

注射用丹参多酚酸联合肝素治疗进展性脑卒中的临床研究

于超男¹, 李 渊², 于风景³, 王晓雪¹

1. 河南大学第一附属医院 老年病科, 河南 开封 475001

2. 郑州大学第一附属医院 老年病科, 河南 郑州 450052

3. 华中阜外医院 急诊科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 观察注射用丹参多酚酸联合肝素治疗进展性脑卒中的临床疗效及安全性。**方法** 选取2017年3月—2019年3月在河南大学第一附属医院老年神经内科就诊的进展性脑卒中患者106例为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 每组各53例。对照组于48 h内缓慢静脉推注肝素钠注射液, 20~50 mg缓慢静脉推注, 然后50 mg加入到生理盐水50 mL微量泵持续静脉泵入8~12 h, 连用3~5 d, 期间根据活化部分凝血活酶时间(APTT)值调整肝素泵速, 使APTT值稳定在正常值的1.5~2.5倍, 之后改为低分子量肝素钙注射液, 4100 U皮下注射, 2次/d, 疗程7 d。观察组在对照组基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸, 0.13 g加入250 mL生理盐水, 控制滴速不高于40滴/min, 1次/d, 疗程14 d。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、Barthel指数(BI)评分、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)和内皮素-1(ET-1)水平。**结果** 治疗后, 对照组有效率为58.49%;观察组有效率为79.25%;观察组有效率高于对照组, 差异有显著性($P<0.05$)。治疗后, 两组NIHSS评分较治疗前均降低, BI评分较治疗前均升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且观察组治疗后NIHSS评分和BI评分显著优于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组hs-CRP、ox-LDL和ET-1水平均下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且观察组下降更明显, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 注射用丹参多酚酸联合肝素能通过抗炎抗氧化、保护血管等机制改善进展性脑卒中患者的神经功能障碍, 改善预后, 且临床用药安全性良好。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 肝素; 进展性脑卒中; 超敏C-反应蛋白; 氧化型低密度脂蛋白; 内皮素-1

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)03-0477-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.019

Clinical study of Salvianolic Acids for Injection combined with heparin in treatment of acute progressive stroke

YU Chaonan¹, LI Yuan², YU Fengjing³, WANG Xiaoxue¹

1. Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475001, China

2. Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

3. Department of Emergency, Fuwai Central China Hospital, Zhengzhou 450003, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of Salvianolic Acids for Injection combined with heparin in treatment of acute progressive stroke. **Methods** Patients (106 cases) with progressive stroke from March 2017 to March 2019 in the department of geriatric neurology, the First Affiliated Hospital of Henan University were selected and randomly allocated into control group and observation group, 53 cases of patients in each group. Patients in the control group were intravenously injected with Heparin Sodium Injection within 48 h, and 20 — 50 mg was slowly intravenously injected, then 50 mg added into saline 50 mL continuously pumped intravenously for 8 — 12 h by micro pump, and used for 3 — 5 d. During the treatment period, the heparin pump speed was adjusted according to the APTT value, so that the APTT value was stable at 1.5 — 2.5 times of the normal value. After that, it was changed to Low Molecular Weight Heparin Calcium Injection, 4100 U subcutaneous injection, twice daily, and the course of treatment was 7 d. Patients in the control group were iv administered with Salvianolic Acids for Injection on the basis of control group, 0.13 g added into normal saline 250 mL, the dripping rate not higher than 40 drops/min, once daily for 14 d. The

收稿日期: 2019-10-05

基金项目: 河南省教育厅科学技术研究重点项目(16B320008);河南省教育厅高等学校重点科研项目(18B310013)

