

注射用丹参多酚酸对缺血性脑卒中患者同型半胱氨酸、*D*-二聚体、高敏C-反应蛋白水平和血液流变参数的影响

项广宇

许昌市中心医院 神经内科, 河南 许昌 461000

摘要:目的 观察注射用丹参多酚酸对缺血性脑卒中患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)、血清*D*-二聚体、高敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平和血液流变参数的影响,并监测不良反应发生情况。方法 收集2016年3月—2017年8月许昌市中心医院的神经内科缺血性脑卒中住院病患,共118例。采用随机平行法将患者分为对照组、观察组,对照组采用常规治疗方法,包括尽早口服阿司匹林150~300 mg/d,并辅以血压调控、血糖控制以及并发症管理;观察组在对照组治疗基础上联合注射用丹参多酚酸0.13 g,用0.9%氯化钠注射液250 mL溶解后静脉滴注,每天1次;疗程均为14 d。观察临床疗效和不良反应发生情况,测评治疗前后血浆Hcy、血清*D*-二聚体、hs-CRP水平和血液流变参数。结果 观察组治疗有效率为88.14%,与对照组的72.88%比较差异显著($P < 0.05$)。治疗后两组血浆Hcy、血清*D*-二聚体、hs-CRP水平均较治疗前均显著下降($P < 0.05$),且观察组各指标均显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组血浆黏度、全血高切黏度、血小板聚集率、全血低切黏度均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组各指标均显著低于对照组($P < 0.05$)。两组均未出现严重不良反应。结论 注射用丹参多酚酸改善缺血性脑卒中患者Hcy、*D*-二聚体、hs-CRP水平以及血液流变参数,提高临床治疗有效率,并且表现出较高的安全性。

关键词:注射用丹参多酚酸;缺血性脑卒中;血液流变参数;同型半胱氨酸;*D*-二聚体;高敏C-反应蛋白;安全性

中图分类号: R962.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)02-0291-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.02.014

Effect of Salvianolic Acid for Injection on Hcy, *D*-D, and hs-CRP level and hemorheological parameters in patients with ischemic stroke

XIANG Guangyu

Department of Neurology, Central Hospital of Xuchang City, Xuchang 461000, China

Abstract: **Objective** To observe the effects of Salvianolic Acid for Injection on Hcy, *D*-dimer, hs-CRP levels and hemorheological parameters in patients with ischemic stroke, and to monitor the occurrence of adverse reactions. **Methods** From March 2016 to August 2017, a total of 118 patients were hospitalized from patients with neurological hemorrhagic stroke in Central Hospital of Xuchang City. Patients were divided into observation and control group by random parallel method. The patients in control group received routine treatment, including oral aspirin 150—300 mg/d as early as possible, supplemented by blood pressure control, blood sugar control and complication management. The patients in observation group was treated with salvianolic acid 100 mg for injection and 0.9% sodium chloride injection 250 mL for intravenous drip once a day on the basis of the control group. The course of treatment is 14 d. The clinical efficacy and adverse reactions were observed, and plasma Hcy, serum *D*-dimer, hs-CRP levels and blood rheology parameters were measured before and after treatment. **Results** After treatment, the levels of plasma Hcy, serum *D*-dimer and hs-CRP in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$), and the indexes in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the plasma viscosity, whole blood high-viscosity, platelet aggregation rate and whole blood low-cut viscosity of two groups were significantly lower compared with before treatment ($P < 0.05$), and the indexes of observation group were significantly lower than control group, showing statistically significant difference ($P < 0.05$). The effective rate of treatment in observation group was 88.14%, which was significantly different from control group (72.88%) ($P < 0.05$). No serious adverse reactions occurred in either group. **Conclusion** Salvianolic Acid for

收稿日期: 2018-11-11

第一作者: 项广宇(1977—),男,河南省许昌市人,汉族,副主任医师,研究方向为神经内科脑血管病及神经介入。Tel:13937455160

E-mail: xgy_zjl@sina.com

Injection has a certain effect on the improvement of ischemic stroke. In the clinical study, all patients evaluated improved blood rheological parameters, and improved serum Hcy, D-dimer, and hs-CRP. The clinical treatment efficiency of patients improved and showed higher security.

