

注射用丹参多酚酸联合阿替普酶对急性脑梗死患者疗效及血管内皮功能和炎症因子的影响

杨俊林

安阳市第二人民医院 神经内科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 探讨注射用丹参多酚酸联合阿替普酶对急性脑梗死患者疗效及血管内皮功能和炎症因子的影响。**方法** 选择2017年2月—2019年2月期间安阳市第二人民医院接受诊治的急性脑梗死患者78例, 采用随机表法分为治疗组、对照组, 各39例。对照组通过静脉通路给予阿替普酶溶栓治疗, 剂量为0.9 mg/kg, 最大剂量为每日90 mg; 治疗组在对照组基础上结合注射用丹参多酚酸0.13 g+250 mL的0.9%氯化钠注射液, 1次/d。两组疗程均为2周。比较两组治疗疗效, 治疗前后日常生活活动能力(ADL)评分和神经功能缺损程度(NIHSS)评分、血管内皮功能和炎症因子变化, 及不良反应情况。**结果** 治疗后治疗组总有效率(92.31%)高于对照组(71.79%); 两组治疗后血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-1 β (IL-1 β)含量较治疗前降低($P<0.05$), 且治疗组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后血浆ET-1含量较治疗前降低而血浆NO含量较治疗前升高($P<0.05$), 且治疗组改善优于对照组($P<0.05$); 两组治疗后ADL评分和NIHSS评分较治疗前均有改善, 且治疗组评分改善优于对照组($P<0.05$)。两组均未发生明显不良反应。**结论** 注射用丹参多酚酸联合阿替普酶对急性脑梗死患者疗效良好, 可改善血管内皮功能紊乱及减轻炎症反应, 具有重要研究意义。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 阿替普酶; 急性脑梗死; 血管内皮功能; 临床疗效; 炎症因子

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)11-2257-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.028

Effect of Salvianolic Acids for Injection combined with alteplase on vascular endothelial function and inflammatory factor in patients with acute cerebral infarction

YANG Junlin

Department of Neurology, Anyang Second People's Hospital, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Salvianolic Acids for Injection combined with alteplase on vascular endothelial function and inflammatory factors in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 78 patients with acute cerebral infarction treated in Anyang Second People's Hospital from February 2017 to February 2019 were randomly divided into treatment group and control group with 39 cases in each group. The control group was treated by intravenous thrombolysis with alteplase at a dose of 0.9 mg/kg and a maximum dose of 90 mg/d, while the treatment group was treated once a day with Salvianolic Acids for Injection 0.13 g+250 mL 0.9% sodium chloride injection for injection on the basis of the control group. Both groups were treated for two weeks. The therapeutic effects, ADL scores, NIHSS scores, changes of vascular endothelial function and inflammatory factors, and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (92.31%) was higher than that of the control group (71.79%). After treatment, the serum hs-CRP, TNF- α and IL-1 β levels of the two groups were lower than those before treatment, and the treatment group was lower than that of the control group ($P<0.05$). The plasma ET-1 level was decreased and the plasma NO level was increased, and the improvement of treatment group was better than that of control group ($P<0.05$); ADL score and NIHSS score were improved in both groups after treatment, and the improvement of treatment group was better than that of control group ($P<0.05$). There were no obvious adverse reactions in both groups. **Conclusion** Salvianolic Acids for Injection combined with alteplase has a good effect on acute cerebral infarction patients, which can improve vascular endothelial dysfunction and alleviate inflammation, and have important research

收稿日期: 2019-09-10

第一作者: 杨俊林, 研究方向为脑血管病治疗。Tel: 13569090527 E-mail: yjl527@163.com

significance.

Key words: Salviolic Acids for Injection; alteplase; acute cerebral infarction; vascular endothelial function; clinical effect; inflammatory factor

