

注射用丹参多酚酸治疗急性脉络膜前动脉梗死的短期、长期疗效及安全性分析

谢娜¹, 邓建中¹, 齐进兴¹, 马小静²

1. 濮阳市安阳地区医院 神经内一科, 河南 安阳 455000

2. 濮阳市安阳地区医院 影像科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 观察注射用丹参多酚酸治疗急性脉络膜前动脉梗死的短期、长期疗效及安全性。**方法** 回顾性选取濮阳市安阳地区医院于2018年8月—2020年12月收治的102例急性脉络膜前动脉梗死患者为研究对象, 随机分为对照组($n=50$)和观察组($n=52$)。两组患者中符合溶栓适应症, 排除禁忌症, 且经家属同意的, 于发病4.5 h内给予溶栓治疗。对照组患者均给予常规抗血小板聚集、降脂稳定斑块、控制血压血糖等治疗措施; 观察组在对照组常规治疗的基础上, 住院当天给予注射用丹参多酚酸0.13 g, 溶于0.9%氯化钠注射液250 mL中静脉滴注, 1次/d, 连用14 d。比较两组患者入院时、神经功能缺损最重时、治疗14 d后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分, 及治疗3个月后改良Rankin量表(mRS)评分。随访治疗3个月后两组患者的全因死亡率及出血发生率以及不良反应发生情况。**结果** 两组患者在治疗前, 一般资料、危险因素及NIHSS评分无统计学差异($P>0.05$)。治疗过程中最重时的NIHSS评分, 观察组较对照组低, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗14 d后, 观察组NIHSS评分显著低于对照组($P<0.05$)。3个月预后良好率(mRS评分 ≤ 2)显著高于对照组($P<0.05$)。治疗3个月后, 两组全因死亡率及出血发生率相比均无统计学意义。两组不良反应总发生率无统计学差异。**结论** 常规治疗联合应用注射用丹参多酚酸可以改善急性脉络膜前动脉短期及长期预后, 且不增加不良反应, 值得临床应用。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 急性脉络膜前动脉梗死; 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分; 改良Rankin量表(mRS)

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2021)11-2454-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.025

Analysis of short-term and long-term efficacy and safety of Salvianolic Acids for Injection in treatment of acute anterior choroidal artery infarction

XIE Na¹, DENG Jianzhong¹, QI Jinxing¹, MA Xiaojing²

1. Department of Neurology, Anyang District Hospital of Puyang City, Anyang 455000, China

2. Department of Imaging, Anyang District Hospital of Puyang City, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To observe the short-term and long-term efficacy and safety of Salvianolic Acids for Injection in treatment of acute anterior choroidal artery infarction. **Methods** Total 102 patients with acute anterior choroidal artery infarction treated in Anyang District Hospital of Puyang City from August 2018 to December 2020 were randomly divided into control group ($n=50$) and observation group ($n=52$). The patients in two groups who met the thrombolytic indications, excluded the contraindications, and with the consent of their families, were given thrombolytic treatment within 4.5 hours of onset. Patients in the control group were given routine treatment measures such as anti platelet aggregation, reducing lipid and stabilizing plaque, controlling blood pressure and blood glucose. On the basis of routine treatment in the control group, patients in the observation group were given 0.13 g Salvianolic Acids for Injection and 250 mL of 0.9% sodium chloride injection on the day of hospitalization, once a day for 14 days. The scores of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS) after three months were compared between two groups. After three months of follow-up treatment, the all-cause mortality, bleeding rate and adverse reactions of two groups. **Results** There was no significant difference in general information, risk factors and NIHSS score between

收稿日期: 2021-08-17

基金项目: 濮阳市科技攻关项目(1805069)

第一作者: 谢娜, 女, 副主任医师, 研究方向为脑小血管病、癫痫、帕金森病等临床治疗及研究。E-mail: 15037267397@163.com

two groups before treatment ($P > 0.05$). The NIHSS score of the observation group was lower than that of the control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). After 14 days of treatment, the NIHSS score of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$), and the good prognosis rate at three months (mRS score ≤ 2) was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After three months of treatment, there was no significant difference in all-cause mortality and bleeding between two groups. There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between two groups. **Conclusion** Routine treatment combined with Salvianolic Acids for Injection can improve the short-term and long-term prognosis of acute anterior choroidal artery without increasing adverse reactions, which is worthy of clinical application.

