

注射用丹参多酚酸治疗血瘀型急性脑梗死的疗效及对缺血半暗带的影响

刘良敏, 李 林, 张慧永, 陈曦光, 康 朋, 张 巾, 宋文俊

安阳市中医院 脑病一科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 评价注射用丹参多酚酸对辨证为血瘀型的急性脑梗死患者的临床疗效与安全性。**方法** 选取2018年7月—2019年7月安阳市中医院收治的辨证为血瘀型的急性脑梗死患者85例, 随机分为对照组(43例)与观察组(42例)。对照组给予调血压、降血糖等基础治疗, 观察组在对照组基础上加用注射用丹参多酚酸0.13 g溶于250 mL氯化钠溶液中静滴1次/d, 两组疗程均14 d。比较两组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、日常生活活动能力(ADL)评分、缺血半暗带、临床疗效及不良反应。**结果** 治疗前两组患者缺血半暗带、NIHSS和ADL评分无统计差异。治疗后, 两组患者缺血半暗带、NIHSS和ADL评分均有改善($P < 0.05$), 且观察组这3个指标改善程度均优于对照组($P < 0.05$); 观察组临床总有效率为93%, 明显高于对照组的77%($P < 0.05$); 观察组中医血瘀证候疗效的总有效率为95.2%, 明显高于对照组的72.0%($P < 0.05$)。两组均无不良反应发生。**结论** 注射用丹参多酚酸对血瘀型急性脑梗死患者的疗效明显, 可能是基于对缺血半暗带的有效治疗而发挥神经保护作用。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 急性脑梗死; 缺血半暗带; 美国国立卫生研究院卒中量表; 日常生活活动能力

中图分类号: R285.6, R286.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)08-1623-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.028

Effect of Salvianolic Acid for Injection on acute cerebral infarction of blood stasis type and its influence on ischemic penumbra

LIU Liangmin, LI Lin, ZHANG Huiyong, CHEN Xiguang, KANG Peng, ZHANG Jin, SONG Wenjun

First Department of Encephalopathy, Anyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of Salvianolic Acid for Injection in the treatment of acute cerebral infarction belong to blood stasis syndrome in traditional Chinese medicine. **Methods** A total of 85 patients with acute cerebral infarction belong to blood stasis syndrome in Traditional Chinese Medicine (TCM) in Anyang Traditional Chinese Medicine Hospital from July 2018 to July 2019 were selected and divided randomly into control group (43 cases) and observation group (42 cases). The control group was given antiplatelet aggregation, blood pressure and blood glucose control, free scavenger drugs. The observation group treated with Salvianolic Acid for Injection 0.13 g added into 250 mL sodium chloride injection for intravenous infusion once a day on the basis of control group. Both groups were treated for 2 weeks. The NIHSS scores, ADL scores, ischemic penumbra, therapeutic effects, and adverse reactions were compared between two groups before and after treatment. **Results** The NIHSS scores, ADL scores, and ischemic penumbra were no statistical difference between two groups before treatment. After treatment, the ischemic penumbra, NIHSS and ADL scores in two groups were improved ($P < 0.05$), and the three indexes in observation group were better than those in control group ($P < 0.05$). The clinical total effective rate in observation group was 93%, while it was 77% in control group, observation group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). The syndrome of blood stasis in TCM total effective rate in observation group was 95.2%, while it was 72.0% in control group, observation group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). There was no adverse reactions in two groups. **Conclusion** the therapeutic effect of Salvianolic Acid for Injection in the treatment of acute cerebral infarction is exact, which may be based on the effective treatment of ischemic penumbra after acute cerebral infarction and play a neuroprotective role.

