

## 注射用丹参多酚酸治疗急性期脑梗死的临床观察

赵芳芳, 常娜\*, 赵胜楠, 杨艳敏, 潘昊君

河南大学淮河医院 神经内科, 河南 开封 475000

**摘要:** 目的 观察注射用丹参多酚酸治疗急性期脑梗死的临床疗效及安全性。方法 124例急性期脑梗患者随机分为观察组、对照组,各62例。对照组给予抗血小板聚集、调控血脂、改善循环、营养神经、控制血压血糖及对症支持治疗脑梗死的药物治疗,必要时应用脱水剂;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溶于0.9%的氯化钠溶液250 mL缓慢静脉滴入,1次/d,共14 d。比较两组治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、日常生活能力量表(Barthel Index, BI)评分改善的情况,患者治疗前后分别进行肝、肾功能化验,评价其安全性。结果 观察组与对照组治疗前NIHSS评分及BI评分比较差异没有统计学意义;治疗后,两组患者NIHSS评分显著降低,BI评分显著升高,治疗前后差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,与对照组比较,观察组患者BI评分显著升高,NIHSS评分显著降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患者的总有效率是79.03%,显著高于对照组的45.16%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者在用药期间未出现严重不良反应。结论 注射用丹参多酚酸可明显改善急性脑梗死患者的神经功能,提高患者的生活质量,是治疗急性脑梗死安全有效的方法。

**关键词:** 脑梗死;注射用丹参多酚酸;NIHSS评分;日常生活能力量表评分;临床疗效;安全性

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)02-0342-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.02.029

## Clinical observation on treatment of acute cerebral infarction with Salvianolic Acid for Injection

ZHAO Fangfang, CHANG Na, ZHAO Shengnan, YANG Yanmin, PAN Haojun

Department of Neurology, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical efficacy and safety of Salvianolic acid for Injection in the treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Totally 124 patients with acute cerebral infarction were randomly divided into observation group and control group ( $n = 62$ ). Patients in control group was given anti-platelet aggregation, regulating blood lipid, improving circulation, nourishing nerve, controlling blood pressure, blood sugar and symptomatic support to treat cerebral infarction, and dehydrating agent was used when necessary. Patients in observation group was given salvianolic acid 0.13 g dissolved in 0.9% sodium chloride solution 250 mL intravenously, once a day for 14 days. NIHSS and Barthel Index score of the two groups were compared before and after treatment. Liver and kidney function tests were conducted before and after treatment to evaluate the safety of the two groups. **Results** There was no significant difference in NIHSS score and BI score between the observation group and the control group before treatment; after treatment, the NIHSS score of the two groups decreased significantly, BI score increased significantly, and the difference was statistically significant before and after treatment ( $P < 0.05$ ); after treatment, compared with the control group, the BI score of the observation group increased significantly, and the NIHSS score decreased significantly ( $P < 0.05$ ). After treatment, the total effective rate of the observation group was 79.03%, which was significantly higher than 45.16% of the control group ( $P < 0.05$ ). There were no serious adverse reactions in the two groups. **Conclusion** Salvianolic Acid for Injection can significantly improve the neurological function and quality of life of patients with acute cerebral infarction, which is a safe and effective method for the treatment of acute cerebral infarction.

**Key words:** cerebral infarction; Salvianolic Acid for Injection; NIHSS; BI score; clinical effect

收稿日期:2019-01-22

第一作者:赵芳芳,女,硕士研究生,研究方向为脑血管病的诊治。Tel:13592647513 E-mail:648682760@qq.com

\*通信作者:常娜,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为脑血管病的诊治。Tel:18738989685 E-mail:baogongci@126.com

脑梗死是由于脑血流的局部循环障碍所引起的急性缺血缺氧,进而导致脑组织坏死,从而引起一系列的神经系统症状及体征,具有发病率高、致残率和致死率高、复发率高的特征<sup>[1]</sup>。目前已成为全球成年人高致死性、致残性疾病<sup>[2]</sup>。脑梗死后残疾不仅使患者的生活质量受到严重影响,还为家庭及社会带来繁重的负担<sup>[3]</sup>。虽然目前有多个研究表明<sup>[4]</sup>注射用丹参多酚酸具有促进神经功能恢复的作用,但是其有效性及安全性尚缺乏大样本的临床研究。本研究为探讨注射用丹参多酚酸治疗急性期脑梗死的有效性,对124例患者进行临床观察。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2017年1月—2018年2月在河南大学淮河医院神经内科住院治疗的急性期脑梗死患者124例,随机分成对照组与观察组,各62例。对照组男性38例,女性24例,年龄42~80岁,平均年龄(59.52±11.75)岁;观察组男性35例,女性27例,年龄40~82岁,平均年龄(59.92±11.34)岁。两组性别、年龄、并发症(如高血压、糖尿病、高血脂、冠心病等)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分<sup>[5-6]</sup>、日常生活能力量表(Barthel Index, BI)评分<sup>[5]</sup>比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组标准:①突发肢体瘫痪,口角歪斜,言语障碍,偏身麻木,感觉异常等症状,没有意识障碍;②发病48 h以内且病情稳定;③NIHSS评分在4~20分;④行头部CT/MRI确诊急性脑梗死;⑤患者或家属签署知情同意书。

