

注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死合并糖尿病的临床疗效以及对认知功能、抗氧化能力、血管内皮功能的影响

刘欣欣, 王晓雪, 许宏侠, 张峰菊

河南大学第一附属医院, 河南 开封 475000

摘要: **目的** 探讨注射用丹参多酚酸对急性脑梗死合并糖尿病患者的临床疗效、认知功能、抗氧化能力以及血管内皮功能的影响。**方法** 选取2017年4月—2019年3月河南大学第一附属医院诊治的急性脑梗死合并糖尿病患者92例作为研究对象,按随机数字表法将患者随机分为对照组和观察组,每组各46例。对照组患者均根据具体病情采取对症内科综合治疗方案,而观察组患者在此基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸,0.13 g加入到0.9%氯化钠注射液250 mL,1次/d。两组均治疗2周后评价疗效。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组患者治疗前后的认知功能、抗氧化指标以及血管内皮功能指标。**结果** 治疗后,对照组总有效率为80.4%,显著低于观察组的91.3%,两组比较存在显著性差异($P<0.05$)。治疗后,两组患者的简易精神状态量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表表(MoCA)评分均明显升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$),且观察组MMSE和MOCA评分明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者的超氧化物歧化酶(SOD)水平明显升高,丙二醛(MDA)水平明显降低,同组治疗前后比较差异存在统计学意义($P<0.05$),且观察组SOD和MDA水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者的内皮素-1(ET-1)水平明显降低,血管内皮生长因子(VEGF)、一氧化氮(NO)水平明显升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$),且观察组血管内皮功能指标水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在基本对症治疗的前提下使用注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死合并糖尿病的患者,不仅能够显著改善患者的临床症状与体征,进一步提高患者的认知功能,而且能够对机体的抗氧化、血管内皮功能产生明确的改善效果,值得临床上进一步研究使用。

关键词: 注射用丹参多酚酸;急性脑梗死合并糖尿病;认知功能;抗氧化能力;血管内皮功能

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)08-1618-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.027

Clinical efficacy of Salvianolic Acids for Injection in treatment of acute cerebral infarction complicated with diabetes and its effects on cognitive function, antioxidant capacity and vascular endothelial function

LIU Xinxin, WANG Xiaoxue, XU Hongxia, ZHANG Fengju

The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Salvianolic Acids for Injection on the clinical efficacy, cognitive function, antioxidant capacity and vascular endothelial function of patients with acute cerebral infarction complicated with diabetes. **Methods** A total of 92 patients with acute cerebral infarction complicated with diabetes who were diagnosed and treated in the The First Affiliated Hospital of Henan University from April 2017 to March 2019 were selected as the research objects. According to the random number table method, the patients were randomly divided into the control group and the observation group, with 46 patients in each group. Patients in the control group were given comprehensive symptomatic medical treatment according to their specific conditions, while patients in the observation group were iv administered with Salvianolic Acids for Injection and 0.13 g added into 0.9% sodium chloride injection 250 mL, once daily. Both groups were evaluated after 2 weeks of treatment. The clinical efficacy in two groups of patients was observed, and the cognitive function, antioxidant index and vascular endothelial function index before

收稿日期: 2020-07-02

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(201702133)

第一作者: 刘欣欣,女,副主任医师,博士。E-mail: liuxin8744@163.com。

and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate in the control group was 80.4%, which was significantly lower than 91.3% of the observation group, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, MMSE and MOCA scores of both groups were significantly increased, and the difference in the same group before and after treatment was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, MMSE and MOCA scores of the observation group were significantly higher than those of the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the level of SOD was significantly increased, but MDA was significantly decreased, and the difference in the same group before and after treatment was statistically significant ($P < 0.05$), and the levels of SOD and MDA in the observation group were significantly better than those in the control group, and the difference between two groups was also statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, ET-1 level was significantly decreased, but the levels of VEGF and NO in two groups were significantly increased, and the differences in the same group before and after treatment were statistically significant ($P < 0.05$). Moreover, the vascular endothelial function index levels in the observation group was significantly better than that in the control group, and the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Under the premise of the basic symptomatic treatment plan, Salvianolic Acids for Injection in treatment of patients with acute cerebral infarction complicated with diabetes can not only significantly improve the clinical symptoms and signs of the patients, further improve the patients' cognitive function, but also produce a definite improvement effect on the body's antioxidant and vascular endothelial function, which is worthy of further clinical study.

