

注射用丹参多酚酸治疗发病48 h~14 d的缺血性脑卒中的疗效及对患者血Lp-PLA₂及ox-LDL的影响

孙九艳, 张向东*

安阳市人民医院 神经内科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 探讨注射用丹参多酚酸对发病48 h~14 d的缺血性脑卒中患者的疗效及对患者血脂蛋白相关性磷脂酶A₂ (Lp-PLA₂)及氧化修饰型低密度脂蛋白 (ox-LDL)的影响。**方法** 选择2020年1月—2022年6月安阳市人民医院收治的发病48 h~14 d入院的260例缺血性脑卒中患者,按照治疗方案不同分为对照组和试验组,每组各130例,两组均给予缺血性脑卒中的常规治疗,对照组在常规治疗基础上给予注射用血塞通(冻干),每次400 mg加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,每天1次;试验组在对照组基础上给予注射用丹参多酚酸,每次取0.13 g加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,每天1次。两组疗程均为14 d。比较两组临床疗效,分别于治疗前及治疗14 d后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分量表进行神经功能缺损评估,采用日常生活能力量表(ADL)评分进行日常生活能力评估,采用改良Rankin量表(mRS)评分评价神经功能恢复情况,治疗前及治疗14 d后测定两组患者血浆Lp-PLA₂及血清ox-LDL水平。观察治疗期间两组患者不良反应发生情况。**结果** 试验组总有效率为93.85%,显著高于对照组的87.69% ($P<0.05$)。治疗前两组NIHSS、mRS、ADL评分比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$);治疗14 d后两组NIHSS、mRS评分均较本组治疗前显著降低 ($P<0.05$),且试验组显著低于对照组 ($P<0.05$);治疗后,两组ADL评分均较本组治疗前显著升高 ($P<0.05$);且试验组显著高于对照组 ($P<0.05$)。治疗前两组Lp-PLA₂及ox-LDL水平比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$);在治疗14 d后两组Lp-PLA₂及ox-LDL水平均较本组治疗前显著降低 ($P<0.05$),且试验组显著低于对照组 ($P<0.05$)。治疗期间,两组均未发生明显不良反应。**结论** 注射用丹参多酚酸能有效降低发病48 h~14 d的缺血性脑卒中患者血Lp-PLA₂及ox-LDL水平,能够改善临床症状,提高生活质量,且安全性好。

关键词: 注射用丹参多酚酸;缺血性脑卒中;血脂蛋白相关性磷脂酶A₂;氧化修饰型低密度脂蛋白

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)08-1715-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.014

Efficacy of Salvianolic Acids for Injection in treatment of cerebral ischemic stroke patients with onset of 48 hours to 14 days and its effect on blood Lp-PLA₂ and ox-LDL in patients

SUN Jiuyan, ZHANG Xiangdong

Department of Neurology, Anyang People's Hospital, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Salvianolic Acid for Injection on cerebral ischemic stroke patients from 48 h to 14 d after onset, and the effect on lipoprotein related phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) and oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL). **Methods** From January 2020 to June 2022, 260 patients with cerebral ischemic stroke admitted to Anyang People's Hospital from 48 hours to 14 days after onset were selected. According to different treatment schemes, they were divided into a control group and a experimental group, with 130 cases in each group. Both groups were given conventional treatment for ischemic stroke. Patients in the control group were given Xuesaitong for Injection (freeze-dried) on the basis of conventional treatment, with 400 mg of 0.9% Sodium Chloride Injection 250 mL added each time, intravenous drip, once a day. Patients in the experimental group were given Salvianolic Acid for Injection on the basis of the control group, 0.13 g was taken each time and 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection was added, intravenous drip once a day. Both groups of treatments lasted for 14 days. The clinical efficacy of two groups was compared, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to assess neurological

收稿日期: 2023-05-25

第一作者: 孙九艳(1982—),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为帕金森病及脑血管病的诊治。E-mail: sunjiuyan99@126.com

