

注射用丹参多酚酸联合阿司匹林治疗急性大动脉粥样硬化型脑梗死的临床研究

王欢^{1,2}, 魏书艳^{1,2}, 齐丹丹^{1,2}, 李轩^{1,2}, 王佩^{1,2*}

1. 保定市第一中心医院 神经内三科, 河北 保定 071000

2. 保定市神经系统疾病重点实验室, 河北 保定 071000

摘要: **目的** 观察注射用丹参多酚酸联合阿司匹林治疗急性大动脉粥样硬化型脑梗死临床疗效。**方法** 选取2017年2月—2018年1月在保定市第一中心医院就诊的急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者202例作为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组, 每组各101例。对照组晨起空腹口服阿司匹林肠溶片, 100 mg/次, 1次/d。观察组在对照组治疗的基础上静脉输注注射用丹参多酚酸, 0.13 g加入到生理盐水250 mL中稀释, 1次/d。两组均治疗14 d。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、半乳糖凝集素-3(GLA-3)和白细胞介素-6(IL-6)水平。**结果** 治疗后, 对照组和观察组的总有效率分别为63.4%和75.2%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组组NIHSS评分均显著下降($P < 0.05$), 且观察组NIHSS评分显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清IL-6和GLA-3水平均显著下降($P < 0.05$), 且观察组IL-6和GLA-3水平显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 注射用丹参多酚酸联合阿司匹林治疗急性大动脉粥样硬化型脑梗死可促进患者神经功能恢复, 改善患者的生活质量, 降低炎症因子水平, 且安全性较高, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 阿司匹林; 急性大动脉粥样硬化型脑梗死; 半乳糖凝集素-3; 白细胞介素-6

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)08-1631-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.030

Clinical study of Salvianolic Acids for Injection combined with aspirin in treatment of acute atherosclerotic cerebral infarction

WANG Huan^{1,2}, WEI Shuyan^{1,2}, QI Dandan^{1,2}, LI Xuan^{1,2}, WANG Pei^{1,2}

1. Departments of Neurology, Baoding NO.1 Center Hospital, Baoding 071000, China

2. Baoding Key Laboratory of Nervous System Diseases, Baoding 071000, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Salvianolic Acids for Injection combined with aspirin in treatment of acute atherosclerotic cerebral infarction. **Methods** A total of 202 patients with acute atherosclerotic cerebral infarction in the Baoding NO.1 Center Hospital from February 2017 to January 2018 were selected as the study subjects. Patients were divided into control group and observation group by random number table method, with 101 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Aspirin Enteric-coated Tablets with empty stomach in the morning, 100 mg/time, once daily. Patients in the observation group were *iv* administered with Salvianolic Acids for Injection on the basis of control group, 0.13 g was added to 250 mL normal saline for dilution, once daily. Both groups were treated for 14 d. The clinical efficacy in two groups was observed, and the NIHSS score, GLA-3 and IL-6 levels of two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the control group and the observation group was 63.4% and 75.2%, respectively, with statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score in two groups were decreased significantly ($P < 0.05$), and the NIHSS score in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum IL-6 and GLA-3 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and IL-6 and GLA-3 levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Salvianolic Acids for Injection combined

收稿日期: 2020-07-04

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题(20181487)

第一作者: 王欢(1985—),女,保定市人,硕士研究生,主治医师,主要从事脑血管病的研究。E-mail:dawangytx@163.com

*通信作者: 王佩,教授,主任医师。E-mail:w_z_h_01@163.com

with aspirin in treatment of acute atherosclerotic cerebral infarction can promote the recovery of nerve function, improve the quality of life of the patients, reduce the level of inflammatory factors, and is relatively safe, which has a certain clinical application value.

Key words: Salviolic Acids for Injection; aspirin; acute atherosclerotic cerebral infarction; GLA-3; IL-6