急性脑梗死是常见的一种神经系统疾病,具有较高的发病率、致残率和致死率,严重影响患者的生活质量^[1]。急性脑梗死发病机制较为复杂,认为主要是由于脑内局部血液循环障碍,脑组织缺氧、缺血造成局灶性神经功能缺损^[2-3]。目前,西医主要采用溶栓、营养脑细胞、稳定斑块及抗血小板聚集等治疗,但其效果并不十分理想^[4]。因此,及时有效地治疗急性脑梗死对于预后尤为重要。临床研究报道显示急性脑梗死患者采用中西医结合治疗疗效良好,用药安全性良好^[5-6]。本研究探讨注射用丹参多酚酸联合阿替普酶对急性脑梗死患者疗效及对患者血管内皮功能和炎症因子影响,旨在为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年2月—2019年2月期间安阳市第二人民医院接受诊治的急性脑梗死患者78例,经《全国第四届脑血管病学术会议纪要》^[7]相关标准进行诊断。纳入标准:(1)患者符合脑梗死诊断标准,且为急性期;(2)患者均为首次发作,且经颅脑CT或MRI证实;(3)患者临床资料完整;(4)85岁 \geq 患者年龄 \geq 24岁;(5)获得知情同意书,签订知情同意书。排除标准:(1)脑卒中后伴严重意识障碍者;(2)合并心肺、肝肾功能严重异常者;(3)全身严重感染、肿瘤及血液系统疾病者;(4)精神疾病者;(5)过敏体质者。

采用随机表法分为治疗组与对照组,各39例。其中治疗组患者男23例、女16例;年龄41~76岁,平均年龄(60.73 \pm 7.48)岁;病程1~34 h,平均病程(18.93 \pm 3.24)h;梗死部位:基底节23例、颞叶8例、顶叶4例、其他4例。对照组39例患者中,男24例、女15例;年龄40~79岁,平均年龄(59.81 \pm 6.73)岁;病程3~35 h,平均病程(19.34 \pm 3.71)h;梗死部位:基底节21例、颞叶9例、顶叶6例、其他3例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义。

1.2 方法

两组患者入院后给予补液、利尿、血管扩张剂、降低颅内压、降压、自由基清除剂以及保护脑组织等常规治疗。对照组:静脉给予阿替普酶(德国Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & amp 公司产

品,规格50 mg/支,生产批号902588)溶栓治疗、剂量0.9 mg/kg、最大剂量90 mg/d,具体给药方法为将10%的阿替普酶+等剂量生理盐水1 min内iv,再将剩余的阿替普酶加入5倍体积生理盐水中持续静脉滴注60 min。治疗组: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,生产批号1610212)0.13 g+250 mL的0.9%氯化钠注射液静脉滴注,1次/d。两组疗程均为2周。

1.3 疗效评价标准^[8]

(1)基本痊愈:美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)评分减少 \geq 91%,并且主要症状、体征消失;(2)显著进步:NIHSS评分减少 \geq 46%但 $<$ 90%,并且主要症状、体征明显改善;(3)进步:NIHSS评分减少 \geq 18%但 $<$ 46%,并且主要症状、体征改善;(4)无效:NIHSS评分减少 $<$ 18%,并且主要症状、体征无改善。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.4 观察指标

(1)观察两组治疗前后日常生活活动能力(ADL)评分^[3]和NIHSS评分变化;(2)观察两组治疗前后血管内皮功能,包括内皮素-1(ET-1)和一氧化氮(NO),分别于治疗前后抽取患者3 mL外周静脉血,分离血浆,采用酶联免疫吸附法(ELISA法)测定ET-1的量,采用硝酸还原酶法测定NO含量;(3)观察两组治疗前后炎症因子变化,包括超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-1 β (IL-1 β),分别于治疗前后抽取患者3 mL外周静脉血,分离血清,采用免疫比浊法测定hs-CRP含量,采用酶联免疫吸附法(ELISA法)测定TNF- α 和IL-1 β 含量;(4)观察两组不良反应。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件处理数据,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗疗效比较

治疗组基本治愈14例、显著进步13例、进步9例,总有效率92.31%;对照组基本治愈6例、显著进步12例、进步10例,总有效率71.79%,两组总有效率比较,治疗组高于对照组,有显著性统计学差

异($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗前后血管内皮功能变化比较

治疗前两组血浆ET-1和NO含量比较差异无统计学意义;治疗后两组血浆ET-1含量较治疗前降低,血浆NO含量较治疗前升高,且治疗组的血浆ET-1含量低于对照组、NO含量高于对照组,两组比较差异有显著性统计学差异($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组疗效的比较

Table 1 Comparison on therapeutic effects between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	6	12	10	11	71.79
治疗	39	14	13	9	3	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组治疗前后血管内皮功能变化比较($\bar{x} \pm s, n=39$)

Table 2 Comparison on vascular endothelial function before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s, n=39$)

