

注射用丹参多酚酸治疗急性大动脉粥样硬化型脑梗死的疗效

常慧敏, 张 咪, 李常新*, 吴晓巍, 徐随意, 李 羚

山西医科大学第一医院 神经内科, 山西 太原 030001

摘要: **目的** 评价注射用丹参多酚酸对急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者的临床疗效及安全性。**方法** 收集2016年9月—2017年8月山西医科大学第一医院收治的急性脑梗死患者100例, 随机分为对照组及观察组, 各50例。对照组予常规治疗, 观察组在对照组基础上加用注射用丹参多酚酸, 每次0.13 g加入250 mL 0.9%氯化钠中静滴, 1次/d, 治疗周期均为14 d。比较两组患者治疗前和治疗后神经功能缺损(NIHSS)评分、Barthel指数(BI)评分、血纤维蛋白原(FIB)、肝肾功能、心肌酶的变化以及不良反应。**结果** 治疗后, 两组的NIHSS评分和BI评分均有显著改善($P < 0.05$), 且观察组NIHSS评分低于对照组($P < 0.05$), BI评分高于对照组($P < 0.05$); 观察组血FIB与治疗前比较具有统计学差异($P < 0.05$)。两组患者用药前后肝肾功能、心肌酶未见明显变化, 用药过程中无不良事件发生。**结论** 注射用丹参多酚酸可以改善急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者的NIHSS评分和BI评分, 并能在一定程度上降低血FIB水平; 对患者的肝功能、肾功能、心肌酶等无明显影响, 副作用小。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 急性脑梗死; 大动脉粥样硬化; 临床疗效; 不良事件

中图分类号: R972, R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)02-0240-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.02.003

Therapeutic effect of Salvianolic Acids for Injection in treatment of acute large artery atherosclerotic cerebral infarction

CHANG Huimin, ZHANG Mi, LI Changxin, WU Xiaowei, XU Suiyi, LI Ling

Department of Neurology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect and safety of Salvianolic Acids for Injection (SAFI) in treatment of acute aortic atherosclerotic cerebral infarction. **Methods** A total of 100 patients of acute aortic atherosclerotic cerebral infarction in The First Hospital of Shanxi Medical University from September 2016 to August 2017 were selected and were randomly divided into the observation group and the control group. The patients in the control group received routine medicine therapy, and the patients in the treatment group received SAFI 0.13 g added for 0.9% sodium chloride 250 mL intravenous drip qd in addition to the treatment of control group. Patients treated once per day and 14 d for one course of treatment, and the prognosis of the two groups were observed by NIHSS scores and BI scores, fibrinogen (FIB), liver and kidney function, myocardial enzymes and incidence of adverse reactions. **Results** After treatment, the NIHSS score and BI score in both groups were significantly improved ($P < 0.05$), and the NIHSS score in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the BI score was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The FIB of blood in the experimental group was significantly different from that before treatment ($P < 0.05$). The liver and kidney functions and myocardial enzymes of the two groups did not change significantly before and after treatment, and no adverse events occurred during the medication process. **Conclusion** SAFI can improve NIHSS scores and BI scores of patients with acute atherosclerotic cerebral infarction, and reduce blood FIB level to a certain extent. Additionally, it has no obvious effect on liver function, kidney function and myocardial enzyme, and has little side effect.

Key words: Salvianolic Acids for Injection (SAFI); acute cerebral infarction; large artery atherosclerosis; clinical effect; adverse event

近年来我国脑卒中的患病率居高不下, 其中脑梗死约占69.6%, 且致残、致死率较高^[1]。除发病超

收稿日期: 2018-12-01

基金项目: 吴阶平医学基金会临床项目(320.6750.16132)

第一作者: 常慧敏(1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向脑血管病临床。E-mail: 624150783@qq.com

*通信作者: 李常新(1964—), 主任医师, 博士, 硕士生导师, 研究方向脑血管病临床。E-mail: bananalcx@126.com

早期行溶栓或机械取栓治疗外,尽管有不少药物的对症治疗,但是对于恢复躯体功能、减少致残、致死方面的效果亟待提高。近年来,注射用丹参多酚酸在脑梗死的防治方面逐渐在临床上应用,并且取得一定的疗效^[2]。丹参多酚酸提取自中药丹参,主要含丹酚酸B、丹酚酸D等多种有效水溶性物质^[3],可以通过抗炎、抗氧化、恢复神经功能等多种途径发挥对脑梗死的治疗作用^[4]。

