

注射用丹参多酚酸治疗缺血性脑卒中的作用机制及临床研究进展

张燕欣^{1,2}, 姚宇晴³, 薛子卓⁴, 陈璐³, 万梅绪^{1,2}, 李智^{1,2}, 李德坤^{1,2*}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

3. 河北中医学院, 河北 石家庄 050200

4. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 注射用丹参多酚酸(SAFI)是以丹参为原药材,采用现代工艺制备而成的中药注射剂,其主要成分为水溶性酚酸类成分,临床上主要用于轻中度脑卒中的治疗。近年来围绕SAFI治疗缺血性脑卒中开展了大量的药理和临床研究,主要通过SAFI改善脑部循环、神经保护和抗血栓3个方面的药理机制和临床研究进行总结归纳,以期后续的作用机制研究指明方向,同时为临床合理用药提供依据。

关键词: 注射用丹参多酚酸;缺血性脑卒中;改善脑部循环;神经保护;抗血栓

中图分类号: R286.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)08-1810-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.026

Research progress on pharmacological mechanism and clinical efficacy of Salvianolic Acid for Injection in treatment of ischemic stroke

ZHANG Yanxin^{1,2}, YAO Yuqing³, XUE Zizhuo⁴, CHEN Lu³, WAN Meixu^{1,2}, LI Zhi^{1,2}, LI Dekun^{1,2}, JU Aichun^{1,2}

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

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

3. Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

4. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Salvianolic Acids for Injection (SAFI) are traditional Chinese medicine injections prepared from *Salvia miltiorrhiza* by modern technology. The main components of SAFI are water-soluble phenolic acids, which are mainly used in the treatment of mild and moderate cerebral infarction. In recent years, a large number of pharmacological effects and clinical studies have been carried out around SAFI in treatment of ischemic stroke. The clinical and pharmacological studies on the improvement of brain circulation, neuroprotection and antithrombotic effects of SAFI were mainly summarized in this paper, so as to point out the direction for the subsequent research on the mechanism of action of this product and provide foundation for clinical rational application.

Key words: Salvianolic Acids for Injection (SAFI); ischemic stroke; improvement of brain circulation; neuroprotection; antithrombosis

缺血性脑卒中又称脑梗死,即患者脑部血管组织硬化而导致脑动脉缺血的脑部疾病,占卒中患者总数的60%~70%,由缺血性脑卒中而致死的患者占神经内科患者总病例数的82%^[1-2]。目前临床上治疗缺血性脑卒中主要通过溶栓、抗血小板和抗凝等西医疗法,虽然可改善缓解患者症状,但会造成神经损伤^[3]。中医药具有多组分、多靶点、多途径

起效的特点,不良反应相对较少,因此在脑卒中的治疗中得到广泛应用。

注射用丹参多酚酸(SAFI)是以丹参为原药材,采用现代制剂工艺生产的粉针剂,主要化学成分为丹酚酸B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸D、丹酚酸Y等水溶性酚酸类成分,具有活血通络的作用,临床上主要用于中风病中经络(轻中度脑卒中)恢复期瘀

收稿日期: 2023-05-19

第一作者: 张燕欣,女,高级工程师,研究方向为中药注射剂安全性评价、中药药理和药物警戒。E-mail: zhangyanxin2013@tasly.com

*共同通信作者: 李德坤,男,高级工程师,研究方向为中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒。E-mail: lidekun@tasly.com

鞠爱春,男,正高级工程师,研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

血阻络证的治疗^[4]。SAFI主要通过调节核因子- κ B(NF- κ B)、磷脂酰肌醇三羟基激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、核因子-红细胞2相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/Akt/蛋白激酶C(PKC)等多种信号通路,发挥改善脑部循环、保护神经、抗血栓作用,进而发挥抗脑缺血损伤和脑卒中的疗效^[5]。本文综述SAFI改善脑部循环、保护神经、抗血栓的临床疗效和作用机制,为后续对其作用机制的深入研究提供指导,同时为临床合理用药的精准定位提供依据。

1 药理作用及作用机制

1.1 改善脑部循环

SAFI可以增加急性脑卒中患者血管内皮祖细胞(EPCs)的动员,促进侧支循环的建立,进而改善缺血区供血,降低缺血体积,同时通过降低血管通透性等途径发挥其改善脑部微循环的药效作用。

