

【注射用丹参多酚酸临床评价】

注射用丹参多酚酸联合阿司匹林对脑梗死患者氧化产物和炎症因子的影响

孙德阳¹, 杜纯鹏^{2#}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: **目的** 探讨注射用丹参多酚酸联合阿司匹林对脑梗死患者氧化产物和炎症因子的影响。**方法** 选取2018年6月—2019年6月于黑龙江中医药大学附属第一医院治疗的脑梗死患者68例作为研究对象, 并按随机数字表法将其分成观察组(34例)和对照组(34例)。对照组口服阿司匹林肠溶片, 100 mg/次, 1次/d, 并予以对症治疗, 观察组在对照组治疗的基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸, 100 mg/次, 临用前以适量0.9%氯化钠注射液将药物溶解, 再用250 mL 0.9%氯化钠注射液将药物稀释, 1次/d。两组治疗周期为14 d。观察对比两组患者血清丙二醛(MDA)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)表达水平及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分指标。**结果** 治疗后, 两组患者血清MDA、AOPP水平均明显降低($P < 0.05$); 观察组MDA、AOPP水平显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清SOD、GSH水平均明显升高($P < 0.05$), 且观察组SOD、GSH水平显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清CRP、PCT水平及NIHSS评分均明显降低($P < 0.05$), 且观察组CRP、PCT表达水平及NIHSS评分均显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 注射用丹参多酚酸联合阿司匹林能够降低脑梗死患者血清氧化产物, 增高抗氧化产物, 降低炎症因子释放, 并能加快神经功能的恢复。

关键词: 阿司匹林; 注射用丹参多酚酸; 脑梗死; 丙二醛; 晚期氧化蛋白产物; C反应蛋白; 降钙素原

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)03-0473-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.018

Effects of Salvianolic Acids for Injection combined with aspirin on oxidative products and inflammatory factors in patients with cerebral infarction

SUN Deyang¹, DU Chunpeng²

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Salvianolic Acids for Injection combined with aspirin on oxidative products and inflammatory factors in patients with cerebral infarction. **Methods** Patients (68 cases) with cerebral infarction in the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine from June 2018 to June 2019 were divided into observation group (34 cases) and control group (34 cases). Patients in the control group were *po* administered with Aspirin Enteric-coated Tablets, 100 mg/time, once daily, and received symptomatic treatment. Patients in the observation group were *iv* administered with Salvianolic Acids for injection on the basis of treatment of the control group at 100 mg/time. Before use, the drug was dissolved with an appropriate amount of 0.9% sodium chloride injection, and then diluted with 250 mL 0.9% sodium chloride injection for once daily. The two groups were treated for 14 d. After 14 d of treatment, the serum levels of MDA, AOPP, SOD, GSH, CRP, PCT and NIHSS scores in two groups were observed and compared. **Results** After treatment, the serum levels of MDA and AOPP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of MDA and AOPP in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum SOD and GSH levels in two groups were significantly

收稿日期: 2019-10-05

第一作者: 孙德阳(1996—), 男, 黑龙江绥化人, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合重症医学。E-mail: xhbjy116@126.com

#共同第一作者: 杜纯鹏(1982—), 男, 黑龙江哈尔滨人, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合治疗急危重症疾病。

increased ($P < 0.05$). And the levels of SOD and GSH in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CRP, PCT and NIHSS score in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the levels of CRP, PCT and NIHSS score in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Salviannolic Acids for injection combined with aspirin can reduce serum oxidation products in patients with cerebral infarction, increase antioxidant products, reduce inflammatory factor release, and accelerate the recovery of nerve function.

Key words: aspirin; Salviannolic Acids for Injection; cerebral infarction; MDA; AOPP; CRP; PCT

脑梗死(缺血性脑卒中)是常见的卒中类型,是指由于脑部血供障碍导致该血管供血组织出现局限性脑组织缺血缺氧,从而导致脑组织坏死或软化的总称^[1]。其病死率虽然远低于脑出血等其他急危重疾病,但因其致残率远高于其他疾病而倍受全球医学临床和科研工作者关注^[2-3]。由于缺血性脑卒中的发生发展主要由于局部脑血管血液供应障碍,而脑部对血供要求特殊,使其成为对缺血缺氧最敏感的组织器官,长时间的缺氧将导致不可逆的损伤^[4]。缺血-再灌注会导致的自由基和氧化产物的堆积,进一步导致致炎因子的产生,这些因子对诊治缺血性卒中起到关键作用^[5-6]。本研究旨在通过阿司匹林联合注射用丹参多酚酸的方式干预脑梗死,观察氧化产物及炎症因子的水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年6月—2019年6月于黑龙江中医药大学附属第一医院治疗的脑梗死患者70例作为研究对象,研究过程中因患者治疗有变动以及其他原因退组的病例2例,该2例患者不纳入统计数据。其中男39例,女29例;年龄43~80岁,平均年龄(61.24±10.27)。将68例患者按随机数字表法随机分为两组,每组各34例。对照组男19例,女15例;年龄43~80岁,平均年龄(62.44±10.78)岁。观察组男20例,女14例;年龄43~78岁,平均年龄(60.03±9.75)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。本研究通过黑龙江中医药大学附属第一医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