排除标准:①过敏体质者;②入组研究前30 d内,参加过其他临床研究或者接受过其他研究性的药物治疗者;③短暂性脑缺血发作(TIA)、脑出血、腔隙性梗死、出血倾向等;④颅内病变如脑动脉瘤、血管畸形、脑肿瘤、头颅外伤后遗症等;⑤合并有心、肝、肾及胃肠道出血,血液系统、内分泌系统、恶性肿瘤等疾病;⑥妊娠期及哺乳期妇女;⑦精神病患者;⑧3个月内有手术者或有重大外伤史者。

### 1.2 给药方案

对照组给予抗血小板聚集、调控血脂、改善循环、营养神经、控制血压血糖及对症支持治疗脑梗死的药物治疗,必要时应用脱水剂;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(天士力之骄药业有限公司,每支0.13 g,含丹参多酚酸100 mg,批号20160702)溶于0.9%的氯化钠溶液

250 mL缓慢静脉滴入,1次/d,共14 d。两组均药物治疗2周。

### 1.3 有效性观察指标及疗效评价

**1.3.1 疗效评价** 根据治疗前后NIHSS评分、BI评分的变化评定。依据脑血管病全国第4届会议脑卒中后疗效标准<sup>[5]</sup>:①基本治愈:NIHSS、BI评分改善程度达91%~100%;②显效:NIHSS、BI评分改善程度达46%~90%;③有效:NIHSS、BI评分改善程度达18%~45%;④无效:NIHSS、BI评分改善程度<18%或增加。

总有效率=(基本治愈+显效+有效)/总例数

**1.3.2 安全性评价指标** 观察用药期间变态反应、全身反应、局部反应以及肝肾功能,包括治疗前后出现的异常且有临床意义的实验室相关指标如丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)、尿素氮(BUN)等。

### 1.4 统计方法

应用SPSS 21.0软件对数据进行统计学处理分析,其中计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组NIHSS评分与BI评分比较

治疗前,两组患者的NIHSS、BI评分差异没有统计学意义。治疗后,两组患者NIHSS评分显著降低,BI评分显著升高,治疗前后差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,与对照组比较,观察组患者BI评分显著升高,NIHSS评分显著降低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组临床疗效比较

治疗后,观察组患者的总有效率是79.03%,显著高于对照组的45.16%,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 安全性评价

在用药治疗的过程中有1例患者出现大腿局部皮肤颜色发紫,滴速调慢后症状消失,未发现其他和药物相关的不良反应。所有入组的病例用药前后实验室化验检查,如血尿化验、肝肾功能、凝血各指标、心肌酶等结果未见明显变化。

## 3 讨论

近年来,国内外学者对如何预防和治疗急性脑梗死做了大量研究,但能达到预期治疗效果的药物并不多,主要与脑缺血再灌注损伤发生时复杂的机制有关。目前发现,脑缺血时产生的有毒的兴奋性

表1 两组NIHSS及BI评分结果的比较(±s)

Table 1 Comparison on NIHSS and BI scores between two groups(±s)

| 组别 | n/例 | NIHSS评分    |                         | BI评分       |                          |
|----|-----|------------|-------------------------|------------|--------------------------|
|    |     | 治疗前        | 治疗后                     | 治疗前        | 治疗后                      |
| 对照 | 62  | 10.37±3.27 | 7.97±3.92 <sup>#</sup>  | 41.39±5.67 | 43.08±5.91 <sup>#</sup>  |
| 观察 | 62  | 10.52±3.71 | 3.66±3.87 <sup>#*</sup> | 40.75±5.01 | 61.39±5.67 <sup>#*</sup> |

与同组治疗前比较:<sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:<sup>\*</sup> $P < 0.05$

<sup>#</sup> $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表2 两组临床疗效比较

Table 2 comparison of clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 基本治愈/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/%             |
|----|-----|--------|------|------|------|--------------------|
| 对照 | 62  | 7      | 12   | 8    | 35   | 45.16              |
| 观察 | 62  | 12     | 21   | 16   | 13   | 79.03 <sup>*</sup> |

