

注射用丹参多酚酸恢复脑缺血早期血流改善远期运动功能的作用研究

王芳¹, 金博文¹, 王玉¹, 李德坤^{2, 3}, 鞠爱春^{2, 3}, 庄朋伟¹, 郭虹^{1*}, 张艳军^{1*}

1. 天津中医药大学 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

2. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

3. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

摘要:目的 考察注射用丹参多酚酸(SAFI)对脑缺血大鼠急性期用药的可行性,明确大鼠脑缺血再灌注后脑血流的变化及其与远期运动功能恢复之间的相关性。方法 将Wistar大鼠随机分为假手术组、模型组及SAFI(21 mg·kg⁻¹)组。SAFI组根据不同给药时机又分为3个亚组,分别是再灌后立即给药组(SAFI 0周)、再灌后1周给药组(SAFI 1周)、再灌后2周给药组(SAFI 2周),每组每天给药1次,连续ip 7 d,为保持一致性,其余时间均ip生理盐水,假手术组及模型组分别ip等量生理盐水。采用线栓法构建大鼠脑缺血再灌注模型,假手术组仅分离血管。通过观测大鼠一般状态、评估大鼠神经功能和脑梗死体积百分比考察SAFI急性期给药的药效作用;利用激光多普勒技术检测大鼠局部脑血流量(rCBF);通过转棒实验和步态实验分析大鼠的运动能力;通过Pearson相关性分析方法评估不同时间点的脑血流变化与远期运动功能恢复之间的相关性。结果 与模型组比较,SAFI 0周组大鼠的神经功能评分显著降低($P<0.01$),脑梗死体积百分比显著降低($P<0.01$),rCBF显著提升($P<0.05$ 、 0.01),死亡率明显下降;与模型组比较,SAFI 0周组大鼠在转棒仪上跌落潜伏期显著增加($P<0.05$ 、 0.01),SAFI 0周组大鼠在步态仪上运动速度显著增加($P<0.01$),四肢的摆动时间、站立时间和步态周期显著下降($P<0.05$ 、 0.01),四肢(除左后肢外)的步幅显著增加($P<0.05$ 、 0.01)。与SAFI 1、2周组比较,SAFI 0周组脑梗死体积百分比显著降低($P<0.01$),死亡率降低,rCBF显著升高($P<0.05$ 、 0.01),明显促进了神经行为学功能及运动功能的恢复。Pearson相关性分析结果表明脑缺血再灌注损伤后早期的脑血流恢复与远期运动功能呈线性相关。结论 SAFI在缺血急性期给药具有一定的可行性;脑缺血后梗死周边区域血流恢复对远期运动功能的恢复至关重要。

关键词:注射用丹参多酚酸;脑缺血再灌注;急性期;脑血流;步态分析

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)09-1770-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.010

Effect of Salvianolic Acid for Injection on improving long-term motor function by restoring early cerebral ischemia blood flow

WANG Fang¹, JIN Bowen¹, WANG Yu¹, LI Dekun^{2,3}, JIA Chun^{2,3}, ZHUANG Pengwei¹, GUO Hong¹, ZHANG Yanjun¹

1. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To investigate the feasibility of Salvianolic Acid for Injection (SAFI) on the acute stage of cerebral ischemia rats, and to clarify the change of cerebral blood flow after cerebral ischemia reperfusion and its correlation with the long-term recovery of motor function in rats. **Methods** Wistar rats were randomly divided into sham operation group, model group and SAFI (21 mg·kg⁻¹) group. The SAFI group was further divided into three subgroups according to the timing of administration, namely, the immediate administration group after reperfusion (SAFI 0 w), the administration group one week after reperfusion (SAFI 1 w), and the administration group two weeks after reperfusion (SAFI 2 w). Each group was given ip once a day for seven consecutive days.

收稿日期: 2022-03-04

基金项目: 天津市科技计划项目(21YDTPJC00240);天津市教委科研计划项目(2017KJ168)