第一作者: 于超男(1989—),女,主治医师,研究方向为老年心脑血管疾病。E-mail:superman0720@qq.com

clinical efficacy of the two groups was observed, and the levels of the NIHSS, BI score, hs-CRP, ox-LDL, and ET-1 before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the effective rate of the control group was 58.49%, the effective rate of observation group was 79.25%, the effective rate of the observation group was higher than that of the control group, and the difference was significant ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score of both groups was lower than that before treatment, and the BI score was higher than that before treatment, the difference between the two groups before and after treatment was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score and BI score in the observation group were significantly better than that in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, hs-CRP, ox-LDL and ET-1 levels in two groups were decreased, with statistically significant differences between the two groups before and after treatment ($P < 0.05$). The decrease was more significant in the observation group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Salvianolic Acids for Injection combined with heparin can improve the neurological dysfunction and prognosis of patients with progressive stroke by anti-inflammatory, antioxidant, vascular protection, and other mechanisms, and the clinical drug safety is good.

Key words: Salvianolic Acid for Injection; progressive stroke; hs-CRP; ox-LDL; ET-1

进展性脑卒中是指在发病6 h到1周内,虽接受常规治疗,但因脑缺血的进展或组织坏死加重而出现原有神经功能缺损的加重或出现同一血管供血区受损的新症状的脑卒中,它是脑梗死的一种常见类型,病因比较复杂,占急性脑梗死发病率的30%左右^[1]。尽管进展性脑卒中的最有效治疗方式是溶栓治疗,但其有时间窗及适应症的限制,且部分患者因发病时症状较轻等因素影响,故临床上大多数进展性脑卒中患者错失溶栓治疗的机会^[2]。目前临床医生多选用扩容、抗板、抗凝等常规方案改善进展性脑卒中患者缺血区的脑灌注及循环,试图阻止进展性脑卒中的持续进展,但效果不尽理想。近年来,对进展性脑卒中治疗的研究一直是脑梗死研究领域的热点之一。研究显示丹参多酚酸有抗炎抗氧化、改善微循环,改善细胞能量代谢、保护血管内皮、减轻缺血再灌注损伤等作用^[3-6]。目前,研究已证实普通肝素持续静脉泵入较低分子肝素皮下注射更能改善进展性脑卒中患者神经功能缺损^[7]。本研究以进展性脑卒中患者为研究对象,以美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、BI评分、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)及内皮素1(ET-1)为研究靶点,探讨丹参多酚酸联合肝素持续静脉泵入治疗进展性脑卒中的疗效、可能机制及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月—2019年3月在河南大学第一附属医院老年神经内科住院的进展性脑卒中患者为研究对象。纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》急性脑梗死诊断标准^[8];患者均为首次发病;发病6 h后且在48 h内,神经功能缺损

症状呈进行性或阶梯式加重,且符合下述条件之一:(1)患侧肢体肌力较发病时下降2级或以上;(2)NIHSS评分升高2分或以上;患者及家属知情同意并签订知情同意书。排除标准:入院时已确诊大面积脑梗死或昏迷患者;颅脑CT发现脑出血及占位者;凝血功能障碍或正在服用抗凝药物者;合并感染性疾病者;心肺肝肾等重要器官有重大疾病者;恶性肿瘤者;妊娠者。去除病例资料不完整的患者,共入选106例进展性脑卒中患者。其中男性59例,女性47例;年龄45~79岁,平均 (62.78 ± 6.78) 岁;病程2~19 h,平均 (8.21 ± 3.49) h。将患者随机分为对照组和观察组,每组各53例。其中对照组男29例,女24例;年龄45~78岁,平均 (62.51 ± 7.20) 岁;病程2~19 h,平均 (7.89 ± 3.52) h。观察组男30例,女23例;年龄47~79岁,平均 (63.06 ± 6.40) 岁;病程3~17 h,平均 (8.53 ± 3.47) h。两组患者一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 治疗方法