为了探讨SAFI对体外培养的EPCs的增殖、黏附和一氧化氮(NO)分泌活性的影响,Yan等^[6]采用Ficoll密度梯度离心法从人外周血中分离出单个核细胞(MNCs),然后将细胞移植到人纤维连接蛋白(FN)包被培养皿中,EPCs培养7 d后随机分为对照组、辛伐他汀组和不同浓度SAFI组(0.5、2.5、5、10 mg·L⁻¹),结果显示0.5~5 mg·L⁻¹SAFI孵育24 h后可显著促进EPCs的增殖、黏附和NO分泌能力,说明SAFI可通过促进EPCs的增殖、黏附和NO分泌功能,促进血管内皮祖细胞存活及血管新生。

Li等^[7]制备C57BL/6小鼠电烧灼法大脑中动脉阻断(MCAO)模型,给模型小鼠ip 30 mg·kg⁻¹SAFI连续14 d,观察脑缺血后血管生成情况,评价其行为功能。结果表明,脑缺血14~28 d后,SAFI组微血管密度、BrdU/CD31阳性细胞数和微血管周细胞包裹率显著高于模型组和假手术组;脑缺血后3 d,SAFI组血管内皮生长因子(VEGF)蛋白水平较模型组和假手术组明显增高,而血管紧张素(Ang)-I、Ang-II从第7天开始有显著差异,持续到第7天。因此认为SAFI可促进脑缺血后血管生成,改善小鼠神经功能评分,其机制可能与通过蛋白酪氨酸激酶2(JAK2)/STAT3信号通路调节VEGF、Ang-I和Ang-II有关。

Yuan等^[8]通过建立内皮细胞和周细胞共培养氧葡萄糖剥夺/再灌注(OGD/R)损伤模型,研究SAFI和注射用血塞通的血脑屏障保护作用,结果表明25 μ g·mL⁻¹SAFI和6.25 μ g·mL⁻¹注射用血塞通联用能明显提高Ang-I、Ang-II、酪氨酸蛋白激酶受

体(Tie-2)和VEGF的表达,因此说明SAFI联合注射用血塞通能够通过激活Ang/Tie-2信号通路来上调血管生成因子的表达,促进血管生成,从而发挥保护血脑屏障的作用。

Tang等^[9]采用大鼠MCAO模型,再灌注前经股静脉iv SAFI(1.67 mg·kg⁻¹),再灌注后24 h对其白细胞黏附和白蛋白漏出情况进行观察,结果显示SAFI可减轻缺血再灌注引起的微循环障碍神经元损伤,激活AMPK,抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶亚基膜易位,抑制Akt磷酸化,因此说明SAFI改善脑微循环障碍和神经元损伤的作用机制可能与NADPH的失活和AMPK/Akt/PKC信号通路的调节相关。

陆宗军等^[10]制备大鼠MCAO模型,考察SAFI对脑卒中大鼠神经血管微循环和缺血侧血流的影响。结果,与模型组比较,25 mg·kg⁻¹SAFI组的神经功能评分、脑梗死面积和缺血侧CD31的表达显著降低,脑血流量、伊文思蓝含量、VEGF和Ang-I蛋白表达显著增加,说明SAFI能加速缺血区脑血流的恢复,促进脑部血管微循环的重构,从而改善缺血性脑卒中的症状。

1.2 神经保护

SAFI具有维持神经元和神经胶质细胞的正常结构的作用,并通过抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡及维持细胞内钙离子稳态以及稳定线粒体膜电位多种途径的调节,发挥神经保护作用。

1.2.1 抗炎 陈欢等^[11]采用大鼠MCAO缺血再灌注模型,探索SAFI对大鼠脑缺血再灌注损伤恢复期炎症因子的影响,大鼠神经功能评分后给药组尾iv 21 mg·kg⁻¹SAFI,每天1次,连续给药10 d,分别检测脑组织及血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和IL-6的含量。给药10 d后,模型组和SAFI组大鼠脑组织和血清的炎症因子较假手术组明显升高,但SAFI组大鼠炎症因子含量均显著低于模型组。该结果证实SAFI治疗能够减轻脑缺血再灌注损伤大鼠血清及脑组织炎症因子反应,减缓再灌注脑损伤。

