

注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死患者的疗效及对hs-CRP和血液流变学的影响

刘雪洁¹, 谢道俊^{2*}, 杨波², 周磊²

1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038

2. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031

摘要: **目的** 评价注射用丹参多酚酸治疗脑梗死急性期患者的疗效及对超敏C反应蛋白(hs-CRP)和血液流变学的影响。**方法** 将80例脑梗死急性期患者依据随机数字表法分为观察组与对照组, 每组40例。对照组采用常规西药治疗, 观察组在对照组治疗基础上加用注射用丹参多酚酸0.13 g用0.9%氯化钠注射液稀释, 静脉滴注1次/d。两组疗程均为14 d。比较两组治疗后疗效变化, 治疗前后NIHSS评分、细胞炎症因子和血液流变学水平的变化, 并记录药物不良反应。**结果** 治疗后, 观察组总有效率95.0%, 高于对照组的77.5%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组NIHSS评分均较治疗前下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组下降幅度高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者hs-CRP水平, 血浆黏度、血沉、全血黏度高切、全血黏度低切水平相似, 差异无统计学意义; 治疗后, 两组患者血清hs-CRP水平、血浆黏度、血沉、全血黏度高切、全血黏度低切水平均降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 但观察组患者的降低幅度明显于对照组, 差异比较有统计学意义($P < 0.05$)。治疗过程中, 两组患者无明显的药物不良反应。**结论** 注射用丹参多酚酸治疗脑梗死急性期患者疗效明确, 可以降低hs-CRP水平和改善血液流变学, 且比较安全。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 急性脑梗死; 超敏C反应蛋白; 血液流变学

中图分类号: R972, R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)02-0296-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.02.015

Effect of Salvianolic Acids for Injection on hs-CRP and hemorheology in treatment of acute cerebral infarction

LIU Xuejie¹, XIE Daojun², YANG Bo², ZHOU Lei²

1. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China

2. First Affiliated Hospital, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Salvianolic Acids for Injection (SAFI) in the treatment of patients with acute cerebral infarction and its effect on hs-CRP and hemorheology. **Methods** A total of 80 patients with acute cerebral infarction were randomly divided into treatment group ($n = 40$) and control group ($n = 40$). The patients in the control group were treated with conventional western medicine, and the patients in the treatment group received SAFI 0.13 g dissolved in 250 mL of 0.9% sodium chloride injection based on the treatment of control group, intravenous drip once a day. The course of treatment was 2 weeks in two groups. The therapeutic effects of two groups were compared. The changes of NIHSS score, cell cytokines and hemorheology levels before and after treatment and adverse reactions were also observed and recorded. **Results** After the treatment, the total effective rate of the treatment group (95.0%) was significantly higher than that of control group's (77.5%) ($P < 0.05$). The NIHSS scores of the two groups were lower than those before treatment, and the NIHSS score of the treatment group was lower than the control group's ($P < 0.05$). the serum hs-CRP level, plasma viscosity, ESR, high shear rate and low shear rate of whole blood viscosity in the two groups were all decreased, but the decrease of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). During the treatment, there were no obvious adverse drug reactions in the two groups. **Conclusion** The curative effect of Salvianolic Acids for Injection in the treatment of acute cerebral infarction is confirmed, it can reduce the level of hs-CRP and

收稿日期: 2018-12-02

第一作者: 刘雪洁(1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向为神经内科疾病的诊治。Tel: 13075576878 E-mail: 972632991@qq.com

*通信作者: 谢道俊, 男, 主任医师, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为神经内科疾病的诊治。E-mail: daojunxie81@163.com

improve hemorheology, and it is relatively safe.

Key words: Salviolic Acids for Injection (SAFI); acute cerebral infarction; hs-CRP; hemorheology

脑梗死是指由于脑部组织细胞由于各种原因导致的血液循环障碍,造成脑组织细胞缺血缺氧性坏死,具有发病率高、死亡率高、致残率高等特点^[1]。目前研究发现其发病与动脉斑块形成、血管内皮损伤、血栓形成、自由基损伤、血小板聚集及血黏度升高等密切相关^[2-3]。脑组织细胞缺血后形成的急性梗死灶是由中心坏死区及其周围的缺血半暗带构成,梗死灶中包括中心坏死区的坏死细胞与缺血半暗带的凋亡细胞,及时促进缺血区的血液流通,挽救缺血半暗带可逆的神经元是改善神经功能缺损的关键^[4]。中医理论认为若内风引动气血,使得气血逆乱,上扰脑窍,则会引起中风病的发生,而血瘀生风是内风生成的主要原因^[5],因此中风的治疗主要是活血化瘀,临床上常用的中成药一般都遵照这个治疗原则。

