

注射用丹参多酚酸对新发缺血性脑卒中患者血运重建后脑缺血再灌注损伤的干预作用

徐孝旺, 徐孝兴

河北省唐山市古冶区中医医院 中西医结合内科, 河北 唐山 063101

摘要: **目的** 探讨注射用丹参多酚酸对新发缺血性脑卒中患者血运重建后脑缺血再灌注损伤的保护作用。**方法** 选取2020年1月—2022年6月河北省唐山市古冶区中医医院收治的新发缺血性脑卒中并血运重建后发生脑缺血再灌注损伤的患者124例为研究对象, 根据治疗药物不同将患者分为对照组和试验组, 每组各62例。对照组患者在常规治疗和溶栓/取栓治疗基础上加用丹红注射液(40 mL丹红注射液+250 mL 0.9%氯化钠注射液, 静脉滴注, 每日1次), 试验组患者在常规治疗和溶栓/取栓治疗基础上加用注射用丹参多酚酸(0.13 g注射用丹参多酚酸+250 mL 0.9%氯化钠注射液, 静脉滴注, 每日1次), 两组均连续治疗14 d。分别于治疗前及治疗14 d测定两组患者血清中脑型肌酸激酶同工酶(CK-BB)、中枢神经特异性蛋白S-100 β (S-100 β)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、谷氨酸(Glu)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、白细胞介素-1(IL-1)与白细胞介素-10(IL-10)水平, 核磁共振(MRI)检查并计算相对表观扩散系数值(rADC), 根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估治疗效果, 统计不良反应。**结果** 治疗前, 两组患者各项指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗14 d, 两组患者血清CK-BB、S-100 β 、TNF- α 、TGF- β 1、Glu、IL-1、IL-10水平均较本组治疗前显著降低($P<0.05$), 且试验组各项指标水平均低于对照组($P<0.05$); 治疗14 d, 两组患者rADC值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($P<0.05$)。对照组治疗总有效率为64.52%, 试验组治疗总有效率为74.19%, 两组比较差异显著($P<0.05$); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 注射用丹参多酚酸可以有效减轻新发脑卒中患者血运重建后脑缺血再灌注损伤, 提高疗效, 对脑组织有保护作用。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 急性缺血性脑卒中; 脑缺血再灌注; 血运重建; 脑保护

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)08-1722-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.015

Intervention effect of Salvianolic Acid for Injection on cerebral ischemia-reperfusion injury in patients with new onset ischemic stroke after blood circulation reconstruction

XU Xiaowang, XU Xiaoxing

Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guye District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan 063101, China

Abstract: Objective To investigate the protective effect of Salvianolic Acid for Injection on cerebral ischemia-reperfusion injury after revascularization in newly diagnosed ischemic stroke patients. **Methods** A total of 124 patients with new ischemic stroke and cerebral ischemia-reperfusion injury after blood circulation reconstruction who were admitted to Guye District Hospital of Traditional Chinese Medicine in Tangshan from January 2020 to June 2022 were selected as the research objects. According to different therapeutic drugs, the patients were divided into control group and experimental group, with 62 cases in each group. The control group patients were treated with Danhong Injection (40 mL Danhong Injection + 250 mL 0.9% Sodium Chloride Injection, intravenous drip, once a day) on the basis of routine treatment and thrombolysis/thrombectomy treatment. The experimental group patients were treated with Salvianolic Acid for Injection (0.13 g Salvianolic Acid for Injection + 250 mL 0.9% Sodium Chloride Injection, intravenous drip, once a day) on the basis of routine treatment and thrombolysis/thrombectomy treatment. Both groups were continuously treated for 14 days. Serum levels of midbrain creatine kinase isozyme (CK-BB), central nerve specific protein

收稿日期: 2023-05-21

第一作者: 徐孝旺, 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为中西医结合治疗脑血管疾病。E-mail: 1281175193@qq.com

