

注射用丹参多酚酸治疗恢复期脑干梗死的临床观察

刘俊平, 夏建华*, 胡伟胜, 焦慧娟

驻马店市中心医院 神经内科, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 观察注射用丹参多酚酸治疗恢复期脑干梗死的疗效与安全性。**方法** 收集驻马店市中心医院2017年1月—2019年12月收治的恢复期脑干梗死住院患者80例, 随机分为对照组及观察组, 每组40例。对照组给予抗血小板聚集、降脂等治疗, 观察组在对照组基础上加用注射用丹参多酚酸0.13 g+0.9%氯化钠注射液250 mL, 静脉滴注, 1次/d, 两组均治疗14 d。比较两组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、日常生活能力(Bathel指数)评分、疗效及不良反应。**结果** 治疗前两组患者的NIHSS评分、日常生活能力评分无统计学差异。治疗后, 两组NIHSS评分均低于治疗前($P<0.05$), 且观察组低于对照组($P<0.05$); 两组日常生活能力评分均较治疗前提高($P<0.05$), 且观察组较对照组明显提高($P<0.05$); 观察组总有效率95.00%, 明显高于对照组的82.50%($P<0.05$)。两组未见明显的不良反应。**结论** 注射用丹参多酚酸治疗恢复期脑干梗死效果良好, 可提高总有效率, 且用药安全。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 脑干梗死; 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分; 日常生活能力; 临床疗效

中图分类号: R285.6, R286.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)08-1627-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.029

Clinical observation of Salvianolic Acids for Injection in treatment of convalescent brainstem infarction

LIU Junping, XIA Jianhua, HU Weisheng, JIAO Huijuan

Department of Neurology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of Salvianolic Acid for Injection in treatment of convalescent brainstem infarction. **Methods** A total of 80 convalescent patients with convalescent brainstem infarction in Zhumadian Central Hospital from January 2017 to December 2019 were selected and divided randomly into control group and observation group, 40 patients in each group. The control group was given anti-platelet aggregation, lipid-lowering treatment, etc. The observation group was added to the control group with Salvianolic Acid for Injection 0.13g + 0.9% sodium chloride injection 250 mL, intravenous drip, once per day, both groups were treated for 14 days. The national Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, daily life ability (Bathel Index) score, treatment effect and adverse reactions were compared between two groups. **Results** There were no statistical difference in NIHSS score and Bathel Index between two groups before treatment. After treatment, NIHSS scores in both groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and NIHSS scores in the observation group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The Bathel Index of both groups was improved compared with that before treatment ($P < 0.05$), and was significantly improved in the observation group compared with the control group ($P < 0.05$). The cure rate of 95.00% in the observation group was significantly higher than 82.50% in the control group ($P < 0.05$). There was no adverse reactions in two groups. **Conclusion** Salvianolic acid for Injection in the treatment of convalescent brainstem infarction is effective, can improve the cure rate, and it is safety.

Key words: Salvianolic Acid for Injection; cerebral stem infarction; NIHSS scores; ability for daily life; clinical efficacy

随着人口老龄化趋势加重, 脑梗死发病率越来越高, 其中脑干梗死的致残率及死亡率较前循环梗

死更高, 还可因吞咽困难并发肺部感染, 肢体活动障碍并发静脉血栓等并发症严重危害患者的日常

收稿日期: 2020-07-08

第一作者: 刘俊平(1979—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为脑血管病。Tel: (0396)2726520 E-mail: 1514107480@qq.com.

*通信作者: 夏建华(1979—), 男, 博士, 副主任医师, 研究方向为脑血管病、癫痫。Tel: (0396)2726520

E-mail: xiajianhua05312232@126.com

生活,甚至危及生命^[1]。脑梗死的治疗分为急性期治疗和恢复期治疗,急性期的治疗(如溶栓)固然重要,能有效改善神经功能损伤^[2],但是溶栓有颅内及消化道大出血等风险,且一部分患者入院时已经过了脑梗死的急性期。因此,加强恢复期的治疗能够有效改善患者的生活质量及预后,但是目前针对恢复期患者的注射剂型药品相对较少。