组别	观察时间	ET-1/(mg·L ⁻¹)	NO/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	79.04±3.24	53.89±3.90
	治疗后	73.28±2.98*	65.47±7.13*
治疗	治疗前	78.43±3.56	54.37±4.87
	治疗后	63.21±4.63**	73.25±6.52**

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 两组治疗前后炎症因子比较

治疗前两组血清hs-CRP、TNF- α 和IL-1 β 水平比较差异无统计学意义;治疗后两组血清hs-CRP、TNF- α 和IL-1 β 水平较治疗前降低,且治疗组血清hs-CRP、TNF- α 和IL-1 β 含量低于对照组,两组比较有显著性统计学差异($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组治疗前后ADL评分和NIHSS评分比较

两组治疗前ADL评分和NIHSS评分比较差异无统计学意义;两组治疗后ADL评分均较治疗前升高而NIHSS评分较治疗前降低($P < 0.05$);且治疗组ADL评分高于对照组、而NIHSS评分低于对照组,两组比较有显著性统计学差异($P < 0.05$)。见表4。

2.5 不良反应

两组均未发生明显的不良反应。

表3 两组治疗前后炎症因子比较($\bar{x} \pm s, n=39$)

Table 3 Comparison on inflammatory factors before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s, n=39$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(μ ·L ⁻¹)	IL-1 β /(μ g·L ⁻¹)
对照	治疗前	6.79±1.20	19.28±4.87	10.34±2.17
	治疗后	5.13±0.78*	13.25±3.98*	7.98±1.45*
治疗	治疗前	6.83±1.32	19.71±4.53	10.18±2.31
	治疗后	3.64±0.48**	8.98±2.14**	5.46±1.20**

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 两组治疗前后ADL评分和NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s, n=39$)

Table 4 Comparison on ADL score and NIHSS score before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s, n=39$)

组别	观察时间	ADL评分	NIHSS评分
对照	治疗前	39.21±5.73	27.90±7.18
	治疗后	54.73±6.18*	14.63±3.46*
治疗	治疗前	38.49±7.42	27.48±5.73
	治疗后	66.41±6.91**	8.93±1.79**

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

3 讨论

急性脑梗死进展迅速,会导致一系列后遗症。因此,临床上迅速、有效控制急性脑梗死病情,合理地改善患者预后,对提高疗效及改善预后具有重要意义^[9-10]。丹参酚酸盐是一种从丹参中提取出来的化合物,药理研究表明其可有效抵抗血小板聚集,改善血液循环,清除氧自由基,减轻血管内皮细胞损伤^[11];此外,丹参酚酸盐可很好地改善脑组织缺血区结构紊乱,减轻细胞变性程度,从而有效保护缺血性损伤脑组织形成^[12]。阿替普酶是临床上推荐的一种用于治疗急性脑梗死药物,能够选择性结合血栓表面的纤溶酶原和纤维蛋白,具有强烈的溶解血栓功效,故可有效及时开通闭塞血管,以及迅速恢复脑部供血,挽救缺血半暗带区的脑组织^[13-14]。临床研究表明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^[15]。

本研究表明治疗组总有效率高于对照组,治疗后ADL评分高于对照组而NIHSS评分低于对照组,提示丹参多酚酸联合阿替普酶疗效良好。

hs-CRP主要是由体内肝脏组织合成且释放的

一种微量蛋白质分子,是反映炎症反应急性期的一种主要敏感性标志物^[16]。hs-CRP与血栓形成和动脉粥样硬化的发生、发展密切相关;动脉粥样斑块内的hs-CRP被激活上升后能够激活补体,而活化的补体能够攻击粥样斑块,从而增加斑块的不稳定型,引起血栓形成和斑块破溃出血,启动血栓的形成,因此hs-CRP可促进脑梗死发生。TNF- α 是一种早期促炎因子,当机体出现颅脑缺血时,则会导致TNF- α 大量增加,且大量分泌炎性物质,从而促使急性脑梗死病情进一步恶化^[17]。IL-1 β 作为炎症反应的一种启动因子,检测其含量可判断脑梗死后的炎症反应;IL-1 β 在梗死后大量释放,从而诱导血管内皮细胞表达黏附因子,进一步促进浸润,释放炎性介质,导致缺血后脑组织损伤^[18]。本研究表明治疗组治疗后血清hs-CRP、TNF- α 和IL-1 β 含量低于对照组,提示注射用丹参多酚酸联合阿替普酶可减轻脑梗死患者的炎症反应。

