

【综述】

注射用丹参多酚酸药理作用及临床应用研究进展

李德坤^{1,2}, 苏志刚³, 万梅绪^{1,2}, 李智^{1,2}, 王蕴华^{1,2}, 岳洪水^{1,2}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410
2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410
3. 天士力控股集团有限公司, 天津 300410

摘要: 注射用丹参多酚酸是以唇形科丹参药材为原料, 采用现代先进工艺提取、分离其水溶性酚酸类有效成分研制而成的新一代中药注射剂。药理研究表明, 丹参多酚酸对缺血性脑损伤具有抗炎、抗氧化应激、神经营养、再生和保护的作用, 同时能够减轻心肌缺血损伤和糖尿病肾损伤。在临床上主要用于中风病(轻中度脑梗死)恢复期瘀血阻络证的治疗, 近年来也逐步拓展应用到了急性脑梗死、呼吸综合征等方面的治疗。主要对注射用丹参多酚酸上市以来的药理作用、临床应用及安全性评价加以综述, 为进一步开展基础试验提供研究线索, 为临床推广应用提供参考依据。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 药理作用; 临床应用; 安全性评价

中图分类号: R972, R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)02-0353-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.02.032

Research progress on pharmacological effects and clinical application of Salvianolic Acids for Injection

LI Dekun^{1,2}, SU Zhigang³, WAN Meixu^{1,2}, LI Zhi^{1,2}, WANG Yunhua^{1,2}, YUE Hongshui^{1,2}, JU Aichun^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China
2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China
3. Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Salvianolic Acids for Injection (SAFI) using *Salvia miltiorrhiza* as raw material is a new generation of traditional Chinese medicine injection which is made by modern advanced technology to extract and separate the effective components of water-soluble phenolic acids. Modern pharmacological research shows that SAFI has the pharmacological effects of anti-inflammatory, anti-oxidative stress, neurotrophic, regeneration and protective effects on ischemic brain injury. At the same time, it can reduce myocardial ischemia and diabetic kidney injury. It is mainly used for the treatment of stroke (mild to moderate cerebral infarction). In recent years, it has also been gradually extended to the treatment of acute cerebral infarction and respiratory syndrome. Pharmacological action, clinical application, and safety evaluation of SAFI were reviewed in this article, to provide a clue for the further development of the basic research and a reference for the clinical application.

Key words: Salvianolic Acids for Injection (SAFI); pharmacological efficacy; clinical applications; safety evaluation

注射用丹参多酚酸(SAFI)是经柱色谱技术分离提纯的丹参水溶性有效成分丹参多酚酸冻干而成的现代中药粉针剂。SAFI主要化学成分为丹酚酸B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸D、丹酚酸Y等水溶

性酚酸类成分。丹参最早记载于《神农本草经》,具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痛的功效^[1]。SAFI的研制是基于中药材丹参对瘀血证确切有效的前提下,经过现代领先制剂工艺对其有效

收稿日期: 2018-12-01

基金项目: 天津市中药注射剂关键技术校企协同创新实验室建设(17PTSJJC00090)

第一作者: 李德坤(1973—),男,工程师,研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。Tel: (022)26736712 E-mail: lidekun@tasly.com

*通信作者: 鞠爱春(1973—),男,高级工程师,研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。Tel: (022)86342096 E-mail: juach@tasly.com

成分进行提纯精制而成的。与传统剂型相比,SAFI粉针制剂具有成分清晰、质量可控、安全性高、药效稳定及机制相对明确的诸多优势。已经有大量的基础实验研究和反复临床实践证明,SAFI对缺血性脑血管疾病有很好的治疗效果。

近年来,SAFI在急性心梗、呼吸综合征等方面取得了很好的疗效。药理研究表明其对脑血管疾病具有抗炎^[2-3]、抗氧化应激^[4-6]、神经营养、再生和保护的作用^[7-20],同时能够减轻心肌缺血损伤和糖尿病肾损伤。因此,本文拟对SAFI现有的药理作用、临床应用及安全性评价等做一系统整理,以期为后续深入研究和临床推广提供切实详尽的参考资料。

1 药理作用

脑血管疾病是危害人类健康的一类常见病,其发病、致残和病死率都很高,病因病机比较复杂。药理研究表明SAFI有很好的抗脑缺血损伤和脑梗死保护作用,具体药效机制包括抗炎、抗氧化、神经营养和保护以及促神经再生等方面。而且SAFI对心肌缺血损伤也有一定改善作用,能够增强心脏线粒体ATP酶活性,改善肾功能,减轻肾小管间质损伤等。此外,在联合用药合理性方面也做了探讨,与阿司匹林联用时,SAFI能够降低“阿司匹林抵抗”的出血风险。

1.1 对脑缺血损伤或脑梗死的保护作用

SAFI对脑缺血损伤或脑梗死的保护作用,按照作用机制不同又分为抗炎、抗氧化应激、神经营养及保护作用、促进神经再生4个方面。

1.1.1 抗炎作用 脑卒中目前是世界第二大致死性疾病,其中缺血型脑卒中占比70%~80%。如何减轻缺血后的神经功能损伤成为临床治疗以及药理学研究的重点,而缺血半暗带是目前研究脑缺血后各因子变化的重点关注区域,大脑中动脉阻塞法(MCAO)是最常用的动物模型,比较符合临床缺血性脑卒中的病理发展过程。其中炎症反应是脑缺血损伤的重要机制之一。Zhuang等^[3]利用MCAO法建立脑缺血模型,对SAFI的抗脑缺血损伤作用及机制进行深入探讨,结果显示SAFI能够显著减少白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6等致炎因子的表达和释放,46 mg/kg的SAFI能减少大鼠脑梗死体积,并且这种脑保护作用是通过抑制大脑缺血区小胶质细胞的活化程度实现的,主要是通过TLR4/NF- κ B信号通路起作用。在炎症反应过程中不仅释放促炎性因子,也会释放一定量的抗炎因子。白蓉等^[2]观察到30 mg/kg的SAFI降低能有效降低