所有患者均给予抗血小板聚集、调脂稳定斑块、清除氧自由基、稳定血压及降糖等脑梗死的常规治疗。在常规治疗的基础上,对照组于48 h内缓慢静脉推注肝素钠注射液(常州千红生化制药股份有限公司,国药准字H32022088,规格2 mL:12 500单位,批号151901007A),20~50 mg缓慢静脉推注,然后50 mg加入到生理盐水50 mL微量泵持续静脉泵入8~12 h,连用3~5 d,期间根据活化部分凝血活酶时间(APTT)值调整肝素泵速,使APTT值稳定在正常值的1.5~2.5倍,之后改为低分子量肝素钙注射液(河北常山生化药业股份有限公司,国药准字H20063910,规格0.4 mL:4100 AxaIU,批号F402190609),4100 U皮下注射,2次/d,疗程7 d。观

察组在对照组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0.13 g,含丹参多酚酸100 mg,批号20160401、20170901、20180501、20180904),0.13 g加入250 mL生理盐水,控制滴速不高于40滴/min,1次/d,疗程14 d。

1.3 评价指标及标准

采用NIHSS量表及BI评定量表分别于治疗前后进行神经功能缺损及日常生活活动能力评分(由2位经验丰富的临床医生进行盲法评定)。NIHSS量表包含有意识、凝视、视野、面瘫、语言、上肢运动、下肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视症11个项目。评分越低,患者预后越好。BI评定量表包含有进食、洗澡、修饰、穿衣、控制大小便、如厕、床椅移动、平地行走、上下楼梯等方面,总分0~100分,分数越高,表明患者生活自理能力越强^[9]。

判定临床疗效的标准为基本痊愈:NIHSS评分减少90%~100%;显效:NIHSS评分减少46%~89%;有效:NIHSS评分减少18%~45%;无效:NIHSS评分减少≤17%^[9]。

有效率=(基本痊愈+显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

治疗前后所有患者均完善并记录心电图及血常规、尿常规、肝肾功能、心肌酶谱等指标。所有患者治疗前后清晨空腹采集4 mL肘静脉血,EDTA抗凝,30 min内分离血清,于-80℃保存备用。采用荧光免疫层析法测定hs-CRP,试剂购于广州万孚生物技术股份有限公司;采用酶联免疫吸附法(ELISA)

法测血清ox-LDL及ET-1水平,试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司,操作按说明书进行。

1.5 不良反应情况

记录两组患者发生不良反应的情况。

1.6 统计学处理

采用SPSS 17.0进行分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组有效率为58.49%;观察组有效率为79.25%;观察组有效率高于对照组,差异有显著性($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组NIHSS评分和BI评分比较

治疗后,两组NIHSS评分较治疗前均降低,BI评分较治疗前均升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且观察组治疗后NIHSS评分和BI评分显著优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组hs-CRP、ox-LDL和ET-1水平比较

治疗后,两组患者hs-CRP、ox-LDL和ET-1水平均下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义;且观察组下降更明显,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 安全性观察

患者治疗前后常规监测血常规、尿常规、肝肾功能、心肌酶、心电图。观察组自觉全身发热1例,皮肤黏膜出血2例,转氨酶轻度升高1例,5 d后自行恢复正常。所有患者均未发生严重不良反应及不可逆损伤。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	53	4	11	16	22	58.49
观察	53	8	17	17	11	79.25*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组NIHSS评分和BI评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS and BI scores between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS评分		BI评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	12.55±2.55	8.75±3.71*	41.23±14.04	52.45±20.16*
观察	53	12.70±2.76	6.74±3.87**	41.04±15.45	64.17±19.37**

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3 两组hs-CRP、ox-LDL和ET-1水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on hs-CRP, ox-LDL, and ET-1 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)		ox-LDL/(ng·mL ⁻¹)		ET-1/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	9.27±2.67	5.04±1.81*	609.46±74.17	556.60±71.47*	72.63±9.50	55.86±9.35*
观察	53	9.30±3.37	3.79±1.67**	608.82±72.99	430.79±70.87**	71.61±9.57	42.08±9.68**