急性大动脉粥样硬化(LAA)型脑梗死为临床上最常见的脑梗死类型,多发于动脉粥样硬化的中老年人^[5]。本文主要观察注射用丹参多酚酸治疗LAA急性期患者的临床疗效及安全性,并基于中国缺血性卒中亚型(Chinese Ischemic Stroke Subclassification, CISS)对LAA各发病机制亚组的治疗效果进行比较,评估其最佳适应症及不良反应,以期为临床合理用药提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2016年9月—2017年8月于山西医科大学第一医院神经内科收治的急性脑梗死患者100例。纳入标准:(1)符合1995年全国第四次脑血管病学术会议修订的脑梗死诊断标准^[6]以及CISS分型中LAA的诊断标准^[7];(2)首次发病或既往发病无遗留症状,发病1~7 d内;(3)经头颅磁共振成像(MRI)+弥散张量成像(DWI)证实存在单侧、前循环新发脑梗死病灶;(4)血管评估(头颈部CTA、MRA或血管超声)证实存在动脉粥样硬化性改变;(5)患者及其家属知情同意,并签署知情同意书。排除标准:存在颅内出血或占位性病变、明确诊断为其他因素所致的脑梗死、有出血倾向、心脏病、肝肾功能不全、妊娠期和哺乳期妇女以及无法配合检查和治疗者。

1.2 患者分组

将纳入患者按照随机数字表法平均分为对照组(50例)和观察组(50例)。对照组男40例、女10例,平均年龄(62.84±10.99)岁,其中高血压27例、糖尿病10例、目前吸烟28例、饮酒16例。观察组男39例、女11例,平均年龄(58.28±12.39)岁,其中高血压30例、糖尿病8例、目前吸烟35例、饮酒14例。两组患者在年龄、性别、危险因素等一般资料方面比较无统计学差异,具有可比性。

1.3 治疗方法

对照组给予脑梗死常规治疗及综合支持治疗,观察组在此基础上给予注射用丹参多酚酸(天津天

士力之骄药业有限公司产品,规格0.13 g/支,产品批号20150816)0.13 g加入250 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注,1次/d。两组疗程均为14 d。

1.4 观察指标

(1)两组均于治疗前后采用神经功能缺损(NIHSS)评分量表^[8]进行神经功能缺损评估,并采用Barthel指数量表(BI)^[9]评估日常生活能力;(2)治疗前后各采集2管清晨卧位空腹外周静脉血(1管用于制备血清、另1管用于制备血浆),3 000 r/min离心10 min,留取血清和血浆分别装于EP离心管,编码并保存于-80℃冰箱中,待所有患者的标本收集完成后采用东芝全自动生化分析仪和迈瑞全自动血凝分析仪分别检测肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)]、肾功能[尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、内生肌酐清除率(Ccr)]、心肌酶[磷酸肌酸激酶(CK)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)]和血浆纤维蛋白原(FIB)等实验室指标;(3)对观察组患者进行LAA亚组分类^[7]:载体动脉(斑块或血栓)阻塞穿支动脉、动脉-动脉栓塞、低灌注/栓子清除下降、混合机制共4个亚组,比较治疗后各亚组间NIHSS评分、BI、血FIB等指标的变化;(4)观察治疗过程中患者出现皮疹、皮肤黏膜及消化道出血、呕吐、腹泻、头晕、头痛等不良反应发生情况。

1.5 统计学分析

采用IBM-SPSS 22.0软件包进行数据处理,计量资料经检验后符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较选用独立样本 t 检验,组内比较选用配对样本 t 检验。不符合正态分布者采用中位数和上下四分位数 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,选用独立(或配对)样本Wilcoxon符号秩和检验。LAA亚组间两两比较,若资料符合正态分布、方差齐者选用方差分析(SNK- q 检验);若不符合正态分布,选择非参数检验(Kruskal-Wallis H检验);组间计数资料结果用百分比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 NIHSS及BI评分比较

治疗前,两组的NIHSS评分、BI评分比较,均无统计学差异。治疗14 d后,两组的NIHSS评分均较治疗前明显下降,BI评分均较治疗前明显上升,同组治疗前后比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$);且观察组NIHSS评分明显低于对照组,BI评分明显高于对照组,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组NIHSS评分和BI评分比较

Table 1 Comparison on NIHSS scores and BI scores between two groups

组别	n/例	NIHSS 评分		BI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	4.00	2.00 [#]	70.00	85.00 [#]
观察	50	4.00	1.00 ^{**}	65.00	95.00 ^{**}

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

2.2 FIB比较

治疗前,两组患者血中FIB水平比较无统计学差异。治疗后,两组FIB均有不同程度的降低,观察组与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而对照组与治疗前比较无统计学差异;观察组与对照组比较也无统计学差异,见表2。

表2 两组FIB比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on FIB between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	FIB/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	50	3.96±0.93	3.79±0.89
观察	50	3.94±0.64	3.38±0.84 [#]