MCAO模型动物大鼠神经行为学评分,增加缺血半暗区皮质神经元数目,同时ELISA和免疫组化等方法发现抗炎因子IL-10的含量和蛋白表达水平显著提高,因此认为SAFI增强大鼠脑缺血后抗炎因子的表达,可能是其保护脑细胞机制之一。

1.1.2 抗氧化应激 神经元细胞具有高度发育的内质网,而内质网功能紊乱与缺血性脑损伤有着重要关联,可直接引起神经元损伤并导致其凋亡。内质网长期应激会引发Caspase-12蛋白酶系统启动细胞死亡程序。王伟等^[3]的研究显示脑缺血再灌注组实验动物的Caspase-12蛋白不仅大量表达,同时伴随大面积脑梗死,细胞形态破坏,细胞核溶解、消失,10 mg/kg SAFI连续给模型大鼠尾iv给药7 d后Caspase-12蛋白表达则明显下降。Chen等^[4]对SAFI主要活性成分丹酚酸B的研究表明,iv给予10 mg/kg丹酚酸B和4 mg/kg尼莫地平能有效升高氧化应激分子超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)水平和ATP含量,降低丙二醛(MDA)和乳酸(LA)的量,推测这与丹酚酸B能够抗脂质过氧化、有效清除氧自由基和增强能量代谢密切相关。其中增强能量代谢与对线粒体ATP酶活性的影响是分不开的,李富强等^[5-6]的研究显示10 mg/kg SAFI可以通过增强线粒体Na⁺/K⁺-ATP酶、Ca²⁺-ATP酶、Mg²⁺-ATP酶活性,Tang等^[7]也发现SAFI通过活化腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK),抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶亚基和蛋白激酶C(PKC)的膜转移以及蛋白激酶B(Akt)磷酸化来减弱缺氧再灌注导致的微循环紊乱以及神经损伤,从而发挥抗缺血再灌注损伤的保护作用。

1.1.3 神经营养、保护作用 星形胶质细胞是中枢神经系统的重要组成部分,对神经元有重要的支持、营养和保护作用。血管内皮生长因子(VEGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)及神经胶质细胞源性的神经营养因子(GDNF)均属于神经营养因子家族,对神经元的分化和生长等有着重要的影响。SAFI在缺血性早期能够通过增强VEGF的表达发挥血管保护、促进神经功能恢复的作用^[2]。SAFI质量浓度为50 μ g/mL以及丹酚酸B、丹酚酸D单体均有促进缺氧复氧胶质细胞释放BDNF的作用,SAFI还可以增加GDNF的分泌。经10 μ g/mL SAFI处理的胶质细胞条件培养液能够显著提高缺氧缺糖神经元的活力,进一步验证了SAFI的脑缺血神经保护作用是通过借助对胶质细胞的保护实现的,Hou等^[8-9]发现丹酚酸通过上调PI3K/AKT信号通路中的

mtCx43对脑缺血再灌注损伤起神经保护作用。

临床上SAFI和血栓通注射液都常用于脑梗死的治疗,但他们药效作用靶点却不尽相同,二药联合应用的效果如何还未见报道,王富江等^[10]考察了30 mg/kg的SAFI和血栓通注射液合用对缺血损伤大鼠脑组织不同部位星形胶质细胞胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和小胶质细胞离子钙接头蛋白抗体(IBA-1)的表达,探讨两药的协同作用机制。结果显示SAFI和血栓通注射液无论单独使用还是合用均能够明显抑制缺血半暗带GFAP和IBA-1的表达,合用明显优于单独给药,而对梗死区域GFAP和IBA-1的表达无显著影响。其机制可能与IL-1和细胞间黏附分子(ICAM-1)及高迁移率族蛋白通路和IL-8等信号通路有关。

糖尿病是缺血性脑病的一个重要独立危险因素,其加重脑缺血损伤的病理机制尚未明确。微管相关蛋白2(MAP2)被认为是神经再塑的标志分子,有促进神经生长和修复的功能。何前松等^[11-12]研究21 mg/kg的SAFI对大鼠糖尿病复合脑缺血/再灌注模型对神经功能的影响作用,实验结果表明糖尿病脑损伤大鼠神经行为学得到明显恢复的同时,缺血侧海马CA1区和缺血半暗区脑组织MAP2蛋白和以及mRNA表达水平明显增加,这提示SAFI对受损神经元的细胞骨架具有保护作用,能够增强神经细胞的可塑性,对糖尿病脑缺血/再灌注疗效显著。另有研究从分子机制上探索SAFI对糖尿病局灶性脑缺血基因表达的影响,与模型组比较,给药组的差异表达基因有64条,其中有45条基因上调,19条基因下调。这些基因涉及到的信号传导通路主要有凝血止血、炎症、凋亡、氧化应激、物质代谢、神经血管新生等方面^[13-14]。He等^[14]经T1DM-MCAO模型对其做进一步验证,结果显示21、42 mg/kg SAFI可以很好的激活VEGF、BDNF-TrkB-CREB路径使中风恢复期脑功能得到改善。

