前后取血,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组患者血小板活化因子(PAF)、亲环素A(CyPA)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平。

1.5 不良反应观察

在整个治疗过程中,对两组患者进行密切观察,判断是否出现头晕、头痛、胸闷、心悸、皮疹等不良反应。

1.6 统计学方法

所有数据均使用SPSS 19.0统计软件进行分析,

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,同个组间比较采用配对样本 t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组基本痊愈10例,显著进步14例,进步12例,总有效率为80.00%;治疗组基本痊愈12例,显著进步18例,进步9例,总有效率为95.12%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组各项评分比较

治疗后,两组患者NIHSS评分、ADL评分均显著降低,SS-QOL评分显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组各项评分明显优于对照组,两组差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组氧化因子水平比较

治疗后,两组MDA水平显著降低,SOD水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组MDA、SOD水平明显优于对照组,两组差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组促炎因子水平比较

治疗后,两组患者CyPA、PFA、MCP-1水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组促炎因子水平明显低于对照组,两组差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率%
对照	45	10	14	12	7	2	80.00
治疗	41	12	18	9	2	0	95.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组各项评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分		ADL 评分		SS-QOL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	16.46 \pm 4.44	9.76 \pm 1.11*	35.16 \pm 5.28	27.04 \pm 3.85*	115.95 \pm 16.71	156.75 \pm 19.35*
治疗	41	15.80 \pm 5.11	6.82 \pm 1.22* [▲]	35.11 \pm 5.88	19.24 \pm 3.11* [▲]	122.11 \pm 16.36	175.80 \pm 12.26* [▲]

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 两组氧化因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on the level of oxidation factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MDA/(nmol L ⁻¹)		SOD/(U mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	13.26±2.54	8.18±1.38*	155.38±18.99	277.85±33.27*
治疗	41	13.34±2.20	5.48±1.21*▲	152.63±16.63	328.12±27.06*▲

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

表4 两组促炎因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on the level of proinflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CyPA/(ng L ⁻¹)		PAF/(pg mL ⁻¹)		MCP-1/(μg L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	45	6.77±0.59	4.53±0.26*	227.33±34.49	121.63±18.70*	119.10±10.42	91.87±9.67*
治疗	41	6.83±0.50	2.24±0.29*▲	218.22±29.58	101.22±15.72*▲	120.64±9.64	74.90±9.64*▲

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

在整个治疗过程中, 对照组有3例头晕、头痛, 不良反应发生率达6.67%; 治疗组有1例头晕、头痛, 1例皮疹、皮肤瘙痒, 不良反应发生率达4.88%。两组不良反应发生率比较无显著差异。

3 讨论

急性脑梗死主要是一种由血液、血管壁成分、血流动力学等因素改变而引发脑组织局灶性血液供应出现障碍的缺血性脑血管疾病, 如心理压力、抑郁、肥胖、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压病、冠心病等都可为该病的危险因素。中医认为该病属于“中风”范畴, 主要原因是气虚血滞、经脉失养、痹阻脑络。目前, 临床主要通过促溶栓、抗血小板聚集、抗凝、脑神经元保护、降纤和降颅压等手段治疗急性脑梗死^[1]。脑苷肌肽注射液是由各种神经节苷脂和小分子多肽为主要活性成分的一种神经保护剂, 对于修复神经组织、恢复神经支配功能起到重要作用^[8]。丹红注射液是由丹参、红花为主的中药注射制剂, 常用于辅助治疗心脑血管疾病, 具有活血化瘀、通脉舒络之效, 对于抗炎症损伤、保护血管内皮也同样有用^[3], 因此, 本研究主要采用丹红注射液联合脑苷肌肽治疗急性脑梗死, 对于患者各项评分比较发现, 治疗后治疗组NIHSS评分、ADL评分较对照组显著降低 ($P < 0.05$), SS-QOL评分则显著升高 ($P < 0.05$), 提示丹红注射液联合脑苷肌肽注射液对神经功能、日常生活能力、生存质量的提升有一定作用。同时治疗后, 治疗组的总有效率