S-100 β (S-100 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), glutamic acid (Glu), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), interleukin-1 (IL-1) and interleukin 10 (IL-10) were measured before treatment and 14 days after treatment in the two groups. Nuclear Magnetic Resonance Imaging (MRI) was examined and relative apparent diffusion coefficient (rADC) was calculated. Treatment effect was evaluated according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), and adverse reactions was observed. **Results** Before treatment, there was no statistically significant difference in various indicators between the two groups of patients ($P > 0.05$). After 14 days of treatment, serum levels of CK-BB, S-100 β , TNF- α , Glu, TGF- β 1, IL-1 and IL-10 were significantly reduced compared to before treatment in same group ($P < 0.05$). Levels of above various indicators in the experimental group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 14 days of treatment, the rADC values of both groups of patients were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$), and the experimental group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the control group was 64.52%, while the total effective rate of the experimental group was 74.19%. The difference between the two groups was significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Salvianolic Acid for Injection can effectively alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury after revascularization in newly diagnosed stroke patients, improve therapeutic efficacy, and have a protective effect on brain tissue.

Key words: Salvianolic Acid for Injection; acute ischemic stroke; cerebral ischemia-reperfusion; revascularization; brain protection

缺血性脑卒中是一种临床中非常多见的脑血管疾病,在所有脑血管疾病中占70%左右,有着相对较为复杂的发病机制,但很大程度上与缺血性脑血管病导致的脑血液循环障碍密切相关,可造成神经细胞因缺氧而变性、坏死^[1]。新发脑卒中主要是指在2周时间内发生的脑卒中患者,急性期阶段是最佳治疗时机^[2]。但因脑部是人体对缺氧敏感性最高的器官,即便采取有效措施帮助其恢复微血管侧枝循环重建后,仍然非常容易发生再灌注损伤,引起缺血灶表现出神经炎症反应和氧化应激反应,加重脑组织损伤^[3]。因脑卒中患者血运重建后脑缺血再灌注损伤的发病机制非常复杂,故目前并无特效治疗药物。目前,在脑组织血流恢复中,溶栓治疗是最佳的手段,其借助血管或者药物介入来帮助血管实现再通,帮助血液恢复供应,从而更好地挽救缺血半暗带区脑组织,但这种治疗手段有着非常严格的时间窗要求,《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018版)》中表明最佳治疗时间为4.5~6.0 h^[4]。

再灌注损伤通常是基于原有病情基础上持续加重,普遍表现出脑水肿、出血、再梗死等,很难把握最佳时间窗。而在脑缺血再灌注损伤发病机制中,神经细胞凋亡是非常重要的环节,推测对神经细胞凋亡进行控制,能够有效抑制脑缺血再灌注坏死区域的进一步扩展,减少迟发性神经元损伤,故有效抑制神经元细胞凋亡的药物或者方法成为研究热点^[5]。近年来,中医在卒中治疗上颇有建树,衍生出了大量中成药制剂,其中注射用丹参多酚酸是临床中常用的中药之一,其具有较为显著的抗血小板聚集、抗动脉粥样硬化功效^[6]。动物实验表明注

射用丹参多酚酸对脑缺血再灌注大鼠脑损伤具有明显的保护作用,使脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑梗死体积显著减少,炎症因子水平显著降低,抗氧化酶活性显著升高^[7-8]。本研究以新发缺血性脑卒中血运重建后再灌注损伤患者为研究对象,探讨注射用丹参多酚酸的活血化瘀、改善循环的脑保护作用,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性研究,选取河北省唐山市古冶区中医医院2020年1月—2022年6月中西医结合内科收治的新发缺血性脑卒中血运重建后再灌注损伤患者124例为研究对象,其中女性54例,男性70例;年龄为55~82岁,平均年龄为(65.18±10.58)岁;治疗起始距发病时间为0.8~6.0 h,平均时间为(3.69±2.10)h;身体质量指数为21.36~27.85 kg·m⁻²,平均为(25.91±5.92)kg·m⁻²;合并症:高血压48例、冠心病36例、糖尿病40例。

1.2 纳入标准

(1)根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018版)》中缺血性脑卒中诊断标准确诊为缺血性脑卒中患者;(2)患者均行尿激酶静脉溶栓治疗,且治疗后脑动脉造影检查结果显示血流恢复再通,改良脑梗死溶栓分级(mTICI)评分为2b~3级;(3)再灌注时间<6 h;(4)年龄在18~75岁,首次发病;(5)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分≥6分;(6)经磁共振血管造影(MRA)/CT血管造影(CTA)/数字减影血管造影(DSA)等影像学检查证实患者血流再通后监测显示颅内出血、大血管