Key words: Salvianolic Acid for Injection; acute cerebral infarction; ischemic penumbra; NIHSS score; ADL score

收稿日期: 2020-06-01

第一作者: 刘良敏, 男, 主治医师, 长期从事神经内科临床工作。Tel: (0372)5117901 E-mail: anan20011@126.com

脑梗死可以导致严重的神经功能损伤,造成患者肢体残疾,甚至危及生命安全,因此临床治疗的重点是降低患者的致残率和病死率。急性脑梗死的临床治疗及预后与梗死后缺血半暗带组织是否得到有效治疗显著相关^[1]。由活血化瘀中药丹参提取的活性成分丹参多酚酸具有抗氧化应激损伤、减轻细胞毒性脑水肿等功效^[2]。实验证实丹参多酚酸的各单体具有较强的抗氧化和脑保护作用,应用丹参多酚酸治疗脑梗死,使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、日常生活活动能力(ADL)评分的结果均较治疗前明显改善^[3]。杨俊林等^[4]用注射用丹参多酚酸联合阿替普酶治疗急性脑梗死患者,治疗14 d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($P < 0.05$),ADL评分和NIHSS评分较治疗前有改善,较单用阿替普酶的疗效好($P < 0.05$)。以往研究多采用西医的疗效评价指标,中医研究发现血瘀证型在脑梗死的发病因素中占多数^[5]。本研究纳入中医辨证属于血瘀证型的急性脑梗死患者85例,主要从对缺血半暗带的保护以及中医血瘀证候疗效方面去观察注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死患者的效果,并探讨其可能的脑保护作用的机制,为脑梗死的临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年7月—2019年7月安阳市中医院收治的诊断为急性脑梗死住院患者85例,中医诊断均为血瘀证型,其中男患者50例、女患者35例,平均年龄(65.96 \pm 6.57)岁。

1.1.1 纳入标准 (1)符合《中国脑血管疾病分类2015》急性脑梗死的诊断标准^[6]; (2)NIHSS评分^[7]4~25分; (3)中医诊断符合血瘀证型^[5]; (4)患者或家属均知情同意并签订知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1)短暂性脑缺血发作、脑出血患者; (2)存在颅内病变者如颅内肿瘤、脑动脉瘤等; (3)合并心、肝、肾等重要脏器病变; (4)有精神疾病者; (5)对丹参多酚酸过敏者; (6)3个月内有过重大手术、外伤史者。

1.1.3 患者分组 按照随机数字表法将患者随机分为2组。对照组43例,其中男26例、女17例;年龄38~76岁,平均(66.21 \pm 6.87)岁;缺血半暗带平均值为(67.27 \pm 4.91) $\times 10^{-4}$ mm²/s; NIHSS评分平均为(14.40 \pm 3.71); ADL评分平均为(31.72 \pm 5.07)。观察组42例,其中男24例、女18例;年龄38~74岁,

平均(65.71 \pm 7.37)岁;缺血半暗带平均值为(68.41 \pm 3.45) $\times 10^{-4}$ mm²/s; NIHSS评分平均为(14.20 \pm 3.34); ADL评分平均为(32.31 \pm 4.87)。两组患者一般资料比较无统计学差异,具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组给予调血压、降血糖、抗血小板聚集、改善脑循环等基础治疗。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,规格0.13 g/支,含丹参多酚酸100 mg,批号20180301),0.13 g溶于250 mL氯化钠注射液中缓慢静滴,滴速约40滴/min,1次/d。2组疗程均为14 d。

1.3 评价标准

1.3.1 临床疗效 根据脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准^[7]。神经功能缺损程度评分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分。显效:神经功能缺损程度评分减少率超过46%;有效:神经功能缺损程度评分减少率18%~45%;无效:神经功能缺损程度评分减少率低于17%。

总有效率=(显效例数+有效例数)/本组例数

1.3.2 神经功能缺损程度 采用NIHSS量表和ADL评分量表评估神经功能缺损程度^[8]。(1)用NIHSS评分评价患者神经功能受损情况,分数越高则神经功能受损程度越大。(2)用ADL评定量表对两组患者的日常生活能力进行评价,包括进食、穿衣、控制大小便、上下楼梯等10项内容,分数越高表明患者的日常生活能力越好。

1.3.3 缺血半暗带评估 参照Legrand等^[8-10]采用弥散加权序列(DWI)、弥散敏感系数(ADC)进行评估。(1)DWI序列是依赖水分子的跨膜运动原理为组织成像,水分子跨膜弥散运动受限,超早期病变表现为高信号,因此DWI序列能够快速有效地检测出急性期脑梗死范围。(2)ADC主要反映细胞膜弥散功能敏感性指数,能够早于脑组织发生不可逆转的结构损伤前出现敏感指数下降,显示为病变组织低信号。(3)DWI与T2加权像等不同序列进行对比,显示病灶大小不匹配组织区域,同时对比核心梗死区与梗死周边组织ADC值的差异,以鉴别脑组织损伤是否可逆。