顾文^[12]利用MCAO联合慢性不可预知温和刺激(CUMS)建立卒中后抑郁(PSD)大鼠模型,探讨SAFI通过肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子(TWEAK)/成纤维细胞生长诱导因子14(Fn14)-NF- κ B信号通路改善PSD大鼠炎症反应以及可能的炎症机制,应激结束后ip给予SAFI 20、30 mg·kg⁻¹,连续21 d,结果显示与PSD组相比,SAFI(20 mg·kg⁻¹)组

和SAFI(30 mg·kg⁻¹)组血清TWEAK、TNF- α 明显降低,海马组织中离子钙结合衔接分子-1(Iba-1)、水通道蛋白-4(AQP-4)、TWEAK和p-NF- κ Bp65的表达也明显降低。因此说明SAFI可改善PSD大鼠的炎症反应,其机制可能是通过抑制TWEAK/Fn14-NF- κ B信号通路以减少炎症因子释放来实现的。

史银铃^[13]采用改良线栓法制作MCAO脑缺血模型,分别于术后2、24、48 h ip SAFI(30 mg·kg⁻¹),采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中TNF- α 及IL-10的含量,采用蛋白质印迹(Western Blotting)法检测脑梗死区及周围TNF- α 及IL-10的含量的变化。结果显示给药12 h时TNF- α 含量较其余3个时间点高,12 h后含量下降,且SAFI给药组与MACO组比较含量明显减少。IL-10含量在2、12 h表达甚微,24 h含量明显增加,48 h继续增加,增加幅度平缓,且SAFI给药组与MACO组比较含量表达有显著差异。

马岱朝等^[14-15]建立大鼠大脑中动脉阻断再灌注(MCAO/R)模型和大鼠原代神经元与原代小胶质细胞共培养OGD/R模型,观察SAFI对造模后大鼠的神经功能评分、梗死体积、神经元凋亡、炎症因子表达及OGD/R模型中神经元细胞活力与凋亡的影响。结果显示SAFI可减少大鼠MCAO/R模型脑皮质炎症因子细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、IL-1 β 、IL-18、TNF- α 的表达水平,并减少MCAO/R模型皮质神经细胞凋亡。

1.2.2 抗氧化 闫莹莹等^[16]研究SAFI对MCAO模型大鼠氧化应激的影响,术后3 h后iv给予SAFI 1.6 mg·kg⁻¹,结果显示术后7、14 d SAFI治疗组丙二醛(MDA)水平低于模型组,超氧化物歧化酶(SOD)活性高于模型组,且随给药时间延长,MDA和SOD活性逐渐下降,因此说明SAFI可通过减少氧化应激损伤来发挥脑保护作用。

孙瑞坦等^[17]在SAFI治疗局灶性缺血再灌注(MCAO/IR)模型大鼠神经行为及因子水平的影响研究中,测定术后24、48、72 h iv SAFI后大鼠脑组织中的SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和MDA等指标,结果显示低剂量(10 mg·kg⁻¹)组、高剂量(30 mg·kg⁻¹)组SAFI和依达拉奉组的脑组织中SOD、GSH-Px均高于模型组,而MDA低于模型组;随着剂量的增加而降低的趋势增强,因此说明SAFI能促进氧自由基的清除,抑制脂质过氧化,从而减少梗死面积,达到治疗的目的。

周岩^[18]建立了利用H₂O₂对PC12细胞所致损伤

的氧化应激模型,考察SAFI对细胞生存率、细胞内SOD、GSH-Px、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)的影响,结果显示SAFI可以提高细胞内SOD、GSH-Px的水平,降低细胞内NOX水平,提高细胞活力,保护细胞功能。

1.2.3 抑制细胞凋亡 刘文杰等^[19]采用OGD/R模型模拟缺血缺氧损伤,探讨SAFI对鼠纤维原细胞C3H/10T1/2增殖、迁移和凋亡的影响。结果显示,OGD/R后C3H/10T1/2细胞增殖能力显著降低,而给予6.25、12.50、25.00 μ g·mL⁻¹SAFI共同培养18 h后,细胞增殖和迁移能力均显著增强,促凋亡蛋白Bcl-2的表达被显著抑制,抗凋亡蛋白Bax的表达提高。