Key words: Salvianolic Acids for Injection; acute cerebral infarction complicated with diabetes; cognitive function; antioxidant capacity; vascular endothelial function

临床统计研究发现,随着社会的发展、生活环境的改变、人们生活压力的提高,脑血管病的发病人数不断增加,其不仅具有较高的病残率,同时也是人类死亡的重要原因,严重威胁患者的身心健康,也给患者和家庭都带来了严重的压力和负担^[1]。脑梗死是临床最为常见的一种脑血管病,而合并糖尿病的患者并发脑梗死的几率比普通人多一倍以上,并且治疗效果差、预后不理想^[2]。虽然关于糖尿病患者多发脑梗死的具体机制尚不完全明确,但是研究认为,机体在长期高血糖状态下会激活体内的活性氧化物,增加氧化应激和炎症反应,从而导致动脉硬化,并进一步损伤脑组织^[3-4]。丹参能够发挥一定的提高胰岛素敏感性以及降低空腹血糖的效果,而注射用丹参多酚酸是从丹参中提取制成的一种可溶性制剂,以丹参多酚酸为主要成分,其具有改善血管内皮细胞功能和循环状况、抑制血小板聚集、抗氧化应激、清除自由基、抑制炎症因子等多种药理作用^[5-6]。本研究主要探讨注射用丹参多酚酸对急性脑梗死合并糖尿病患者的临床疗效、认知功能、抗氧化能力以及血管内皮功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年4月—2019年3月河南大学第一附属医院诊治的急性脑梗死合并糖尿病患者92例作为研究对象,其中男51例,女41例;年龄41~72岁,平均年龄(57.8±5.7)岁;糖尿病病程2~11年,平均病程(6.6±2.9)年;NIHSS平均评分(14.5±2.4)分。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)患者符合2型糖尿病的相关诊断标准^[7]以及急性脑梗死的诊断标准^[8];(2)患者为脑梗死初次发作且在接受本次治疗前无相关药物应用史;(3)本研究经医院伦理委员会核查批准;(4)患者知情治疗方案,同意配合。

排除标准:(1)具有肝肾功能明显障碍者;(2)对研究药物具有确切的使用禁忌症;(3)合并急性感染或精神类疾病;(4)治疗过程中自行应用可能影响研究结果的药物者。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将患者随机分为对照组和观察组,每组各46例。对照组男26例,女20例;年龄43~71岁,平均年龄(57.2±5.5)岁;糖尿病病程2~9年,平均病程(6.3±2.5)年;NIHSS平均评分(14.7±2.8)分。观察组男25例,女21例;年龄41~72岁,平均年龄(58.3±5.9)岁;糖尿病病程2~11年,平均病程(6.9±3.1)年;NIHSS平均评分(14.2±2.3)分。两组患者一般资料之间比较差异性无统计学意义,具有可比性。

入院后所有患者均根据具体病情采取抗血小板聚集、强化降脂、改善循环、神经营养支持、调节血糖等对症内科综合治疗方案,而观察组患者在此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,生产批号20180501),0.13 g加入到0.9%氯化钠注射液250 mL,1次/d。两组均治疗2周后评价疗效。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价标准^[9] 基本痊愈:患者NIHSS评分下降90%及以上,病残度为0级;显著改善:患者NIHSS评分下降46%~90%,病残度为1~3级;改善:患者NIHSS评分下降18%~45%;无变化:治疗后NIHSS评分下降17%左右;恶化:NIHSS评分下降17%以下。(病残度0级:完全无症状;1级:有临床症状但无残障行为,可以进行日常从事的活动;2级:轻度残障,无法进行日常从事的活动但可以在无人帮助下处理个人事务;3级:中度残障,需要在帮助下从事活动但无需帮助行走;4级:重度残障,无法自理和行走;5级:严重残障,卧床不起,大小便失禁,需要持续性护理;6级:死亡)。

总有效率=(基本痊愈+显著改善+改善)/总例数

1.4.2 认知功能评价^[10] 于治疗前后应用简易精神状态量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表法(MoCA)评分对两组患者的认知功能进行评价。简易精神状态量表(MMSE),量表共30分,分数越高表明认知功能越好;应用蒙特利尔认知评估量表法(MoCA)评分,量表总分30分,分数越高表明认知功能越好。

1.4.3 抗氧化指标 于治疗前后应用UV759型紫外分光光度计,采用比色法检测两组患者的超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平并比较,试剂盒购自南京建成科技有限公司,所有步骤均严格按照试剂盒的说明书进行操作。

1.4.4 血管内皮功能指标 于治疗前后应用Infinite M200型酶标仪,采用放射免疫法对两组患者的内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、

一氧化氮(NO)水平进行检测并比较,试剂盒购自武汉华美生物公司,所有步骤均严格按照试剂盒的说明书进行操作。

1.4.5 不良反应情况 统计两组患者治疗过程中出现的相关不良反应。

1.5 统计学分析方法

应用SPSS 20.0数据包分析和比较组间数据的差异性,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,其显著性以 t 检验进行分析;计数资料间的差异性以 χ^2 检验进行分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组总有效率为80.4%,显著低于观察组的91.3%,两组比较差异存在显著性差异($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组认知功能评分比较

