

注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的疗效及对认知功能、Hcy、NSE、S-100 β 、GFAP的影响

董晓柳¹, 崔璐莎², 王增英³, 赵蕊², 刘海艳², 张秀清¹, 佟玲⁴

1. 唐山市人民医院 神经康复科, 河北 唐山 063001

2. 开滦精神卫生中心, 河北 唐山 063000

3. 开滦总医院康复医院, 河北 唐山 063000

4. 唐山市人民医院 药剂科, 河北 唐山 063001

摘要: **目的** 探讨注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗塞的效果及对认知功能、同型半胱氨酸(Hcy)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100 β 、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的影响。**方法** 选取唐山市人民医院2017年10月—2018年10月收治的急性脑梗塞患者162例,采用随机数字表法分为两组(各81例),对照组实施常规治疗,观察者在常规治疗基础上联用注射用丹参多酚酸100 mg/次,静脉滴注,1次/d,连续治疗14 d,于治疗前后检测Hcy、NSE、S-100 β 和GFAP,并评定患者认知功能、神经功能,比较两组临床疗效及不良反应。**结果** 两组患者治疗后Hcy、NSE、S-100 β 、GFAP、美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)评分均较治疗前降低($P<0.05$),简易精神状态评价量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MOCA)评分较治疗前增加($P<0.05$);且观察组患者治疗后Hcy、NSE、S-100 β 、GFAP、NHSS评分低于对照组($P<0.05$),治疗后MMSE评分、MOCA评分高于对照组($P<0.05$)。观察组患者总有效率高于对照组($P<0.05$);两组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗塞的效果显著,可改善认知功能和神经功能状况,并改善Hcy、NSE、S-100 β 、GFAP等指征。

关键词: 注射用丹参多酚酸;急性脑梗死;认知功能;同型半胱氨酸;神经元特异性烯醇化酶;胶质纤维酸性蛋白

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)11-2253-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.027

Effect of Salvianolic Acids for Injection in treatment for acute cerebral infarction and its influence on cognitive function, Hcy, NSE, S-100 β , and GFAP

DONG Xiaoliu¹, CUI Lusha², WANG Zengying³, ZHAO Rui², LIU Haiyan², ZHANG Xiuqing¹, TONG Ling⁴

1. Department of Neurological Rehabilitation, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063001, China

2. Kailuan Mental Health Center, Tangshan 063000, China

3. Rehabilitation Hospital of Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China

4. Pharmacy Department, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063001, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Salvianolic Acids for Injection (SAFI) in treatment for acute cerebral infarction and its influence on cognitive function, homocysteine (Hcy), neuron specific enolase (NSE), S-100 β , and glial fibrillary acidic protein (GFAP). **Methods** A total of 162 patients were selected in Tangshan People's Hospital from October 2017 to October 2018, who were divided into two groups by random number table method ($n=81$). 81 patients in the observation group received routine treatment as control group. 81 patients combined with SAFI 100 mg/time, intravenous drip, once a day, continuous treatment for 14 days. Hcy, NSE, S-100 β , and GFAP were detected before and after treatment, and cognitive function and neurological function were assessed. Clinical efficacy and adverse reactions were compared between two groups. **Results** After the treatment, Hcy, NSE, S-100 β , GFAP, and NHSS score were decreased in two groups ($P<0.05$). MMSE score and MOCA score were increased in two

收稿日期: 2019-09-10

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题(20171288, 20181217)

第一作者: 董晓柳, 研究方向为脑血管病及神经免疫。Tel: 15383056292 E-mail: 12128012@qq.com

groups ($P < 0.05$). Hcy, NSE, S-100 β , GFAP, and NHISS score in observation group were lower than control group ($P < 0.05$). MMSE score and MOCA score in observation group were higher than control group ($P < 0.05$). Total effective rate in observation group was higher than control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in adverse reactions between two groups ($P > 0.05$).

Conclusion SAFI has significant effect in treatment for acute cerebral infarction, which can improve cognitive function and neurological function, and improve indicators of Hcy, NSE, S-100 β , and GFAP.