张雯琪等^[20]研究SAFI对OGD/R损伤小鼠脑神经瘤细胞株Neuro-2a的保护作用及其机制,给予SAFI(10、25、50 μ g·mL⁻¹)以及自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤干预,结果显示SAFI(10、25、50 μ g·mL⁻¹)可显著提高受损后Neuro-2a细胞的存活率,抑制细胞凋亡和细胞内细胞色素C的释放,调节活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cleaved caspase-3)和Bcl-2蛋白的表达,而加入自噬抑制剂后可抵消SAFI对受损细胞的保护和凋亡抑制作用,说明SAFI可通过调节Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路发挥抑制细胞凋亡的作用。

贾壮壮等^[21]建立大鼠MCAO模型后,连续3 d每天尾iv SAFI(21 mg·kg⁻¹)、三七总皂苷(100 mg·kg⁻¹)和SAFI 21 mg·kg⁻¹+三七总皂苷 100 mg·kg⁻¹,结果显示SAFI、三七总皂苷以及两者联用均能显著改善大鼠局部血流、神经功能缺损,抑制神经元凋亡,提高Bcl-2/Bax、PI3K、磷酸化Akt(p-Akt)/Akt蛋白表达,降低cleaved caspase-3蛋白表达,且两者联用优于单独给药。

李瑞等^[22]建立OGD/R损伤PC12细胞模型,发现1、10 mg·mL⁻¹SAFI可以提高OGD/R损伤后PC12细胞存活率,降低乳酸脱氢酶(LDH)的释放,同时SAFI能够显著增加OGD/R后抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,抑制促凋亡蛋白Bax过表达。该研究进一步表明SAFI可以显著上调Akt信号转导及转录激活蛋白3(STAT3)的磷酸化水平。表明SAFI通过调节PI3K/Akt和Janus家族激酶2(JAK2)/STAT3信号通路减轻OGD/R所致的PC12细胞损伤。

1.2.4 维持细胞内钙离子稳态及稳定线粒体膜电位 为了分析粒体内膜上的缝隙连接蛋白Cx43在脑缺血再灌注损伤中的变化规律,侯帅^[23]建立以原

代培养的星形胶质细胞 OGD 模型,造模后脑皮层梗死区线粒体 Cx43 和磷酸化 Cx43(p-Cx43)含量明显降低,其中 p-Cx43 降低更为明显,给予 $4、8\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 SAFI 干预后线粒体 Cx43、p-Cx43 明显升高,且 p-Cx43 增高更为明显。该研究同时建立 MCAO 大鼠模型,选用 $5、10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ SAFI 进行干预,与模型组比较 SAFI 干预后 mtCx43 表达量明显增高,同时 SAFI 干预在一定程度上提高了 SOD 活力、降低 MDA 含量,对线粒体功能起到保护作用,表明线粒体 Cx43 可以在脑缺血再灌注损伤中起到保护神经血管单元的作用,这种保护作用是通过线粒体 ATP 敏感性钾通道调节 PKC 活性实现的。

李富强等^[24-25]研究 SAFI 对大鼠脑缺血再灌注线粒体 ATP 酶活性的影响,MCAO 造模后连续 7 d 给予 $10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ SAFI,结果显示给药组线粒体 MDA 含量明显下降,线粒体 $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}\text{-ATP 酶}$ 、 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP 酶}$ 、 $\text{Mg}^{2+}\text{-ATP 酶}$ 活性升高,因此 SAFI 对缺血再灌注损伤有保护作用,其机制与提高线粒体 ATP 酶活性有关。

1.3 抗血栓

王洁^[26]通过构建大鼠 MCAO 模型,研究 SAFI 抗脑缺血与血栓形成的关系,结果显示 $12.5、25\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ SAFI 可抑制血栓形成,并抑制脑缺血致血中内皮素的升高。同时该研究发现 SAFI 可抑制 MCAO 术后 24 h 血浆血栓素 $\text{B}_2(\text{TXB}_2)$ 水平升高,而对前列环素 $\text{I}_2(\text{PGI}_2)$ 影响不大,因此说明 SAFI 可提高缺血后的 $\text{PGI}_2/\text{血栓素 A}_2(\text{TXA}_2)$ 值,抑制栓子形成,从而改善脑缺血时体内高凝血状态。