第一作者: 王芳(1997—),女,硕士研究生,研究方向为药理学。E-mail: wangfangwxy@163.com

*共同通信作者: 张艳军(1967—),男,教授,研究方向为中药药理。E-mail: zyjsunye@163.com

郭虹(1983—),女,副研究员,研究方向为中药脑血管药理。E-mail: cacti1983@163.com

To maintain consistency, normal saline was ip for the rest of the time. Sham operation group and model group were treated with the same amount of normal saline. The model of cerebral ischemia reperfusion in rats was established by suture occluded method. In the sham operation group, only blood vessels were isolated. The pharmacodynamic effects of SAFI in acute stage were investigated by observing the general state of rats and evaluating the neurological function and cerebral infarction rate of rats. Regional cerebral blood flow (rCBF) of rats was detected by laser doppler technique. The motor ability of rats was analyzed by rotating rod test and gait test, and the relationship between the changes of cerebral blood flow at different time points and the long-term motor function recovery was evaluated by Pearson correlation analysis method. **Results** Compared with model group, the neurobehavioral score ($P < 0.01$) and cerebral infarction rate ($P < 0.01$) of rats in SAFI 0 w group decreased significantly, rCBF increased significantly ($P < 0.05$ and 0.01), and mortality decreased significantly. Compared with model group, the drop latency on the rotarod ($P < 0.05$ and 0.01) and the movement speed on the gait meter ($P < 0.01$) of rats in SAFI 0 w group were significantly increased. The duration of swinging time, standing time and gait cycle, and stride length of limbs (except left hind limb) of SAFI 0 w group significantly increased ($P < 0.05$ and 0.01). Compared with SAFI 1 and 2 w group, the percentage of cerebral infarct volume in SAFI 0 w group was significantly decreased ($P < 0.05$ and 0.01), the mortality was decreased, and rCBF was significantly increased ($P < 0.05$ and 0.01), which significantly promoted the recovery of neurobehavioral function and motor function. Pearson correlation analysis showed that there was a linear correlation between early cerebral blood flow recovery and long-term motor function after cerebral ischemia-reperfusion injury. **Conclusion** SAFI administration in the acute phase of cerebral ischemia has a certain feasibility. Meanwhile, blood flow recovery in the peripheral area of cerebral infarction after cerebral ischemia is crucial to the recovery of cerebral tissue perfusion and long-term motor function recovery.

Key words: Salvianolic Acid for Injection; cerebral ischemia reperfusion; acute phase; cerebral blood flow; gait analysis

缺血性脑卒中具有高发病率、高致残率和高致死率的特点,在我国发病率逐年上升^[1-2]。近年来研究发现缺血性脑卒中不单单局限于老年人群,还逐渐呈现出青年化的特点,因此针对缺血性脑卒中的研究愈加受到科研人员的重视,目前对于缺血性脑卒中的治疗倾向于分期诊治,依据情况具体分析。脑缺血急性期是促进脑组织恢复、改善血液循环以及改善肢体感觉运动功能障碍^[3-4]的重要时期,尽快恢复脑组织的血流供应、维持稳定的血液循环对恢复脑缺血后受损组织的神经运动功能具有重要价值,此外最新研究发现脑缺血后血流重建对远期运动功能的恢复至关重要^[5]。

注射用丹参多酚酸(Salvianolic Acid for Injection, SAFI)作为一种粉针剂,以丹参的水溶性成分为主^[6-7]。SAFI具有活血通络之功^[8],适用于治疗轻中度脑卒中引起的半身不遂、偏身麻木^[9]等神经运动功能失调症状,主要适用于脑缺血恢复期的治疗。大量实验研究表明SAFI有效成分具有神经保护、抗炎等^[6,9-11]作用,但对脑缺血急性期的作用特点尚不清楚,同时在脑缺血急性期用药是否能够改善远期运动功能尚无明确结论。为了明确SAFI的药效特点和临床定位,本研究依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[12]对缺血性脑卒中的病程分期结果,通过建立脑缺血再灌注损伤大鼠模型,从脑缺血后急性期、亚急性期及恢复期的给药时机问题出发,探讨脑缺血急性期SAFI给药干预的

合理性与有效性,进一步明确脑缺血后血流重建与远期运动功能恢复间的相关性,以期临床用药时机的选择提供参考,并为促进脑缺血后神经运动功能的改善提供思路。

1 材料

1.1 实验动物

健康雄性Wistar大鼠,体质量(290 ± 20)g,由北京维通利华生物科技股份有限公司供应,实验动物生产许可证号为SCXK(京)2016-0006,饲养于天津中医药大学动物实验中心。动物饲养温度(23 ± 2)℃、湿度为(35 ± 5)%、昼夜交替12 h。动物实验操作符合天津中医药大学动物伦理委员会标准(TCM-LAEC2019080)。

1.2 实验仪器

激光多普勒血流仪(英国Moor Instruments公司,型号为Moor VMS);大鼠转棒仪(意大利Ugo Basile公司);MSI Digigait步态分析仪(深圳市瑞沃德生命科技有限公司)。

1.3 药物及主要试剂

SAFI,每支0.13 g(含丹参多酚酸100 mg),国药准字Z20110011,产品批号为20190404,由天津天士力之骄药业有限公司提供。

2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC,北京索莱宝科技有限公司);异氟烷(深圳市瑞沃德生命科技有限公司,货号21090501);线栓(北京西浓科技有限公司,编号A52838)。

2 方法

2.1 实验分组及给药

Wistar大鼠适应性饲养1周后,随机分为假手术组、模型组以及SAFI($21\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,预试验设置 10.5 、 21.0 、 $42.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 3个剂量,结果 21 、 $42\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量能够明显改善大鼠术后的神经功能、脑梗死程度及脑组织形态等,且2组间没有显著性差异,故选取 $21\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 作为给药的最佳剂量)组。SAFI组根据不同给药时机又分为3个亚组,分别是:再灌后立即给药组(SAFI 0周),再灌后1周给药组(SAFI 1周),再灌后2周给药组(SAFI 2周),每组每天1次,连续ip给药7 d,为保持一致性,其余时间均ip生理盐水,假手术组及模型组分别ip等量生理盐水,各组给药流程见图1。