注射用丹参多酚酸是新一代中药制剂,主要是以丹参中的水溶性酚酸类成分为有效成分,并经过现代制剂技术加工而成的注射剂。丹参具有活血祛瘀、调经止痛之效,还有一定调脂作用,同时可扩张冠状动脉、改善微循环,通过降低血液黏稠度、抑制血小板聚集,降低外周血管阻力,达到防止脂质过氧化损伤,保护细胞膜的目的^[6]。很多动物实验及脑血管病的临床试验显示,注射用丹参多酚酸用于脑梗死已取得显著疗效^[7-8]。本研究旨在探讨注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死患者的疗效与安全性,及对细胞炎症因子超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血液流变学的影响,以期为临床上治疗脑梗死提供有效的用药方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月—2018年2月安徽中医药大学第一附属医院神经内科收治的急性脑梗死住院患者80例,患者知情并自愿签署知情同意书。

纳入标准:(1)诊断符合中华医学会神经病学分会制定的《急性缺血性脑卒中诊治指南(2010版)》标准^[9],并经影像学检查证实为急性脑梗死(有明确梗死灶);(2)发病时间<72 h;(3)年龄45岁≤年龄≤80岁。排除标准:(1)合并肿瘤、冠心病、心脏瓣膜病、风湿病、血液病等病患者;(2)合并严重认知障碍者;(3)大面积脑梗死而生命体征未平稳者;(4)脑出血或出血型脑梗死患者。

采用随机数字表法将入选患者随机分为治疗组(40例)和对照组(40例)。其中对照组男19例,女21例;年龄45~74岁,平均(60.31±5.71)岁;发病至入院时间为1~36 h,平均(15.24±3.36)h。观察组男20例,女20例;年龄44~75岁,平均(61.31±4.35)岁;发病至入院时间为1~33 h,平均(14.18±2.56)h。两组患者年龄、性别、性别、发病时间等一般情况比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

对照组采用常规治疗,包括抗血小板聚集、清除自由基、稳定斑块、脑保护、减轻颅内水肿等。观察组在对照组基础上加用注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司生产,规格:0.13 g/支,产品批号20160705),0.13 g用适量0.9%氯化钠注射液溶解,再用0.9%氯化钠注射液稀释250 mL,1次/d,静脉滴注,严格控制滴速,不高于40滴/min,两组疗程均为14 d。

1.3 疗效判定

根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[10]判断疗效:以患者病残程度为0级,以及患者神经功能缺损程度[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)]评分减少91%~100%为基本痊愈;以患者病残程度为1~3级,以及NIHSS评分减少46%~90%为显著进步;以患者NIHSS评分减少18%~45%为进步;以患者NIHSS评分减少18%以下甚至加重为无效。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/本组例数

1.4 监测指标

1.4.1 NIHSS评分^[10] 观察两组患者治疗前后NIHSS评分变化,治疗后NIHSS评分越低表示神经功能恢复越好。

1.4.2 血流指标 所有患者均于入院治疗前、治疗第14天清晨取空腹静脉血4 mL,由检验科室检测hs-CRP及血流变各项指标,记录并比较治疗前后的变化情况。

1.4.3 不良反应 治疗期间监测患者的肝肾功能、心电图、血常规,观察是否出现皮疹、呕吐、腹泻、头晕、头痛等不良反应的发生。

1.5 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行数据分析,其中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;计数资料以

百分率表示,组间比较采用 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95.0%,高于对照组的77.5%,两组比较差异具有统计学的意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较($n=40$)

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups($n=40$)

组别	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	4	17	10	9	77.5
观察	8	18	12	2	95.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组治疗前后NIHSS评分比较

两组治疗前NIHSS评分比较无统计学意义;治疗后两组NIHSS评分均降低,与治疗前比较差异显著($P < 0.05$);且观察组治疗后NIHSS评分低于对照组的($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后NIHSS评分比较

Table 2 Comparison on NIHSS scores before and after treatment between two groups

组别	n /例	NIHSS评分	
		治疗前	治疗后
对照	40	4.73±2.27	0.83±0.15 [#]
观察	40	4.67±2.69	0.63±0.67**

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 两组治疗前后hs-CRP水平比较

治疗前两组hs-CRP水平比较,差异无统计学意义;治疗后两组hs-CRP水平均降低,同组治疗前比

较差异显著($P < 0.05$),且观察组低于对照组的,两组比较差异显著($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后hs-CRP水平比较