*通信作者: 张向东(1963—),女,主任医师,研究方向为帕金森病及脑血管病的诊治。E-mail: zhxd695@163.com

deficits before and 14 days after treatment. The Activities of Daily Living scale (ADL) was used to assess daily living abilities. The Modified Rankin Scale (mRS) was used to evaluate neurological recovery. Plasma Lp-PLA₂ and serum ox-LDL levels were measured before and 14 days after treatment in both groups of patients. The occurrence of adverse reactions in both groups of patients was observed during the treatment period. **Results** The total effective rate of the experimental group was 93.85%, significantly higher than 87.69% of the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in NIHSS, mRS, and ADL scores between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After 14 days of treatment, the NIHSS and mRS scores of both groups were significantly reduced compared to before treatment in same group ($P < 0.05$), and the experimental group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ADL scores of both groups significantly increased compared to before treatment in same group ($P < 0.05$), and the experimental group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the levels of Lp-PLA₂ and ox-LDL between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After 14 days of treatment, the levels of Lp-PLA₂ and ox-LDL in both groups were significantly reduced compared to before treatment in same group ($P < 0.05$), and the experimental group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, neither group experienced any significant adverse reactions. **Conclusion** Salvianolic Acid for Injection can effectively reduce the levels of Lp-PLA₂ and ox-LDL in blood of cerebral ischemic stroke patients from 48 hours to 14 days after onset, improve clinical symptoms, improve quality of life, and have good safety.

Key words: Salvianolic Acid for Injection; cerebral ischemic stroke; lipoprotein related phospholipase A₂; oxidized low-density lipoprotein

脑卒中的发病率越来越高,已经严重威胁到我国国民的身体健康,给患者、家庭及社会经济等带来巨大影响,其中缺血性脑卒中占70%~80%^[1],如何预防及积极治疗缺血性脑卒中已成为我国卫生健康部门的重大问题。发病6 h内缺血性脑卒中入院患者,可积极给予溶栓治疗^[2-3],抢救缺血半暗带;发病48 h内入院的患者,如果责任血管为大动脉狭窄或闭塞,可给予血管内介入治疗,积极使狭窄或闭塞的血管再开通^[4],并可给予尤瑞克林或丁苯酞改善侧支循环、给予依达拉奉等抗氧化自由基治疗,以上这些药物据药物说明书或医保政策原因限于发病48 h内应用。但对于发病时间超过48 h入院的患者使用受限。积极寻找对发病时间超过48 h后入院的患者改善临床效果的药物具有重大意义。

脂蛋白相关性磷脂酶A₂(Lp-PLA₂)是检测缺血性心脑血管疾病的新的炎症标志物之一^[5],可以预测缺血性脑卒中的发生和进展^[6]。氧化修饰型低密度脂蛋白(ox-LDL)与动脉粥样硬化关系密切,其水平高低与疾病的发展、预后关系密切,其可作为动脉粥样硬化心脑血管病的特异性诊断指标,且对心脑血管疾病有早期预警作用。

注射用丹参多酚酸是由丹参水溶性酚酸类提取物制成的注射剂,具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦等功效,多项药理研究表明其对脑血管疾病具有抗炎^[7]、抗氧化应激^[8]、营养和保护神经的作用;研究^[9-10]发现对发病48 h内的脑卒中患者丹参多酚酸可以改善其美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、Barthel指数(BI)等量表评分和认知功

能指标简易精神状态检查状态(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分等,能有效改善运动功能和认知功能。本研究选择发病时间在48 h~14 d的缺血性脑卒中患者,在常规治疗的基础上,加用SAFI,观察其是否能有效改善临床症状,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2020年1月—2022年6月安阳市人民医院神经内科收治的发病48 h~14 d入院的260例缺血性脑卒中患者,其中男性148例,女性112例;年龄30~72岁,平均年龄(58.46±13.15)岁;发病至入院时间为48 h~14 d,平均(81.00±17.25)h;NIHSS评分4~12分,平均(6.34±2.02)分;其中高血压130例、糖尿病65例、吸烟131例、饮酒115例。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)所有患者符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[3]诊断标准,且发病至入院时间在48 h~14 d内;(2)既往无缺血性脑卒中遗留症状;(3)经头颅核磁证实存在新发脑梗死病灶(首次发病或既往有卒中病史);(4)NIHSS评分3~12分,存在明确神经系统阳性体征;(5)检查合作,无意识障碍;(6)年龄35~80岁;(7)在知情同意下能够接受和配合抽血等检查,经患者及家属知情同意,并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 严重心、肺、肝肾功能不全者;有出血倾向、妊娠期和哺乳期妇女;无法配合检查、治疗者;既往对所用药物过敏者。

