

注射用丹参多酚酸联合阿司匹林和阿托伐他汀对大面积脑梗死患者神经功能及梗死体积的影响

刘丹, 高立功, 金俊

驻马店市中心医院, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 观察注射用丹参多酚酸联合阿司匹林和阿托伐他汀治疗大面积脑梗死的神经功能改善情况及梗死体积的变化。**方法** 选取2016年4月—2019年9月驻马店市中心医院收治的大面积脑梗死患者108例为研究对象。随机将患者分为对照组(50例)和观察组(58例)。对照组给予阿司匹林肠溶片, 100 mg/d; 阿托伐他汀钙片, 40 mg/d。观察组在对照组治疗的基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸, 0.13 g/d。两组患者均输液治疗2周。观察并比较两组患者的美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数评分及脑梗死体积。**结果** 治疗后1个月及3个月时, 对照组NIHSS评分显著降低; 治疗后2周、1个月及3个月, 观察组NIHSS评分显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后2周、1个月及3个月, 观察组NIHSS评分显著低于同期对照组($P < 0.01$)。治疗1个月及3个月时, 两组Barthel评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.01$); 且观察组Barthel评分显著高于同期对照组($P < 0.01$)。对照组在治疗3个月时脑梗死体积较治疗前显著降低, 观察组在治疗1个月及3个月时脑梗死体积显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。治疗1个月时, 观察组脑梗死体积显著低于对照组, 两组间比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 注射用丹参多酚酸联合阿司匹林和阿托伐他汀治疗大面积脑梗死患者可降低患者病死率, 对患者生活质量、神经功能恢复及梗死体积均有一定的影响。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 大面积脑梗死; 美国国立卫生院卒中量表; Barthel指数评分; 脑梗死体积

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)08-1647-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.034

Effects of Salvianolic Acid for Injection combined with aspirin and atorvastatin on nerve function and infarct volume in patients with massive cerebral infarction

LIU Dan, GAO Ligong, JIN Jun

Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To observe the improvement of nerve function and the change of infarct volume in treatment of massive cerebral infarction with Salvianolic Acid for Injection. **Methods** A total of 108 patients with massive cerebral infarction admitted to Zhumadian Central Hospital from April 2016 to September 2019 were selected as the research objects. Patients were randomly divided into control group (50 cases) and observation group (58 cases). Patients in the control group were given Aspirin Enteric-coated Tablets at 100 mg/d, and Atorvastatin Calcium Tablets for 40 mg/d. Patients in the observation group were iv administered with Salvianolic Acid for Injection on the basis of control group, 0.13 g/d was performed. Patients in two groups were treated with infusion for 2 weeks. The NIHSS score, Barthel index score and cerebral infarction volume of the two groups were observed and compared. **Results** At 1 month and 3 months after treatment, the NIHSS score in the control group was significantly decreased. 2 weeks, 1 month and 3 months after treatment, NIHSS scores in the observation group were significantly reduced, and the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ($P < 0.01$). After treatment of 2 weeks, 1 month and 3 months, NIHSS score in the observation group was significantly lower than that of the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.01$). After treatment of 1 month and 3 months, Barthel scores in two groups were significantly increased, and the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ($P < 0.01$). And the Barthel score of the observation group was significantly higher than that of the control group, and the difference between the two

收稿日期: 2020-07-07

第一作者: 刘丹, 女, 副主任医师, 主要从事神经内科临床工作及新药研究。Email: zmdld820912@163.com

groups was statistically significant ($P < 0.01$). The cerebral infarction volume of the control group was significantly decreased at 3 months after treatment, while that of the observation group was significantly decreased at 1 month and 3 months after treatment, with statistically significant difference before and after treatment in the same group ($P < 0.01$). After 1 month of treatment, the cerebral infarction volume of the observation group was significantly lower than that of the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Salviaolic Acid for Injection in treatment of massive cerebral infarction patients can reduce the mortality of patients, has a certain impact on the quality of life, neurological function recovery and infarction volume of patients.