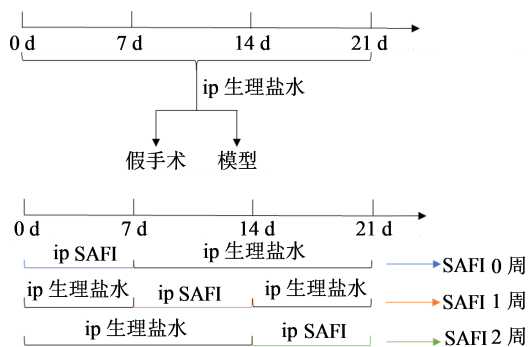


图1 动物实验分组及给药说明

Fig. 1 Animal experiment group and drug administration description

2.2 短暂性大脑中动脉闭塞模型制备

基于Longa等^[13]文献报道,利用线栓法构建短暂性大脑中动脉闭塞模型。Wistar大鼠经异氟烷气体吸入性麻醉,维持在异氟烷浓度为 $1.5\%\sim 2.5\%$ 的麻醉状态下进行手术,具体浓度根据大鼠痛觉反应和呼吸状态进行调整。而后仰卧位固定于手术台上,用刀片剃除大鼠颈部毛发,碘伏消毒,剪开颈部皮肤,分离肌肉和筋膜,小心分离左侧颈总动脉(CCA)、颈外动脉(ECA)和颈内动脉(ICA),结扎并剪开ECA,将线栓轻轻插入大脑中动脉,当插入深度在 18 mm 时,固定线栓, 1.5 h 后取出线栓,待大鼠清醒后放入饲养笼中,自由进食进水。假手术组仅分离血管。

2.3 SAFI溶液制备

取SAFI冻干粉适量,加适量生理盐水混匀,制成 $10\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的SAFI溶液,每天现用现配。

2.4 神经功能评分

于术后1、3、7、14、21、28 d采用Longa^[13] 5分制评分方法对各组大鼠进行神经功能评分。评分标准见表1。

表1 Longa 5分制神经功能评分方法

Table 1 A five-point neural function scoring method of Longa

分数	症状表现
0	正常活动,无神经功能缺失症状
1	提尾时患侧前肢不能完全伸展
2	大鼠呈左侧转圈的运动方式
3	大鼠行走时肢体向左侧倾倒
4	缺乏活动能力

2.5 激光多普勒血流监测

选取激光多普勒血流仪监测大鼠的脑血流量。分别于术前及术后3、7、14、21 d对各组大鼠进行脑血流的监测。大鼠经异氟烷气体麻醉,俯卧位固定,头部皮肤剃毛,采用碘伏消毒,处正中行一约 1.5 cm 的纵向切口,分离皮下组织,利用 3% 过氧化氢溶液破除骨膜,棉签吸干,使冠状缝及矢状缝清晰可见,固定多普勒激光探头,记录局部脑血流量(rCBF)。在整个监测过程中,始终维持大鼠处于恒温($37\text{ }^{\circ}\text{C}$)条件和稳定睡眠的状态下。术前CBF作为初始CBF,计算rCBF变化率。

$$\text{rCBF变化率} = (\text{各时间点rCBF} - \text{初始rCBF}) / \text{初始rCBF}$$

2.6 转棒实验

于术前3 d开始对各组大鼠进行适应性训练,将大鼠置于旋转棒上,在 5 min 内从 $4\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 转到 $40\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,每天练习3次,连续3 d,每次训练间隔为 1 h ,使所有大鼠最终能够随着旋转棒一起转动。在术前以及术后3、7、14、21、28 d,各组大鼠在轮杆上分别进行3次实验,每次间隔 1 h ,记录每只大鼠从杆子上跌落的潜伏期,最长时间定为 5 min ,将 5 min 内未跌落的大鼠的旋转时间记为 300 s ,计算每只大鼠的平均持续时间。

2.7 步态实验

在术前5 d对大鼠进行适应性训练,每天练习3次,每次间隔 1 h ,整个过程中注意减少生殖器对摄像系统摄取四肢信号时所产生的干扰。于术后28 d,采用步态分析仪自带的高速摄像机捕捉大鼠行走时的脚印信息,从整体运动水平和四肢运动水平2方面评估大鼠的运动功能情况,利用步态分析仪的Digigait系统生成多种步态相关参数,最终获取大鼠四肢的步态信号。

2.8 脑梗死体积的测定

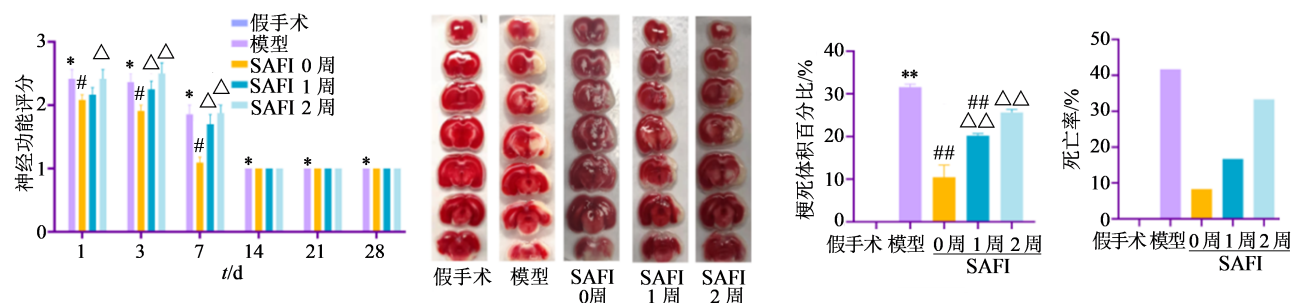
于术后28 d行为学检测完毕后,采用异氟烷气体麻醉大鼠。经磷酸缓冲液(PBS)灌注后在低温条件下快速取出脑组织,将脑组织置于 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱里