1.1.4 促进神经再生 脑梗死导致局部脑组织血液供应障碍,造成脑组织缺血缺氧性病损坏死,进而导致神经元及神经胶质细胞的死亡,此时神经干细胞通过细胞的增殖分化,能够“再生”新的神经元,重建神经环路,从而修复脑梗死神经元死亡造成的神经功能障碍。Zhang等^[15]的研究结果显示SAFI连续给药30 mg/kg能够明显促进dMCAO模型C57BL/6小鼠神经前体细胞的增殖、脑室下区新生神经元的存活,促进BDNF、NGF等神经营养因子的分泌,这可能是依赖编码Sonic Hedgehog(Shh)蛋

白的途径实现的。另有报道称丹酚酸B可以促进神经干细胞增殖和神经群落的产生,并剂量相关地促进G₂/S阶段细胞数量,同时促使干细胞轴突生长进而向神经元演变^[16-20]。体内动物实验结果也显示丹酚酸B鼻腔给药可以增加脑缺血损伤大鼠海马区新生神经细胞数目,促进该区神经细胞增殖,能明显改善脑缺血损伤的学习记忆能力^[18-19]。Li等^[18]发现丹参总酚酸通过抑制CA1神经元凋亡,平衡脑功能网络的拓扑结构。这些研究结果为SAFI在临床上用于脑中风恢复期治疗提供进一步的证据。

1.2 减少心肌缺血损伤

心肌细胞内的线粒体十分丰富,是细胞能量的供应站。心脏组织缺血再灌注时,线粒体ATP酶活性下降,会导致胞浆内钙离子持续升高,使细胞功能严重受损。有报道称SAFI对脑组织细胞线粒体ATP酶活性有显著增强,为了考察其对心肌缺血损伤的线粒体ATP酶是否有同样的作用,王靖等^[21]用大鼠进行实验研究,结果表明SAFI可以维持心肌缺血时线粒体Na⁺/K⁺-ATP酶和Ca²⁺-ATP酶的活性。通过恢复酶的正常生理功能可以减少钠离子滞留,降低细胞肿胀程度,维持细胞内钙离子的平衡,进而降低缺血再灌注对心肌细胞线粒体的损伤。此外,SAFI对心肌缺血的抗炎保护作用也有报道^[22-25]。

1.3 减轻糖尿病肾损伤及其他

SAFI是目前临床中常用治疗瘀血阻络证的药物,其具有活血、化瘀、通络的作用。对临床资料的研究发现其对肾功能有一定程度的改善作用。于是,王玲等^[26]采用高脂饮食加链脲佐菌素诱导2型糖尿病肾病大鼠模型,考察SAFI对其影响。结果提示,中高剂量组SAFI(20、40 mg/kg)能够有效改善模型大鼠肾脏24 h尿蛋白排泄,降低肾脏肥大指数,改善肾功能,明显减轻肾小管间质损伤等,其起效机制可能是通过降低肾小管间质激活素A(Act-A)和细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)^[27],进而延缓肾脏纤维化的发生。

张忠霞等^[28]研究称10 mg/kg的SAFI干预能明显降低慢性束缚应激引起的认知功能损伤,其可能的机制是阻止慢性应激所致海BDNF表达的下降。潘春水等^[29]报道丹酚酸B能够改善脂多糖(LPS)引起的大鼠肠系膜细静脉微血管通透性的异常,如血浆白蛋白的漏出、白细胞与细静脉壁的黏附、血管壁过氧化物的产生以及红细胞流速的降低等,这与丹酚酸B对血管内皮细胞黏附分子、通透性蛋白窝

蛋白1(caveolin-1)、钙黏着蛋白(VE-cadherin)的表达有关。Tang等^[7]对大鼠脑血管血流以及血小板凝聚研究表明,丹酚酸对脑血管血流有促进作用,抑制大鼠的血小板抗凝聚。丹酚酸B对肺微循环障碍也表现出一定的改善作用^[30],能够抑制肺血管内皮细胞E-选择蛋白(E-selectin)、ICAM-1和炎症介质的表达。Li等^[23]发现1.67 mg/kg丹参总酚酸通过改善血流特性缓解大鼠一氧化碳中毒导致的脑海马损伤。

此外,研究者^[31]在SAFI联合用药合理性方面也作了探讨,临床上与抗血小板药物阿司匹林的联合应用较为常见,但阿司匹林的使用存在一定程度的出血风险。小鼠断尾出血时间实验提示联合应用SAFI对阿司匹林的出血时间无明显影响,不增加出血风险。体外血小板聚集率和凝血四项实验结果显示两者联用对阿司匹林的抑制血小板聚集有协同作用,缩短凝血共同途径中纤维蛋白原转化为纤维蛋白的时间,从而降低“阿司匹林抵抗”的出血风险,这为临床合理用药提供一定参考。

笔者对SAFI药理研究所用的实验模型、动物或细胞系、考察指标变化情况进行总结,见表1。

2 临床应用

脑卒中的发病机理为脑组织供血障碍引起缺血、缺氧导致局灶性组织缺血性坏死,以动脉粥样硬化(AS)为主要病理基础,是临床常见病,尤其老年缺血性脑卒中发病率更高。临床上SAFI广泛用

于缺血性脑卒中恢复期的治疗。中医辨证和诊断依据分别是瘀血阻络证和缺血性中风,而西医诊断标准为动脉粥样硬化性血栓性脑梗死。疗效评判标准依据国际或国内通用准则等进行比对,现临床常用的疗效标准有脑卒中患者临床神经功能缺损评分、中医证候、神经系统体征、运动功能恢复及日常生活活动能力等。