Key words: Salvianolic Acids for Injection; acute anterior choroidal artery infarction; National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score; modified Rankin Scale (mRS)

脉络膜前动脉梗死是Foix等^[1]于1925年首次报道,脉络膜前动脉梗死患者的特征性临床表现为偏瘫、偏盲及偏身感觉障碍。当其梗死累及内囊后肢时常导致严重的神经功能缺损,且临床症状易波动及进展,为进展性脑卒中常见的梗死类型之一。目前,静脉溶栓被认为是脑卒中有效的治疗方法,但对于脉络膜前动脉梗死患者,静脉溶栓的临床疗效存在不同的研究结果^[1-3]。如何阻止脉络膜前动脉梗死患者早期进展,提高患者的短期及长期预后,降低神经功能缺损程度,具有重要的临床价值。

注射用丹参多酚酸由中药丹参中提取的多种水溶性丹酚酸混合物经现代工艺制成的中药注射剂,其中丹酚酸B含量最高,且可通过血脑屏障,作用于脑损伤的多个病理环节,具有多重药理作用机制,改善卒中患者预后^[4-7]。但目前注射用丹参多酚酸对脉络膜前动脉梗死患者是否有疗效尚未见相关研究报道,故本研究观察注射用丹参多酚酸对急性脉络膜前动脉梗死患者短期、长期的疗效及其安全性,为临床更好地治疗急性脉络膜前动脉梗死提供新的思路和方法,为注射用丹参多酚酸临床更广泛应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2018年8月—2020年12月濮阳市安阳地区医院收治的孤立性脉络膜前动脉梗死患者102例为研究对象。其中男59例,女43例;平均年龄(60.4 ± 10.4)岁,伴高血压63例、糖尿病22例、高脂血症41例、冠心病11例、房颤6例;有吸烟史46例;入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分平均为 4.8 ± 2.7 。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[8]诊断标准;(3)经MRI检查,确诊为急性缺血性脑卒中,并至少由2

名神经内科及1名神经影像专科医师确认为脉络膜前动脉供血范围脑梗死。

1.2.2 排除标准 (1)存在脉络膜动脉供血区以外的其他新发梗死灶者;(2)临床资料不完整者;(3)对注射用丹参多酚酸发生过敏,或者其他原因不能使用该药治疗者;(4)合并严重心、脑、肝、肾等脏器并发疾病者。

1.3 分组与治疗方案

共纳入急性脉络膜前动脉梗死患者102例,根据治疗方法将患者分为对照组($n=50$)和观察组($n=52$),依据《中国急性缺血性卒中诊治指南2018》,两组患者中符合溶栓适应症,排除禁忌症,且经家属同意的,于发病4.5 h内给予溶栓治疗。对照组患者均给予常规抗血小板聚集、降脂稳定斑块、控制血压血糖等治疗措施;观察组在对照组常规治疗的基础上,住院当天给予注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,国药准字Z20110011,0.13 g/支,批号20180612、20191204、20200505)0.13 g,溶于0.9%氯化钠注射液250 mL中静脉滴注,1次/d,连用14 d。

1.4 评价指标

记录所有被观察患者入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[9],神经功能缺损最重时NIHSS评分,治疗14 d时NIHSS评分及治疗3个月后改良Rankin量表(mRS)评分(0~2分:预后良好;3~4分:中度残疾;5~6分:重度残疾)^[10];通过门诊随访或电话随访记录治疗3个月后患者恢复情况。随访治疗3个月后两组患者的全因死亡率及出血发生率。并对3个月后不良事件发生率进行安全性评估。

1.5 统计学方法

应用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,当单元格期望频数小于5时,采用Fisher精确检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料及溶栓治疗情况比较

治疗前对两组患者进行基线资料评分,对照组和观察组在性别、年龄、危险因素及入院时NIHSS评分方面,两组差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。根据两组患者入院后的实际治疗过程中是否溶栓治疗情况分析,对照组共有12例患者接受了溶栓治疗,观察组共有17例患者接受了溶栓治疗,两组在接受溶栓治疗方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

基线资料	对照组 ($n=50$)	观察组 ($n=52$)
年龄/岁	61.7±9.1	59.1±11.4
男/例(%)	27(54.0)	32(61.5)
危险因素		
高血压/例(占比/%)	29(58.0)	34(65.4)
糖尿病/例(占比/%)	14(28.0)	8(15.4)
高脂血症/例(占比/%)	24(48.0)	17(32.7)
冠心病/例(占比/%)	6(12.0)	5(9.6)
房颤/例(占比/%)	4(8.0)	2(3.8)
吸烟史/例(占比/%)	24(48.0)	22(42.3)
入院时NIHSS	5.0±2.8	4.6±2.7

表2 两组治疗后NIHSS评分及预后良好情况比较

Table 2 Comparison of NIHSS score and good prognosis between two groups after treatment