明显高于对照组 ($P < 0.05$), 提示丹红注射液联合脑苷肌肽注射液明显提高临床疗效。

氧化应激在神经损伤中起到重要作用, 在急性脑梗死发生过程中, 当脑组织出现血液供应障碍时, 容易发生急性缺血、缺氧情况, 且由于钙离子在神经组织细胞内增多, 激活组织细胞过氧化系统也较易, 能够产生大量氧自由基, 导致细胞内脱氧核糖核酸 (DNA)、蛋白质、脂质过氧化, 进而对脑细胞造成损伤。MDA是一种在细胞膜脂质过氧化反应中产生的重要中间代谢产物, SOD是反映机体抗氧化能力的重要指标^[9], 当颅脑损伤发生后, 产生大量氧自由基, 引起脂质过氧化反应, MDA含量增加, 而机体为抵抗大量的自由基会大量消耗SOD。本研究中发现, 治疗后治疗组MDA水平明显低于对照组, SOD明显高于对照组 ($P < 0.05$), 提示丹红注射液联合脑苷肌肽注射液能够改善急性脑梗死患者氧化应激水平, 降低脑损伤。

炎性反应是造成神经元损伤的其中一个重要的生理病理机制, 当脑组织发生缺氧、缺血情况时, 可以引起炎症细胞因子的大量表达, 对脑组织造成继发性炎症损伤。CyPA属于亲环素家族成员, 是一种高度保守的蛋白质, 广泛存在于生物界, 具有类似于细胞因子的作用, 能够激活趋化炎症细胞, 促进炎症反应^[10]。PAF为一种磷脂类化合物, 由机体多种细胞合成, 也是目前最强的细胞因子、脂质介质及神经调质, 具有促炎、促水肿、促血栓、促自由基生成等多种作用, 并且在以上作用下加重并

损害脑组织^[11]。MCP-1 是趋化因子 CC 家族成员，属于致炎因子，主要通过趋化激活单核巨噬细胞聚集于脑梗死部位来加重并损害脑组织^[12]。本研究中发现，治疗后治疗组 CyPA、PAF、MCP-1 水平较对照组显著降低，提示丹红注射液联合脑苷肌肽注射液能够改善炎症反应，减轻脑损伤。

综上所述，丹红注射液联合脑苷肌肽注射液治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效，能改善患者神经功能，提升患者日常生活能力、生存质量，调节体内氧化应激水平和炎症反应，减轻脑损伤，具有一定的临床推广使用价值。

参考文献

- [1] 张秋月. 急性脑梗死治疗的研究进展 [J]. 数理医药学杂志, 2015, 28(5): 742-744.
- [2] 周佩莉, 曹秀珍, 郑直. 苦碟子注射液联合脑苷肌肽治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 734-739.
- [3] 郝军, 陈欣, 吴海琴. 丹红注射液联合阿替普酶治疗不同分型急性脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1347-1353.
- [4] 赵建磊, 栾桂霞. 丹红注射液在缺血性脑血管疾病中的临床研究进展 [J]. 中国现代医生, 2014, 52(35): 152-153.
- [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] 全国第四届脑血管病学术会议通过. 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.
- [7] Williams L S, Weinberger M, Harris L E, et al. Development of a stroke-specific quality of life scale [J]. *Stroke*, 1999, 30(7): 1362-1369.
- [8] 沙皖, 陈路佳, 卢海波, 等. 脑苷肌肽的临床应用进展 [J]. 中国药业, 2014, 23(8): 81-84.
- [9] 杨清, 李大光, 陈勃, 等. 帕金森病患者血清 α -SYN、LPO 和 MDA 水平及临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(8): 1369-1370.
- [10] 陈颖, 陈戈. 急性动脉粥样硬化性脑梗死患者血清亲环素 A 水平变化的临床意义 [J]. 现代医学, 2015, 43(6): 736-739.
- [11] 于欣, 杨震, 于美玲. PAF、P 选择素和 TXB2 在不稳定型心绞痛患者中的表达及其意义 [J]. 检验医学, 2011, 26(3): 204-206.
- [12] 贾军, 黄亮, 张占华. 急性脑梗死患者血清亲环素 A、单核细胞趋化蛋白 1 水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(11): 1579-1581.