临床研究报道^[32]显示SAFI能有效改善缺血性脑卒中和急性脑梗死患者神经功能缺损情况,提高患者日常生活能力,减轻患者残疾功能,显著改善卒中后认知功能等,使患者生活质量得到了很大程度提高,具体起效机理与影响炎症反应、氧化应激、动脉粥样硬化斑块程度、凝血系统等有关。见表2。

2.1 治疗脑卒中、脑梗死

周凤等^[38]观察了72例中重度脑卒中患者,应用注射用SAFI加西医基础治疗的效果。所有患者用药前均给予西药基础治疗,观察组在此基础上加用注射用SAFI,0.13 g/d,静滴1次/d,严格控制滴速<40滴/min,14 d。结果显示给予SAFI治疗后,中风患者中风病总积分值、中医证候评分值、神经功能缺损评分(NIHSS)值、残障指数(改良Rankin量表)、日常生活能力评分(BI)等均有明显改善,且疗效优于西药治疗组。由于血液、氧气等供应不足,缺血性脑卒中患者脑组织往往会出现充血、肿胀或坏死,并对其所具备的生理功能、生化代谢以及病理形态等产生很大程度的损害,致使患者的神经功

表1 SAFI药理研究总结

Table 1 Summary of SAFI pharmacological studies

实验模型	动物/细胞系	考察指标及结果
脑缺血或脑梗死	Wistar/SD大鼠; C57BL/6小鼠	抗脑缺血损伤,提高神经行为学评分,减少脑梗死体积,减少IL-1 β 、IL-6,增加IL-10,抑制TLR4/NF- κ B信号途径 ^[2-3] 升高氧化应激分子SOD、GSH水平和ATP含量,降低MDA和乳酸含量;增强线粒体ATP酶活性,抗脂质过氧化、有效清除氧自由基和增强能量代谢 ^[2,4-6] 促进神经营养因子VEGF、BDNF及GDNF分泌表达,激活VEGF, BDNF-TrkB-CREB路径 ^[7-15] 促进海马区神经细胞增殖,能明显改善脑缺血损伤的学习记忆能力 ^[16-20]
心肌缺血再灌注	SD大鼠	维持心肌缺血时线粒体Na ⁺ ,K ⁺ -ATP酶和Ca ²⁺ -ATP酶的活性,减少对其的损伤;抗炎作用 ^[21-25]
糖尿病肾损伤	SD大鼠	降低尿蛋白排泄量、肾脏肥大指数,改善肾功能,明显减轻肾小管间质损伤 ^[26-27]
应激性认知功能障碍	昆明小鼠	降低慢性束缚应激引起的认知功能损伤,其机制是阻止海马BDNF表达下降 ^[28]
肠肺微循环障碍	SD大鼠	抑制炎症反应,有效改善肠系膜微循环障碍;抑制肺血管内皮细胞E-selectin、ICAM-1和炎症介质的表达 ^[29-31]
体外凝血	SD大鼠/ICR小鼠	与阿司匹林联合使用,对阿司匹林的出血时间无明显影响,有协同抑制血小板聚集作用,降低“阿司匹林抵抗”的出血风险 ^[31]

能和日常生活都出现不同程度的障碍。因此认为SAFI能够有效保护由脂质过氧化物引发的细胞膜损伤,改善患者的血液流变学,并降低血液黏稠度从而有效改善患者脑缺血症状,加快其神经功能的恢复。安全性考察结果显示,与用药前比较,患者给药后的肝功能、肾功能及心肌酶(CK)结果无统计学意义差异,说明SAFI在临床使用中的安全较好^[37]。

同型半胱氨酸(Hcy)、D-二聚体、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)等血液生化因子是反映机体炎症、动脉粥样硬化斑块程度、凝血酶系统相关的指标,与脑卒中病情的严重程度具有正相关性。房阔^[40]对76例缺血性脑卒中恢复期病人予以100 mg/d的SAFI治疗15 d,结果与常规对照组相比,SAFI治疗组患者血浆Hcy、D-二聚体和hs-CRP水平均显著降低,全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度也明显降低,陈红东等^[41]的研究也有类似结果,表明其对血液流变学和动脉粥样硬化炎症反应有很好的改善作用。另有研究显示,SAFI能够使血小板聚集率由治疗前的64.96%降至49.12%,凝血酶ATPP作用时间显著延长^[42]。同时在整个治疗过程中,患者血尿常规、肝肾功能、心率和血压等不良事件于对照组比较无统计学差异。可见SAFI有效抑制血小板聚集,改善血液流变参数,降低血液黏稠度,减少动脉粥样硬化炎症反应,有效阻止血栓和动脉粥样硬化的形成,从而有效促进患者脑缺血症状和神经功能的改善。

血液中Hcy增高可引起动脉血管损伤,是脑梗死的独立危险因素,同时与脑梗死的复发密切相关。Hcy过度升高是由于其代谢反应中缺乏必需的代谢辅助因子叶酸、B族维生素而导致的,临床上口服叶酸、甲钴胺虽然能降低血浆Hcy的水平,但是长期服用可造成体内微量元素紊乱,且能否降低心脑血管疾病的风险,还未得到证实。而SAFI可针对高

Hcy造成动脉硬化的各个环节发挥作用。许伟等^[42-43]的研究结果表明,SAFI静脉滴注2周后,脑梗死患者的Hcy水平明显下降,与服用叶酸、甲钴胺治疗者疗效相当,但NIHSS值的降低幅度更大。对比来说,较B族维生素和叶酸的单纯降低高Hcy血症有明显的优势,同时患者有较高的依从性。SAFI降低血浆高Hcy血症的机制仍需进一步深入研究。