华晓东等^[27]采用流式细胞术检测 SAFI 对血小板活化的作用和对血小板聚集的影响,结果显示 SAFI 质量浓度高于 $0.4\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 对 ADP 活化血小板膜表面 CD62p 表达有明显的抑制作用,该浓度有较好的血小板聚集抑制作用,且血小板活化检测法的灵敏度明显高于聚集率检测。

张燕欣等^[28]研究 SAFI 对血小板功能的影响,线栓法致大鼠大脑中动脉缺血/再灌注(MCAO/IR)模型大鼠 iv 给予 $5.8、11.6、23.2\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ SAFI 14 d 后,凝血时间明显延长,且血清中 5-羟色胺(5-HT)、P 选择素(CD62P)、 β 球蛋白($\beta\text{-TG}$)和血小板膜糖蛋白 IIa/IIIb(GPIIa/IIIb)含量明显降低;家兔体外实验显示 SAFI 可显著降低腺苷二磷酸(ADP)、血小板活化因子(PAF)和花生四烯酸(AA)诱导的血小板聚集率、抑制血小板聚集。

2 临床研究

2.1 改善脑部循环

刘雪洁^[29]对 80 例急性脑卒中患者血清中 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、Ang-I 的含量与神经功能的相关性进行分析,探讨 SAFI 的促血管新生作用。对照组采用常规化学药治疗,治疗组在对照组基础上加用 $0.13\ \text{g}$ SAFI 溶解于 0.9% 氯化钠注射液,静脉滴注、每天 1 次,共 14 d。结果显示,治疗 14 d 后,治疗组与对照组血清 VEGF、bFGF、Ang-I 较治疗前均明显升高,且治疗组血清 VEGF、bFGF、Ang-I 升高得更显著。说明 SAFI 可促进血管新生因子 VEGF、bFGF、ANG-1 的生成,通过诱导血管新生,促进梗死区域侧枝循环的建立。

张娟等^[30]通过观察大面积脑卒中患者治疗前后血管新生相关因子及脑灌注情况的变化,探讨 SAFI 对侧支循环形成及对神经功能改善的作用,将 44 例大面积脑卒中患者按 1:1 比例随机分为对照组和 SAFI 治疗组(各 22 例)。对照组给予脑卒中脱水降颅压、脑保护治疗,SAFI 治疗组在对照组基础上加用 SAFI,两组疗程均为 14 d。结果显示治疗后两组患者血清中 VEGF、bFGF、Ang 水平均较治疗前明显升高,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)及改良 Rankin 量表(mRS)评分较治疗前均下降,且 SAFI 治疗组与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此说明 SAFI 对大面积脑卒中患者具有促进血管新生的作用,并可明显改善病变脑组织的脑血流量,增加脑灌注,有效促进神经功能恢复。

2.2 神经保护

2.2.1 抗炎 何地芹等^[31]将 84 例脑卒中患者随机分为对照组和 SAFI 组(每组 42 例),对照组给予抗血小板聚集、调脂、控压等基础治疗,SAFI 组在基础治疗的基础上加用 SAFI $0.13\ \text{g} + 0.9\%$ 氯化钠注射液 $250\ \text{mL}$,静脉滴注、每天 1 次,两组均治疗 14 d。结果显示,与基础治疗组比较,SAFI 治疗后可显著降低神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、IL-6、IL-8 表达水平,且能明显提高 IL-10 的表达水平;同时 SAFI 治疗后较对照组 NIHSS 评分显著降低、Barthel(BI)指数显著升高、脑梗死体积显著缩小,因此说明 SAFI 可通过抑制脑卒中患者的炎症反应,减轻脑损伤,从而发挥改善患者神经功能缺损,提高日常行为能力的功效。

闫斌等^[32]研究 SAFI 治疗急性脑卒中的临床疗效及对血清炎症因子的影响,将 176 例急性脑卒中患者随机分为对照组和治疗组(每组 88 例),对照组

给予常规治疗,治疗组在对照组基础上加用SAFI, 0.13 g每天静脉滴注1次,两组均治疗2周。结果显示治疗后两组的NIHSS评分、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及脂蛋白相关磷脂酶A₂(Lp-PLA₂)水平均显著降低,BI评分显著升高,且治疗组显著优于对照组,说明SAFI能有效改善神经功能缺损,减轻炎症反应。