根据中华医学会神经科学会制定的各类脑血管病诊断要点^[7]进行诊断,并通过患者的CT或MRI证实,由黑龙江中医药大学附属第一医院重症医学科两名主治医师根据诊断要点对患者进行评估,对诊断有疑议者,请示上级医师。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合中华医学会神经科学会制定的各类脑血管病诊断要点;(2)患者知情同意并

签订知情同意书;(3)患者已过急性期,病情稳定。

排除标准:(1)患者处于急性期,病情不稳定者;(2)患者存在原发性血液系统疾病,心脑血管疾病者;(3)患者处于妊娠期或哺乳期;(4)患者对本研究药物过敏;(5)患者拒绝签署知情同意书或依从性较差者。

1.4 治疗方法

对照组采用常规治疗,具体措施为:(1)口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20171021,规格100 mg/片,批号BJ42558),100 mg/次,1次/d;(2)对症治疗,如高血压病患者服用降压药,高脂血症者服用降脂药物等。观察组在对照组治疗的基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,国药准字Z20110011,规格每支装0.13 g含丹参多酚酸100 mg,产品批号20180501),100 mg/次,临用前以适量0.9%氯化钠注射液将药物溶解,再用250 mL 0.9%氯化钠注射液将药物稀释,1次/d。用药期间严格控制滴速,不得高于40滴/min,两组患者治疗周期为14 d。

1.5 观察指标

(1)对比两组患者治疗前后的血清氧化产物丙二醛(MDA)(ELISA,上海恪敏生物科技有限公司,KB1435)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)表达水平(ELISA,上海恪敏生物科技有限公司,KB2061);(2)对比两组患者血清抗氧化产物超氧化物歧化酶(SOD)(ELISA,深圳子科生物科技有限公司,ZK-H294)、谷胱甘肽(GSH)(ELISA,上海沪峥生物科技有限公司,HS3275)表达水平;(3)对比两组患者治疗前后C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)表达水平(由黑龙江中医药大学附属第一医院检验科提供);(4)以美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)计量两组患者治疗前后的神经功能,分数越高,表明患者神经功能越差^[8]。

1.6 统计学方法

使用SPSS 17.0医学统计软件进行数据分析,研究结果用 $\bar{x} \pm s$ 方式表示,两组患者间的数据比较使用独立样本 t 检验,计数或计量资料使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组MDA、AOPP水平对比

治疗后,两组患者的血清MDA、AOPP水平均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组患者血清MDA、AOPP水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),表1。

表1 两组患者血清MDA、AOPP水平对比($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison on serum MDA and AOPP levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MDA/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	AOPP/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	34	治疗前	9.66±1.62	86.93±4.15
		治疗后	7.29±0.58*	65.65±3.55*
观察	34	治疗前	9.53±0.92	87.66±3.29
		治疗后	5.59±0.68*#	48.87±3.54*#

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

2.2 两组SOD、GSH水平对比

治疗后,两组患者血清SOD、GSH水平均明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P <$

0.05); 治疗后,观察组患者血清SOD、GSH表达水平显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组血清SOD、GSH水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum SOD and GSH levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SOD/($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)	GSH/($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)
对照	34	治疗前	87.74±3.49	20.95±3.29
		治疗后	99.50±4.17*	36.17±4.02*
观察	34	治疗前	89.12±3.65	21.97±3.25
		治疗后	123.67±3.95*#	46.22±3.61*#

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CRP、PCT水平及NIHSS评分对比

治疗后,两组患者的血清CRP、PCT水平及NIHSS评分均明显下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后,观察组患者的血清CRP、PCT水平及NIHSS评分显著低于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 两组炎症指标、NIHSS评分情况对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on inflammatory indexes and NIHSS score between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察指标	CRP/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	PCT/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	NIHSS评分
对照	34	治疗前	10.61±0.82	4.62±0.43	16.50±1.91
		治疗后	7.44±0.57*	2.40±0.40*	10.00±1.26*
观察	34	治疗前	10.49±0.86	4.75±0.41	15.82±2.02
		治疗后	5.40±0.56*#	1.13±0.31*#	7.76±0.99*#