治疗后,两组患者的MMSE和MOCA评分均明显升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$),且观察组MMSE和MOCA评分明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组抗氧化能力指标比较

治疗后,两组患者的SOD水平明显升高,MDA水平明显降低,同组治疗前后比较差异存在统计学意义($P < 0.05$),且观察组SOD和MDA水平显著优于对照组,两组之间差异也存在统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组血管内皮功能指标比较

治疗后,两组患者的ET-1水平明显降低,VEGF、NO水平明显升高,同组治疗前后间差异具

表1 两组患临床疗效比较

Table 1 Comparison of therapeutic effect between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著改善/例	改善/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	46	2	18	17	6	3	80.4
观察	46	7	25	10	3	1	91.3 [*]

与对照组比较:^{*} $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者认知功能评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cognitive function between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMSE评分		MOCA评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	22.01±3.42	23.78±4.13 [*]	15.16±1.37	17.03±1.55 [*]
观察	46	22.18±3.25	25.79±4.41 ^{*#}	15.30±1.42	19.72±1.67 ^{*#}

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

有统计学意义($P<0.05$),且观察组血管内皮功能指标水平显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 两组不良反应情况比较

两组患者治疗过程中均未出现明显的相关不良反应。

表3 两组患者抗氧化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of antioxidant indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SOD/(NU·mL ⁻¹)		MDA/(nmol·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	86.14±7.31	92.25±8.42*	8.46±0.95	7.11±0.82*
观察	46	87.02±7.48	97.18±8.66 [#]	8.67±0.91	5.96±0.73 [#]

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 两组患者血管内皮功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of endothelial function indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ET-1/(ng·L ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)
对照	46	治疗前	91.52±14.34	251.43±53.56	46.15±8.92
		治疗后	79.62±12.18*	361.14±64.43*	59.69±11.05*
观察	46	治疗前	92.33±13.85	253.18±54.39	47.24±9.46
		治疗后	60.35±9.17 [#]	437.61±79.23 [#]	68.46±12.73 [#]

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

已有研究明确表示,脑梗死的一项独立危险因素即糖尿病,糖尿病患者较非糖尿病患者患脑梗死的风险更高,而糖尿病患者的一个重要死因也是急性脑梗死^[11]。分析原因认为,受糖尿病的影响,患者机体局部血流调节能力降低,其微动脉内皮功能障碍和阻力血管舒缩功能受到损坏,血管弹性降低进而造成局部血流量调节能力不足和组织灌注不足^[12]。此外,还有研究认为,糖尿病患者更易发生脑梗死是由于糖尿病对患者侧枝循环的建立造成影响、增加了乳酸的生成和血液黏稠度、脂质代谢紊乱、损害了血脑屏障、使抗凝和纤溶系统功能异常等^[13-14]。因此,推测应用调节局部脑血流量的药物会进一步帮助合并糖尿病的脑梗死患者恢复。

丹参多酚酸是一种从丹参中提取出具有多靶点和多环节药理作用的物质,具有改善脑梗死患者临床症状、阻止病情发展、促进机体组织功能恢复等重要作用。现代药理研究表明,丹参多酚酸能够发挥抗脂质过氧化、清除机体自由基、保护脑组织、抗血小板聚集、减轻脑损伤过程炎症反应等功效^[15-16]。此外,有研究表明,丹参多酚酸能够降低糖尿病患者的血糖水平,改善患者的高血糖水平和胰岛素抵抗^[17]。本次研究结果显示,使用注射用丹参

多酚酸治疗急性脑梗死合并糖尿病患者的临床症状和体征得到了更好的改善,神经功能、认知功能的改善程度也显著优于常规治疗患者。

脑梗死发生后,患者机体内会产生大量的对人体细胞有损害作用的氧自由基,其促使机体内的大量不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应而产生大量的MDA,因此其水平也可以间接地反映机体的氧自由基代谢情况。SOD是平衡机体氧化和抗氧化作用的重要酶,是机体内重要的氧自由基清除剂,其活性代表了机体对氧自由基的清除能力^[18-19]。本研究显示,应用注射用丹参多酚酸治疗后,患者的SOD水平显著提高而MDA水平显著降低,说明注射用丹参多酚酸具有明显的抗氧化能力,可保护机体缺氧受损的神经细胞,从而提高治疗效果。

ET-1是一种普遍存在于细胞中且具有调节心血管功能的重要因子,不仅能够对血管的基础张力起到维持作用,而且还具有稳定心血管系统的作用。当脑梗死发生后,缺血、缺氧和异常的氧化代谢均会刺激机体从而使前ET转录而大量合成ET-1^[20]。NO是一种内皮源性血管因子,具有维持血管舒张的作用,还可以发挥松弛血管平滑肌、抑制血小板黏附、聚集等生理效应。机体发生脑梗死后,损伤血管内皮,NO的生成、释放减少,血管舒张功