闭塞等,mTICI评分下降到0~1级;(7)无视网膜变性病、家族性黑蒙性痴呆等遗传性糖代谢异常疾病;(8)对本研究药物无过敏史,或者不属于易过敏体质。

1.3 排除标准

并发脑出血;并发严重心、肾疾病;有出血倾向或出血性疾病。

1.4 治疗方法

两组患者在入院后即接受常规治疗,包括抗凝、依达拉奉注射液、溶栓治疗。密切观察患者症状变化,溶栓治疗后6 h内mTICI评分下降到0~1级,对患者进行镇静、机械取栓治疗,同时给予活血化瘀中药治疗。对照组在常规治疗和溶栓/取栓治疗基础上加用丹红注射液(山东丹红制药有限公司,国药准字Z20026866,每支10 mL,生产批号21051006),取40 mL丹红注射液+250 mL 0.9%氯化钠注射液,充分混合后,静脉滴注,每日1次,连续治疗14 d。试验组在常规治疗和溶栓/取栓治疗基础上加用注射用丹参多酚酸[天津天士力之骄药业有限公司,国药准字Z20110011,每支0.13 g(含丹参多酚酸100 mg),生产批号20191107、20210313、20211105],取0.13 g注射用丹参多酚酸+250 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注,每日1次,连续治疗14 d。

1.5 观察指标

1.5.1 血液生化指标测定 采集患者治疗前与治疗14 d后静脉血,每例各取5 mL,以3 000 r·min⁻¹离心10 min,取上清液。运用VarioskanLUX型全自动酶标仪(赛默飞世尔科技公司)以酶联免疫吸附测定法(ELISA)对脑型肌酸激酶同工酶(CK-BB)、星形胶质细胞S-100 β 蛋白(S-100 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、谷氨酸(Glu)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、白细胞介素-1(IL-1)与白细胞介素-10(IL-10)进行测定,

试剂盒够自赛默飞世尔科技公司。

1.5.2 核磁共振(MRI)检查 治疗前与治疗14 d后对患者进行MRI检查,运用1.5THD Signa Excite高场强磁共振仪(美国GE公司),取快速成像检查序列,在7 min内完成各序列扫描,通过固有软件对病灶的扩散系数值(ADC)进行获取,并基于此完成相对表观扩散系数值(rADC)的计算。

1.6 疗效评价

根据治疗前与治疗14 d后患者NIHSS评分结果进行疗效评价^[9]。基本痊愈:NIHSS评分较治疗前下降90%~100%,同时各项临床症状均逐渐消失;(2)显效:NIHSS评分较治疗前下降46%~<90%,同时各项临床症状均基本消失;(3)有效:NIHSS评分较治疗前下降18%~<46%,同时各项临床症状均有显著改善;(4)无效:NIHSS评分较治疗前下降<18%,同时各项临床症状均无显著变化。

总有效率=(基本痊愈+显效+有效)例数/总例数

1.7 不良反应观察

对两组患者用药期间的不良反应情况进行统计,包括红斑、皮疹、出汗、面红、头痛、头晕、眼胀、发热、肝功能与心肌酶指标升高、血压波动等。

1.8 统计学方法

运用统计学软件SPSS 22.0行数据的分析处理,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,以 t 值检验进行组间比较;以例数或百分率表示计数资料,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

根据患者用药方案不同将其分为对照组和试验组,每组各62例。两组患者性别、年龄、治疗起始距发病时间、身体质量指数、合并疾病等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups of patients

指标	对照组($n=62$)	试验组($n=62$)	P 值
性别/例 男	37	33	>0.05
女	25	29	
年龄/岁($\bar{x} \pm s$)	65.24 $\pm$ 10.77	64.85 $\pm$ 11.25	>0.05
治疗起始距发病时间/h($\bar{x} \pm s$)	3.70 $\pm$ 2.12	3.68 $\pm$ 2.07	>0.05
身体质量指数/($\bar{x} \pm s, \text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	26.13 $\pm$ 5.72	25.86 $\pm$ 6.12	>0.05
合并症/例 高血压	23	25	>0.05
冠心病	17	19	
糖尿病	22	18	