Key words: Salvianolic Acids for Injection (SAFI); acute cerebral infarction; cognitive function; homocysteine; neuron-specific enolase; glial fibrillary acidic protein

急性脑梗死是脑血管疾病中发病率较高的一种病症,约占70%^[1-2]。发病时可伴有不同程度的脑组织缺血缺氧,可造成脑组织局部坏死,进而造成脑细胞损伤;如果不能得到有效处理,可诱发迟发性神经功能损伤。即便给予患者对症治疗,也有后遗症风险,而影响到患者以后的日常生活能力和生活质量^[3-4]。如何有效控制病症,及早恢复梗死部位的血流供应,成为了临床研究的热点。注射用丹参多酚酸是以丹参为原料而制成的一种中药制剂,可有效抑制机体的血小板聚集,并改善微循环^[5],但其是否适用于急性脑梗死的临床治疗,相关报道较少,因而开展此次研究,以探讨注射用丹参多酚酸治疗该病的效果,以及对相关指标的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

唐山市人民医院2017年10月—2018年10月急性脑梗塞患者162例。纳入标准:符合急性脑梗死的诊断标准^[6],经头颅CT或MRI检查证实存在梗死病灶,有缺血症状,为初次发病,且发病时间不足72 h,但超过溶栓时间窗,未使用免疫抑制剂治疗。排除标准:患有器质性疾病、凝血功能障碍、精神性疾病的患者,发病前生活不能自理的患者,出血性脑卒中患者。

采用随机数字表法将患者分为2组,各81例。对照组男47例、女34例,年龄40~74岁、平均(63.8 \pm 7.2)岁,发病时间为6~51 h、平均(9.6 \pm 1.7)h;观察组男45例、女36例,年龄40~75岁、平均年龄(64.0 \pm 7.1)岁,发病时间6~54 h、平均(9.5 \pm 2.0) h。两组患者性别、年龄、发病时间比较,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

对照组患者实施常规治疗,口服阿司匹林150~300 mg/d,阿托伐他汀20 mg/d以控制血压,硝苯地平控释片30 mg/d降血糖,格列美脲片2 mg/d控制并发症。连续治疗14 d。

观察组患者在常规治疗基础上联用注射用丹参多酚酸(天津天士力之娇药业有限公司产品,国

药准字Z20110011,规格:0.13 g/支、含丹参多酚酸100 mg,生产批号20170928),1支/次,临用前先以适量0.9%氯化钠注射液溶解,再用0.9%氯化钠注射液250 mL稀释,1次/d,连续治疗14 d。

1.3 观察指标

于治疗前后,采用电化学发光免疫法检测神经元特异性烯醇化酶(NSE)与S-100 β 蛋白含量,所用仪器为德国罗氏公司生产的全自动电化学发光酶免疫分析仪,使用原厂试剂,严格按照说明书进行操作。采用ELISA法检测同型半胱氨酸(Hcy)和胶质纤维酸性蛋白(GFAP),受试者晨起空腹抽取肘静脉血,所有血清标本批量检测,室温下注入试管摇匀,静置30 min后以3 000 r/min离心20 min,取上清液置于-80 $^{\circ}$ C冰箱保存。ELISA试剂盒购自于上海晶抗生物工程有限公司(批号分别为20171005、20170930),严格按照说明书进行操作。

于治疗前后评定患者认知功能[简易精神状态评价量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MOCA)评分]、神经功能[美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)],记录两组患者的临床疗效(痊愈、显效、有效、无效、总有效)及不良反应(腹痛腹泻、皮肤瘙痒、血压异常)。

1.4 判定标准

1.4.1 MMSE评分标准^[7] 包括视觉空间与执行能力、命名、注意力、语言等7项内容,满分30分,分数越高则认知功能越好。

1.4.2 MOCA评分标准^[8] 包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视空间技能、抽象思维、计算和定向力等内容,满分30分,分数越高则认知功能越好。

1.4.3 NHSS评分标准^[9] 包括视野、凝视、下肢功能、共济失调等12项内容,每项按0~9分进行统计,总分为45分,分值越高则神经功能越差。

1.4.4 疗效评定标准^[10] (1)痊愈:无临床症状,NHSS评分减少91%~100%,肌力5级,生活可自理。(2)显效:临床症状显著缓解,NHSS评分减少46%~90%,肌力2级,日常生活能力基本恢复。(3)有效:临床症状部分缓解,NHSS评分减少18%~