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

进展性脑卒中是一种临床常见的、危害严重的脑梗死类型,占急性脑梗死发病率的30%左右,其高发病率、高致残率、高致死率已对现今老龄化社会产生很大威胁,且近年来脑卒中发病越来越年轻化严重困扰着我们。临床实践研究均证实,急诊静脉溶栓治疗是治疗急性脑卒中、挽救缺血半暗带最关键、最有效的方式,但进展性脑卒中多因时间窗、适应症、起病症状轻、症状迅速缓解、患者及家属对溶栓认识局限等方面的限制而错失最有效的治疗。进展性脑卒中病因、机制复杂,故对其有效治疗方案的探讨及可能的病因机制的研究意义重大。

hs-CRP是肝脏合成的全身炎症反应的非特异性标志物,是一种反映机体低水平炎症状态的灵敏指标。炎症反应是动脉粥样斑块不稳定、破裂的重要机制,hs-CRP、脂质及补体等沉积在血管内膜下,使补体激活,生成大量炎性介质,释放氧自由基,造成血管内膜损伤、血管痉挛及斑块脱落,加速动脉粥样硬化及脑卒中的发生。有研究显示,血清hs-CRP水平与脑梗死面积、神经功能缺损程度及预后关系密切^[10]。ox-LDL是一种过氧化的低密度脂蛋白。ox-LDL易被平滑肌细胞、巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,在单核细胞的趋化下沉积于血管壁;还可诱导平滑肌细胞表达正五聚蛋白3(PTX₃),引起细胞增殖、移位;其还具有细胞毒性,损伤血管内皮细胞,以上共同促进动脉粥样斑块的形成^[11]。ET-1是一种主要由血管内皮细胞分泌的调节血管功能的因子。目前大量研究表明,ET-1水平变化与组织缺血、氧化损伤、动脉硬化、心脑血管疾病等密切相关^[12]。

目前临床医生多应用扩容、抗板、抗凝等药物治疗进展性脑卒中,但效果并不是很理想。积极发现新的有效治疗药物、治疗方案是全体医务工作者的努力方向。既往作者所在课题组的研究证实,氯吡格雷联合普通肝素持续静脉泵入能显著改善脑梗死患者的神经功能缺损及血液流变学指标,提高

临床疗效,改善脑梗死患者的预后^[13]。另有学者的研究已证实,与低分子肝素皮下注射相比,普通肝素持续静脉泵入能更好的改善脑卒中患者的神经功能障碍,获得更好的生活能力^[14]。其可能的机制有:(1)血栓形成、延伸及脱落致新血栓形成是脑卒中进展的原因之一,这个过程一般比较迅速,普通肝素在凝血系统的结合位点比低分子肝素多,能与血小板表面凝血酶及凝血因子等结合,故能多靶点、多机制的抑制血小板凝集及血凝过程,进而快速阻止血栓扩展、新血栓形成。(2)肝素有抗炎、减少自由基的作用,可减少血管内皮破坏、促进血管修复、保护脑细胞^[15]。丹参多酚酸是运用现代工艺从中草药丹参里提取出来的水溶性丹参多酚酸以固定比例组合而成的,主要成分为丹酚酸B^[15]。离体试验及临床研究均显示,丹参多酚酸可增加超氧化物歧化酶(SOD)活性及调节缺血后一氧化氮合酶(NOS)活性,起到减轻氧化应激、清除氧自由基、改善缺血区灌注的功效^[16]。以往的研究也表明,丹参多酚酸具有改善微循环及缺血再灌注损伤、改善神经细胞能量代谢、抗氧化、保护血管内皮功能等作用^[17-20]。

本研究选择NIHSS评分、BI评分、hs-CRP、ox-LDL及ET-1作为切入观察点,发现与对照组相比,丹参多酚酸联合肝素泵入治疗的患者NIHSS评分减低,BI评分升高,血指标hs-CRP、ox-LDL和ET-1水平明显下降,提示丹参多酚酸可能通过调节hs-CRP、ox-LDL和ET-1水平,达到抗炎抗氧化、保护血管的功能,进而改善进展性脑卒中的预后。这与以往的研究相符^[21-23]。