2.2 两组患者治疗前后血液生化指标比较

治疗前两组患者血液生化指标CK-BB、S-100 β 、TNF- α 、Glu、TGF- β 1、IL-1、IL-10水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者CK-BB、S-100 β 、TNF- α 、Glu、TGF- β 1、IL-1、IL-10水平均较本组治疗前有不同程度的下降($P<0.05$);且试验组

CK-BB、S-100 β 、TNF- α 、Glu、TGF- β 1、IL-1、IL-10水平显著低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者治疗前后MRI影像学指标比较

两组患者治疗前MRI影像学指标rADC值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后,MRI影像学指标rADC值均有不同程度的升高($P<$

表2 两组患者治疗前后血液生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of blood biochemical index between two groups of patients before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	时间	CK-BB/(nmol·mL ⁻¹)	S-100 β /(μ g·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	Glu/(μ mol·L ⁻¹)
对照	62	治疗前	9.12 $\pm$ 4.01	1.12 $\pm$ 0.68	242.85 $\pm$ 81.69	9.60 $\pm$ 2.10
		治疗14 d	2.42 $\pm$ 0.40*	0.68 $\pm$ 0.21*	67 $\pm$ 13*	0.85 $\pm$ 0.08*
试验	62	治疗前	6.92 $\pm$ 2.40	1.12 $\pm$ 0.72	186 $\pm$ 55	6.60 $\pm$ 1.80
		治疗14 d	2.02 $\pm$ 0.21*#	0.49 $\pm$ 0.18*#	62 $\pm$ 11*#	0.66 $\pm$ 0.04*#
组别	n/例	时间	TGF- β 1/(ng·mL ⁻¹)	IL-1/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	
对照	62	治疗前	76.23 $\pm$ 15.23	221.63 $\pm$ 71.85	528.56 $\pm$ 108.25	
		治疗14 d	52.69 $\pm$ 5.57*	75.15 $\pm$ 17.96*	327.63 $\pm$ 75.81*	
试验	62	治疗前	74.96 $\pm$ 15.14	168.56 $\pm$ 58.84	526.27 $\pm$ 107.42	
		治疗14 d	45.51 $\pm$ 8.85*#	64.63 $\pm$ 13.69*#	227.85 $\pm$ 67.35*#	

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

0.05);且治疗后,试验组MRI影像学指标rADC值明显高于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者治疗效果比较

对照组患者治疗总有效率为64.52%,试验组治疗总有效率为74.19%,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 两组患者不良反应比较

对照组患者不良反应发生率为4.84%,试验组患者不良反应发生率为3.23%,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。

表3 两组患者治疗前后rADC值比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of rADC values between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	rADC值	
		治疗前	治疗14 d
对照	62	71.07 $\pm$ 6.28	86.64 $\pm$ 7.93*
试验	62	70.51 $\pm$ 6.42	91.31 $\pm$ 8.21*#

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4 两组临床疗效比较

Table 4 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	62	1	20	19	22	64.52
试验	62	4	29	13	16	74.19*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

近年来,在血管内介入治疗和早期溶栓等措施的推广应用下,脑缺血再灌注后诱导的级联反应成为脑血管疾病领域研究重点。新发脑卒中患者在治疗的过程中,脑部处于低血供或者无血供的状

态,极易引起不可逆或者可逆的脑损伤。而发生再灌注损伤时,会造成部分的微循环再通障碍,从而使脑能量储备迅速减少,加重脑结构损伤和代谢障碍,甚至是引起细胞死亡,称之为脑缺血再灌注损伤^[10]。