1.3 治疗方法

所有患者均给予常规治疗,包括口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,规格:每片100 mg,国药准字HJ20160685)每次100 mg,每日1次,口服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,规格每片20 mg,国药准字H20051408),每次40 mg,每日1次。对照组在常规治疗基础上给予注射用血栓通(冻干)(昆药集团股份有限公司,规格每支400 mg,国药准字Z20026438,生产批号:20BA212、20CA208、20FA208、21AA203),每次400 mg加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,每天1次;试验组在对照组基础上给予注射用丹参多酚酸[天津天士力之骄药业有限公司,规格每支0.13 g(含丹参多酚酸100 mg),国药准字Z20110011,批号:201904、20200408、20200704、20210504、20210809],每次取0.13 g加入0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注,每天1次。两组疗程均为14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能缺损评估 分别于治疗前及治疗14 d后采用NIHSS评分量表^[11]进行神经功能缺损评估,分数越高受损程度越大。

1.4.2 日常生活能力评估 分别于治疗前及治疗14 d后采用日常生活能力量表(ADL)评分进行日常生活能力评估^[12],包括:进食、洗澡、修饰(洗脸、梳头、刷牙、刮脸)、穿衣(包括系鞋带)、控制大便、控制小便、如厕、床椅转移、行走(平地45 m)、上下楼梯10项内容,分数越高,表明患者的日常生活能力越好。

1.4.3 神经功能恢复情况评估 分别于治疗前及治疗14 d后采用改良Rankin量表(mRS)评分^[13]评价,包括患者的残疾程度即是否有肢体功能障碍、日常生活能否自理、是否需要他人帮助、大小便情况等,分值越高,功能恢复越差。

1.4.4 疗效评定 根据中华医学会神经病学分会制定的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准》^[14]评价临床疗效,痊愈:90%≤NIHSS评分降低≤100%;显效:50%≤NIHSS评分降低<90%;有效:15%≤NIHSS评分降低<50%;无效:NIHSS评分降低<15%;恶化:患者症状加重。

总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数

1.4.5 血浆Lp-PLA₂、血清ox-LDL水平测定 分别于治疗前及治疗14 d后各采集患者2管清晨卧位空腹外周静脉血,分别用来制备血清和血浆,3 000 r·min⁻¹离心10 min,留取血清和血浆。血浆Lp-PLA₂水平

的测定试剂盒购自北京泰福仕科技开发公司,严格按照试剂盒说明操作,采用酶联免疫法(ELISA,试剂盒购自天津康尔克生物科技有限公司),严格按照试剂盒说明操作。血清ox-LDL水平测定试剂盒购自西安金磁纳米生物技术有限公司,以磁性微粒为标记载体,采用双抗体夹心法及免疫色谱分型技术,严格按照试剂说明书以及磁定量荧光免疫定量分析仪使用说明书在室温下进行测定。

1.4.6 不良反应观察 观察治疗过程中两组患者有无皮疹、恶心、呕吐、头疼、头晕、呕吐、腹泻、消化道出血等不良反应发生情况,定期复查肝肾功能及心肌酶等。

1.5 统计学方法

数据均采用SPSS 19.0进行处理,计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料采用例数或百分率表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