冷冻 10 min,最后在培养皿中切成厚度约为 2 mm 的冠状切片。切片浸泡在新制备的 2% TTC 溶液中,在 37 °C 的黑暗条件下进行孵育。15 min 后观察并拍摄染色结果。使用 Image J 图像分析软件分析结果,测定脑梗死面积,计算脑梗死体积百分比。

梗死体积百分比=(正常半侧切片面积-对侧非缺血区域面积)/正常半侧切片面积

2.9 统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计学软件分析处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析(One Way-ANOVA)进行显著性分析;通过 Pearson 相关性分析方法评估不同时间点的脑血流变化与远期运动功能恢复之间的相关性。



与假手术组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$; 与 SAFI 0 周比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs sham-operation group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group; $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$ vs SAFI 0 week group

图2 SAFI对脑缺血再灌注大鼠的神经功能评分($\bar{x} \pm s$, $n=7 \sim 12$)、脑梗死体积百分比($\bar{x} \pm s$, $n=3 \sim 4$)、死亡率的影响
Fig. 2 Effect of SAFI on neurobehavioral score ($\bar{x} \pm s$, $n=7 \sim 12$), infarct volume ($\bar{x} \pm s$, $n=3 \sim 4$) and mortality rate in cerebral ischemia reperfusion rats

3.2 SAFI对脑缺血再灌注大鼠脑血流的影响

如图3所示,与假手术组比较,模型组大鼠在术后血流量显著下降($P < 0.01$);与模型组比较,SAFI 0周组在再灌后立即干预后rCBF显著提升($P < 0.05, 0.01$),且与SAFI 1、2周组比较具有显著性差异($P < 0.05, 0.01$)。

3.3 SAFI对脑缺血再灌注大鼠运动功能的影响

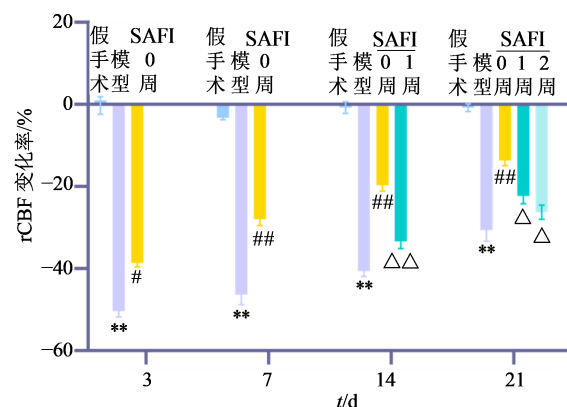
如图4所示,转棒实验结果表明,模型组大鼠运动协调能力降低,出现了一定的运动功能障碍,跌落潜伏期与假手术组相比具有显著性差异($P < 0.01$);与模型组及SAFI 1、2周组比较,从造模后7 d开始,SAFI 0周给药显著促进了运动协调能力的恢复($P < 0.05, 0.01$)。

28 d步态行为学结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠运动速度显著下降($P < 0.01$),四肢摆动时间显著增加($P < 0.01$),四肢的站立时间显著增加($P < 0.01$),四肢的步态周期显著增加($P < 0.01$),四肢的步幅显著降低($P < 0.01$),表明脑缺血大鼠出

3 结果

3.1 SAFI对脑缺血再灌注大鼠的脑保护作用

利用神经功能评分、TTC染色以及死亡率来评估SAFI的脑保护作用。与假手术组比较,模型组大鼠神经功能评分显著增加,脑梗死明显($P < 0.05, 0.01$),提示脑缺血再灌注模型复制成功。与模型组比较,SAFI 0周组造模后1、3、7 d脑梗死大鼠的神经功能评分显著降低($P < 0.05$),脑梗死体积百分比显著降低($P < 0.01$),死亡率降低;SAFI 1周组脑梗死体积百分比显著降低($P < 0.01$),SAFI 1、2周死亡率降低。与SAFI 1、2周组比较,SAFI 0周组脑梗死体积百分比显著降低($P < 0.01$)、死亡率降低,并促进了神经行为学功能的恢复,结果见图2。