组别	n /例	最重时NIHSS评分	治疗14 d后NIHSS评分	3个月后预后良好($mRS \leq 2$)/例	预后良好率/%
对照	50	5.9±3.1	3.6±1.9	32	64.0
观察	52	4.8±2.9	2.6±1.5*	46	88.5*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 治疗3个月后两组全因死亡率及出血发生率比较

Table 3 Comparison of all-cause mortality and bleeding rate between two groups after three months of treatment

组别	n /例	全因死亡率/%	出血发生情况	
			例数	占比/%
对照	50	0	1	2.0
观察	52	0	2	3.8

表4 两组不良反应情况

Table 4 Adverse reactions between two groups

组别	n /例	面红/例	头胀头晕/例	转氨酶轻度升高/例	总发生率/%
对照	50	0	2	2	8.0
观察	52	2	1	1	7.8

2.2 两组NIHSS评分及预后情况比较

治疗过程中,记录患者最重NIHSS评分,结果观察组和对照组最重NIHSS评分相比,无统计学差异($P>0.05$);治疗14 d,观察组和对照组的NIHSS评分差异具有统计学意义($P<0.05$),观察组显著低于对照组。治疗3个月后,以 $mRS \leq 2$ 分为患者预后良好判定标准,观察组46例预后良好,对照组32例预后良好,两组预后良好率比较,观察组显著高于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组全因死亡率及出血发生率比较

治疗3个月后,两组全因死亡率及出血发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 两组不良反应比较

观察组治疗期间4例患者出现不良反应,具体反应包括面红、头胀头晕、转氨酶轻度升高,不良反应总发生率为7.8%;对照组在治疗期间4例患者出现不良反应,具体反应包括头晕、转氨酶轻度升高,不良反应总发生率为8.0%,两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。两组均没有患者因以上不良反应退出治疗。

3 讨论

脉络膜前动脉是一支细小动脉,绝大多数(96.0%~99.5%)在后交通动脉起始处外侧2~5 mm由颈内动脉直接发出,少数脉络膜前动脉发自

大脑中动脉、大脑前及中动脉连接处或后交通动脉^[11]。临床上孤立性脉络膜前动脉梗死在缺血性卒中中发病率为2.9%~11%^[12],虽然比较少见,供应内囊后肢的穿通动脉无良好的侧支循环,可能是脉络膜前动脉梗死容易进展的原因之一,是进展性卒中常见的类型之一,临床易进展加重,引起早期神经功能恶化,影响患者日常生活能力,给家庭及社会带来严重的负担。即使早期溶栓治疗也未证实对该动脉梗死的确切依据^[3]。因此对于急性脉络膜前动脉梗死,寻求更优的治疗方案,对帮助患者减少疾病进展,减轻功能残疾,提高生活质量,具有重要的临床和社会意义。

注射用丹参多酚酸的原料是从中药丹参中提

取的,其主要化学成分包括丹酚酸B、丹参酸A、迷迭香酸等酚酸成分。其中水溶性的丹酚酸B含量最高,且生物活性最强,其可直接透过血脑屏障,多方面保护脑神经^[13]。既往研究证实注射用丹参多酚酸可以在体内外发挥抗炎、抗凋亡、抗氧化应激等功能^[14]。当发生脑缺血损伤后,释放大量的白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子。动物研究发现注射用丹参多酚酸可直接抑制这些炎症因子的表达^[15]。另外海马神经元中表达的大脑活动的调节因子脑源性神经营养因子(BDNF)可修复受损神经元、诱导树突生长、调节突触可塑性。对神经元有保护作用^[16]。Wang等^[17]研究发现注射用丹参多酚酸的活性成分可逆转BDNF低水平表达,具有神经保护作用。细胞凋亡是缺血再灌注脑损伤的重要机制之一^[18],Lv等^[19]研究发现,在卒中实验大鼠模型中,注射用丹参多酚酸的主要活性成分丹酚酸B可以有效发挥抗凋亡的作用。

本研究主要观察急性脉络膜前动脉梗死患者在常规治疗基础上加用注射用丹参多酚酸治疗,通过对比两组患者一般基线资料、危险因素、入院时NIHSS评分,神经功能缺损最重时NIHSS评分,治疗14 d时NIHSS评分、治疗3个月后mRS评分和不良反应情况,评估注射用丹参多酚酸对急性脉络膜前动脉梗死患者短期、长期疗效和安全性。结果发现,两组最重时的NIHSS评分比较,观察组较对照组低,但差异无统计学意义($P>0.05$),提示注射用丹参多酚酸对阻止急性脉络膜前动脉梗死早期进展有一定的临床作用,但不能完全逆转该类进展性卒中的神经功能恶化。分析可能与进展性卒中的多种病理因素参与了疾病的早期进展。但治疗14 d后,观察组NIHSS评分低于对照组($P<0.05$),肯定了该药的短期疗效。3个月预后良好率(mRS评分 ≤ 2)高于对照组($P<0.05$),提示注射用丹参多酚酸对于脉络膜前动脉梗死患者的长期预后有益。3个月后,两组出血等不良事件无统计学差异($P>0.05$)。