按治疗方案将患者分为对照组和试验组,每组各130例。对照组男78例,女52例;年龄30~72岁,平均年龄(58.63±12.34)岁;发病至入院时间为48 h~7 d,平均(72.00±13.25)h;NIHSS评分3~10分,平均(5.02±1.47)分;其中高血压66例、糖尿病32例、吸烟63例、饮酒60例。试验组男70例,女60例;年龄31~70岁,平均年龄(56.74±13.23)岁;发病至入院时间为48 h~10 d,平均(79.00±16.05)h;NIHSS评分4~12分,平均(5.67±1.85)分,其中高血压64例、糖尿病33例、吸烟68例、饮酒55例。两组患者在性别、年龄、危险因素、严重程度等一般资料方面比较统计学无差异($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组疗效比较

试验组总有效率为93.85%,对照组的总有效率为87.69%,两者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/ 例	显效/ 例	有效/ 例	无效/ 例	总有效 率/%
对照	130	30	35	49	16	87.69
试验	130	33	37	52	8	93.85*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组治疗前后 NIHSS 评分、ADL 评分及 mRS 评分比较

治疗前两组 NIHSS、ADL 及 mRS 评分比较, 差异均无统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗后两组 NIHSS、mRS 评分均本组治疗前明显下降 ($P < 0.05$), ADL 评分明显升高 ($P < 0.05$); 且治疗后试验组 NIHSS、mRS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), ADL 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 两组血浆 Lp-PLA₂ 及血清 ox-LDL 水平比较

治疗前两组 Lp-PLA₂ 和 ox-LDL 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组 Lp-PLA₂ 和 ox-LDL 水平均较本组治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且试验组下降幅度较对照组更明显 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间两组均未出现皮疹、恶心、呕吐、头疼、头晕、呕吐、腹泻、消化道出血等情况, 定期复查肝肾功能及心肌酶等均未见明显变化。

表 2 两组组治疗前后 NIHSS、ADL 及 mRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of NIHSS, ADL, and mRS scores before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分		ADL 评分		mRS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	130	8.4±2.3	6.7±2.4*	45.2±7.4	65.1±8.5*	3.2±0.2	1.9±0.4*
试验	130	8.5±2.5	4.3±1.8*#	46.1±8.1	77.6±9.2*#	4.1±0.2	1.6±0.9*#

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

表 3 两组血浆 Lp-PLA₂ 和血清 ox-LDL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of plasma Lp-PLA₂, serum ox-LDL levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Lp-PLA ₂ /(ng·mL ⁻¹)		ox-LDL/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	130	199.89±18.32	168.47±18.21*	46.36±16.54	35.24±14.17*
试验	130	201.33±17.64	155.16±6.47*#	47.66±18.34	25.47±15.78*#

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

3 讨论

缺血性脑卒中发生后, 缺血缺氧引起神经细胞出现一系列反应, 如细胞膜钙离子超载, 进而产生自由基, 引起脂质过氧化, 加重能量代谢障碍, 引起了脑损伤, 因此改善缺血区血流灌注、改善侧支循环、保护神经细胞、清除自由基是减轻脑损伤的关键因素^[15]。本研究选取发病 48 h~14 d 的缺血性脑卒中患者, 无法应用尤瑞克林或丁苯酞改善侧支循环, 依达拉奉等抗氧自由基治疗情况下, 应用注射用丹参多酚酸, 观察其疗效。注射用丹参多酚酸和注射用血塞通(冻干)为活血化瘀类中成药, 均有缺血性脑卒中的适应证, 因此本研究观察 2 种药物对缺血性脑卒中患者临床症状改善程度, 结果发现注射用丹参多酚酸能够更好地改善患者临床症状, 降低神经功能缺损评分。

注射用丹参多酚酸的主要成分是丹酚酸 B, 是从丹参中提取的水溶性丹酚酸类化合物^[16]。有研究表明注射用丹参多酚酸能够降低纤维蛋白

原(FIB)、血浆 C 反应蛋白(CRP)水平, 有保护线粒体作用^[17]; 亦有研究证明注射用丹参多酚酸可增强缺血再灌注组织中抗氧化酶的活性, 能清除自由基、保护受损的脑细胞^[18-20]; 另有研究证明丹酚酸 B 可以促进神经干细胞增殖和神经群落的产生, 促进干细胞轴突生长, 进而向神经元演变^[21-22]。表明注射用丹参多酚酸具有抗炎、抗氧化、营养神经和保护及促进神经再生等作用^[23]。缺血性脑卒中发生后, 给予注射用丹参多酚酸可以很好地抗脑缺血损伤和保护脑组织, 能改善神经功能缺损症状, 降低神经功能评分, 同时治疗期间未发现严重不良反应, 安全性较好。