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

缺血性脑卒中发展过程中,由于各种原因导致脑血管遭到破坏,脑组织血液灌注量减少,造成缺血性损伤^[9],缺血性损伤和再灌注是两个不同的病理过程,但又紧密相关,前者是后者的基础,可造成代谢产物增多,再灌注后恢复供氧又可产生自由基损伤,中性粒细胞激活等缺血性损伤^[10-11]。缺血可以损伤细胞膜,产生如C3片段,白三烯等多种趋化因子,趋活并激活中性粒细胞,在缺血区域产生呼吸爆发,即激活的中性粒细胞耗氧量增加为原来的10~20倍^[12]。在以往研究中^[13-15],缺血性脑卒中发生时,血管内皮细胞被激活,释放多种细胞黏附分

子,促进炎性细胞聚集,磷脂酶也被激活,膜磷脂降解,花生四烯酸代谢产物增多。随着时间的延长,细胞粘附分子会大量释放,导致缺血再灌注区域炎性细胞明显增多,抑制炎性细胞的浸润可以减轻缺血再灌注的程度。随着时间的延长,细胞黏附分子会大量释放,导致缺血再灌注区域炎性细胞明显增多,抑制炎性细胞的浸润可以减轻缺血再灌注的程度。CRP是人体重要的炎性标志物,PCT是血清降钙素(CT)的前肽物质,二者是机体处于炎症状态时的重要观察指标。其中细胞膜中脂质成分发生过氧化反应的产物是丙二醛,蛋白质发生过氧化的产物是晚期氧化蛋白产物,而超氧化物歧化酶和谷胱

甘肽是机体本身就存在的天然抗氧化物质^[16]。本研究通过测其含量的变化间接了解缺血性脑卒中发生发展过程中氧自由基的生成量。

缺血性脑卒中中以神昏、半身不遂、口眼歪斜为主症,属中医“中风”范畴,基本病机为阴阳失调气血逆乱,概之有虚、火、风、痰、气、血,在一定条件下相互影响相互转化^[17]。本研究所取患者病程处于恢复期或后遗症期,多因气血失调而导致血脉不畅。所用药物丹参多酚酸来自于唇形科植物丹参的干燥根茎,具有活血通络的功效,已在临床应用多年,具有良好效果。本研究在前期研究基础上进一步探究其对脑梗死患者氧化产物及炎症指标的影响,通过常规治疗加用丹参多酚酸,观察到MDA、AOPP表达水平低于用药前及对照组,SOD、GSH表达水平高于用药前及对照组,CRP、PCT低于用药前及对照组,进而证实丹参多酚酸减少了氧化物的产生、抗氧化物的消耗以及炎症因子的释放。

综上所述,注射用丹参多酚酸联合阿司匹林能够降低脑梗死患者血清氧化产物,增高抗氧化产物,降低炎症因子释放,并能加快神经功能的恢复。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:257.
- [2] Powers W J, Rabinstein A A, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2018, 49(3): 46-99.
- [3] Meretoja A, Keshtkaran M, Tatlisumak T, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke: Save a minute-save a week [J]. Neurology, 2017, 88(22): 2123-2127.
- [4] 金凤,张哲峰,谢永红.缺血性脑卒中危险因素的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2017,34(8):764-765.
- [5] Shekhar S, Cunningham M W, Pabbidi M R, et al. Targeting vascular inflammation in ischemic stroke: Recent developments on novel immunomodulatory approaches [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 833: 531-544.
- [6] 何菊芳,李婷婷,孙晓运,等.氧化应激及炎症反应与缺血性脑卒中的关系[J].武警医学,2016,27(12):1234-1236.
- [7] 王新德.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [8] Jeyaseelan R D, Vargo M M, Chae J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) as an early predictor of poststroke dysphagia [J]. PM R, 2015, 7(6): 593-598.
- [9] 樊文香.缺血性脑卒中的机制研究进展[J].中国药科大学学报,2018,49(6):751-759.
- [10] 李嵩,骆银,杨鹏飞,等.缺血性脑卒中神经保护治疗的研究进展[J].第二军医大学学报,2018,39(9):1040-1046.
- [11] 麦鸿成,陈丹霞,徐炳东,等.炎症反应与缺血性脑卒中后出血转换[J].海南医学,2017,28(22):3705-3708.
- [12] Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(8): 869-881.
- [13] 吴军,福婷,韩涛,等.炎症因子基因与缺血性脑卒中患者预后的相关性分析[J].解放军预防医学杂志,2019,37(1):42-45,54.
- [14] 吴咏梅,陶茹莹,孟祥宝,等.缺血性脑卒中损伤机制研究进展[J].吉林中医药,2018,38(3):368-372.
- [15] 张建文,王萍,任超,等.缺血性卒中中后期炎症反应机制研究进展与新药研发的契机[J].中国药理学通报,2019,35(4):468-473.
- [16] 张斯萌,王文,黄丹,等.急性脑卒中患者血清氧化应激指标测定及临床意义[J].微循环学杂志,2012,22(4):42-43.
- [17] 江建忠,王倩,顾沿泊,等.中医治疗缺血性脑卒中研究现状与趋势系统综述[J].实用中医内科杂志,2015,29(7):4-7.