表5 两组患者不良反应比较

Table 5 Comparison of adverse reactions between two groups of patients

组别	n/例	皮疹/ 例	头晕/ 例	面红/ 例	头痛/ 例	总发生 率/%
对照	62	0	2	1	0	4.84
试验	62	1	0	0	1	3.23

当脑部再次发生缺血再灌注损伤时,会导致血小板、血管内皮细胞、免疫细胞被激活,从而快速释放大量的促炎因子,包括IL-1、TNF- α ,而这些因子又可进一步诱发内皮细胞、白细胞释放大量的细胞间黏附分子和大量氧自由基,引发瀑布样释放,造成血浆蛋白和炎症细胞聚集于脑部,引发脑组织变性、坏死^[11]。与此同时,因出现缺血症状,致使天冬氨酸、谷氨酸等大量的兴奋性氨基酸沉积于细胞间隙中,加剧细胞内钙超载,诱发氧自由基(ROS)等因子迅速释放,同时导致线粒体功能异常改变,加重神经细胞肿胀、变性或者神经元异常改变等情况,诱发一系列的脑组织损伤^[12]。有研究者在动物实验中^[13],通过小鼠进行脑缺血再灌注损伤模型的构建,发现其IL-1 β 表达水平与脑组织损伤程度表现出非常显著的正相关性。促炎细胞因子IL-1、TNF- α 会诱发脑细胞膜对大分子物质等的通透性增强,并诱发脑组织特异性蛋白CK-BB与神经胶质细胞标记蛋白S-100 β 蛋白,经由神经元胞浆和星形胶质细胞中漏出,进入到血液中表现为CK-BB、S-100 β 蛋白表达水平的升高,故其活性也能够体现出脑实质的损伤情况^[14]。当新发脑卒中患者在治疗期间,其星形胶质细胞与突触前末梢会大量释放兴奋性Glu递质,当Glu受体受到强烈刺激后会导致神经兴奋性毒性反应,造成钙超载、该通道开放,从而加剧脑细胞凋亡/例,引发神经元死亡^[15]。

脑组织中少突胶质细胞以及神经元等均能够产生TGF- β 1。血清TGF- β 1主要通过血小板和白细胞获取,正常脑细胞中表达水平相对较少,同时当机体出现血脑屏障问题时,中枢神经细胞中的TGF- β 1很难进入到血液循环中,而血液中的TGF- β 1也很难进入到中枢神经系统^[16]。而在出现缺血再灌注损伤时,血清TGF- β 1会有显著升高,且主要来源于神经细胞的胞浆。新发脑卒中发病后,其血脑屏障功能遭受损伤,血液中的血小板和巨噬细胞会迅速聚集,并大量释放TGF- β 1,免疫细胞或者血细胞会产生大量的TGF- β 1,其会逐步渗透到脑损伤区域,

并促使神经细胞快速释放TGF- β 1。为此,TGF- β 1的表达水平与脑组织受损程度呈非常显著的负相关性^[17]。

注射用丹参多酚酸是一种基于传统中药丹参基础上,在现代工艺下配以辅料制作而成的一种丹参多酚酸冻干粉针剂,具有活血通络功效,是治疗脑卒中的常用药物,并经过大量研究结果证实,该药可帮助脑卒中患者改善神经功能,增强日常生活能力,且具有较高用药安全性^[18-19]。同时有研究报道指出^[20],丹参中含有丰富的丹参酸B,其在进入机体后能够作用于神经元,促使细胞氧化还原状态得以改善,控制细胞凋亡。故推测针对新发脑卒中患者血运重建后脑缺血再灌注损伤,采用注射用丹参多酚酸可取得较好的脑神经保护作用。根据本研究结果来看,试验组患者在采用注射用丹参多酚酸进行脑保护处理后,患者治疗14 d的CK-BB、S-100 β 、TNF- α 、Glu、IL-1、IL-10水平均较治疗前有所下降,且较对照组治疗后下降幅度更大,可推测相较于丹红注射液,注射用丹参多酚酸能够更好地实现对脑组织和神经细胞的保护作用。另通过对比两组患者MRI影像学指标rADC值,可发现试验组患者治疗后rADC值显著高于对照组($P<0.05$)。有研究表明^[21],MRI影像学指标rADC值是一种评价疾病严重程度的重要定量分析指标,其与病变程度表现出非常显著的负相关性。并且与有研究结果明确显示^[22],rADC值的诊断效能优于ADC值,为此,本研究以rADC作为评价指标。根据结果来看,试验组患者治疗后rADC值较治疗前及对照组治疗后均有明显升高,提示患者脑部受损程度有显著改善。另结合临床效果来看,试验组总有效率达74.19%,显著高于对照组($P<0.05$)。该研究结果与文献报道结果一致^[23],表明注射用丹参多酚酸可更好地改善脑卒中患者的临床症状,提高治疗效果。