45%，肌力1级，日常生活能力部分恢复。(4)无效：临床症状无改善，甚至恶化。

总有效=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析，计数资料采用率(%)表示和 χ^2 检验，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示和 t 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后 Hcy、NSE、S-100 β 、GFAP 比较

两组患者治疗前 Hcy、NSE、S-100 β 和 GFAP 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者的 Hcy、NSE、S-100 β 、GFAP 较治疗前均降低 ($P < 0.05$)，且观察组患者治疗后 Hcy、NSE、S-100 β 、GFAP 低于对照组的 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后认知功能与神经功能比较

两组患者治疗前 NHISS 评分、MMSE 评分、MOCA 评分比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗后 NHISS 评分较治疗前降低 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后 MMSE 评分、MOCA 评分较治疗前增加 ($P < 0.05$)。观察组患者治疗后 NHISS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)；观察组患者治疗后 MMSE 评分、MOCA 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者不良反应(腹痛腹泻、皮肤瘙痒、血压异常)比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

4 讨论

急性脑梗死是临床的危急重症，多为血管堵塞所致，伴有不同程度的缺血性脑细胞坏死发生，不仅起病急，且病情进展快，可直接危及患者生命，危害度极大。不及时临床救治，有可能造成后遗症而影响到患者的生活治疗，所以应当给予高度重视。目前，急性脑梗死的发病机制尚未完全清晰，但诸多学者认为其主要原因在于动脉硬化，而诱发原因有多种，可能为年龄、基础疾病等^[11-12]。

注射用丹参多酚酸用于急性脑梗死的临床治疗，可发挥诸多生物学功效^[13]，主要为 5 点：(1)促进局部血管再生，有助于改善急性脑梗死患者的局部血流灌注和供氧量，进而减少神经元凋亡，从而发挥改善病症的作用；(2)降解血脑屏障基膜与内皮细胞之间的连接，有助于保护血脑屏障；(3)清除氧自由基，抑制脂质过氧化反应，从而发挥减轻临床病症的作用；(4)抑制血小板的生物活性，减少炎症因子的生成，从而保护神经细胞，增强细胞活性，进而改善脑缺血状况和脑损伤；(5)减小脑梗死体积，有助于改善局部的神经功能，并发挥脑保护功效。

本次研究的结果显示，两组患者治疗前 Hcy、

表 1 两组治疗前后 Hcy、NSE、S-100 β 、GFAP 比较

Table 1 Comparison of Hcy, NSE, S-100 β and GFAP between two groups before and after treatment

组别	n/例	观察时间	Hcy/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	NSE/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	S-100 β /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	GFAP/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	81	治疗前	21.25 \pm 3.76	26.79 \pm 2.86	0.80 \pm 0.07	1.62 \pm 0.27
		治疗后	15.03 \pm 2.91*	22.50 \pm 2.13*	0.53 \pm 0.06 Δ	0.95 \pm 0.23*
观察	81	治疗前	21.19 \pm 4.02	26.82 \pm 3.14	0.79 \pm 0.08	1.64 \pm 0.31
		治疗后	10.57 \pm 2.48**	18.29 \pm 2.05**	0.42 \pm 0.05 Δ #	0.46 \pm 0.15**

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 2 两组治疗前后认知功能与神经功能比较

Table 2 Comparison of cognitive function and neurological function between two groups before and after treatment

组别	n/例	观察时间	NHISS 评分	MMSE 评分	MOCA 评分
对照	81	治疗前	16.18 \pm 2.04	15.89 \pm 1.31	14.27 \pm 2.31
		治疗后	8.79 \pm 1.15*	21.40 \pm 1.26*	16.75 \pm 3.02*
观察	81	治疗前	16.03 \pm 2.11	15.87 \pm 1.24	14.30 \pm 2.05
		治疗后	6.37 \pm 0.92**	26.52 \pm 1.39**	19.42 \pm 2.58**

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/ 例	显效/ 例	有效/ 例	无效/ 例	总有 效/%
对照	81	7	31	32	11	86.4
观察	81	19	52	8	2	97.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹痛腹泻/例	皮肤瘙痒/例	血压异常/例
对照	81	2	1	4.9
观察	81	3	2	2.5