脑卒中为神经科常见病,在我国发病率逐年增加,且发病年龄逐渐减小,严重影响患者的生活质量。根据急性脑梗死治疗 Orgl0172 试验(TOAST)分型,大动脉粥样硬化型脑梗死是其中重要分型,动脉粥样硬化是一种慢性进展性炎症疾病,动脉管腔壁上脂质斑块持续累积是其特征^[1]。在中医学认为,血瘀形成内风,因此活血化瘀为治疗中风的主要方法^[2]。注射用丹参多酚酸为中成药,由多种丹参提取物组成,包括多种丹酚酸、紫草酸以及迷迭香酸等,具有活血通络的功效,其治疗急性脑梗死有显著作用^[3-4]。阿司匹林作为脑血管病常用药,能显著降低血小板凝集的风险^[5]。本研究采用注射用丹参多酚酸联合阿司匹林治疗急性大动脉粥样硬化型脑梗死,并观察其对患者相关血清炎症因子的影响,以期为临床治疗用药提供依据和方案。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2017年2月—2018年1月在保定市第一中心医院神经内三科就诊的急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者202例作为研究对象。其中男103例,女99例;年龄45~75岁;发病至入院时间为4~42 h,平均发病至入院时间为(22.27±4.16) h;有长期饮酒史32例,有长期吸烟史71例;合并高血压91例,合并糖尿病67例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[6]中急性脑梗死的相关诊断标准,并确诊为大动脉粥样硬化型脑梗死患者;(2)无严重的脑梗死遗留症状;(3)研究已通过医院伦理委员会批准(批号:[2018]080),所有患者均签订知情同意书。

排除标准:(1)排除注射用丹参多酚酸过敏者;(2)排除其他分型卒中患者;(3)排除严重的心、肝、肾疾病者,以及患有其他恶性疾病者。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组各101例。对照组男49例,女52例;年龄46~75岁,平均年龄(61.29±4.28)岁;发病至入院时间为4~42 h,平均发病至入院时间为(22.35±4.25)h;有长期饮酒史17例,长期吸烟史35例;合并

高血压44例,合并糖尿病34例。观察组男54例,女47例;年龄45~74岁,平均(63.33±5.63)岁;发病至入院时间为5~41 h,平均发病至入院时间为(22.18±4.01)h;有长期饮酒史15例,有长期吸烟史36例;合并高血压47例,合并糖尿病33例。两组一般情况比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均给予基础治疗,包括抗血小板聚集、降脂、调控血糖、血压、营养神经及康复治疗等。对照组患者晨起空腹口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,规格0.1 g/片,批号BJ50606、BJ42558),100 mg/次,1次/d。观察组在对照组治疗的基础上静脉输注注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,规格0.13 g/支,批号20160812、20170812),0.13 g加入到氯化钠注射液250 mL中稀释,1次/d。两组均治疗14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价标准^[7] 基本痊愈:患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分减少91%~100%;显著进步:患者NIHSS评分减少46%~90%;进步:患者NIHSS评分减少18%~45%;无效:患者NIHSS评分减少17%及以下。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.4.2 神经功能评分 于治疗前后采用NIHSS评分^[8]对两组患者神经功能进行评价,NIHSS评分包括患者的意识水平、凝视、视野、四肢活动、感觉及语言、忽视等方面,由专业的神经科医师进行评分录入。

1.4.3 血清炎症因子水平 于治疗前后抽取两组患者静脉血4 mL,30 min内分离血清,-80 °C低温保存待测。应用全自动生化免疫分析仪(Cobas8000型,德国罗氏诊断有限公司)检测半乳糖凝集素-3(GLA-3)和白细胞介素-6(IL-6)水平,检验方法为ELISA法。

1.4.4 不良反应 监测治疗前后患者血常规、生化等化验检查有无变化及异常,观察有无神经系统不良反应、消化道不良反应、皮疹等不良反应。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间的比较采用 t 检验,组间采用 χ^2 比较差异的显著性。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组基本痊愈12例、显著进步22例、进步30例,总有效率为63.4%;观察组基本痊愈16例、显著进步29例、进步31例,总有效率为75.2%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

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	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	101	12	22	30	37	63.4
观察	101	16	29	31	25	75.2*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组神经功能评分比较

治疗后,两组组NIHSS评分均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),且观

察组NIHSS评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	NIHSS评分	
		治疗前	治疗后
对照	101	13.25±2.30	9.37±1.98*
观察	101	12.98±2.01	5.43±1.10**

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 两组血清IL-6和GLA-3水平比较

治疗后,两组的血清IL-6和GLA-3水平均显著下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),且观察组IL-6和GLA-3水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 两组血清IL-6和GLA-3水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of IL-6 and GLA-3 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)		GLA-3($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	101	22.33±2.34	11.55±1.26*	13.49±3.02	10.31±3.24*
观察	101	23.01±3.77	8.99±1.19**	13.58±3.13	8.87±2.95**