Key words: Salviaolic Acid for Injection; massive cerebral infarction; NIHSS score; Barthel scores; cerebral infarction volume

大面积脑梗死又称恶性大脑中动脉梗死,是目前临床上较常见的重症脑卒中,该病变往往累及一侧大脑中动脉或颈内动脉亦或两者均受累,从而导致一侧大脑半球大面积病变灶。该病的病死率及致残率较高,年发病率为(10~20)/10万,恢复过程缓慢,并发症棘手,给家庭和社会造成了极大的负担^[1]。在众多临床用药中,甄选出减少该类患者后遗症并且能改善早期症状的药物,成为众多神经内科医生研究的热点。注射用丹参多酚酸不但被大量应用于治疗心脑血管疾病,对众多神经系统退行性病变亦有较大的治疗作用^[2],而大面积脑梗死患者由于神经系统损伤较为严重,病灶损伤面积较大,早期合并炎性病变及神经系统毒性反应,恢复期往往并发神经系统退行性病变,结合这一特点,本研究采用注射用丹参多酚酸联合阿司匹林和阿托伐他汀治疗大面积脑梗死,以降低患者的致死率或致残率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年4月—2019年9月驻马店市中心医院收治的大面积脑梗死患者108例为研究对象。男60例,女48例;年龄52~81岁,平均(67.1±3.9)岁;平均脑梗死直径(5.16±2.7)mm;颈内动脉闭塞患者36例,大脑中动脉闭塞患者72例;其中额颞叶梗死患者56例,顶叶及枕叶或合并颞叶梗死患者38例,单独颞叶梗死患者14例;合并高血压病患者50例,合并糖尿病患者41例,合并高脂血症患者68例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:纳入对象均符合《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2010》^[3]中的诊断标准,患者均经头颅CT或MRI证实有脑梗死病灶,颈内动脉或大脑中动脉急性闭塞;TOAST分型均符合大动脉粥样硬化型;患者均知情同意。

排除标准:存在严重肝肾疾患;血液系统疾病(血小板数量低于 $80 \times 10^9/L$),或影响抗血小板治疗者;并发恶性肿瘤影响入组药物治疗者;对注射用丹参多酚酸过敏者;研究过程中入组患者因各种

自身原因要求退出者。

1.3 分组和治疗方法

随机将患者分为对照组(50例)和观察组(58例)。对照组男30例,女20例;发病至入院时间为(25.8±4.7)h;其中高血压24例,糖尿病19例,高脂血症33例;颈内动脉闭塞17例,大脑中动脉闭塞33例。观察组男31例,女27例;发病至入院时间为(24.6±4.9)h;其中高血压26例,糖尿病22例,高脂血症35例;颈内动脉闭塞19例,大脑中动脉闭塞39例。两组患者年龄、性别、发病至入院时间及基础疾病方面差异均无统计学意义,具有可比性。

两组患者根据《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2010》,适当扩容,控制血压、血糖。对照组给予阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司生产,国药准字J20130078,规格100mg/片,生产批号BJ30756、BJ40477),100mg/d;阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字J20120050,规格10mg/片,生产批号DK3056、DK5237),40mg/d。观察组在对照组治疗的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0.13g/支,生产批号20161204、20171206、20190312),0.13g/d。两组患者均输液治疗2周。

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能评分 分别于治疗2周、1个月及3个月时,采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)^[4]评分评价两组患者的神经功能。NIHSS包括意识、凝视、视野、面瘫、上肢肌力、下肢肌力、共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视症、远端肢体功能12项内容。Barthel指数评分评价日常生活能力^[5],对进食、洗澡、穿衣、控制大小便、如厕、平地行走、床椅转移、上下楼梯10个项目进行功能评定。

1.4.2 脑梗死体积及死亡率 通过测量MRI DWI序列计算脑梗死面积,按公式计算梗死体积:梗死体积(V)= $A \times B \times C / 2$ (cm^3),其中A、B为最大病灶相应层面最大长径和短径,C为病灶所在层数^[6],分别由2名影像学副主任医师双盲法测定,意见不一致时会商决定。各组死亡率=死亡例数/总例数。

1.5 统计学方法

数据经 SPSS 19.0 版统计软件处理, 计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 t 检验, 计数资料用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 比较差异的显著性。