临床脑梗死治疗联合用药也是很常见的,针对不同药理治疗靶点作用的药物合用往往会有协同起效的优点。为降低卒中患者的神经功能缺损程度,临床医师在调血脂药物辛伐他汀以及阿司匹林的基础上,联合使用SAFI起到了很好的恢复效果。神经功能缺损评分明显降低,总有效率能够达到92.8%,对凝血4项指标无任何影响,临床观察也未见皮肤黏膜、颅内出血等血倾向^[44]。与高压氧的联合使用治疗脑卒中后患者的认知功能障碍同样效果显著^[45],能够使患者的简易智力状态检查量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分以及日常生活活动能力(ADL)评分大幅升高,改善脑卒中后患者的认知功能,利于康复和生活质量的提高。

2.2 急性脑梗死

临床上SAFI广泛用于脑梗塞恢复期的治疗。对于脑梗发病在72 h以内的患者,称之为急性脑梗塞(ACI),目前推荐治疗急性缺血性脑卒中的最有效方法是超早期溶栓治疗,时间窗3~4.5 h,但由于时间要求高患者很难从中受益,因此延迟干预是目前的主要治疗方式。一般来说,常规治疗包括吸氧、控制血压、脱水降颅内压、抗血小板聚集、改善微循环和脑供血,其他并发症、对症治疗等措施。有研究显示,对大面积急性脑梗死患者治疗后,与对照组比较,患者意识状态好转的起效时间、神经功能缺损评分、临床疗效的总有效率均有显著差异,收到较好的效果^[47]。单春美^[48]探讨高压氧联合

表2 SAFI临床治疗病种分布及疗效

Table 2 SAFI clinical treatment of disease distribution and efficacy

疾病	主要疗效指标变化	篇数	占比/%
脑卒中/脑梗死	改善中医证候评分、NIHSS值、残障指数、日常生活能力评分、认知功能损伤;改善血液流变参数,减少炎症反应 ^[32-47]	16	55.17
急性心梗	增加缺血半暗带的血流灌注,有效改善NIHSS、BI等量表评分和认知功能指标MMSE、MOCA评分等,调节神经营养因子、炎性因子和氧化应激分子等 ^[46-56]	11	37.93
慢性盆腔炎	增加药物吸收程度,起到很好的抗炎症作用 ^[57]	1	3.45
急性呼吸窘迫综合征	明显改善患者心率、呼吸频率、血气分析值,降低血清炎症因子水平,改善患者炎症状态 ^[60]	1	3.45

SAFI对脑卒中后认知功能障碍患者认知功能改善的疗效。将97例脑卒中后认知功能障碍患者随机分观察组和对照组,对照组给高压氧治疗,观察组在对照组基础上增加SAFI治疗连续14 d,采用ADL评分、Mo-CA评分、MMSE评分比较患者治疗前后认知功能、日常活动能力及程度的改善情况。结果显示治疗后,观察组患者MMSE、ADL及MoCA评分均高于同组治疗前($P < 0.05$),且治疗后观察组上述评分均高于对照组($P < 0.05$)。因此认为高压氧联合SAFI治疗效果优于单纯高压氧治疗,更有利于改善脑卒中后患者的认知功能。江滢等^[49]对发病3~6 h入院ACI病人在抗凝药物低分子肝素钠的基础上,应用SAFI取得了显著疗效,治疗15 d后纤维蛋白原、血浆黏度和临床神经功能缺损评分均发生明显改善($P < 0.05$)。

急性心梗起病急且病情进展快,发病后体内诸多因子会发生明显改变,包括神经营养因子、炎症因子、氧化应激分子等,其变化程度与病损或转归程度密切相关。董晓柳、卢军栋等^[50-52]对发病均在72 h内的ACI患者给予SAFI治疗14 d后,血清脑源性神经营养因子和具有抗氧化作用的胆红素水平均显著增加($P < 0.05$),而炎症因子IL-6、TNF- α 、CPR(hs-CRP)和S100 β 均呈下降趋势($P < 0.01$)。其中S100 β 是一种钙结合蛋白,主要分布于星状胶质细胞,脑损伤后可释放入血。提示SAFI起效机制可能与减少炎症反应、抗氧化和神经营养作用有关。刘媛等^[53]选择发病在72 h的急性脑卒中患者88例,对以颈内动脉(ICA)为责任血管或低灌注的卒中患者,SAFI能够增加缺血脑组织核心区域以及缺血半暗带的血流灌注,进而明显改善神经功能缺损状况,促进神经功能恢复,3个月后患者的临床结局良好率明显高于对照组($P = 0.003$),预后较好,同时开通缺血半暗带周围微循环或侧支循环可能是其增加心脏血流灌注的机制。

对发病48 h的病情相对稳定的血栓性以及动脉粥样硬化性脑梗死患者,SAFI可以改善其NIHSS、BI等量表评分和认知功能指标MMSE、MOCA评分等,有效改善运动功能和认知功能^[54-55]。综上,SAFI能够有效促进神经功能恢复,降低残疾程度,提高日常生活行为能力,并显著改善卒中后认知功能,总的来说使患者生活质量得到了很大程度提高,值得临床推广。在机制方面,常慧敏等^[56]从基因的表达、酶的调控、信号通路的介导等方面详细报道其多靶点的治疗机理。