本研究结果显示,注射用丹参多酚酸用于新发缺血性脑卒中患者血运重建后缺血再灌注损伤效果显著,其能够实现对受损神经元结构和功能的恢复,降低脑部受损程度。结合结果推测,注射用丹参多酚酸对缺血再灌注损伤的干预效果,主要与抗炎及抑制氧自由基生成有关。但由于本研究是回顾性研究,样本量较少,其确切疗效及作用机制还有待进行深入研究,为临床应用提供更多可靠依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 易兰, 倪健强, 杨怡尧, 等. 探究前循环新发脑梗死患者头晕症状与颈内动脉系统血管病变的关系 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(4): 307-311.
Yi L, Ni J Q, Yang Y Y, et al. A study on the relationship between dizziness and internal carotid artery system artery disease in patients with new anterior cerebral infarction [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2019, 36(4): 307-311.
- [2] 李芳, 于凯, 王拥军, 等. 社区老年居民新发脑梗死的危险因素 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(15): 3738-3740.
Li F, Yu K, Wang Y J, et al. Risk factors of new cerebral infarction among elderly residents in community [J]. Chin J Gerontol, 2017, 37(15): 3738-3740.
- [3] 姚林, 穆琼. 小胶质细胞自噬和炎症及其交互作用对脑出血调控机制的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(30): 3888-3894.
Yao L, Mu Q. Novel advances in regulatory mechanism of microglia autophagy, inflammation and their interaction in intracerebral hemorrhage [J]. Chin Gen Pract, 2020, 23(30): 3888-3894.
- [4] 钟迪, 张舒婷, 吴波. «中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018»解读 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(11): 897-901.
Zhong D, Zhang S T, Wu B. Interpretation of "Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018" [J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2019, 19(11): 897-901.
- [5] 李秀明, 明敬峰, 王娜, 等. 不同脑血管供血部位新发脑梗死危险因素的差异性分析 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(19): 3245-3248.
Li X M, Ming J F, Wang N, et al. Difference analysis of risk factors of new cerebral infarction in different cerebral vascular blood supply sites [J]. J Pract Med, 2016, 32(19): 3245-3248.
- [6] 夏建华, 尹俊峰, 焦慧娟, 等. 丹参多酚酸治疗恢复期前循环中度脑梗死的临床效果 [J]. 河南医学研究, 2021, 30(35): 6635-6637.
Xia J H, Yin J F, Jiao H J, et al. Clinical effect of salvianolic acid in the treatment of moderate cerebral infarction in recovery anterior circulation [J]. Henan Med Res, 2021, 30(35): 6635-6637.
- [7] 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.
- [8] 顾文, 王荔. 注射用丹参多酚酸对神经系统疾病药理作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(6): 1183-1188.
Gu W, Wang L. Research progress on pharmacological effects of Salvianolic Acid for Injection in neurological diseases [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(6): 1183-1188.
- [9] 王玮玮, 陈诚, 潘慧, 等. 血小板计数D-二聚体RANTES与颅脑外伤患者NIHSS评分关系及预测预后价值 [J]. 中国急救医学, 2022, 42(5): 401-405.
Wang W W, Chen C, Pan H, et al. The relationship of PLT D-D and RANTES with NIHSS score in the patients with craniocerebral trauma and the value in predicting the prognosis [J]. Chin J Crit Care Med, 2022, 42(5): 401-405.
- [10] 袁庆芳, 李欣欣, 张剑平, 等. 丁苯酞氯化钠注射液联合依达拉奉治疗新发脑梗死的疗效及神经功能和CRP水平分析 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(23): 2818-2821.
Yuan Q F, Li X X, Zhang J P, et al. Therapeutic effect, nerve function, CRP level analysis of butylphthalide and sodium chloride injection combined with edaravone in the treatment of new-onset cerebral infarction [J]. Chin J N Drugs, 2017, 26(23): 2818-2821.
- [11] Chen X L, Guo Y J, Hu Y J, et al. Quantitative analysis of highly similar salvianolic acids with ¹H qNMR for quality control of traditional Chinese medicinal preparation Salvianolate Lyophilized Injection [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 124: 281-287.
- [12] Santos Samary C, Pelosi P, Leme Silva P, et al. Immunomodulation after ischemic stroke: Potential mechanisms and implications for therapy [J]. Crit Care, 2016, 20(1): 1-9.
- [13] 方小霞, 周易, 孙高林, 等. TGF-β1对Aβ₁₋₄₂诱导海马神经元-小胶质细胞共培养体系中细胞因子表达和分泌的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(5): 385-388, 395.
Fang X X, Zhou Y, Sun G L, et al. TGF-β1 pair Aβ₁₋₄₂ Effect of inducing cytokine expression and secretion in the co culture system of hippocampal neurons and microglia [J]. Chin J Appl Physiol, 2018, 34(5): 385-388, 395.
- [14] 蔡俊秀, 辛岳, 吴秀美, 等. 急性后循环脑梗死患者疾病严重程度及预后影响因素的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(2): 222-224.
Cai J X, Xin Y, Wu X M, et al. Research progress on disease severity and prognostic factors of patients with acute posterior circulation cerebral infarction [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2020, 22(2): 222-224.
- [15] 蒋维海, 孙微, 王一帆. 老年急性脑梗死溶栓后24 h内使用注射用丹参多酚酸的疗效及对血清炎症因子水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(2): 254-257.