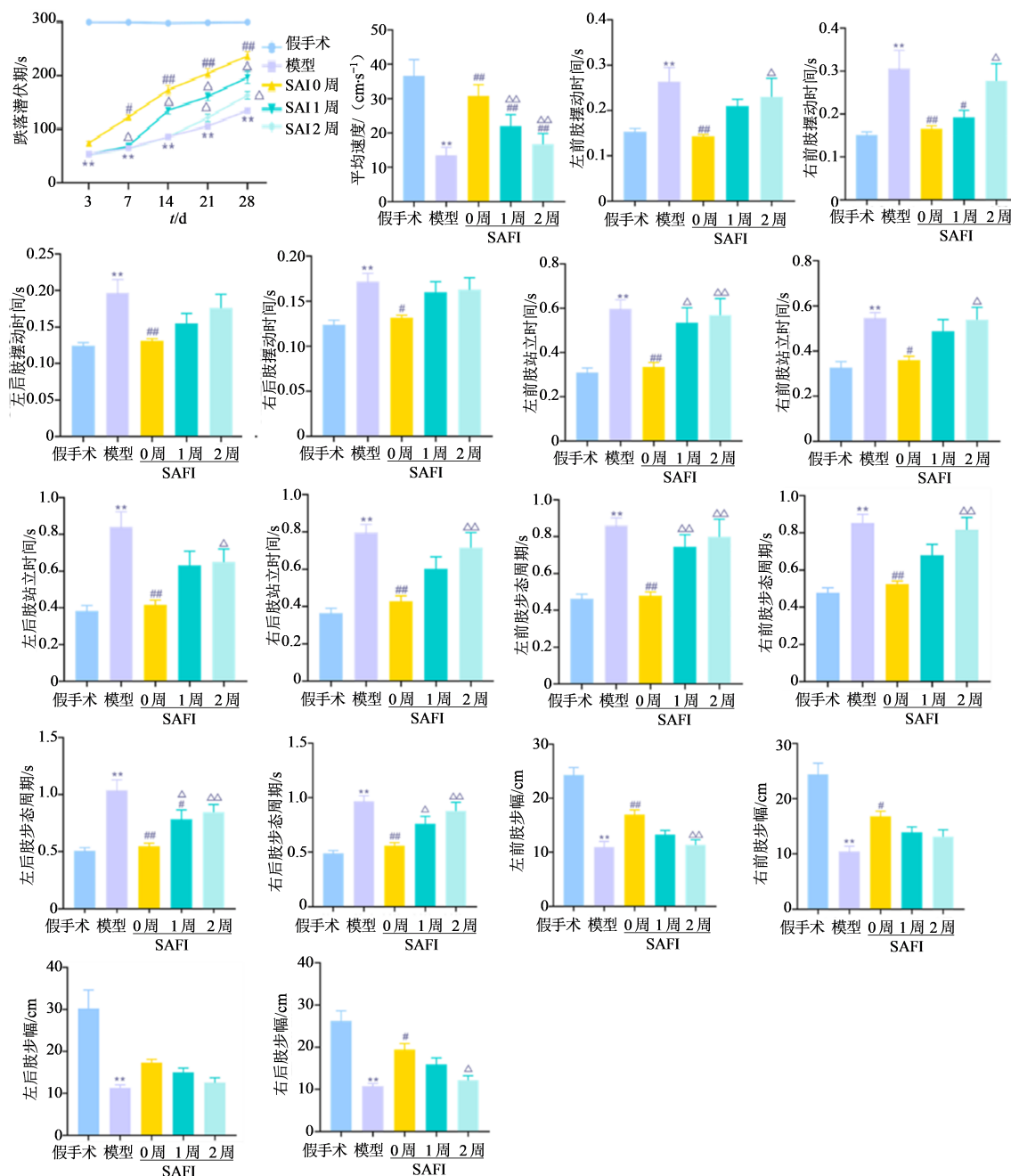


与假手术组比较: * $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$; 与 SAFI 0 周比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$

* $P < 0.05$ vs sham-operation group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group; $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$ vs SAFI 0 week group

图3 大鼠在术后不同时期的局部脑血流变化($\bar{x} \pm s$, $n=5 \sim 6$)
Fig. 3 Changes of regional cerebral blood flow in rats at different periods after modeling ($\bar{x} \pm s$, $n=5 \sim 6$)

现四肢和躯体的运动功能障碍。与模型组比较,SAFI 0周组运动速度显著增加($P < 0.01$),四肢的摆



与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与SAFI 0周比较: Δ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs sham-operation group; # $P < 0.05$ vs model group; Δ $P < 0.05$ vs SAFI 0 week group

图4 SAFI对脑缺血再灌注大鼠运动功能的影响($\bar{x} \pm s, n=7 \sim 12$)

Fig. 4 Effect of SAFI on motor function of cerebral ischemia-reperfusion rats($\bar{x} \pm s, n=7 \sim 12$)

动时间、站立时间和步态周期显著下降($P < 0.05$ 、 0.01),四肢(除左后肢外)的步幅显著增加($P < 0.05$ 、 0.01);与模型组比较,SAFI 1周组运动速度显著改善($P < 0.01$),右前肢的摆动时间、左后肢的步态周期显著下降($P < 0.05$),其余各项指标仅有改善的趋势;此外,与模型组比较,针对运动速度、摆动时间、站立时间、步态周期以及步幅,SAFI 2周组仅有改善的趋势,不具备显著性差异。

3.4 缺血再灌后局部脑血流恢复与运动功能恢复相关性

考虑缺血再灌后大鼠局部脑血流变化状况与运动功能恢复可能存在相关性关系,采用Pearson相关性分析评估二者的相关性。结果发现,当脑血流减少时,缺血后再灌注大鼠的运动协调能力也下降,当脑血流恢复时,同时期的大鼠的运动协调能力也逐渐提高,见图5。根据图形趋势,进一步以3、7、14及21 d rCBF变化率为自变量,以28 d大鼠步态