Key words: Salviolic Acid for Injection; ischemic stroke; blood rheology parameters; homocysteine; high sensitivity C-reactive protein; safety

脑卒中是造成死亡或重度残障的主因之一,在中国,近20多年来,脑卒中高居十大死因第2位。脑卒中溶栓治疗自从问世以来,世界各国相关学会皆订有治疗指引,但因为有着相当的副作用,也就是引起脑出血,一直争议不断^[1]。另外,由于时间的限制,全球平均仅不到5%的病患能于有效时间内接受溶栓的治疗。鉴于此,强调多重作用机制且相对安全的传统草药一直是医学界瞩目的焦点。丹参在中国曾被应用在急性缺血性中风病患治疗上,具有血管扩张、促进微循环、抑制自由基的产生、降低缺血性再灌注所产生的伤害及提高缺血组织对缺氧的耐受度等作用^[2]。然而既往相关的研究个案数少且方法不够严谨,急需由更完善的实验来证明其功效。丹参的有效成分是水溶性部分,以丹参多酚酸含量最高,且实验证实确有治疗脑血管疾病的功效,包括溶解血栓、抑制血小板凝集、清除自由基、抗氧化等药理作用^[3]。本研究通过观察在常规治疗基础上加用注射用丹参多酚酸对缺血性脑卒中患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)、血清D-二聚体、高敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平和血液流变参数的影响,并监测不良反应发生情况,旨在评价注射用丹参多酚酸联合治疗的临床效果和安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集2016年3月—2017年8月许昌市中心医院的神经内科缺血性脑卒中住院病患,共118例。采用随机平行法将患者分为观察和对照组。观察组59例,男36例,女23例;年龄41~80岁,平均年龄(61.72±10.45)岁。对照组59例,男34例,女25例;年龄40~78岁,平均年龄(62.7±11.4)岁。两组无论在性别、年龄、发病时间等统计上均无明显差异,表示两组病患基本资料互相有可比性。

纳入标准:①符合美国的国家神经及脑卒中疾病研究院制定的缺血性脑卒中的诊断标准^[4];②40岁<年龄<80岁;③无凝血功能障碍;④为初发脑卒中患者;⑤3 h<发病时间<72 h,不符合溶栓适应症;⑥患者及家属签署知情同意书,愿意配合治疗。排除标准:①伴有神志障碍或者精神异常;②

对丹参药物严重过敏;③短暂性脑缺血发作,再次脑卒中的患者。

1.2 方法

对照组采用常规治疗方法,包括尽早口服阿司匹林150~300 mg/d,并辅以血压调控、血糖控制以及并发症管理。观察组在对照组治疗基础上联合注射用丹参多酚酸,用法用量和疗程:注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,规格:每支装0.13 g,含丹参多酚酸100 mg,批号20150816)0.13 mg用0.9%氯化钠注射液250 mL溶解后使用。静脉滴注,每日1次,疗程14 d。

1.3 疗效评定方法^[5]

以美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)反映住院及出院时的神经学损伤程度。无症状,NIHSS评分下降91%~100%,肌力评为5级,生活完全可以自理为痊愈;症状显著缓解,NIHSS评分减少46%~90%,肌力评为2级,日常生活能力基本恢复为显效;症状部分缓解,NIHSS评分减少18%~45%,肌力评为1级,日常生活能力部分恢复为有效;症状无变化或较治疗前严重甚至死亡为无效。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.4 检测指标

两组患者分别于第1次入院治疗前和治疗后14 d清晨分别抽取5 mL空腹静脉血,高速离心10 min, -20 ℃保存。采用酵素分析法检测血浆Hcy水平,应用Roche自动化临床化学分析仪;用粒子增强的免疫浊度分析法测定血清D-二聚体水平和hs-CRP水平,应用Getein1100荧光免疫定量分析仪。观察两组治疗前后血液流变指标(血小板聚集率、全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度)变化,血液流变学检测仪为普利生集团生产的LBY-N6A型旋转式血液粘度计。监测治疗过程中出现的不良反应(血尿常规异常、肝肾功能损伤、心率异常、血压异常)发生情况。

1.5 统计学处理

所有数据分析均使用SPSS 18.0,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,Student's *t*-test进行检验;计数资料采用率表示,进行卡方检验。

2 结果

2.1 临床疗效

如表1所示,观察组治疗总有效率为88.14%,与对照组的72.88%比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 血浆Hcy、血清hs-CRP、D-二聚体水平

如表2所示,治疗前对照组、观察组血浆Hcy、血清hs-CRP、D-二聚体水平比较无明显统计学差异;治疗后两组上述指标均显著下降($P < 0.05$),且观察组各指标明显低于对照组,均具有统计学差异($P < 0.05$)。

2.3 血液流变学

如表3所示,治疗前对照组、观察组血浆黏度、全血高切黏度、血小板聚集率、全血低切黏度均无统计学意义;治疗后两组上述指标均显著下降($P < 0.05$),且观察组各指标均明显低于对照组,均具有统计学差异($P < 0.05$)。