Lp-PLA₂ 是心脑血管疾病的新的炎性标志物之一, 它是一种非钙离子依赖型的磷脂酶, 由炎症细胞产生, 在炎性介质的调节下参与动脉粥样硬化形成的各个阶段。Lp-PLA₂ 与低密度脂蛋白产物结合在氧化作用下水解为溶血卵磷脂和氧化型游离脂肪酸等促炎介质, 激活单核巨噬细胞, 进而激活炎

症通路,参与动脉粥样硬化形成全过程,从而增加血栓风险^[24-235],因此,Lp-PLA₂是动脉粥样硬化血栓形成的风险预测指标,是预测心脑血管恶性事件发生发展的独立因子^[26-27],是预测缺血性脑卒中再发风险及进展加重的风险提示^[28]。研究发现^[29],血中Lp-PLA₂含量与脑动脉狭窄程度呈正相关,与斑块稳定性呈负相关^[30-31]。本研究亦证明,随着症状好转,治疗后患者Lp-PLA₂值亦明显下降。再次证明通过检测缺血性脑卒中患者的Lp-PLA₂含量,可以评估脑卒中患者复发和发生不良脑血管事件的风险。为临床医师提供更好的临床决策及治疗方案。

ox-LDL是传统低密度脂蛋白(LDL)的致动脉粥样硬化形式,启动了动脉粥样硬化的发生,在病变全程均起关键作用。内皮细胞、平滑肌细胞和单核巨噬细胞3类动脉壁细胞在过量自由基及氧化应激作用下,与血浆中LDL中的多价不饱和脂肪酸发生氧化应激反应,产生多种活性醛类,再与血浆中载脂蛋白B(ApoB)中赖氨酸残基结合发生化学修饰后形成的产物即为ox-LDL。ox-LDL可损伤血管内皮细胞,使血管平滑肌细胞增殖并向内皮下迁移,同时促进单核巨噬细胞在病变部位聚集,吞噬大量脂质后变成泡沫细胞,逐渐形成不同类型的粥样斑块。若脂质斑块发生破裂,诱导血小板黏附、聚集进而形成血栓,可导致不稳定型心绞痛、急性心肌梗死、缺血性脑卒中等严重心脑血管事件。因此ox-LDL是心脑血管损伤“罪魁祸首”。美国著名的克利夫兰心脏病中心、Shiel医学实验室、罗氏LabCorp临床实验室均已把ox-LDL列为提示不良心脑血管事件的最有效的生物标志物之一^[32-33]。ox-LDL是心脑血管疾病发生发展的重要监测指标。

本研究结果表明,试验组和对照组治疗后NIHSS评分均明显较治疗前降低,且试验组NIHSS、mRS评分下降幅度显著大于对照组,同样ADL评分升高值也明显大于对照组,且两者差异有统计学意义。Lp-PLA₂和ox-LDL均参与了动脉粥样硬化斑块的形成,本研究证实,治疗后两组Lp-PLA₂和ox-LDL水平均明显下降,说明对于发病时间超过48 h入院患者,给予注射用丹参多酚酸同样具有抗炎、抗氧化应激、营养神经等作用,可以减轻脑损伤程度,改善缺血脑组织的血供恢复。本研究结果同样证实,发病48 h后入院的缺血性脑卒中患者给予注射用丹参多酚酸可以有效改善临床症状,具有一定的临床推广应用价值。