1.3.4 中医血瘀证候诊断及疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5],具有唇色晦暗,舌质暗或舌有瘀血,脉涩等证候,中医证候评分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分。显效:中医证候评分减少超过46%;有效:中医证候评分减少率18%~45%;无效:中医证候评分减少率低于17%。

总有效率=(显效例数+有效例数)/本组例数

1.3.5 不良反应 记录用药过程中出现的药物不良反应,如皮疹、头晕、头痛、血压波动等。

1.4 统计学方法

运用SPSS 19.0.0软件数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

两组患者治疗后,对照组显效22例、有效11例、无效10例,总有效率77%;观察组显效34例、有效5例、无效3例,总有效率为93%,治疗效果对比有统计学差异($P<0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	22	11	10	77
观察	42	34	5	3	93*

与对照组比较:* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.2 两组NIHSS评分和ADL评分比较

两组患者治疗前NIHSS评分和ADL评分比较无统计学差异。治疗后,两组患者NIHSS评分明显下降、ADL评分明显提升,均较治疗前有改善,同组治疗前后比较有统计学差异($P<0.05$);且观察组改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗前后NIHSS、ADL评分比较见表2。

表2 两组治疗前后NIHSS、ADL评分比较($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	NIHSS评分	ADL评分
对照	63	治疗前	14.40±3.71	31.72±5.07
		治疗后	8.10±2.43*	59.31±6.87*
观察	63	治疗前	14.20±3.34	32.31±4.87
		治疗后	5.30±2.21*#	67.31±7.28*#

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 两组缺血半暗带比较

治疗前,两组患者缺血半暗带比较没有统计学差异;治疗后,2组患者缺血半暗带均下降,且观察

组比对照组下降得更明显,差异有显著性($P<0.05$)。观察组有1例患者影像学呈现不可逆的改变,而对照组有6例患者影像学呈现不可逆改变,临床症状表现为进展加重。两组患者治疗前后缺血半暗带平均值比较见表3。

表3 两组缺血半暗带平均值比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison on average values of ischemic penumbra between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	缺血半暗带平均值/ $\times 10^{-4}\text{mm}^2\cdot\text{s}^{-1}$	
		治疗前	治疗后
对照	43	67.27±4.91	29.18±2.25*
观察	42	68.41±3.45	18.01±1.45*#

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

2.4 两组中医血瘀证候疗效比较

在改善中医血瘀证候功效方面,观察组显效32例、有效8例,总有效率95.2%;对照组显效13例、有效18例,总有效率72.0%,观察组总有效率明显优于对照组($P<0.05$),见表4。

表4 两组血瘀证候疗效比较

Table 4 Comparison on therapeutic effect of blood stasis syndrome between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	13	18	12	72.0
观察	42	32	8	2	95.2*

与对照组比较:* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.4 不良反应

两组患者在治疗过程中未发现与治疗相关的不良反应。

3 讨论

脑梗死是指因脑血管急性闭塞导致脑神经元发生不可逆转坏死,出现失语、肢体瘫痪等严重神经功能损伤症状,其中以急性发病的患者约占全部卒中患者的75%^[11]。脑梗死后病情演变可表现为进展加重特点,临床预后与患者脑梗死部位有关,同时与是否对梗死灶周围缺血组织有效救治密切相关。研究证实脑梗死病灶包括核心坏死区及梗死灶周围存在着的因脑局部血流量降低而不能维持脑神经元正常功能,但未发生不可逆性损伤的脑组织,此类脑组织表现为神经元功能障碍而细胞形

态完整,被称为缺血半暗带。处于缺血半暗带的脑组织细胞形态是完整的,神经元功能是可逆的。研究证实缺血半暗带组织可发生以下病理性反应:因血氧供应障碍,产生无氧代谢,产生大量酸性代谢产物,导致局部脑组织乳酸酸中毒,损伤脑神经元;细胞膜离子通道功能异常开放,产生细胞内钙超载,激活溶酶体导致神经元死亡;氧化应激反应导致瀑布式氧自由基损伤的级联反应^[12]。上述病理机制相互作用,相互促发,可直接导致细胞结构性损伤或产生细胞毒性脑水肿,加速缺血脑组织损伤及坏死,产生临床神经缺损症状的进展加重。