分析各项参数为因变量,分别绘制散点图,如图6所示,发现各时间点的rCBF变化和28 d步态各项参数呈线性相关关系。

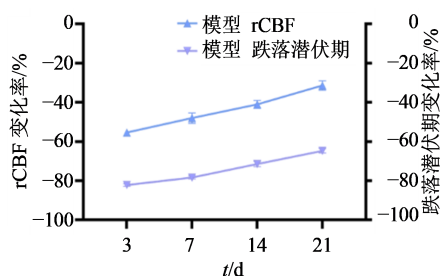


图5 缺血再灌后早期血流变化与转棒潜伏期变化的相关性分析
Fig. 5 Correlation analysis of early blood flow changes and latency of rod rotation after ischemia and reperfusion

4 讨论

脑缺血是由于多种因素引发脑组织微血流循环的紊乱,进一步导致的脑组织坏死,当脑血流循环稳态受到破坏时,会导致进一步的脑损伤^[14],引起一系列的神经功能障碍,其具有一定的突发性,传统上将其分为急性期和恢复期^[12]。目前针对脑缺血急性期的治疗最优的是利用重组组织型纤溶酶原激活剂进行溶栓^[15],但是该类药物时间窗过短,具有出血风险,在临床上不能广泛应用,因此迫切需要脑缺血急性期治疗药物的开发。

丹参的水溶性酚酸类成分,主要包括丹酚酸B和丹酚酸D等^[16-17],是SAFI的主要组成成分,能明显改善脑缺血恢复期神经运动功能障碍^[18-19]。本研究探讨其是否可以作用于脑缺血急性期,因此采用线栓法构建脑缺血后再灌注损伤大鼠模型,基于脑缺血后不同发展阶段,如超急性期、亚急性期以及恢复期,设计3个给药干预组,旨在评估SAFI在脑缺血急性期用药的可行性。本研究通过实验观察术后不同时机SAFI给药对缺血后脑组织的影响,发现与模型组、亚急性期及恢复期给药干预组比较,术后SAFI立即给药干预能明显改善神经功能评分,降低脑梗死率和死亡率,脑保护作用更佳,表明了SAFI针对脑缺血急性期的治疗有一定可行性。

脑缺血的严重程度与病发时间、脑血流变化密切相关,因此尽快恢复血流供应是治疗脑缺血的关键环节^[20]。刘媛等^[21]通过核磁共振成像技术考察SAFI对脑缺血患者血流灌注的影响,发现SAFI改善了患者的血流灌注。基于此,本研究从多个时间点出发,通过激光多普勒技术发现与模型组、亚急性期及恢复期给药干预组比较,术后SAFI立即给药干预明显促进了脑血流的恢复;并通过对行为学的

检测,进一步考察了脑缺血后不同时机SAFI给药对脑缺血后运动功能的影响,发现SAFI在术后立即给药可以显著提高脑缺血大鼠的运动协调能力,结果表明SAFI急性期给药具有一定的合理性,这与其目前临床上作用效果相仿,但提前了其原有的临床给药时间定位。

在再灌后3 d,脑缺血再灌注大鼠血流量下降,同时运动协调能力降低,而后随着时间的延伸,血流量恢复,运动协调能力也随时间逐渐恢复,发现二者变化趋势相似。由于卒中后经常性地出现上肢损伤^[22],因此进行相关性分析时着重前肢运动功能的恢复。基于此,进一步发现3、7、14、21 d血流变化与远期运动功能呈线性相关关系,这与既有文献报道^[5]相似,脑缺血后缺血周边区域的血流恢复对远期神经运动功能的恢复具有重要意义,同时表明缺血急性期SAFI给药干预可能通过恢复早期血流而进一步作用于远期运动功能。此外,针对脑缺血临床治疗时,可以采取一定的方法推动脑血流的恢复,维持脑微血管循环的稳定,可能有益于远期运动功能的恢复。

本实验结果初步表明脑缺血后SAFI越早给药越佳,明确了早期血流变化与远期运动功能恢复的密切相关性关系,提示急性期SAFI给药干预可能是通过改善早期血流从而改善远期运动功能障碍,显示脑缺血急性期SAFI给药具备一定的可行性及合理性,为其临床用药时机的选择提供了一定的参考。由于和临床实际剂量、给药方式存在一定差异以及局灶性脑缺血动物模型与临床上缺血性脑卒中患者两者间存在一定差异,SAFI在临床上具体用药时机的选择,以及脑缺血后SAFI用药时机的不同如何引起血流量的变化,从而展现不同的神经运动功能改善作用的具体机制有待进一步深入研究。有研究表明,SAFI具有促进血管新生的作用^[23],而新生血管可以促进血流恢复,改善梗死周围血流的灌注,因此,后期研究探讨不同时机给药如何影响血流量的变化时可以从治疗性血管新生、重塑血管可塑性的角度出发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Virani S S, Alonso A, Benjamin E J, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American heart association [J]. Circulation, 2020, 141(9): e139-e596.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组, 胡盛寿. 中国心血