注射用丹参多酚酸是提取丹参水溶性有效成分丹参多酚酸冻干而成的中药粉针剂,可以通过血脑屏障,临床上治疗脑梗死取得较好疗效^[3-4]。其不仅适用于脑梗死患者的急性期治疗,还适用于缺血性卒中恢复期患者的治疗^[5],其能通过促进侧枝循环的建立、抗血小板聚集、抗炎、恢复神经功能等多种途径改善脑梗死的预后^[6]。本研究观察了驻马店市中心医院收治的脑干梗死恢复期患者加用注射用丹参多酚酸进行治疗,并对患者治疗前后的神经功能、日常生活能力进行评估,以期对脑干梗死恢复期患者寻找有效的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集驻马店市中心医院神经内科2017年1月—2019年12月收治的脑干梗死恢复期住院患者80例,其中男性46例、女性34例,年龄45~75岁,平均年龄(56.35±4.56)岁。

1.1.1 纳入标准 (1)符合《中国急性缺血性卒中诊治指南2010》^[1]的诊断标准,经头颅MRI、MRA检查为恢复期脑干梗死;(2)发病时间大于14 d、小于21 d;(3)病情稳定,能配合诊疗;(4)脑卒中病因(TOAST)分型符合小动脉闭塞型脑梗死的诊断标准^[1];(5)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[7]评分4~22分;(6)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)合并严重的心肝肾功能不全者;(2)存在颅内病变者如颅内肿瘤、脑动脉瘤等;(3)既往严重的神经功能缺陷患者,如先天残疾,脑血管病等疾病遗留严重的后遗症患者;(4)脑梗死急性期溶栓患者;(5)对丹参多酚酸过敏者。

1.1.3 患者分组 用随机数字表法将患者随机分为对照组与观察组,每组40例,两组患者性别、年龄NIHSS评分及Bathel指数比较无统计学差异,具有可比性,见表1。

1.2 方法

对照组给予抗血小板聚集、降脂、调控血压、血糖及康复治疗,观察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产品;规格:0.13 g/支;批号:20160904、20190102)0.13 g+0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,1次/d,两组均治疗14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 神经功能缺损评分 依据NIHSS评分^[7]评价患者的神经功能受损情况,分数越高则患者的神经功能受损程度越大。

1.3.2 日常生活活动能力 用Bathel指数对日常生活活动能力进行评定^[8],评价内容包括修饰、如厕、进食、转移、步行、穿衣、上楼梯、洗澡等内容,总分100分,得分越高则独立生活能力越强。评分≤20分:极严重功能缺陷,生活完全需要帮助;25~40分:重度功能障碍,大部分日常生活需要帮助;45~60分:中度功能障碍,仅部分生活需要帮助;>60分:轻度功能障碍,生活基本能够自理。

1.3.3 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》^[9]评价临床疗效。无效:患者治疗后神经功能缺损评分降低≤18%,有效:神经功能缺损评分降低18%~45%,显效:神经功能缺损评分降低46%~90%,基本痊愈:神经功能缺损评分降低91%~100%。

总有效率=(基本痊愈+显效+有效)/本组例数

1.4 不良反应

治疗期间监测患者的肝肾功能、心电图、血常规,观察是否出现皮疹、呕吐、腹泻、头晕、头痛等不良反应的发生。

1.5 统计学处理

采用SPSS 23.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数

表1 两组一般情况比较

Table 1 Comparison on general condition between two groups

组别	n/例	性别/例		平均年龄/岁	TOAST分型	NIHSS评分	Bathel指数
		男	女				
对照	40	19	21	63.8±5.37	小动脉闭塞型	12.69±4.48	30.49±8.66
观察	40	22	18	64.6±5.92	小动脉闭塞型	13.11±3.94	29.99±9.69

资料以%表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 神经功能缺损评分

对照组和观察组经过14 d治疗后NIHSS评分均较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组较对照组NIHSS评分明显降低,组间比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组NIHSS评分比较($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n/例	治疗前	治疗后
对照	40	12.69 $\pm$ 4.48	5.79 $\pm$ 3.51*
观察	40	13.11 $\pm$ 3.94	4.02 $\pm$ 3.01**