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 两组不良反应比较

两组患者在治疗期间血常规、生化指标等均较前未见明显变化;亦未发生神经系统、消化系统和皮疹的等不良反应。

3 讨论

急性脑梗死在我国的发病率逐渐升高,且发病年龄逐渐减小,具有较高的致残与复发几率,成为我国医疗支出主要负担。急性大动脉粥样硬化型脑梗死作为其中常见的一型,明确病因及分型对诊治有着举足轻重的作用,动脉粥样硬化是其主要病理过程,炎性反应在其中也起到了主要作用^[9-10]。GLA-3、IL-6作为重要的炎性因子,参与炎性反应,与大动脉粥样硬化型脑梗死紧密相关^[11-12]。

心脑血管为GLA-3的主要分布区,目前对GLA-3的研究主要致力于心力衰竭、糖尿病、动脉硬化等疾病^[13-14]。GLA-3通过促进活化炎性细胞、

促进释放其他炎性因子,对机体炎性反应有着增强作用^[15-16]。有研究显示,急性脑梗死患者的预后与GLA-3的水平相关^[17]。IL-6是机体免疫反应的重要介质,参与了脑梗死的发生、发展,并起到了重要作用,其与脑梗死的面积、病情严重程度呈正相关,该因子能对其他炎性因子的释放起到促进的作用,从而对脑组织产生损害^[18]。本研究中,观察组患者血清中GLA-3、IL-6水平较对照组明显下降,提示注射用丹参多酚酸可抑制急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者的炎性因子水平。

注射用丹参多酚酸作为活血化瘀的中成药应用广泛^[4],然而其在急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者的治疗效果与作用机制方面的研究少。小剂量的阿司匹林可降低环氧合酶(COX)活性,抑制血栓素A2(TXA2)形成,进而抑制血栓形成^[19]。本研究中,观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$);

且观察组治疗后NIHSS评分显著低于对照组,说明注射用丹参多酚酸治疗急性大动脉粥样硬化型脑梗死可提高患者治疗有效率,且对患者的神经功能恢复具有促进作用。

综上所述,注射用丹参多酚酸联合阿司匹林治疗急性大动脉粥样硬化型脑梗死可促进患者神经功能恢复,改善患者的生活质量,降低炎症因子水平,且安全性较高,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] Mozaffarian D, Benjamin E J, Go A S, et al. Heart disease and stroke Statistics-2015 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29-e322.
- [2] 向楠,姜璐,刘昭纯. 内风与瘀血相关的理论研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(8): 1468-1470.
- [3] 田介峰,阎红,王瑞静,等. 丹参多酚酸提取物化学成分分离与鉴定[J]. *中草药*, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [4] 张晓雷,陈俊华,郭春霞,等. 丹参多酚酸盐的药理作用研究[J]. *世界临床药物*, 2013, 34(5): 292-297.
- [5] 孙福珍. 关于阿司匹林药理作用的探析[J]. *中外医学研究*, 2013, 11(19): 143.
- [6] 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2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] 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.
- [8] Williams L S, Yilmaz E Y, Lopez-Yunez A M. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale [J]. *Stroke*, 2000, 31(4): 858-862.
- [9] 陈永明,王慧玲. 大动脉粥样硬化性脑梗死的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(27): 59-60.
- [10] 黄晓芸,徐安定,梅志忠,等. 炎症因子与急性动脉粥样硬化性脑梗死及其预后的关系[J]. *广东医学*, 2015, 36(19): 2994-2997.
- [11] 刘亭娜. LAA型脑梗死与半乳糖凝集素-3水平的相关性的分析[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [12] 杨巧莲,朱宇,张淑琴. 脑梗死患者血清IL-6含量动态变化研究[J]. *中风与神经疾病*, 2000, 17(2): 91-92.
- [13] Suthahar N, Meijers W C, Silljé H H W, et al. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: an update [J]. *Theranostics*, 2018, 8(3): 593-609.
- [14] Edsfeldt A, Bengtsson E, Ascitto G, et al. High Plasma Levels of Galectin-3 Are Associated with Increased Risk for Stroke after Carotid Endarterectomy [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 41(3/4): 199-203.
- [15] 刘仲尼,杨力明. 半乳糖凝集素-3与巨噬细胞炎症反应的关系[J]. *上海大学学报: 自然科学版*, 2017, 23(3): 395-401.
- [16] Wright R D, Souza P R, Flak M B, et al. Galectin-3-null mice display defective neutrophil clearance during acute inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(3): 717-726.
- [17] Wang A, Zhong C, Zhu Z, et al. Serum galectin-3 and poor outcomes among patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(1): 211-214.
- [18] 王锋,王少敏,马进取,等. 缺血性脑卒中患者血清IL-6和hs-CRP水平动态监测及其临床意义分析[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2016, 8(9): 90-93.
- [19] Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(18): 1287-1294.