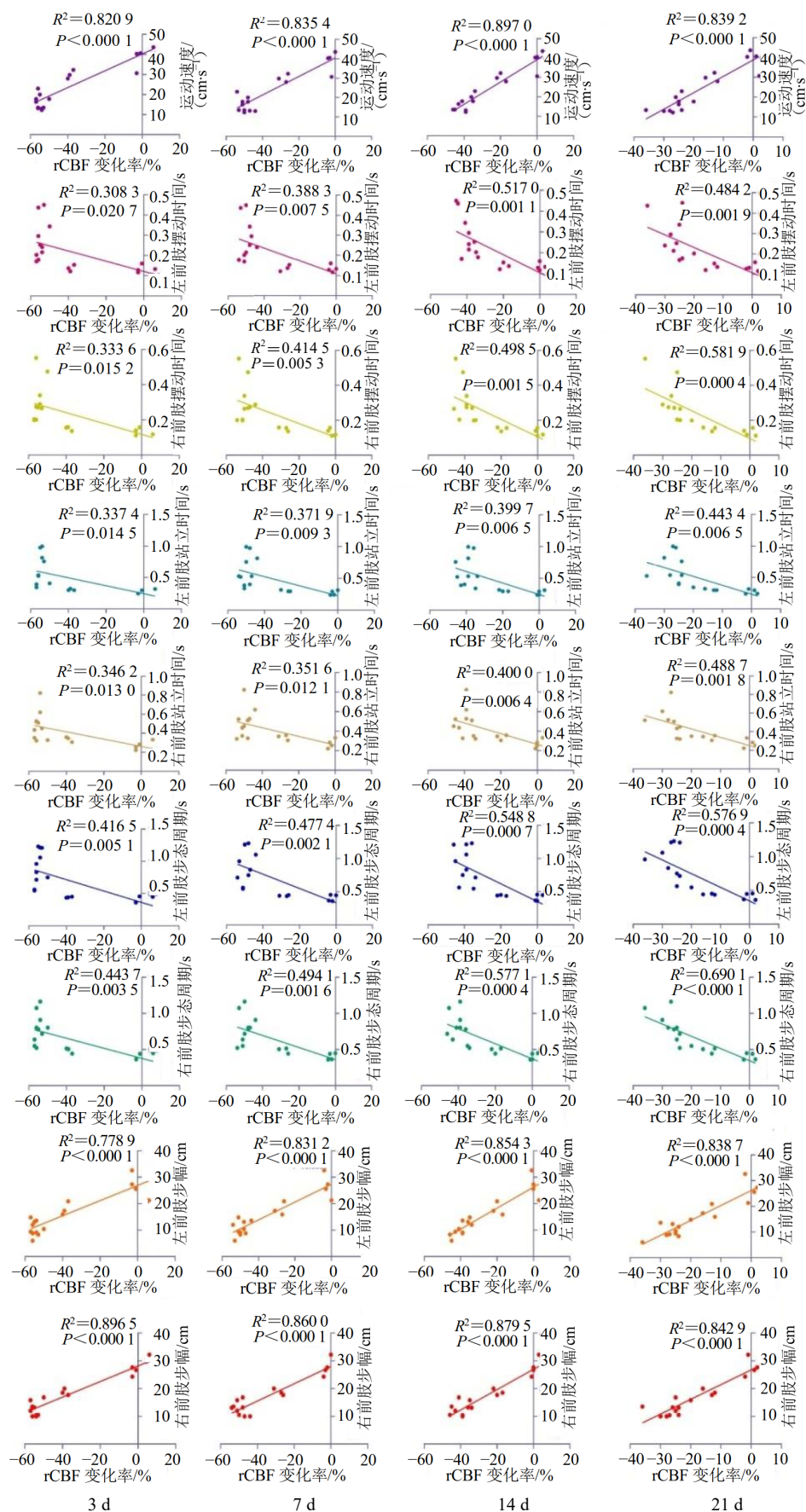


图6 缺血再灌后不同时间血流变化与晚期运动功能的相关性分析

Fig. 6 Correlation analysis of blood flow changes and late motor function at different time points after ischemia reperfusion