2 结果

2.1 两组患者 NIHSS 评分比较

治疗后 1 个月及 3 个月时, 对照组 NIHSS 评分显著降低; 治疗后 2 周、1 个月及 3 个月, 观察组 NIHSS 评分显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后 2 周、1 个月及 3 个月, 观察组 NIHSS 评分显著低于同期对照组, 两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 两组 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of NIHSS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | NIHSS 评分 | | | |
|----|-----|----------|------------|-----------|-----------|
| | | 治疗前 | 治疗 2 周 | 治疗后 1 个月 | 治疗后 3 个月 |
| 对照 | 58 | 18.1±3.1 | 16.2±2.2 | 12.5±4.7* | 7.6±3.1* |
| 观察 | 50 | 17.9±2.4 | 11.4±2.6** | 9.9±2.8** | 5.2±3.7** |

与同组治疗前比较: * $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: # $P < 0.01$

* $P < 0.01$ vs same group before treatment; # $P < 0.01$ vs control group after treatment at the same period

2.2 两组 Barthel 评分比较

治疗 1 个月及 3 个月时, 两组 Barthel 评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义, 且观察组 Barthel 评分显著高于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组脑梗死体积比较

对照组在治疗后 3 个月时脑梗死体积较治疗前显著降低, 观察组在治疗后 1 个月及 3 个月时脑梗死体积显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗 1 个月时, 观察组脑梗死体积显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组脑梗死体积比较

Table 3 Comparison of cerebral infarction volume between two groups

| 组别 | n/例 | 脑梗死体积/cm ³ | | | |
|----|-----|-----------------------|------------|--------------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗 2 周时 | 治疗后 1 个月 | 治疗后 3 个月 |
| 对照 | 58 | 67.24±4.26 | 64.19±3.12 | 61.36±3.47 | 36.19±4.37* |
| 观察 | 50 | 66.19±6.19 | 61.18±6.59 | 42.19±4.59** | 34.13±3.28* |

与同组治疗前比较: * $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: # $P < 0.01$

* $P < 0.01$ vs same group before treatment; # $P < 0.01$ vs control group after treatment at same period

表 2 两组 Barthel 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | n/例 | Barthel 评分 | | | |
|----|-----|------------|----------|------------|------------|
| | | 治疗前 | 治疗 2 周时 | 治疗后 1 个月 | 治疗后 3 个月 |
| 对照 | 58 | 22.7±4.2 | 21.2±3.8 | 30.4±3.8* | 51.8±5.4* |
| 观察 | 50 | 20.6±3.4 | 25.5±4.2 | 45.7±2.9** | 65.3±4.2** |

与同组治疗前比较: * $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: # $P < 0.01$

* $P < 0.01$ vs same group before treatment; # $P < 0.01$ vs control group after treatment at the same period

2.4 两组死亡率比较

观察组患者 3 个月时死亡 6 例, 死亡率为 12%, 对照组患者死亡 12 例, 死亡率为 20.69%, 观察组的死亡率明显低于对照组。

2.5 两组患者影像学比较

治疗前后 MRI、DWI 影像学资料显示, 观察组患者治疗 3 月时可见 DWI 细胞内水肿消失, 灶内出血吸收, 梗死总体积减少, 血管分支较前增多。

3 讨论

大面积脑梗死占有所有大脑中动脉梗死患者的 10%~15%, 该病具有发病突然、进展快、病死率及致残率高、预后差等临床特点, 发病后如未及时救治, 其病死率可高达 40%~80%^[7]。目前关于大面积脑梗死的治疗方法较多, 急诊静脉溶栓干预是目前缺血性脑血管病急性期最直接、最有效的干预方法。急性大血管病变引发的脑卒中在时间窗内进行急诊机械取栓治疗近年来被认为是治疗前循环大血管病变最为有效的方法。对于超时间窗的急性大面积脑卒中患者, 寻求合适的脑保护药物, 减少脑损伤后的毒性反应等内科保守治疗的方法就显得尤其重要。

注射用丹参多酚酸中的酚酸富含酚羟基, 其代表性的化合物丹参多酚酸被广泛报道有抗氧化缺血、再灌注损伤的修复和抗血栓作用^[8-11]。大面积脑梗死后坏死脑组织产生大量的自由基导致氧化损伤, 脑组织不能及时清除自由基会导致体内氧化