与同组治疗前比较:[#] $P < 0.05$ [#] $P < 0.05$ vs same group before treatment

2.3 LAA亚组分析

根据LAA亚组分类,载体动脉(斑块或血栓)阻塞穿支动脉15例(30%)、动脉-动脉栓塞21例(42%)、低灌注/栓子清除下降5例(10%)、混合机制9例(18%),比较治疗后各亚组间NIHSS评分、BI、血FIB等指标,均无统计学差异,见表3。

2.4 肝肾功能、心肌酶

两组治疗前后肝功能、肾功能、心肌酶等未见明显变化,且两组均无皮疹、皮肤黏膜及消化道出血、脑梗死出血转化等事件发生,见表4、5、6。

3 讨论

脑梗死防治越来越被重视,寻找有效的治疗方法、最大程度改善临床症状尤为重要。LAA作为最常见的脑梗死类型^[5],其主要发病原因是在血管病变基础上发生脑血流中断,导致脑组织缺血缺氧,短时间内即可产生一系列病理生理改变,其中以脑水肿和脑细胞坏死为主要表现^[10]。

有研究发现注射用丹参多酚酸具有多重药理作用,通过作用于脑梗死发病的不同环节,调控多种因子,产生较好的临床疗效^[4]。其主要成分可以通过提高缺血脑组织中能量及ATP酶活性来降低兴奋性氨基酸的含量^[11-12],同时可以提高线粒体呼吸链复合酶I和IV的活性,改善线粒体功能^[13],从而改善脑水肿、缩小梗死面积。另外,它可以通过提高缺血侧脑组织中抗氧化物质的含量或活性(如谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等)、降低丙二醛的水平,起到减轻缺血脑组织氧化应激损伤的作用^[14]。该药还能剂量相关地抑制细胞间黏附因子-1、白介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1等炎症介质的产生,控制炎症反应,从而减轻梗死脑组织及其周围组织的损伤^[15]。

本研究结果显示,注射用丹参多酚酸可以降低NIHSS评分,提高BI评分,且与对照组比较存在统计学差异,这说明该药在脑梗死的治疗方面有确切的疗效。对观察组行发病机制亚组对比研究发现,动脉-动脉栓塞人数最多,约占该组人数的42%,随后依次为载体动脉阻塞穿支动脉(30%)、混合机制(18%)、低灌注/栓子清除下降(10%)。但本研究纳入的病例数较少,所以不能完全代表LAA中各发病机制分布情况,可在今后的研究中增加观察例数。并发现低灌注组患者症状较重,可能与其血管基础更差、侧枝循环不良有关,提示在诊疗过程中应注意早期识别这类患者,并及时给予积极有效的治疗措施(如保证患者摄氧量、避免体位剧烈变动、避免血容量不足、必要时外科干预等),以控制病情,改善预后。但比较各亚组间疗效指标并未发现

表3 LAA各亚组患者治疗后相关指标比较[M(Q₁,Q₃)]Table 3 Comparison on relevant indicators in each LAA subgroup after treatment[M(Q₁,Q₃)]

组别	n/例	NIHSS 评分	BI 评分	FIB/(g·L ⁻¹)
载体动脉(斑块或血栓)阻塞穿支动脉	15	1.00(1.00,4.00)	95.00(67.50,95.00)	3.20(2.75,3.86)
动脉-动脉栓塞	21	1.00(0.00,2.00)	95.00(85.00,95.00)	3.15(3.08,3.74)
低灌注/栓子清除下降	5	5.00(1.50,6.50)	70.00(55.00,95.00)	3.55(3.30,4.22)
混合机制	9	1.00(0.50,2.00)	95.00(92.50,97.50)	3.30(2.97,4.14)

表4 两组肝功能比较($n=50, \bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on liver function between two groups ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	AST/(U·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	25.94±9.63	23.66±7.40
	治疗后	27.18±10.30	25.86±9.10
治疗	治疗前	26.90±10.21	22.84±7.10
	治疗后	27.74±8.48	24.86±8.71

表5 两组肾功能比较($n=50, \bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on renal function between two groups ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Cr/(μmol·L ⁻¹)	Ccr/(mL·min ⁻¹)
对照	治疗前	5.52±1.53	68.62±11.21	96.78±28.27
	治疗后	5.20±1.30	66.67±14.46	97.88±30.12
观察	治疗前	5.37±1.08	67.63±8.76	106.88±32.58
	治疗后	4.94±1.28	68.78±15.59	103.10±30.91