但本研究因纳入样本较少,存在一定的局限

性,以后应开展更多临床研究,扩大样本量,延长随访时间,进一步研究缺血性脑卒中恢复期与临床疗效的关系,更全面地对注射用丹参多酚酸的临床效果进行评估,判断其能否改善远期预后及能否降低复发率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang W Z, Jiang B, Sun H X, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] Wardlaw J M, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: An updated systematic review and Meta-analysis [J]. *Lancet*, 2012, 379(9834): 2364-2372.
- [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. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682.
- [4] 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, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组, 等. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 683-691. Chinese Society of Neurology, Neurovascular Intervention Group of Chinese Society of Neurology, Writing Group of Guidelines for Interventional Therapy in Acute Ischemic Stroke. Chinese guidelines for the endovascular treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 683-691.
- [5] Yang E, McConnell J, Lennon R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans [J]. *ArteriosclerThrombVasc Biol*, 2006, 26: 106-111.
- [6] Garg P K, Arnold A M, HinckleyStukovskyK D, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and incident peripheral arterial disease in older adults: The cardiovascular health study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(4): 750-756.
- [7] 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.

- [8] 李富强, 王伟, 尹金鹏, 等. 大鼠脑缺血再灌注后线粒体ATP酶活性、形态学变化及丹参多酚酸的保护作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(3): 238-241.
Li F Q, Wang W, Yin J P, et al. Effects of Salvianolate on ATPase activity of mitochondria and pathomorphology in rats with cerebral ischemia reperfusion [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2018, 35(3): 238-241.
- [9] 张凤, 邱菊, 张黎明, 等. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者运动和认知功能影响的临床研究[J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18(3): 232-234.
Zhang F, Qiu J, Zhang L M, et al. Clinical study on the effect of salvianolate on motor and cognitive function of patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Clin Health, 2015, 18(3): 232-234.
- [10] 闫丙川. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者运动和认知功能的影响分析[J]. 北方药学, 2017, 14(8): 113-114.
Yan B C. Effect of salvianolic acid on motor and cognitive function in patients with acute cerebral infarction [J]. J N Pharm, 2017, 14(8): 113-114.
- [11] Goldstein L B, Bertels C, Davis J N. Interrater reliability of the NIH stroke scale [J]. Arch Neurol, 1989, 46(6): 660-662.
- [12] Wade D T, Collin C. The Barthel ADL Index: A standard measure of physical disability? [J]. Int Disabil Stud, 1988, 10(2): 64-67.
- [13] 王云霄, 袁俊亮, 胡文立. 常用卒中量表的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(12): 1072-1077.
Wang Y X, Yuan J L, Hu W L. Study progress of stroke assessment scale [J]. Chin J Stroke, 2016, 11(12): 1072-1077.
- [14] 中华医学会神经科分会. 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): 381-382.
Branch of Neurology, Chinese Medical Association. Scoring standard of clinical neurological deficit in stroke patients 1995 [J]. Chin J Neurol, 1996, 29(6): 381-382.
- [15] Fan H Y, Fu F H, Yang M Y, et al. Antiplatelet and antithrombotic activities of salvianolic acid A [J]. Thromb Res, 2010, 126(1): e17-e22.
- [16] 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.
Tian J F, Yan H, Wang R J, et al. Isolation and identification of chemical constituents from extract of *Salvia* polyphenolic acids [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [17] 李富强, 王伟, 冯涛, 等. 注射用丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注线粒体ATP酶活性的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(9): 23-26.
Li F Q, Wang W, Feng T, et al. Effect of Salvianolic Acids for Injection on ATPase activity of mitochondria in rats with cerebral ischemia reperfusion [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2017, 20(9): 23-26.
- [18] Wang F, Sun Z, Li R, et al. Protection of Salvianolate Lyophilized Injection combined with Xueshuantong Injection (Lyophilized) against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats through suppression of inflammatory response [J]. Chin Herb Med, 2018, 10(1): 46-53.
- [19] 李夏静, 陈瑞琦, 陈旭征, 等. 总丹参多酚酸预处理对脊髓缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中华细胞与干细胞杂志: 电子版, 2015, 5(2): 101-106.
Li X J, Chen R Q, Chen X Z, et al. Protective effect of pretreatment with salvianolic acids on spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Chin J Cell Stem Cell Electron Ed, 2015, 5(2): 101-106.
- [20] 陈璐, 姚宇晴, 李德坤, 等. 注射用丹参多酚酸对脑缺血再灌注大鼠脑损伤的保护作用[J]. 药物评价研究, 2023, 46(3): 559-564.
Chen L, Yao Y Q, Li D K, et al. Protective effect of Salvianolic Acid for Injection on brain injury in rats with cerebral ischemia and reperfusion [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(3): 559-564.
- [21] Yin X, Feng L S, Ma D, et al. Roles of astrocytic connexin-43, hemichannels, and gap junctions in oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury induced neuroinflammation and the possible regulatory mechanisms of salvianolic acid B and carbenoxolone [J]. J Neuroinflamm, 2018, 15(1): 1-24.
- [22] 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.
- [23] 张燕欣, 梁佳威, 万梅绪, 等. 注射用丹参多酚酸治疗缺血性脑卒中的药理作用及机制研究概述[J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1469-1479.
Zhang Y X, Liang J W, Wan X M, et al. Research outlines on pharmacology and pharmacological mechanism of Salvianolic Acids for Injection in treatment of ischemic stroke [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1469-1479.
- [24] Maiolino G, Lenzini L, Pedon L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ single-nucleotide