综上所述,注射用丹参多酚酸联合肝素能通过抗炎抗氧化、保护血管等机制改善进展性脑卒中患者的神经功能障碍,改善预后,且临床用药安全性良好。

参考文献

- [1] Gajin P, Radak D J, Tanaskovic S, et al. Urgent carotid

- endarterectomy in patients with acute neurological ischemic events within six hours after symptoms onset [J]. *Vascular*, 2014, 22(3): 167-173.
- [2] 邓 丽, 刘晓冬, 张拥波, 等. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14(8): 825-829.
- [3] Ling C L, Liang J, Zhang C, et al. Synergistic effects of salvianolic acid B and puerarin on cerebral ischemia reperfusion injury [J]. *Molecules*, 2018, 23(3): E564.
- [4] Sun K, Fan J, Han J. Ameliorating effects of traditional Chinese medicine preparation, Chinese materia medica and active compounds on ischemia/reperfusion-induced cerebral microcirculatory disturbances and neuron damage [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(1): 8-24.
- [5] Wu W Y, Wang Y P. Pharmacological actions and therapeutic applications of *Salvia miltiorrhiza* depside salt and its active components [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(9): 1119-1130.
- [6] 贺亚龙, 高 焱, 郭晓贤, 等. 丹参多酚酸治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(9): 1354-1359.
- [7] 代瑞廷, 曹艳霞, 李晓芳, 等. 低分子肝素与分次给予普通肝素治疗进展型脑梗死临床疗效对比 [J]. *河北职工医学院学报*, 2005, 22(2): 19-20.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [9] 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.
- [10] Cai Z Y, He W B, Zhuang F J, et al. The role of high high-sensitivity C-reactive protein levels at admission on poor prognosis after acute ischemic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(5): 423-429.
- [11] 易 立, 脱厚珍, 郭 芳, 等. 正五聚素蛋白3在氧化型低密度脂蛋白诱导的平滑肌细胞中的表达 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(11): 1196-1198.
- [12] 王三应, 王国付, 毛根祥, 等. 内皮素-1与心脑血管疾病研究进展 [J]. *心脑血管病防治*, 2016, 16(4): 291-293.
- [13] 张峰菊, 罗 岗, 王晓雪. 氯吡格雷联合微量泵入普通肝素治疗进展性脑梗死的效果 [J]. *中国当代医药*, 2016, 23(1): 54-56.
- [14] 黄中杰, 李 峰. 低分子肝素、普通肝素治疗急性脑梗死临床疗效观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13(7): 30-31.
- [15] 田介峰, 阎 红, 王瑞静, 等. 丹参多酚酸提取物化学成分的分离与鉴定 [J]. *中草药*, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [16] 高灵利, 李延红, 李凤仙, 等. 丹参多酚酸联合双联抗血小板聚集药物对CYP2C19基因变异的颅内动脉支架成形术后患者的影响 [J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26(2): 206-208, 213.
- [17] Song Y, Liu W H, Ding Y, et al. Salvianolic acid A ameliorates renal ischemia/reperfusion injury by activating Akt/mTOR/4EBP1 signaling pathway [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(2): 254-262.
- [18] 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.
- [19] 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症细胞因子的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2011, 25(1): 63-67.
- [20] 赵 莼. 丹参多酚酸对脑缺血的药理研究进展 [J]. *天津药学*, 2018, 30(6): 53-57.
- [21] Fei A H, Cao Q, Chen S Y, et al. Salvianolate inhibits reactive oxygen species production in H_2O_2 -treated mouse cardiomyocytes *in vitro* via the TGF β pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(4): 496-500.
- [22] 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, 26(1): 35-39.
- [23] 高爱民, 王 宁, 任翠剑, 等. 注射用丹参多酚酸对急性脑梗死老年患者神经功能保护作用及ET-1水平影响 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(6): 122-125.