与对照组比较:<sup>\*</sup> $P < 0.05$

<sup>\*</sup> $P < 0.05$  vs control group

氨基酸损伤神经元、细胞内钙离子超载、自由基的产生、机体炎症反应、细胞的凋亡等多种机制参与其中<sup>[7]</sup>。

经药理学研究表明,注射用丹参多酚酸为采用现代技术在中药丹参中提取出的丹酚酸化合物组成的混合物,其中以丹酚酸B的含量最高<sup>[8-9]</sup>。丹参成分具有改善微循环、抗血小板聚集、抗炎、抗氧化、改善缺血再灌注损伤、清除自由基、保护神经元等多重药理作用<sup>[10]</sup>。研究表明<sup>[11]</sup>丹酚酸B具有降低纤维蛋白原(FIB)、血浆C反应蛋白(CRP)水平代谢等多种药理作用,可保护线粒体,降低线粒体丙二醛的含量,提高线粒体ATP酶活性,进而减少脑梗死的面积。缺血再灌注过程中触发多种不同的细胞信号传导通路,产生大量的自由基和破坏细胞内钙离子平衡,引起细胞凋亡或坏死,丹参多酚酸可能通过使缺血再灌注过程中Caspase-12蛋白表达下降,减少内质网的应激反应而发挥抵抗细胞凋亡的作用<sup>[12]</sup>。李夏静等<sup>[13-14]</sup>研究证实,注射用丹参多酚酸可增强缺血再灌注脑组织中超氧化物歧化酶(SOD)与过氧化氢酶(CAT)的活性,增加谷胱甘肽(GSH)的含量,进而清除自由基,保护细胞免受损伤。丹参多酚酸还可抑制谷氨酸释放、提高缺血脑组织线粒体呼吸链复合酶I和IV活性及线粒体的呼吸功能,从而改善脑组织能量代谢、减轻脑水肿<sup>[15]</sup>。白蓉等<sup>[16]</sup>研究发现,注射用丹参多酚酸能上调脑内缺血区IL-10含量及蛋白表达量,使血清

FIB、CRP水平均有不同程度的下降<sup>[14,17]</sup>,抑制机体的炎症反应,抑制细胞的凋亡。现有研究表明,注射用丹参多酚酸具有促进血管神经的生成、改善神经功能的多靶点作用。注射用丹参多酚酸可以通过调节JAK2/STAT3信号通路<sup>[18]</sup>、BDNF-TrkB-CREB信号通路<sup>[19]</sup>,使脑组织中血管内皮生长因子(VEGF)表达增强,促进缺血区微血管的生成,增加血管与神经的修复和再生功能。

本研究结果显示,观察组的NIHSS评分较对照组降低,BI指数评分较对照组升高,说明注射用丹参多酚酸可以促进急性脑梗死患者的神经功能恢复。治疗过程中有1例患者出现大腿局部皮肤颜色发紫,滴速调慢后症状消失,未发现其他和药物相关的不良反应。

注射用丹参多酚酸可明显改善急性脑梗死患者的神经功能,提高患者的生活质量,是治疗急性脑梗死安全有效的方法。

#### 参考文献

- [1] 王陇德. 脑卒中筛查与防治工程: 关注动脉硬化的高危因素: 探求尽快降低我国脑卒中发病、死亡和伤残之策 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(3): 1-3.
- [2] Bennett D A, Krishnamurthi R V, Barker-Collo S, et al. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD 2010 study [J]. Glob Heart, 2014, 9(1): 107-112.
- [3] 王 班, 关天嘉, 尤莉莉, 等. 我国缺血性脑卒中残疾情况及其影响因素分析 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(2): 216-219.
- [4] 刘 施, 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 等. 基于Meta分析的注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死临床评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 202-207.
- [5] 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.
- [6] 蔡必扬, 郭洪权, 李 华. 关于美国国立卫生研究院卒中量表翻译的警示 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(9): 712.
- [7] 王晓平, 倪京满. 脑缺血再灌注损伤的研究及药物治疗

- 进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(6): 659-663, 691.
- [8] 杜冠华, 张均田. 丹参水溶性有效成分: 丹酚酸研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2000, 20(5): 394-398.
- [9] 田介峰, 阎红, 王瑞静, 等. 丹参多酚酸提取物化学成分分离与鉴定 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [10] 陈昕琳, 顾仁樾, 章怡祎. 丹参多酚酸B对动脉粥样硬化大鼠炎性细胞因子的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(1): 63-67.
- [11] 李富强, 王伟, 冯涛, 等. 注射用丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注线粒体ATP酶活性的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(9): 23-26.
- [12] 王伟. 丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注内质网应激的影响 [J]. 中国老年保健医学, 2018, 16(1): 52-54.
- [13] 李夏静, 陈瑞琦, 陈旭征, 等. 丹参多酚酸预处理对脊髓缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中华细胞与干细胞杂志: 电子版, 2015, 5(2): 33-37.
- [14] 祝杏园. 注射用丹参多酚酸对急性局灶性脑梗死小鼠血脑屏障的保护作用及机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [15] 常慧敏, 李常新. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(2): 183-185.
- [16] 白蓉, 王淑. 注射用丹参多酚酸对脑缺血大鼠VEGF、IL-10的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(5): 411-416.
- [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, 17(16): 67-68.
- [18] 李耀汝. 注射用丹参多酚酸通过JAK2/STAT3信号通路促进脑缺血小鼠血管生成及改善行为功能 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [19] 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 [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 108-122.