2.3 其他疾病

慢性盆腔炎是妇科常见病,周民斌等^[57]采用腹腔注射SAFI的方法治疗慢性盆腔炎收到了较好的疗效,腹腔给药的方式能够大大增加药物吸收程度,直接作用于炎症部位,起到很好的抗炎作用。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种急性进行性呼吸衰竭,临床表现主要是顽固性低氧血症与非心源性肺水肿。乔永莉^[58]发现SAFI联合乌司他丁对ARDS疗效显著,给药后两组呼吸频率(RR)、心率(HR)、血氧分压(PaO₂)、IL-6、TNF- α 、CRP明显降低,动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、血氧饱和度(SaO₂)则升高,且联用药物组优于对照组($P < 0.05$)。表明SAFI联合乌司他丁治疗ARDS可明显改善患者心率、呼吸频率和炎症状态等。

3 安全性研究

按照国家“重大新药创制”科技重大专项(2012zx09101202)、《药品注册管理办法》和《药物临床试验质量管理规范》等的相关规定,开展上市后SAFI对缺血性脑卒中临床安全性评价的研究工作,结果显示其临床应用不良反应(ADR)发生率为较低,安全性高。这在其他众多的临床研究报道中也得到了证实。不过在临床规范化用药监督、培训、指导方面仍有待加强,以确保将用药风险降至最低。

通过对2012—2013年期间全国63家医疗机构的近3 430例脑卒中患者使用SAFI的用药情况及发生的不良反应进行集中评价研究,共观察记录到ADR 16例29例次,发生率为0.466%,其中重度ADR为0例,中度ADR为10例次,占全部ADR的34.48%,轻度ADR为19例次,占全部ADR的65.52%^[59]。依据人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)国际医学用语词典(MedDRA)标准分类法进行分类后,发现ADR主要集中在神经系统、血管与淋巴系统、免疫系统、皮肤及皮下组织、胃肠系统等,主要表现为头痛、血压不稳定、腹胀、呕吐等。该研究在全国大部分地区众多临床中心展开,分布具有典型的区域代表性,但是ADR发生率较低,且均为轻度或偶见级别,表明SAFI的临床应用拥有良好的安全性。

因原患疾病的联合用药可能会引起舒张压、丙氨酸氨基转移酶(ALT)的异常^[60]。周凤等^[37]报道对72例脑梗死患者治疗14 d后出现6例不良事件,实验室检查不良事件2例,为CK值和ALT、门冬氨酸氨基转移(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)升高,认为与

患者的基础疾病冠心病可能有关,1周后复查即恢复到了正常范围。另有症状性不良事件4例,其中体温升高2例(升高不超过37.3℃),血压升高2例,均为轻度反应,持续2~3 d后自行消退或停药后随即消失^[55]。此外,其他研究者认为SAFI的使用不会加重肝、肾脏负担或影响到心肌酶水平,是相对安全可靠的^[40,61]。

有实验研究表明SAFI对人体外细胞色素P450酶(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4)和P-糖蛋白无诱导作用,这与大鼠体内P450酶的研究结果相一致^[62]。SAFI的ADR文献报道见表3^[37,56,60]。

4 结语

脑卒中也称脑梗死,是临床的常见病,目前是我国城乡居民死亡的第二大原因。引发脑血管病的因素主要有血管、血流动力学及血液成分3个方面,而由血管因素引起的脑梗塞占脑血管病的大部分,其中又以动脉硬化缺血性脑梗死居多。因此,对缺血性脑梗死的预防与有效治疗,以降低死亡率,减少致残率或提高患者生存质量,是当前我国卫生事业面临的巨大挑战。目前国际上推荐治疗缺血性脑卒中的最有效方法是早期的溶栓治疗,但是实际上超过90%的患者从症状发作至入院的时间长于4.5 h,或部分则处在溶栓禁忌症等,很难从中受益。因此恢复期的延迟干预是缺血性脑卒中的主要治疗方式,包括抗血小板聚集、抗凝、降纤、扩容及中医中药等。

缺血性脑卒中属于传统医学的“中风”范畴,以肝肾阴虚为本,痰瘀阻络为标,致使气血逆乱中脑

及其脉络。丹参为活血化瘀中药,归心、肝经,具有祛瘀止痛,活血通经,清心除烦的作用,临床用于治疗因血瘀引起的各种病证。SAFI是应用串联柱层析技术分离提纯的丹参水溶性有效成分丹参多酚酸冻干而成的无菌粉针剂,其为组成比例、含量固定可控的多种酚酸类化合物。SAFI属于国家“十二五”科技重大新药创制项目,是治疗脑血管病的七类中药新药,国家二级中药保护品种。药效学研究表明,SAFI具有改善抑制血小板活化、降低凝血活性,稳定斑块、改善微循环、抗氧化损伤、抑制炎症因子等作用,通过多途径协同发挥活血通络功效,能够显著的改善脑缺血,加快神经功能恢复,对脑缺血损伤具有保护作用。临床疗效观察表明,SAFI治疗缺血性性脑梗塞恢复期(中医辨证属瘀血阻络证)疗效肯定,中医症候评分、神经功能缺损评分、残障指数、日常生活活动能力以及认知功能等均有明显改善,充分说明SAFI可全面保护脑神经,明显提升脑梗死患者的生命质量,能够广泛用于治疗缺血性脑血管疾病。全国大样本、多中心、有区域代表性的安全性集中评价研究结果显示,SAFI不良反应发生率低,且均为轻度或偶见不良反应,表明SAFI的临床应用拥有良好的安全性。不过在在临床应用中观察到较多不规范操作或不合理用药现象,给用药安全增加了一定风险,这也提醒对于临床规范化用药的监督、培训、指导方面仍有待加强,以确保将用药安全风险降至最低。随着SAFI的应用范围越来越广,同时也应遵循循证医学模式,进行更规范的设计和临床试验,为其有效性积累更多可参考的研究资料。