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 日常生活能力评分

对照组及观察组经过14 d治疗后,日常生活能力(Bathel指数)评分均较治疗前显著增高($P<0.05$),且观察组较对照组明显增高,组间比较均具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组日常生活能力(Bathel Index)评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison on Bathel Index between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	治疗前	治疗后
对照	40	30.49 $\pm$ 8.66	49.27 $\pm$ 9.15*
观察	40	29.99 $\pm$ 9.69	58.76 $\pm$ 8.49**

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 临床疗效

治疗后对照组痊愈13例、显效9例、有效11例、无效7例,总有效率82.50%;观察组痊愈21例、显效12例、有效5例、无效2例,总有效率95.00%,见表4。观察组总有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

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

脑梗死又称缺血性脑卒中,脑组织急性缺血后有多种机制参与神经细胞的坏死及凋亡,影响患者的神经功能,其按解剖部位和血液供应分为前循环

表4 两组总有效率比较

Table 4 Comparison on total effective rate between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/%
对照	40	13	9	11	7	82.50
观察	40	21	12	5	2	95.00*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

梗死及后循环(脑干、小脑)脑梗死,脑干是维持意识及生命活动的重要中枢,而脑干供血的侧枝循环相对较少^[10-12]。因此脑干梗死预后较差,致残率及死亡率很高,及时有效的治疗非常重要。脑干梗死的急性期主要是溶栓、神经介入、抗血小板聚集,降脂,改善脑循环,维持恢复缺血部位供血^[13]。恢复期的脑梗死除了二级预防的抗血小板聚集,调血脂,调控血压、降血糖治疗外,多数注射剂一般适用于急性期脑梗死,而注射用丹参多酚酸是适用于脑梗死急性期及恢复期治疗的有效药物,因此为治疗恢复期的脑梗死提供了一个方法^[6]。在以往研究中大多数都是以急性期的脑梗死为研究对象,而本研究在恢复期脑梗死患者中观察组加用注射用丹参多酚酸治疗取得了一定的疗效,促进了脑梗死患者神经功能的恢复,降低了致残率,提高了治愈率,说明注射用丹参多酚酸治疗恢复期脑梗死是有效的。

注射用丹参多酚酸为水溶性有机酸,可通过血脑屏障,治疗脑梗死通过多种药理途径发挥作用,He等^[13]发现注射用丹参多酚酸可减小缺血性大鼠小脑梗死体积,促进脑缺血后神经功能恢复。有研究发现注射用丹参多酚酸主要通过以下多个途径改善脑供血^[14-15]: (1)通过清除自由基起到抗氧化作用,抑制脂质过氧化,抑制炎症反应; (2)调节细胞内钙浓度,影响凋亡基因的表达抑制和减少细胞凋亡,减轻神经功能缺损; (3)增加脑缺血区血流量; (4)保护线粒体减少其损伤; (5)抗血小板聚集,但对凝血系统无明显影响,不增加脑出血风险; (6)通过血管内皮生长因子,神经生长因子,脑源性神经生长因子的参与,重塑血管神经,促进血管神经再生; (7)抑制谷氨酸释放,改善能量代谢,减轻脑水肿。注射用丹参多酚酸还能通过影响白细胞介素-10的表达发挥血管保护作用,减轻脑水肿,促进神经功能恢复。注射用丹参多酚酸在临床上可以改善缺血部位的供血,抗氧化应激,从而改善患者

的认知、运动等功能^[16],在治疗脑梗死的应用中疗效显著^[17-19]。注射用丹参多酚酸可以通过多种途径,多个环节增加脑梗死周围的血流量,改善脑供血,促进神经功能恢复^[20-21]。此外还有抗动脉粥样硬化,降低同型半胱氨酸的作用来防治脑梗死促进神经功能恢复^[22]。