- Jiang W H, Sun W, Wang Y F. Therapeutic effect of salvianolic acid for injection within 24 hours after thrombolysis in elderly patients with acute cerebral infarction and its effect on serum inflammatory factors [J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(2): 254-257.
- [16] Zhou G P, Wu C X, Feng Y H, et al. Electroacupuncture exerts neuroprotective effects on ischemia/reperfusion injury in JNK knockout mice: The underlying mechanism [J]. Neural Regen Res, 2018, 13(9): 1594.
- [17] Suzuki K, Aoki J, Kanzawa T, et al. Correlation between the occlusion site and clinical outcome after acute ischemic stroke [J]. Intern Med, 2015, 54(24): 3139-3144.
- [18] 李蓉华, 张志花, 李东芳. 注射用丹参多酚酸对急性脑梗死的疗效及清除自由基的作用 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(8): 585-589.
- Li R H, Zhang Z H, Li D F. Efficacy of salvianolic acid for injection in acute cerebral infarction and its scavenging effect on free radicals [J]. Chin J Mult Organ Dis Elder, 2020, 19(8): 585-589.
- [19] 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.
- [20] 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 M X, 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.
- [21] 国丽茹, 李彦青, 王澜涛, 等. 丹参多酚酸治疗非小细胞肺癌合并急性脑梗死临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(6): 470-474.
- Guo L R, Li Y Q, Wang L T, et al. Efficacy of salvianolic acid in the treatment of acute cerebral infarction patients with non-small cell lung cancer [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2020, 27(6): 470-474.
- [22] 丁升, 吴梦琳, 郭琪, 等. 应用相对表观扩散系数评估膀胱癌侵袭性及增殖性的初步研究 [J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(6): 1227-1230.
- Ding S, Wu M L, Guo Q, et al. Preliminary study on the application of relative apparent diffusion coefficient to assess the invasiveness and proliferation of bladder cancer [J]. J Clin Radiol, 2021, 40(6): 1227-1230.
- [23] 王欢, 魏书艳, 杨凡, 等. 丹参多酚酸对老年脑卒中患者血清半乳糖凝集素-3、超敏C反应蛋白水平的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(17): 75-78.
- Wang H, Wei S Y, Yang F, et al. Effect of Salvianolate injection on plasma Galectin-3 and C-reactive protein in elderly patients with stroke [J]. China J Mod Med, 2019, 29(17): 75-78.

[责任编辑 刘东博]