表3 SAFI ADR发生情况
Table 3 ADR occurrence of SAFI

涉及系统器官	具体表现	例次	构成比/%
胃肠系统	腹胀、呕吐	2	5.4
耳及迷路类	耳鸣	1	2.7
各类神经系统	困倦、头痛	5	13.5
血管与淋巴管类	升压	11	29.7
免疫系统	输液反应等、麻疹	4	10.8
皮肤及皮下组织类	面部水肿、皮疹、瘙痒	4	10.8
全身性疾病及给药部位各种反应	外用部位出汗、升温	4	10.8
心脏器官	心悸、心肌酶升高	3	8.1
肝脏器官	肝功能异常	1	2.7
不详	不详(轻微)	2	5.4
合计	—	37	100

参考文献

- [1] 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(1): 52-54.
- [2] 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, 2016, 33(5): 411-416.
- [3] Zhuang P W, Wan Y J, Geng S H, et al. Salvianolic Acids for Injection (SAFI) suppresses inflammatory responses in activated microglia to attenuate brain damage in focal cerebral ischemia [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 198. DOI: 10.1016/j.jep.2016.11.052.
- [4] Chen Y H, Du G H, Zhang J T. Salvianolic acid B protects brain against injuries caused by ischemia-reperfusion in rats [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(5): 463-466.
- [5] 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.
- [6] 李富强, 王伟, 尹金鹏, 等. 大鼠脑缺血再灌注后线粒体 ATP 酶活性、形态学变化及丹参多酚酸的保护作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018(3): 238-241.
- [7] 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.
- [8] Hou S, Zhao M M, et al. Neuro-protective Effect of salvianolic acids against cerebral ischemia reperfusion injury [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17: 1190.
- [9] 袁庆, 胡利民, 王少峡, 等. 注射用丹参多酚酸对胶质细胞神经营养因子及神经元的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(10): 893-896.
- [10] 王富江, 李芮琳, 贾壮壮, 等. 注射用丹参多酚酸和血栓通注射液联合应用对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织星形胶质细胞和小胶质细胞的影响及作用机制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 4029-4036.
- [11] 何前松, 况时祥, 王少峡, 等. 丹参多酚酸对脑缺血再灌注损伤糖尿病大鼠神经功能及微管相关蛋白 2 表达的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(10): 877-881.
- [12] 何前松, 马萌萌, 胡利民, 等. 丹参多酚酸对大鼠糖尿病脑缺血再灌注损伤恢复期相关基因表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7): 80-86.
- [13] 王富江, 何前松, 王金鑫, 等. 注射用丹参多酚酸治疗糖尿病大鼠脑卒中的基因芯片表达谱分析 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(8): 1103-1109.
- [14] He Q, Wang S, Liu X, 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.
- [15] Zhang Y, Zhang X, Cui L, et al. Salvianolic Acids for Injection (SAFI) promotes functional recovery and neurogenesis via sonic hedgehog pathway after stroke in mice [J]. Neurochem Int, 2017, 110: 38-48.
- [16] Yin X, Feng Lsh, Ma D, et al. Roles of astrocytic connexin-43, hemichannels, and gap junctions in oxygen-glucose deprivation / reperfusion injury induced neuroinflammation and the possible regulatory mechanisms of salvianolic acid B and carbenoxolone [J]. J Neuroinflamm, 2018, 15: 97.
- [17] Shen L, Han B, Geng Y, et al. Amelioration of cognitive impairments in APPswe / PS1dE9 mice is associated with metabolites alteration induced by total salvianolic acid [J]. PLoS ONE, 2017, 12(3): e0174763.
- [18] Guo G Q, Li B, Wang Y Y, et al. Effects of salvianolic acid B on proliferation, neurite outgrowth and differentiation of neural stem cells derived from the cerebral cortex of embryonic mice [J]. Sci Chin Life Sci, 2010, 53(6): 653-662.
- [19] Zhuang P, Zhang Y, Cui G, et al. Direct stimulation of adult neural stem / progenitor cells in vitro and neurogenesis in vivo by salvianolic acid B [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35636.
- [20] 鞠爱春, 耿诗涵, 杨欣鹏, 等. 丹酚酸 B 鼻腔给药对脑缺血损伤大鼠学习记忆能力及神经再生的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2481-2485.
- [21] 王靖, 甄江涛, 田志辉, 等. 丹参多酚酸对大鼠缺血心肌线粒体酶的影响 [J]. 天津医科大学学报, 2012, 18(3): 295-298.
- [22] Tang M K, Ren D C, Zhang J T, et al. Effect of salvianolic acids from Radix Salviae miltiorrhizae on regional cerebral blood flow and platelet aggregation in rats [J]. Phytomedicine, 2002, 9: 405-409.
- [23] Li G, Zhang Y L, Li Z Y, et al. Salvianolic acids attenuate rat hippocampal injury after acute CO poisoning by improving blood flow properties [J]. Bio Med Res Int, 2015. DOI:10.1155/2015/526483.
- [24] Wang M X, Liu Y Y, Hu B H, et al. Total salvianolic acid improves ischemia-reperfusion-induced microcirculatory disturbance in rat mesentery [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(42): 5306-5316.
- [25] 秦袖平, 许梦习, 郝荣荣, 等. 丹参多酚酸对心肌缺血大鼠血清及心脏组织炎症因子的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(9): 794-797.
- [26] 王玲, 吴秋枫. 丹参多酚酸对 2 型糖尿病肾病大鼠肾小管间质激活素 A 表达的影响研究 [J]. 环球中医药, 2017(11): 1212-1217.
- [27] 王玲, 吴秋枫. 丹参多酚酸对糖尿病肾病大鼠细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 蛋白表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2018(2): 197-201.