NSE、S-100 β 、GFAP比较,差异无统计学意义。两组患者治疗后Hcy、NSE、S-100 β 、GFAP较治疗前降低;观察组患者治疗后Hcy、NSE、S-100 β 、GFAP低于对照组。说明注射用丹参多酚酸可在一定程度上改善诸多生物学指征,分析如下:Hcy是反映机体代谢功能的重要指标,也是急性脑梗塞的高危因素,其水平增加,提示急性脑梗塞的风险增加^[14-15]。NSE是机体神经元的标志酶,也是神经细胞糖酵解途径的中间酶,主要存在于神经内分泌细胞和神经元突触,只有在脑损伤发生后才会大量释放到血液中,其水平增加,提示血脑屏障的通透性增加,神经元的胞体膜完整性受到破坏。S-100 β 是早期诊断脑损伤的重要指标。GFAP是反映机体病情严重程度的重要指标,其表达水平越高,病情越严重。

两组患者治疗前NHSS评分、MMSE评分、MOCA评分比较,差异无统计学意义。两组患者治疗后NHSS评分较治疗前降低;两组患者治疗后MMSE评分、MOCA评分较治疗前增加;观察组患者治疗后NHSS评分低于对照组;观察组患者治疗后MMSE评分、MOCA评分高于对照组。说明注射用丹参多酚酸可显著改善急性脑梗死患者的认知功能和神经功能状况。

观察组患者总有效率高于对照组;两组患者不良反应比较,差异无统计学意义。说明注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死是安全有效的,不仅在一定程度上扩大疗效,还可确保用药安全性,值得临床

推广使用。但此次研究也存在不足,样本量较少且观察时间较短,需要进一步扩大样本量和延长观察时间再进行深入探讨。

参考文献

- [1] 李思瑜,刘令初,马美莉. 2013—2016年度台州市脑卒中发病特征分析[J]. 中国农村卫生事业管理, 2018, 38(7): 81-82.
- [2] 孙文慧,李建彬,王松强,等. 2015—2016年郑州市居民脑卒中监测数据分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45(20): 165-167, 198.
- [3] Ono H, Nishijima Y, Ohta S, et al. Hydrogen gas inhalation treatment in acute cerebral infarction: a randomized controlled clinical study on safety and neuroprotection[J]. J Stroke Cerebrov Dis, 2017, 26(11): 2587-2594.
- [4] Vilela P. Acute stroke differential diagnosis: Stroke mimics[J]. Europ J Radiol, 2017, 96(1): 133-144.
- [5] 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.
- [6] 吴川杰,宋海庆. «2018 ASA/AHA 急性缺血性脑卒中患者早期管理指南»更新解读[J]. 中国全科医学, 2018, 21(14): 8-13.
- [7] 李陆军,史宏伟,孙振全,等. 不同体位下气腹对妇科手术患者S100 β 蛋白和MMSE评分的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(11): 1064-1066.
- [8] 辛艳平,张爱娟,王绍博,等. MoCA与MMSE对首发脑梗死患者认知功能的评估应用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(6): 16-18.
- [9] 刘素梅,王建伟. 阿加曲班对急性脑梗死患者部分凝血指标及NIHSS评分、NDS评分、ADL评分的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2018, 29(12): 1525-1526.
- [10] 廖祥明,肖小六,钟振洲,等. 银杏内酯注射液对急性缺血性脑卒中的临床疗效及其神经功能保护作用[J]. 中成药, 2018, 40(12): 209-211.
- [11] 陈鹏杰,赵建军,吕学海,等. 血清Hcy水平与急性脑梗死患者相关危险因素及脑梗死病因类型的关系分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(7): 753-756.
- [12] 沈鹏英,程绍民,熊英琼. 浅析急性脑梗死的中医病因病机[J]. 江西中医药, 2017, 48(5): 7-9.
- [13] 唐浩,张双彦. 丹参多酚酸在改善脑缺血再灌注损伤中的机制探究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2018, 52(2): 118-123.
- [14] 晏克东. Hcy、hs-CRP联合检验在急性脑梗死患者中的应用价值[J]. 临床检验杂志: 电子版, 2019, 8(1): 84-85.
- [15] 赵红领. 不同病情急性脑梗死患者血清H-FABP、Hcy、Ang-1水平及临床意义[J]. 临床医学, 2018, 38(11): 38-40.