本研究结果表明,联合注射用丹参多酚酸治疗急性脉络膜前动脉梗死患者,可降低患者急性期卒中进展,虽未达到统计学差异,但可明显改善患者短期及长期功能预后,且不增加不良反应。本研究样本量有限,需增加病例数及开展多中心研究进行深入研究和验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Foix C, Chavany J A, Hillemand P, et al. Obliteration de l'artere choroidienne anterieure: Ramollissement cerebral hemiplegia, hemianesthesie et hemianopsia [J]. Bull Soc Ophthalmol Paris, 1925, 27: 221-223.
- [2] Wu M C, Tsai L K, Wu C C, et al. Thrombolytic therapy is an only determinant factor for stroke evolution in large anterior choroidal artery infarcts [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(5): 1089-1093.
- [3] Chausson N, Joux J, Saint-Vil M, et al. Infarction in the anterior choroidal artery territory: clinical progression and prognosis factors [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(8): 2012-2017.
- [4] Mahmood Q, Wang G F, Wu G, et al. Salvianolic acid A inhibits calpain activation and ENOS uncoupling during focal cerebral ischemia in mice [J]. Phytomedicine, 2017, 25: 8-14.
- [5] Zhuang P W, Wan Y J, Geng S H, et al. Salvianolic Acids for Injection (SAFI) suppresses inflammatory responses in activated microglia to attenuate brain damage in focal cerebral ischemia [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 198: 194-204.
- [6] 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.
Wang F J, Li R L, Jia Z Z, et al. Effect of Salvianolic Acids for Injection combined with alteplase on vascular endothelial function and inflammatory factor in patients with acute cerebral infarction [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(19): 4029-4036.
- [7] 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.
Yang J L. Injection of Salvia miltiorrhiza polyphenolic acid combined with alteplase on the efficacy, vascular endothelial function and inflammatory factors in patients with acute cerebral infarction [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(11): 2257-2260.
- [8] 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.
Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [9] Schlegel D, Kolb S J, Luciano J M, et al. Utility of the NIH stroke scale as a predictor of hospital disposition [J].

- Stroke, 2003, 34(1): 134-137.
- [10] van Swieten J C, Koudstaal P J, Visser M C, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients [J]. *Stroke*, 1988, 19(5): 604-607.
- [11] Wiesmann M, Yousry I, Seelos K C, et al. Identification and anatomic description of the anterior choroidal artery by use of 3D-TOF source and 3D-CISS MR imaging [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001, 22(2): 305-310.
- [12] Lee M, Saver J L, Hao Q, et al. Anterior choroidal artery ischaemic patterns predict outcome of carotid occlusion [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(6): 586-590.
- [13] Zhao R, Liu X F, Zhang L X, et al. Current progress of research on neurodegenerative diseases of salvianolic acid B [J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1-9.
- [14] Huang Q T, Ye X D, Wang L J, et al. Salvianolic acid B abolished chronic mild stress-induced depression through suppressing oxidative stress and neuro-inflammation via regulating NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Food Biochem*, 2018, doi: 10.1111/jfbc.12742.
- [15] Wu B, Meng K, Ji Q, et al. Interleukin-37 ameliorates myocardial ischaemia/reperfusion injury in mice [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(3): 438-451.
- [16] Mendez-David I, Tritschler L, Ali Z E, et al. Nrf2-signaling and BDNF: a new target for the antidepressant-like activity of chronic fluoxetine treatment in a mouse model of anxiety/depression [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 597: 121-126.
- [17] Wang Y L, Zhang J J, Han M, et al. SMND-309 promotes neuron survival through the activation of the PI3K/Akt/CREB-signalling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(10): 1982-1990.
- [18] Charriaut-Marlangue C, Margaill I, Represa A, et al. Apoptosis and necrosis after reversible focal ischemia: an *in situ* DNA fragmentation analysis [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996, 16(2): 186-194.
- [19] Lv H, Wang L, Shen J C, et al. Salvianolic acid B attenuates apoptosis and inflammation via SIRT1 activation in experimental stroke rats [J]. *Brain Res Bull*, 2015, 115: 30-36.

[责任编辑 刘东博]