表6 两组心肌酶比较($n=50, \bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison on myocardial enzymes between two groups ($n=50, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	CK/(U·L ⁻¹)	CK-MB/(U·L ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	69.06±27.38	12.12±5.11	204.62±29.12
	治疗后	72.74±31.93	12.98±4.21	196.88±21.48
观察	治疗前	80.36±37.12	12.58±4.03	175.12±26.30
	治疗后	82.32±28.01	13.90±4.63	171.22±23.78

明显差异,可能与各亚组患者病情严重程度不同、样本例数较少、观察时间较短有关,应进一步完善研究方案,更加全面地评估该药物疗效。

FIB主要由肝脏合成,除参与凝血的重要环节外,还可以通过促进血小板聚集、参与血栓形成等多种途径增加动脉硬化性疾病的发生风险^[16]。本研究两组患者在入院时血FIB水平无明显差异,但经注射用丹参多酚酸治疗后对照组血FIB下降不具有统计学意义,但观察组患者血FIB水平较之下降明显,且具有统计学意义,提示注射用丹参多酚酸可能在抗动脉硬化方面具有积极作用,这与郝彦超^[17]的研究结果一致。

一项研究曾通过3430例患者观察注射用丹参多酚酸的临床安全性,仅0.46%出现不良反应,提示其临床安全性较高^[18]。本研究在用药过程中患者

肝肾功能、心肌酶等项目均无明显变化,也未观察到皮疹、皮肤黏膜或消化道出血、呕吐、腹泻、头晕、头胀痛等不良反应,说明其不良反应较少,临床安全性高。

但本研究由于纳入样本较少,且均为轻-中度的前循环脑梗死患者,存在一定的局限性,以后应扩大研究对象数量及范围、延长随访时间,更全面地完善对药物的临床评估,判断该药是否能够改善远期预后。

综上,注射用丹参多酚酸能够改善急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者的临床症状,且不良反应发生少,值得推广使用。

参考文献

- [1] 孙海欣,王文志. 中国60万人群脑血管流行病学抽样调查报告[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(2): 83-88.
- [2] 裴媛,周贺伟. 丹参多酚酸治疗脑梗死的疗效与安全性[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(2): 202-203, 206.
- [3] 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.
- [4] Han J Y, Fan J Y, Horie Y, et al. Ameliorating effects of compounds derived from *Salvia miltiorrhiza* root extract on microcirculatory disturbance and target organ injury by ischemia and reperfusion [J]. Pharmacol Ther, 2007, 117(2). DOI:10.1016/j.pharmthera.2007.09.008.
- [5] 周衡,王拥军,王素香,等. 急性缺血性脑卒中中的TOAST亚型分析[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(7): 495-498.
- [6] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.
- [7] Gao S, Wang Y J, Xu A D, et al. Chinese ischemic stroke subclassification [J]. Front Neurol, 2011(2): 6. DOI: 10.3389/fneur.2011.00006.
- [8] Goldstein L B, Bertels C, Davis J N. Interrater reliability of the NIH stroke scale [J]. Archiv Neurol, 1989, 46(6): 660.
- [9] Wade D T, Collin C. The Barthel ADL Index: A standard measure of physical disability? [J]. Int Rehabil Med, 1988, 10(2): 4.
- [10] 金惠铭,王建枝. 病理生理学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 78-79.
- [11] 蒋玉凤,王秋华,刘智勤,等. 丹酚酸B对缺血小鼠脑能量代谢和脑水肿的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(12): 2300-2303.
- [12] 蒋玉凤,王秋华,刘智勤,等. 丹酚酸B对脑缺血小鼠脑能荷和三磷酸腺苷酶活性的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(18): 1903-1906.

- [13] 杜冠华, 陈永红, 张均田. 丹酚酸B对局灶性脑缺血再灌注所致线粒体损伤的保护作用 [A]//中国药理学会第八次全国代表大会论文摘要汇编 [C]. 上海: 2002.
- [14] 任德成, 杜冠华, 张均田. 总丹酚酸对脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2002, 18(3): 275-277.
- [15] Xu S, Zhong A, Ma H, et al. Neuroprotective effect of salvianolic acid B against cerebral ischemic injury in rats via the CD40 / NF - κ B pathway associated with suppression of platelets activation and neuroinflammation [J]. Brain Res, 2017, 1661: 37-48.
- [16] 胡湘蜀, 黄娟, 周东. 脑血管病的病理及病生研究进展与临床第五节纤维蛋白原与动脉硬化和脑卒中 [J]. 中华医学信息导报, 2002, 17(23): 21-22.
- [17] 郝彦超, 苏建. 丹参多酚酸对脑梗死患者血液流变学和神经功能的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014 (16): 67-68.
- [18] 高颖, 周莉, 尹平, 等. 3430例观察注射用丹参多酚酸冻干粉上市后临床应用安全性 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(5): 427-429.