表1 两组治疗总有效率比较

Table 1 Comparison of treatment effectiveness between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	59	6	21	16	16	72.88
观察	59	9	33	10	7	88.14*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 不良反应

如表4所示,两组血压异常、心率异常、血尿常规异常和肝肾功能损伤等不良事件发生率比较,差异无统计学意义。两组均未出现严重不良反应。

3 讨论

急性缺血性脑卒中的治疗策略主要是积极恢复脑组织血液灌流,目前以发病3 h内施打血栓溶解剂为治疗方针,其次须预防再次复发缺血性脑卒中。一篇综合分析研究指出,初次罹患缺血性脑卒中后,5年内再次罹患的机会达19%~32%^[6]。预防缺血性脑卒中的复发药物主要以抗血小板药物及抗凝血剂为主。

表2 两组血浆Hcy、血清hs-CRP、D-二聚体水平比较($\bar{x} \pm s$, $n = 59$)

Table 2 Comparison of plasma Hcy, and serum hs-CRP, D-dimer levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 59$)

组别	时间	hs-CRP/ (mg·L ⁻¹)	Hcy/ (μmol·L ⁻¹)	D-二聚 体/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	10.48±3.61	20.67±6.72	0.87±0.19
	治疗后	5.11±1.59*	14.70±4.77*	0.53±0.17*
观察	治疗前	10.71±3.62	20.76±6.79	0.90±0.17
	治疗后	3.39±1.28*#	10.15±3.90*#	0.36±0.10*#

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 两组治疗前后血液流变参数对比($\bar{x} \pm s$, $n = 59$)

Table 3 Comparison of blood rheological parameters before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 59$)

组别	时间	血浆黏度/mPa·s	全血高切黏度/mPa·s	血小板聚集率/%	全血低切黏度/mPa·s
对照	治疗前	3.13±0.29	7.79±1.12	64.36±13.49	14.27±2.46
	治疗后	2.47±0.12*	6.75±0.93*	55.81±12.87*	10.63±1.57*
观察	治疗前	3.15±0.28	7.82±1.09	64.53±13.31	14.31±2.53
	治疗后	1.63±0.07*#	5.63±0.81*#	48.29±11.64*#	8.71±1.14*#

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 两组治疗过程中不良事件对比

Table 4 Comparison of adverse events during treatment between two groups

组别	n/例	血压异常		心率异常		血尿常规异常		肝肾功能损伤	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	59	4	6.78	2	3.39	3	5.08	2	3.39
观察	59	3	5.08	4	6.78	2	3.39	2	3.39

现代医学认为,血小板聚集性增高,是脑动脉血栓形成的重要原因之一^[7]。丹参多酚酸具有抑制血小板聚集作用,主要通过抑制磷酸二酯酶或抑制前列腺 E_2 、5-羟色胺、二磷酸腺苷、血栓素 B_2 (TXB_2)等的合成^[8],尤其是抑制 TXB_2 效果显著。经动物药理实验证明,丹参多酚酸对 TXB_2 的抑制作用达96.64%,达到抗血小板聚集的作用^[9]。血液黏度、血球比积、血小板聚集性异常增高是脑卒中的危险信号,且增高越显著,其发病率越高。丹参多酚酸对解除血液流变学异常而出现的浓、黏、凝、聚状态有改善作用^[10]。本研究结果显示,治疗后两组血小板聚集率、全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度均明显降低,且观察组各指标明显低于对照组,呈明显统计学差异。结果同Sheng等^[11]的报道相符,其分组观察缺血性脑卒中患者治疗前后的红血球压积、全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度、红血球电泳纤维蛋白原等6项指标,治疗前均异常增高,治疗后6项指标均下降,认为丹参多酚酸可降低缺血性脑卒中患者的全血和血浆粘度,改善红血球形态及减少红血球的破坏,通过抗凝降粘的作用使患者血液流速恢复正常。