Table 3 Comparison on hs-CRP levels before and after treatment between two groups

组别	n /例	Hs-CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后
对照	40	5.17±1.80	2.73±1.62 [#]
观察	40	4.82±1.37	0.84±0.80**

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

2.4 组治疗前后血液流变学比较

治疗前两组血浆黏度、血沉、全血黏度低切、全血黏度高切比较,差异无统计学意义;治疗后两组这些指标均降低,且观察组降低的幅度高于对照组的,两组比较差异显著($P < 0.05$)。见表4。

2.5 不良反应

两组患者的肝肾功能、心电图、血常规均未见异常,且无皮疹、呕吐、腹泻、头晕、头痛等不良反应的发生。

3 讨论

中医学认为中风的发生不仅是由于人体内阴阳气血平衡的失调,其病理基础更是由于脏腑经络功能活动异常导致造成痰浊、瘀血形成,从而瘀阻脑部脉络^[11]。丹参多酚酸主要是提取丹参中的水溶性酚酸类成分为有效成分,其中主要有丹参素、原儿茶醛、丹酚酸A、丹酚酸B、丹酚酸C等^[12-13]。现代药理研究表明丹参多酚酸具有抗炎、保护脑梗死周围缺血半暗带神经细胞,抑制其凋亡^[14],清除自由基、超氧阴离子,抗氧化,减轻脑水肿^[15]等作用,进而减少脑缺血面积。

炎症反应被认为在脑缺血再灌注损伤过程中

表4 两组治疗前后血液流变学水平比较($n=40, \bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on blood rheology levels before and after treatment between two groups($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	观察时间	血浆黏度/($\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$)	血沉/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	全血黏度低切/($\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$)	全血黏度高切/($\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$)
对照	治疗前	2.07±0.74	54.96±24.59	21.90±4.10	4.80±1.14
	治疗后	1.73±0.45 [#]	16.00±12.40 [#]	19.65±2.00 [#]	3.98±0.95 [#]
观察	治疗前	2.17±0.63	46.37±19.71	22.51±2.37	4.37±0.81
	治疗后	1.51±0.29**	9.37±4.47**	16.25±1.76**	2.99±0.38**

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

处于中心地位^[16],而全身炎症反应增强又是其中一个主要环节。急性脑梗死在发病以及整个病程中,促炎症因子与抗炎症因子比例失调在起到重要作用^[17-18]。hs-CRP是一种急性炎症时相蛋白,主要通过促进其他炎症因子分泌、激活补体和单核巨噬细胞系统等多途径参与动脉粥样硬化的炎症病变过程^[19],其作为急性脑梗死的炎症标志物,也被认为是缺血性脑卒中的独立预测因子^[20]。仲爱芹等^[21]在动物试验中证实丹酚酸B具有保护脑缺血后再灌注损伤作用,其作用机制可能是因为丹酚酸B能够抑制脑组织内黏附因子的表达及再灌注损伤后引起的炎症反应。本研究发现注射用丹参多酚酸能够降低急性脑梗死后炎症水平,减轻缺血再灌注损伤作用的物质基础可能主要为丹酚酸B。

另有研究表明,发生急性脑梗死后,患者的血液流变性质会产生变化,无论是在低切变率下还是高切变率下,血液黏度都会升高,从而导致红细胞的聚集性增强、变形性降低^[22]。而高黏度血液作为疾病发展的高危因素,对于急性脑梗死的病程进展和预后均有不良影响。丹参素具有活血化瘀、改善血液循环的作用,能够通过抗血小板凝聚及促进纤维蛋白降解从而加快血液流动速度,及时恢复缺血半暗带的血流,挽救可逆的神经元,从而发挥改善脑梗死患者临床症状的作用^[23]。本研究证明注射用丹参多酚酸能够改善急性梗死患者血流变指标,减轻急性脑梗死后神经功能缺损症状,提示丹参素改善血液循环可能为其作用机制之一。