内皮功能障碍是急性脑梗死发生、发展的重要始发因素^[19]。NO是血管内皮细胞产生的一种重要血管舒张因子,具有抑制平滑肌细胞增殖、血小板聚集、白细胞黏附及炎性细胞聚集分化等多种作用。ET-1是效应最持久及作用最强的一种内源性血管收缩肽,主要分布于中枢神经和血管内皮细胞内,其在生理情况下作用于内皮素受体,介导前列环素PGI₂和NO的释放,在血管舒张和张力的短时调节具有重要作用。临床研究发现血浆ET-1水平在缺血性脑血管病患者中显著上升,高水平的ET-1能够直接作用于内皮平滑肌细胞ET受体而导致平滑肌收缩,引起血管痉挛,血液流速减慢^[20]。本研究表明治疗组治疗后血浆ET-1含量低于对照组而NO含量高于对照组,提示注射用丹参多酚酸联合阿替普酶可改善脑梗死患者的血管内皮功能。

综上,注射用丹参多酚酸联合阿替普酶对急性脑梗死患者疗效良好,可改善血管内皮功能紊乱及减轻炎症反应,未见不良反应,值得深入研究。

参考文献

- [1] 李运志,李运明. 1 265例脑梗死住院患者临床流行病学特征分析[J]. 中华灾害救援医学, 2018, 6(10): 24-27.
- [2] Nakatani Y, Suto Y, Fukuma K, et al. Intrathecal isoniazid for refractory tuberculous meningitis with cerebral infarction [J]. Int Med, 2017, 56(8): 953-957.
- [3] 高来顺. 丹红注射液治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(3): 95-97.
- [4] Kobayashi A, Tamura A, Ichihara T, et al. Factors associated with changes over time in medication-taking behavior up to 12 months after initial mild cerebral infarction onset [J]. J Med Invest, 2017, 64(1): 85-95.
- [5] 姜秀云,杨帆,岳贝贝,等. 中西医结合对急性脑梗死患者疗效及血清MCP-1、BDNF水平的影响[J]. 陕西中医, 2017, 38(4): 423-424.
- [6] 陆钟钰. 急性脑梗死中西医结合治疗临床分析[J]. 中医临床研究, 2018, 10(8): 86-87.
- [7] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点(1995)[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(7): 559.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 99-104.
- [9] Nishikawa H, Nakatsuka Y, Shiba M, et al. Increased plasma galectin-3 preceding the development of delayed cerebral infarction and eventual poor outcome in non-severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Translat Stroke Res, 2017, 9(2):1-10.
- [10] 武胜涛,张羽,李富慧. 脑心通胶囊联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效分析[J]. 中国药房, 2017, 28(9): 1184-1187.
- [11] 黄铭娜,任丽,吴锡骅. 丹参多酚酸盐联合常规治疗用于急性脑梗死的疗效及对患者血液黏度、炎性因子水平的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(11): 1503-1505.
- [12] 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, 12(1): 35-39.
- [13] 韦仕荣,黄华生,高玉娟,等. 阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效及安全性观察[J]. 中国处方药, 2018, 16(4): 61-62.
- [14] 冯琼,涂明义,黄娟,等. 丁苯酞联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10): 1876-1880.
- [15] 刘雪洁,谢道俊,杨波,等. 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[J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 296-300.
- [16] 孔庆飞,高岭,江卓,等. 法舒地尔对急性脑梗死血清CRP与NSE及血液流变学的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(5): 114-116.
- [17] 李舟文,许云耀,申梅,等. 急性脑梗死患者炎症因子、血凝状态的变化[J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(5): 427-430.
- [18] 贾二娟. 血清Hcy、hs-CRP、IL-6和TNF- α 水平与急性脑梗死严重程度的关系[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(3): 382-384.
- [19] 范剑,杨树,杨均,等. 早期应用前列地尔对急性脑梗死合并2型糖尿病患者颈动脉斑块性质、血管内皮功能及炎症介质水平的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(3): 193-196.
- [20] 林彩云. 急性脑梗死患者血管内皮功能和同型半胱氨酸水平变化的研究[J]. 中国医药科学, 2018, 8(7): 240-242, 263.