- polymorphisms and cardiovascular events in patients with coronary artery disease [J]. *J Cardiovasc Med*, 2015, 16(1): 29-36.
- [25] Yadav R, Liu Y F, Kwok S, et al. Effect of extended-release niacin on high-density lipoprotein (HDL) functionality, lipoprotein metabolism, and mediators of vascular inflammation in statin-treated patients [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(9): e001508.
- [26] Buland J R, Wasserloos K J, Tyurin V A, et al. Biosynthesis of oxidized lipid mediators via lipoprotein-associated phospholipase A₂ hydrolysis of extracellular cardiolipin induces endothelial toxicity [J]. *Am J Physiol Lung CellMolPhysiol*, 2016, 311(2): L303-L316.
- [27] Zhang J, Xu D L, Liu X B, et al. Darapladib, alipoprotein-associated phospholipase A₂ inhibitor, reduces rho kinase activity in atherosclerosis [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(2): 321-327.
- [28] Riba-Llena I, Penalba A, Pelegrí D, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity for the prediction of silent brain infarcts in women [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(2): 811-815.
- [29] Dullaart R P F, van Pelt L J, Kwakernaak A J, et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A₂ mass is elevated in STEMI compared to non-STEMI patients but does not discriminate between myocardial infarction and non-cardiac chest pain [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 424: 136-140.
- [30] 张翼, 廖远高. 急性脑梗死患者血清脂蛋白相关磷脂酶A₂与颅内动脉狭窄的关系研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(15): 1712-1717.
- Zhang Y, Liao Y G. Relationship between serum lipoprotein-related phospholipase A₂ and intracranial artery stenosis in patients with acute cerebral infarction [J]. *Chin J Pract Nerv Dis*, 2018, 21(15): 1712-1717.
- [31] 孙翠梅, 王莹, 姜宏, 等. 急性前循环脑梗死患者血浆脂蛋白相关磷脂酶A₂活性与颈内动脉狭窄的关系 [J]. *临床神经病学杂志*, 2021, 34(1): 28-31.
- Sun C M, Wang Y, Jiang H, et al. Relationship between plasma lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity and internal carotid artery stenosis in patients with acute anterior circulation cerebral infarction [J]. *J Clin Neurol*, 2021, 34(1): 28-31.
- [32] Johnston N, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. Improved identification of patients with coronary artery disease by the use of new lipid and lipoprotein biomarkers [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(5): 640-645.
- [33] Gao S, Zhao D, Qi Y, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein levels independently predict 10-year progression of subclinical carotid atherosclerosis: A community-based cohort study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(10): 1032-1043.

[责任编辑 刘东博]