本研究结果发现,观察组NIHSS评分下降的幅度显著高于对照组,表明临床疗效显著高于对照组,且两组都未发现明显的不良反应,说明注射用丹参多酚酸改善急性脑梗死患者的神经功能缺损症状疗效明确。治疗后,两组hs-CRP水平均降低,且观察组的低于对照组的($P<0.05$),表明丹参多酚酸能够降低脑梗死后炎症水平,这与安文峰^[24]的研究结果一致。在予以常规抗血小板聚集、稳定斑块等基础治疗后,患者血浆黏度、血沉、全血黏度低切、全血黏度高切水平均较治疗前降低,神经功能缺损症状得到改善。在此基础上加用丹参多酚酸后,进一步降低血液黏度,改善血液循环,加快血流速度,减少梗死范围,提高患者的生活质量。但本研究仍存在样本量小、观察周期短、观测指标单一等不足,需进一步扩大研究样本量,延长观察周期及扩大观测指标范围。

综上所述,注射用丹参多酚酸治疗脑梗死疗效

确切,可减轻急性脑梗死后的炎症反应,减轻降低血液黏度,改善脑血流动力学,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 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, 17(16): 67-68.
- [2] Camerlingo M, Tudose V, Tognozzi M, et al. Predictors of recanalisation in acute cerebral infarction from occlusion of the terminal internal carotid artery or of the middle cerebral artery mainstem treated with thrombolysis[J]. Int J Neurosci, 2014, 124(3): 199-203.
- [3] Zheng Z F, Qiu Y, Xiao D J, et al. The changes of inflammatory factors and coagulation indexes in patients with acute cerebral infarction and its significance[J]. Chin J Health Lab Technol, 2015, 13(14): 3907-3912.
- [4] 李晶, 杜元灏. 脑梗死与血管新生[J]. 天津中医药, 2007, 24(5): 435-437.
- [5] 向楠, 江璐, 刘昭纯. 内风与癖血相关的理论研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(8): 1468-1470.
- [6] 高传长, 邹书兵. 丹参及其主要成分在冠心病及胰腺炎等疾病中的治病机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(11): 1222-1227.
- [7] Wang Y, Jiang Y F, Huang Q F, et al. Neuroprotective effects of salvianolic acid B against oxygen-glucose deprivation / reperfusion damage in primary rat cortical neurons[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(24): 3612-3619.
- [8] Hu P, Luo G A, Zhao Z, et al. Quality assessment of *Radix Salviae Miltiorrhizae* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2005, 53(5): 481-486.
- [9] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [10] 中华医学会神经病分会, 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.
- [11] 南景帧. 论“痰阻血瘀”在中风发病与治疗中的地位[J]. 中医药学报, 1982, 10(2): 16-20.
- [12] 董宠凯, 马丙祥, 王怡珍. 丹参注射液改善血流变学及凝血功能的实验研究进展[J]. 河南中医, 2016, 36(2): 355-357.
- [13] 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.
- [14] Lv H, Wang L, Shen J, et al. Salvianolic acid B attenuates apoptosis and inflammation via SIRT1 activation in experimental stroke rats[J]. Brain Res Bull, 2015, 115: 30-36.
- [15] Chen T, Liu W B, Chao X, et al. Salvianolic acid B

- attenuates brain damage and inflammation after traumatic brain injury in mice [J]. Brain Res Bull, 2011, 84(2): 0-168. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2010.11.015.
- [16] Chen B, Liao W Q, Xu N, et al. Adiponectin protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through anti-inflammatory action [J]. Brain Res Bull, 2011, 84(2): 0-168. DOI: 10.1016 / j. brainresbull. 20, 2009, 1273: 129-137.
- [17] Cure M C, Tufekci A, Cure E, et al. Low-density lipoprotein subfraction, carotid artery intima-media thickness, nitric oxide, and tumor necrosis factor alpha are associated with newly diagnosed ischemic stroke [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2013, 16(4): 498-503.
- [18] 元小冬, 侯秋霞, 吴寿岭, 等. 炎症细胞因子改变与脑梗死的相关性研究 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2004, 11(3): 185-186.
- [19] Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. Relationship between C-reactive protein and progression of early carotid atherosclerosis in hypertensive subjects [J]. Stroke, 2004, 35(7): 1625-1630.
- [20] Torres J L, Tidker P M. Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events [J]. Curr Opin Cardiol, 2003, 18: 471-478.
- [21] 仲爱芹, 徐士欣, 张军平, 等. 丹酚酸 B 对脑缺血再灌注损伤黏附分子表达影响的实验研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(8): 704-707.
- [22] 刘楠, 于颖, 李冰. 复发性脑梗死患者血流变学改变的临床分析 [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(7): 21-22.
- [23] 常连赢, 朱彦, 高秀梅. 丹红注射液抗血栓作用研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2013, 32(4): 246-249.
- [24] 安文峰. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死疗效分析 [J]. 河南医学研究, 2016, 25(7): 1312-1313.