还原系统的动态失衡。注射用丹参多酚酸中的酚酸通过清除自由基、抑制自由基生成和抗脂质过氧化3个过程来达到抗氧化作用^[10-11]。本研究结果显示,在常规抗血小板、强化他汀、改善脑灌注等药物治疗的基础上,大面积脑梗死患者2周内加用注射用丹参多酚酸治疗,神经功能缺损程度大幅度减少。本研究把脑梗死体积作为大面积脑梗死患者应用丹参多酚酸治疗后的一个对比指标,对照组在治疗后3个月时脑梗死体积较治疗前显著降低,观察组在治疗后1个月及3个月时脑梗死体积显著降低($P < 0.01$)。治疗后1个月,观察组脑梗死体积显著低于对照组($P < 0.01$)。

综上所述,注射用丹参多酚酸治疗大面积脑梗死患者可降低患者病死率,对患者生活质量、神经功能恢复及梗死体积均有一定的影响。

参考文献

- [1] Huttner H B, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(10): 949-958.
- [2] 段雪云, 李剑敏, 熊隽. 注射用丹参多酚酸盐的临床应用分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2013, 22(11): 591-593.
- [3] 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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258-273.
- [4] 张磊, 刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表 [J]. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(5): 455.
- [5] 闵瑜, 吴媛媛, 燕铁斌. 改良 Barthel 指数(简体中文版)量表评定脑卒中患者日常生活活动能力的效度和信度研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2008, 30(3): 185-188.
- [6] Aoki J, Tateishi Y, Cummings C L, et al. Diffusion-weighted imaging volume as the best predictor of the diffusion-perfusion mismatch in acute stroke patients within 8 hours of onset [J]. *J Neuroimaging*, 2015, 25(2): 217-225.
- [7] Zha A M, Sari M, Torbey M T. Recommendations for management of large hemispheric infarction [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2015, 21(2): 91-98.
- [8] 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.
- [9] Zhao G R, Zhang H M, Ye T X, et al. Characterization of the radical scavenging and antioxidant activities of danshensu and salvianolic acid B [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(1): 73-81.
- [10] Chang C C, Chang Y C, Hu W L, et al. Oxidative stress and *Salvia miltiorrhiza* in aging-associated cardiovascular diseases [J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1-11.
- [11] Liu X Y, Gao Z G, Wu Y R, et al. Author Correction: Salvianolic acids from antithrombotic Traditional Chinese Medicine Danshen are antagonists of human P2Y1 and P2Y12 receptors [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 11380.
- [12] 魏书艳, 杨凡, 李轩, 等. 颅内动脉钙化与进展性脑梗死的相关性研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(12): 1087-1089.
- [13] 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.
- [14] Furie K L, Jayaraman M V. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 509-510.
- [15] Yang M, Huo X C, Miao Z R, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor tirofiban in acute ischemic stroke [J]. *Drugs*, 2019, 79(5): 515-529.
- [16] Schwarz M, Meade G, Stoll P, et al. Conformation-specific blockade of the integrin GPIIb/IIIa: a novel antiplatelet strategy that selectively targets activated platelets [J]. *Circ Res*, 2006, 99(1): 25-33.
- [17] Philipps J, Thomalla G, Glahn J, et al. Treatment of progressive stroke with tirofiban: experience in 35 patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(5): 435-438.
- [18] 尹帅领. 替罗非班对急性进展性脑梗死的疗效观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(21): 2373-2377.
- [19] 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.
- [20] 司肖曼, 李小梅, 程坤, 等. 注射用丹参多酚酸对进展性脑梗死患者血清 MMP-9、S100B、MBP 的影响 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(2): 250-253.
- [21] 于超男, 李渊, 于风景, 等. 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 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(3): 477-481.

(上接第 1638 页)

- [9] 黄文龙, 谢小华. 脑卒中特异性神经功能缺损程度评估量表的研究进展 [J]. *广东医学*, 2018, 39(S1): 305-308.
- [10] Saqqur M, Molina C A, Salam A, et al. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study [J]. *Stroke*, 2007, 38(1): 69-74.
- [11] Thanvi B, Treadwell S, Robinson T. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management [J]. *Postgrad Med J*, 2008, 84(994): 412-417.
- [12] 魏书艳, 杨凡, 李轩, 等. 颅内动脉钙化与进展性脑梗死的相关性研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(12): 1087-1089.
- [13] 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.
- [14] Furie K L, Jayaraman M V. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 509-510.