- [28] 张忠霞, 邱会卿, 孙美玉, 等. 丹参多酚酸对慢性束缚应激后小鼠认知功能障碍的改善作用及相关机制 [J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(2): 111-115.
- [29] 潘春水, 刘英华, 刘育英, 等. 丹酚酸B后给药对脂多糖引起的大鼠肠系膜细静脉微血管通透性变化的作用及机制 [J]. 微循环学杂志, 2011, 21(2): 85.
- [30] 林芳, 张淑文, 刘育英, 等. 丹酚酸B对内毒素引起的大鼠肺微循环障碍的改善作用 [J]. 微循环学杂志, 2010, 20(2): 72.
- [31] 耿诗涵, 许梦习, 刘晓光, 等. 注射用丹参多酚酸与阿司匹林联合应用对抗凝效果和出血风险的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(1): 35-39.
- [32] 韩景献, 韩力. 注射用丹参总酚酸治疗缺血性中风瘀血阻络证临床研究 [J]. 天津中医药, 2005, 22(4): 287-289.
- [33] 王志涛. 注射用丹参多酚酸联合吡拉西坦治疗缺血性脑病的临床观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015(4): 533-534.
- [34] 张萌, 吴丽娥. 注射用丹参多酚酸治疗轻中度缺血性脑卒中的有效性及安全性 [J]. 包头医学院学报, 2016, 32(9): 49-50.
- [35] 乔静, 卢泽民. 注射用丹参多酚酸钠治疗缺血性脑卒中的临床分析 [J]. 海峡药学, 2016, 28(10): 151-152.
- [36] 吕建军, 郭素贞, 赵伟娥, 等. 注射用丹参多酚酸治疗动脉硬化性脑梗塞20例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(9): 53-55.
- [37] 周凤, 邓幼清, 陈小红, 等. 注射用丹参多酚酸治疗脑梗死恢复期(瘀血阻络型)临床研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2013, 13(8): 8-13.
- [38] 许伟, 王春霞, 韩辉, 等. 丹参多酚酸治疗轻中度脑梗死的临床疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(8): 14-15.
- [39] 张玉霞. 注射用丹参多酚酸辅助脑梗塞疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(4): 91-92.
- [40] 房阁. 注射用丹参多酚酸治疗缺血性脑卒中的临床效果分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(6): 725-727.
- [41] 陈红东, 吴学永, 李春梅. 注射用丹参多酚酸钠治疗脑梗死的临床观察 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(5): 8-9.
- [42] 李波, 谢倩. 注射用丹参多酚酸钠治疗缺血性脑卒中31例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2014(17): 46-47.
- [43] 许伟, 宋新军, 赵林, 等. 丹参多酚酸对脑梗死患者的疗效及对同型半胱氨酸的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(9): 1053-1055.
- [44] 许伟, 王春霞, 宋新军. 丹参多酚酸辅助伴同型半胱氨酸血症脑梗死的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2015(29): 42-43.
- [45] 宋新军, 许伟, 赵林. 丹参多酚酸联合辛伐他汀、阿司匹林治疗脑梗死84例疗效观察 [J]. 河北医科大学学报, 2014, 35(8): 917-919.
- [46] 常文广, 高绚照, 马莲萍. 注射用丹参多酚酸治疗大面积脑梗死的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(12): 208-209.
- [47] 沈玉梅. 注射用丹参多酚酸对急性脑梗死神经功能影响的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(14): 188-188.
- [48] 单春美. 丹参多酚酸与高压氧联合治疗脑卒中后认知功能障碍的疗效 [J]. 包头医学院学报, 2017, 33(8): 43-45.
- [49] 江滢, 林川. 丹参多酚酸联合低分子肝素治疗急性脑梗死的临床疗效分析 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(5): 190-191.
- [50] 董晓柳, 朱丽霞, 徐士军, 等. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者脑源性神经营养因子S100 β 炎症因子认知功能的影响 [J]. 山西医药杂志, 2015(23): 2816-2818.
- [51] 卢军栋, 苏鹏, 王铮, 等. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者血清胆红素、hs-CRP水平的影响及临床疗效观察 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2018(1): 35-39.
- [52] 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.
- [53] 刘媛, 彭建伟, 孟改, 等. 丹参多酚酸对急性缺血性脑卒中患者脑灌注影响的临床观察 [J]. 老年心脑血管病杂志, 2017, 19(7): 738-744.
- [54] 张凤, 邱菊, 张黎明, 等. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者运动和认知功能影响的临床研究 [J]. 中国临床保健杂志, 2015(3): 232-234.
- [55] 闫丙川. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者运动和认知功能的影响分析 [J]. 北方药学, 2017, 14(8): 113-114.
- [56] 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(2): 183-185.
- [57] 周良斌, 胡昌盛. 腹腔内注射丹参多酚酸治疗慢性盆腔炎44例临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(13): 13-14.
- [58] 乔永莉. 丹参多酚酸联合乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征的疗效及对患者生化指标的影响 [J]. 中国药师, 2016, 19(9): 1713-1715.
- [59] 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.
- [60] 孙莉, 雷德宝. 注射用丹参多酚酸对缺血性脑卒中患者的安全性评价 [J]. 襄阳职业技术学院学报, 2013, 12(6): 18-20.
- [61] 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.
- [62] Hu B, Duan C H, Yue J H, et al. Inhibitory effect of total salvanolate lyophilized injection, a herbal preparation, on human cytochrome P450 and P-glycoprotein *in vitro* and inductive effect on rat CYP1A2 and CYP3A *in vivo* [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2013, 27(1): 6-12.