急性脑卒中归属于中医“中风病”范畴,以言蹇语涩、口歪眼斜、肢体麻痹为主症,基本病机为血瘀证^[13]。本研究应用的注射用丹参多酚酸提取自中药丹参的根茎,具有活血祛瘀、疏通脉络的药效,广泛用于中风病、胸痹心痛等病的治疗。现代药理学研究证实注射用丹参多酚酸有效成分具有明显的抗抗氧化应激、改善脑细胞毒性水肿等功效^[2],可以明显改善急性脑梗死患者的神经功能缺损症状^[14]。其他研究证实注射用丹参多酚酸的有效活性成分还具有调控血脂代谢及改善血流黏稠度,并且能够促进侧支循环及改善外周血管阻力,增加缺血组织的血氧供应,减轻组织因缺血产生的损伤^[15]。

本研究证实注射用丹参多酚酸对于血瘀型脑梗死患者的缺血半暗带组织有积极影响。治疗后,对照组患者缺血半暗带、神经功能缺损评分及日常生活能力评分均较治疗前明显好转($P < 0.05$),而观察组的改善程度优于对照组($P < 0.05$)。也证实了注射用丹参多酚酸对血瘀型脑梗死的疗效。与同类研究相比较,本研究用半暗带数值来评估治疗效果更能反映药物对脑梗死患者病理生理的影响。本研究结果表明注射用丹参多酚酸能够显著改善急性脑梗死患者的神经功能缺损症状,改善患者中医血瘀证候评分,提高患者的日常生活自理能力。但是,本研究为单中心研究,入选病例数量较少,客观评价标准偏少,也没有采用盲法,后续研究可采用多中心、大样本的盲法临床观察,增加客观评价指标,以得到更权威的结果。

综上,注射用丹参多酚酸对急性脑梗死患者治疗效果明显,可能是基于对缺血半暗带的有效治疗而发挥神经保护功能。

参考文献

- [1] An H Y, Ford A L, Chen Y S, et al. Defining the ischemic penumbra using magnetic resonance oxygen metabolic index [J]. Stroke, 2015, 46 (4): 982-988.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 杨俊林. 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 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2257-2260.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 104.
- [6] 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): 381-382.
- [7] 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. 中国脑血管疾病分类2015 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(3): 168-171.
- [8] Legrand L, Tisserand M, Turc G, et al. Do FLAIR vascular hyperintensities beyond the DWI lesion represent the ischemic penumbra? [J]. Am J Neuroradiol, 2015, 36(2): 269-74.
- [9] 杨德根, 江伟文, 何亚明. MR扩散加权成像在脑梗死缺血半暗带诊断中的应用价值 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(4): 34-35.
- [10] Chilla G S, Tan C H, Xu C J, et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging and its recent trend-a survey [J]. Quant Imag Med Surg, 2015, 5(3): 407-422.
- [11] 孙海欣, 王文志. 中国60万人群脑血管病流行病学抽样调查报告 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(2): 83-88.
- [12] Zhu H, Zhao T, Liu J Y. Role of paraoxonase 1 activity and oxidative/antioxidative stress markers in patients with acute cerebral infarction [J]. Clin Lab, 64(6): 1049-1053.
- [13] 陶根鱼, 杜晓泉. 益气活血法在缺血性中风中的地位 [J]. 陕西中医学院学报, 1998, 21(3): 2.
- [14] Han J Y, Li Q, Ma Z Z, et al. Effects and mechanisms of compound Chinese medicine and major ingredients on microcirculatory dysfunction and organ injury induced by ischemia/reperfusion [J]. Pharmacol Ther, 2017, 177(3): 146-173.
- [15] 董同忠, 李玉岭, 郭学义, 等. 注射用丹参多酚酸联合依达拉奉治疗急性脑梗死疗效分析及对血液流变学的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 494-497.