能减弱而加速血小板的聚集并进一步刺激内皮细胞释放大量的ET-1。NO与ET-1的失调也会导致血管功能异常、炎症因子生成等,从而加速病情的进展^[21]。VEGF存在于血管内皮细胞中,通过调节细胞增殖和凋亡间的平衡来激化血管内皮增生,促进血管新生,改善缺血脑组织细胞血供^[22]。本次研究结果显示,治疗后,两组患者的ET-1水平明显降低,VEGF、NO水平明显升高,同组治疗前之间差异具有显著性($P<0.05$),两组之间差异也具有显著性($P<0.05$)。提示注射用丹参多酚酸能够更加显著地改善患者的内皮功能、降低炎症反应。

综上所述,在基本对症治疗方案的前提下使用注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死合并糖尿病的患者,不仅能够显著改善患者的临床症状与体征,进一步提高患者的认知功能,而且能够对机体的抗氧化、血管内皮功能产生明确的改善效果,值得临床上进一步研究使用。

参考文献

- [1] 张玉蛟,刘新胜,白冰,等.进展性脑梗死预测因素与预后分析[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21(5):535-538.
- [2] 吴兴良,刘根生.2型糖尿病合并急性脑梗死病情及转归的探讨[J].现代中西医结合杂志,2008,17(4):541.
- [3] 陈诺琦,涂梅,赵闽方,等.高血糖对糖尿病合并急性脑梗塞的影响[J].中国糖尿病杂志,1996,4(1):18-20.
- [4] Song T J, Chang Y, Kim A R, et al. High dietary glycemic load was associated with the presence and burden of cerebral small vessel diseases in acute ischemic stroke patients [J]. Nutr Res, 2018, 51: 93-101.
- [5] 顾文,王荔.注射用丹参多酚酸对神经系统疾病药理作用的研究进展[J].现代药物与临床,2020,43(6):1183-1188.
- [6] 刘艳.注射用丹参多酚酸盐在冠心病心绞痛合并2型糖尿病患者治疗中的应用分析[J].心理月刊,2019,14(9):13-15.
- [7] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2011 [J]. Diabetes Care, 2011, 34(Suppl 1): S11-S61.
- [8] 高长玉,张祥建.中国中西医结合学会神经科专业委员会.中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017) [J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):136-144.
- [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 [J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [10] 雷军. MoCA与MMSE在缺血性脑卒中患者认知功能改变中的应用价值 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(8): 26-29.
- [11] 付享征,金玲,沈洁.急性脑梗死与糖尿病临床关系探讨 [J]. 中国临床保健杂志, 2005, 8(4): 359-360.
- [12] Cai F, Wu F, Cao J M, et al. MicroRNA-146b-3p regulates the development and progression of cerebral infarction with diabetes through RAF1/P38MAPK/COX-2 signaling pathway [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(2): 618-628.
- [13] Unmar Y, Zafar M I, Gao F. Factors associated with peripheral neuropathy in type 2 diabetes: Subclinical versus confirmed neuropathy [J]. 2017, 37(3): 337-342.
- [14] Suzuki Y, Oishi M, Kanno A, et al. Hemichorea in a diabetes mellitus patient following acute ischemic stroke with changes in regional cerebral blood flow [J]. J Chin Med Assoc, 2015, 78(3): 188-191.
- [15] 冯涛.注射用丹参多酚酸对急性脑梗死患者NIHSS评分、ADL评分和血清NSE、GST的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 498-501.
- [16] 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.
- [17] Huang M Q, Xie Y L, Chen L D, et al. Antidiabetic effect of the total polyphenolic acids fraction from *Salvia miltiorrhiza* Bunge in diabetic rats [J]. Phytother Res, 2012, 26(6): 944-948.
- [18] 李守荣.急性脑梗死血清SOD、MDA、NO水平变化及其意义 [J]. 蚌埠医学院学报, 2002, 27(3): 264-265.
- [19] Fang Y, Liu X F, Zhao L B, et al. RhGLP-1 (7-36) protects diabetic rats against cerebral ischemia-reperfusion injury via up-regulating expression of Nrf2/HO-1 and increasing the activities of SOD [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2017, 21(5): 475-485.
- [20] 庞睿娟.急性脑梗死患者血清CD62P、sTLT-1和ET-1的表达水平及临床意义探讨 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(17): 2484-2486.
- [21] 李效敏,孙慧,孙金凤.脑梗死患者血浆TNF- α 、ET-1、NO变化的临床意义 [J]. 山东医药, 2004, 44(22): 26-27.
- [22] Liu D, Tang Z Y, Hu Z J, et al. MiR-940 regulates angiogenesis after cerebral infarction through VEGF [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(22): 7899-7907.