本研究的观察组为恢复期脑干梗死患者在基础治疗基础上加用注射用丹参多酚酸,通过对比治疗前后的NIHSS评分,日常生活能力评分,及治疗的有效率发现其在恢复期脑干梗死患者中的治疗效果良好,为恢复期的脑梗死治疗提供了一个新的方法。其机制可能与其增加恢复期脑干梗死缺血区血流量,抗血小板聚集,重塑血管神经,促进血管神经再生等机制有关,后续应该增加药理作用机制的研究。但是本研究存在仅在一个医院进行单中心研究,纳入的病例数有限,观察的客观指标较少、没有采用盲法等不足,在以后的研究中可增加增加观察病例数,加用影像学的灌注成像观察患者治疗前后的缺血区域的灌注情况来弥补不足。

综上,注射用丹参多酚酸治疗恢复期脑干梗死效果良好,能提高治愈率,在以后进行多中心、大样本的临床研究后以期用于恢复期脑干梗死的治疗。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [2] Rozeman A D, Wermer M J, Vos J A, et al. Evolution of intra-arterial therapy for acute ischemic stroke in the Netherlands: MR CLEAN pretrial experience [J]. J Stroke Cerebrov Dis, 2016; 25(1): 115-121.
- [3] 韩秀娟, 顾俊菲, 刘丹, 等. 基于体外血脑屏障模型的丹酚酸组分活性成分的筛选分析 [J]. 中草药, 2016, 47(20): 3639-3646.
- [4] 张秀清, 董晓柳, 徐士军. 注射用丹参多酚酸对脑卒中患者的疗效及血流变、肢体与神经功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2243-2247.
- [5] 王伟芳. 注射用丹参多酚酸治疗进展性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(7): 107-108.
- [6] 李德坤, 苏志刚, 万梅绪, 等. 注射用丹参多酚酸药理作用及临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 353-361.
- [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] 凡芸, 杜兆辉, 丁燕. Bathel指数在老年分级护理评估中的应用 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 24(20): 4545-4546.
- [9] 高元杰. 早期康复治疗等会急性缺血性脑卒中后患者康复功能的影响 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(18): 2569-2570.
- [10] Ono H, Nishijima Y, Adachi N, et al. Improved brain MRI indices in the acute brainstem infarct sites treated with hydroxyl radical scavengers, edaravone and hydrogen, as compared to edaravone alone. A non-controlled study [J]. Med Gas Res, 2011, 1(1): 12-21.
- [11] Ohki M, Tanaka K. An isolated vestibulocochlear symptom preceding brainstem infarction due to basilar artery occlusion [J]. Otol Neurotol, 2012, 33(5): 730-737.
- [12] 汤华萍, 李美英, 夏峰. 脑梗死的相关危险因素及血管病变分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(7): 22-23.
- [13] He Q, Wang S, Liu X, 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.
- [14] 张均田. 丹酚酸B防治神经系统退行性疾病的研究进展 [J]. 医药导报, 2007, 26(2): 107-108.
- [15] Zhang H A, Gao M, Zhang L, et al. Salvianolic acid A protects human SH-SY5Y neuroblastoma cells against H₂O₂-induced injury by increasing stress tolerance ability [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 421(3): 479-483.
- [16] 刘施, 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 等. 基于Meta分析的注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死临床评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 202-207.
- [17] 刘红梅, 肖艳林. 注射用丹参多酚酸盐治疗急性脑梗死的疗效 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(5): 484-487.
- [18] 高芳. 依达拉奉联合丹参多酚酸盐治疗急性脑梗死的疗效 [J]. 中国老年医学杂志, 2013, 33(23): 5991-5992.
- [19] 任晓佳, 王悦, 曹楠. 注射用丹参多酚酸对脑梗死患者的临床疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 123-125.
- [20] Huang M Q, Zhong C J, Zhang Y P, et al. Salvianolic acid B Ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in Db/Db mice through the AMPK pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(5): 933-943.
- [21] LUO S Y, Chen J F, Zhong Z G, et al. Salvianolic acid B stimulates osteogenesis in dexamethasone-treated zebrafish larvae [J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(10): 1370-1380.
- [22] Zhu Z, Ding L, Qiu W F, et al. Salvianolic acid B protects the myelin sheath around injured spinal cord axons [J]. Neural Regen Res, 2016, 11(3): 487-492.