- 管健康与疾病报告 2020 概要 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
- The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health, Hu S S. Report on cardiovascular health and diseases burden in China: An updated summary of 2020 [J]. Chin Circ J, 2021, 36(6): 521-545.
- [3] 刘晓林, 梁杏佩, 林华钦, 等. 针刺人中穴为主联合运动疗法对急性期脑梗死神经功能、肢体运动功能及日常生活活动能力的影响 [J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(8): 89-91.
- Liu X L, Liang X P, Lin H Q, et al. Effects of acupuncture at Renzhong acupoint combined with exercise therapy on nerve function, limb motor function and daily living activity ability of acute cerebral infarction [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2019, 38(8): 89-91.
- [4] 王 宇, 周鸿飞, 王 哲. 眼针疗法对缺血性中风急性期针刺治疗介入时机的临床研究 [J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(6): 11-15.
- Wang Y, Zhou H F, Wang Z. Clinical study on the intervention timing of periocular acupuncture in treating acute phase of ischemic stroke [J]. J Clin Acupunct Moxibustion, 2020, 36(6): 11-15.
- [5] Williamson M R, Franzen R L, Fuertes C J A, et al. A window of vascular plasticity coupled to behavioral recovery after stroke [J]. J Neurosci, 2020, 40(40): 7651-7667.
- [6] 张翠英, 章 洪, 程慧平, 等. 丹参中水溶性和脂溶性效应组分的提取优化工艺研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(7): 1541-1543.
- Zhang C Y, Zhang H, Cheng H P, et al. Optimization of extraction on water- soluble ingredients and fat-soluble ingredients from *Salviae miltiorrhizae Radix* et *Rhizoma* [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2014, 25(7): 1541-1543.
- [7] 李德坤, 苏志刚, 苏小琴, 等. 注射用丹参多酚酸化学成分及质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 362-368.
- Li D K, Su Z G, Su X Q, et al. Research progress on chemical composition and quality control of Salvianolic Acids for Injection [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 362-368.
- [8] 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.
- Li D K, Su Z G, Wan M X, et al. Research progress on pharmacological effects and clinical application of Salvianolic Acids for Injection [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 353-361.
- [9] 周 凤, 邓幼清, 陈小红, 等. 注射用丹参多酚酸治疗脑梗死恢复期(瘀血阻络型)临床研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2013, 13(8): 8-9, 13.
- Zhou F, Deng Y Q, Chen X H, et al. The phase IV clinical observation study of salvianolate injection on recovery stage of cerebral infarction (blood stasis type) [J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med, 2013, 13(8): 8-9, 13.
- [10] 高长玉, 吴成翰, 赵建国, 等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017) [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144.
- Gao C Y, Wu C H, Zhao J G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cerebral infarction with integrated traditional Chinese and western medicine (2017) [J]. Chin J Integr Tradit Chin West Med, 2018, 38(2): 136-144.
- [11] 张雯琪, 李东娜, 马萌萌, 等. 注射用丹参多酚酸通过调节 Akt/mTOR 通路介导的自噬对氧糖剥夺/再灌注 Neuro-2a 细胞凋亡的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2706-2714.
- Zhang W Q, Li D N, Ma M M, et al. Salvianolate Lyophilized Injection induced autophagy against neuronal apoptosis through Akt/mTOR pathway in Neuro-2a cells [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(9): 2706-2714.
- [12] 彭 斌, 吴 波. 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.
- Peng B, Wu B. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [13] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.
- [14] 王晓平, 倪京满. 脑缺血再灌注损伤的研究及药物治疗进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(6): 659-663, 691.
- Wang X P, Ni J M. Advance in research of therapeutic medicines for cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J New Drugs, 2016, 25(6): 659-663, 691.
- [15] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 1995, 333(24): 1581-1587.
- [16] 王雨华, 周学谦, 李德坤, 等. 丹参多酚酸类分析方法及制备工艺的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(7): 1013-1018.
- Wang Y H, Zhou X Q, Li D K, et al. Research progress on analytical method and preparation technology of salvianolic acids [J]. Drug Eval Res, 2017, 40(7): 1013-

- 1018.
- [17] 徐静瑶, 刘小琳, 佟玲, 等. 高效液相色谱法测定注射用丹参多酚酸中6种水溶性成分的含量 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(14): 1599-1603.
- Xu J Y, Liu X L, Tong L, et al. HPLC determination of six water-soluble chemical constituents in Salvianolic Acid for Injection [J]. Chin J New Drugs, 2015, 24(14): 1599-1603.
- [18] 杜冠华. 丹酚酸药理作用及作用机制 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 1995.
- Du G H. The pharmacological effects of salvianolic acids and their mechanisms of action [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 1995.
- [19] 杜冠华, 张均田. 丹酚酸A对小鼠脑缺血再灌注致学习记忆功能障碍的改善作用及作用机制 [J]. 药学报, 1995, 30(3): 184-190.
- Du G H, Zhang J T. Protective effects of salvianolic acids against impairment of memory induced by cerebral ischemia-reperfusion in mice [J]. Acta Pharm Sin, 1995, 30(3): 184-190.
- [20] 章翔. 脑卒中诊断治疗学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2002.
- Zhang X. *Diagnosis and Therapy of Stroke* [M]. Beijing: People's Military Surgeon, 2002.
- [21] 刘媛, 彭建伟, 孟改, 等. 丹参多酚酸对急性缺血性脑卒中患者脑灌注影响的临床观察 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(7): 738-744.
- Liu Y, Peng J W, Meng G, et al. Effect of salvianolic acid on cerebral perfusion in acute ischemic stroke patients [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2017, 19(7): 738-744.
- [22] Lawrence E S, Coshall C, Dundas R, et al. Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population [J]. Stroke, 2001, 32(6): 1279-1284.
- [23] 张娟. 注射用丹参多酚酸对大面积脑梗死患者血管新生促进作用及对脑灌注改善作用的观察研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- Zhang J. The effect of *Salvia miltiorrhiza* polyphenolic acid injection on promoting angiogenesis and improving cerebral perfusion in patients with large area cerebral infarction [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2020.

【责任编辑 兰新新】