脑卒中最常见的病因是脑动脉粥样硬化,动脉内膜受损,血管壁粗糙,血液固型成分附着,形成动脉管壁血栓,导致脑梗死形成,动脉硬化是缺血性脑卒中的发病基础。血浆中总Hcy的浓度升高是造成缺血性脑卒中的一个关系很密切而且独立的危险因素。血浆Hcy水平过高能够产生过氧化物和超氧化物,使血管内皮细胞受损,造成血栓的产生;同时还易诱使血小板聚集,使之与载脂蛋白结合,脂肪堆积于血管壁,产生动脉粥样硬化。近年来有许多大型前瞻性流行病学研究都发现健康人的CRP与未来发生心血管疾病风险呈正相关性,对于罹患心血管疾病的风险,高风险族群要比低风险族群高出2倍,研究证实,hs-CRP是一个强而有力的独立预测因子,不受高血压、糖尿病、年龄、家族史、吸烟史、胆固醇值等传统危险因子的影响^[12]。hs-CRP值与脑卒中或周边动脉疾病患者之预后及复发的风险都相关。 D -二聚体是最简单的纤维蛋白降解产物,其质量浓度的增加反映体内高凝状态和继发性纤溶亢进。有研究认为, D -二聚体检测不仅可以区分缺血性脑卒中的类型,对于脑卒中住院患者病死率的预测能力和出血性脑卒中早期神经损伤严重度的评估都有较好的临床应用价值。本研究中,治疗后两组血浆Hcy、 D -二聚体、hs-CRP水平均明显

下降,且观察组各指标明显低于对照组,呈明显统计学差异。研究结果表明,注射用丹参多酚酸不仅有抑制凝血、激活纤溶系统的作用,而且具有抗脂蛋白氧化和降低动脉粥样硬化炎症反应作用,同时还可以调节纤溶系统,使低凝状态升高,高凝状态降低。本研究结果显示,两组血压异常、心率异常、血尿常规异常和肝肾功能损伤等不良事件发生率比较,差异无统计学意义。两组均无一例出现严重不良反应,说明注射用丹参多酚酸在临床使用较为安全。

注射用丹参多酚酸对于缺血性脑卒中的改善确实有一定的疗效。于临床中发现,所有评估患者血液流变参数有所改善,血清中Hcy、 D -二聚体、hs-CRP均获改善,患者临床治疗有效率也获提高,并且表现出较高的安全性。

参考文献

- [1] Engel O, Kolodziej S, Dirnagl U, et al. Modeling stroke in mice-middle cerebral artery occlusion with the filament model [J]. J Vis Exp, 2011, (47): 2423.
- [2] Greenberg D A, Jin K L. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke [J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70(10): 1753-1761.
- [3] Yang J P, Guo L, Liu R C, et al. Neuroprotective effects of VEGF administration after focal cerebral ischemia / reperfusion: dose response and time window [J]. Neurochem Int, 2012, 60(6): 592-596.
- [4] Wang H Y, Wang Y S, Li D D, et al. VEGF inhibits the inflammation in spinal cord injury through activation of autophagy [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 462(2): 453-458.
- [5] Zhang H G, Gao M, Zhang L, et al. Salvianolic acid A protects human SH-SY5Y neuroblastoma cells against H_2O_2 -induced injury by increasing stress tolerance ability [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 421(3): 479-483.
- [6] Wang S B, Pang X B, Zhao Y, et al. Protection of salvianolic acid A on rat brain from ischemic damage via soluble epoxide hydrolase inhibition [J]. J Asian Nat Prod Res, 2012, 14(11): 1084-1092.
- [7] He Q S, Wang S X, Liu X L, et al. Salvianolate lyophilized injection promotes post-stroke functional recovery via the activation of VEGF and BDNF-TrkB-CREB signaling pathway in T1DM-MCAO rats [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 108-122.
- [8] Zhu H B, Zou L B, Tian J W, et al. SMND-309, a novel derivative of salvianolic acid B, protects rat brains

- ischemia and reperfusion injury by targeting the JAK₂/STAT3 pathway [J]. *Eur J pharmacol*, 2013, 714(1/2/3): 23-31.
- [9] Zhang N, Kang T G, Xia Y, et al. Effects of salvianolic acid B on survival, self-renewal and neuronal differentiation of bone marrow derived neural stem cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 697(1/2/3) : 32-39.
- [10] Lee H J, Seo M, Lee E J. Salvianolic acid B inhibits atherogenesis of vascular cells through induction of Nrf2-dependent heme oxygenase-1 [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(26): 3095-3106.
- [11] Sheng S J, Wang J X, Wang L R, et al. Network pharmacology analyses of the antithrombotic pharmacological mechanism of Fufang Xueshuantong Capsule with experimental support using disseminated intravascular coagulation rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3): 735-744.
- [12] Tang H, Pan C S, Mao X W, et al. Role of NADPH oxidase in total salvianolic acid injection attenuating ischemia-reperfusion impaired cerebral microcirculation and neurons: implication of AMPK / Akt / PKC [J]. *Microcirculation*, 2014, 21(7): 615-627.