秦广民^[33]研究SAFI联合依达拉奉对脑卒中患者疗效和炎症因子的影响,将92例脑卒中患者随机分为对照组和观察组(各46例),对照组采用常规治疗,观察组采用SAFI联合依达拉奉治疗,分别将100 mg SAFI和30 mg依达拉奉溶于250 mL 0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注、每天1次,连续14 d。结果治疗后,两组患者的炎症细胞因子CRP、IL-8、IL-10等水平均低于治疗前,且观察组水平明显低于对照组;两组患者的NIHSS评分和ADL评分与治疗前比较,均有显著改善,且观察组改善程度优于对照组。因此说明SAFI联合依达拉奉治疗脑卒中临床疗效显著,可通过改善患者炎症水平,发挥其改善其神经功能和日常生活能力的作用。

2.2.2 抗氧化 蒋维海等^[34]选取急性脑卒中溶栓患者280例,观察溶栓24 h内使用SAFI的疗效及其血液流变学和氧化应激水平,患者随机分为SAFI组和对照组,对照组给予常规治疗,SAFI组在常规治疗的基础上给予SAFI静脉滴注、每天1次,共2周。采用血液流变分析仪测定血浆黏度、血细胞比容和红细胞聚集指数等指标,采用免疫荧光法测定SOD、MDA和过氧化脂(LPO)等氧化应激指标。结果治疗后,两组血浆黏度、血细胞比容和红细胞聚集指数均显著低于治疗前,且SAFI显著低于对照组;治疗后,两组SOD显著高于治疗前,MDA、LPO显著低于治疗前,且SAFI组SOD显著高于对照组,MDA、LPO显著低于对照组。因此说明SAFI可通过降低血浆黏度和氧化应激反应程度提高急性脑卒中治疗效果。

李蓉华等^[35]研究SAFI对脑卒中急性期的疗效及其对氧自由基的作用,将143例急性脑卒中患者分为对照组(76例)和研究组(67例),对照组予以脑卒中常规治疗,研究组在此基础上加用SAFI(0.13 g+0.9%氯化钠注射液250 mL,静脉滴注、每天1次),均治疗2周。比较两组治疗前后NIHSS评分和mRS评分变化、BI指数变化及血清中MDA和SOD浓度的变化。结果显示治疗后研究组总有效率显著高于对照组,NIHSS评分、mRS评分和BI指数均

有改善;且治疗后研究组较对照组MDA显著下降,SOD明显升高。该结果表明SAFI可显著改善脑卒中急性期患者的神经功能缺损评分及日常生活能力,降低MDA水平,升高SOD活力,具有抗氧化及清除自由基的作用。

刘欣欣等^[36]研究SAFI对急性脑卒中合并糖尿病患者的临床疗效、认知功能、抗氧化能力和血管内皮功能的影响,将入组的急性脑卒中合并糖尿病患者92例随机分为对照组和观察组(各46例),对照组患者采用常规基础治疗,观察组患者在此基础上加用SAFI,将SAFI 0.13 g加到0.9%氯化钠注射液250 mL中,静脉滴注、每天1次,连续治疗2周。结果治疗后,对照组总有效率为80.4%,显著低于观察组的91.3%,两组患者的SOD水平明显升高,MDA水平明显降低,且观察组SOD和MDA水平改善程度显著优于对照组。说明加用SAFI治疗急性脑卒中合并糖尿病患者,不仅能够显著改善患者的临床疗效,提高患者的认知功能,而且能够对机体的抗氧化、血管内皮功能产生明确的改善效果。

杜培坤等^[37]以120例急性脑卒中患者为研究对象,考察SAFI的疗效及对患者氧化应激指标和血流动力学指标的影响,将患者随机分为对照组和观察组,对照组采用常规治疗,观察组在对照组基础上加用SAFI,将0.13 g SAFI溶于0.9%氯化钠注射液250 mL中,静脉滴注、每天1次,连续给药14 d。结果显示治疗后观察组的总有效率83.33%,显著高于对照组的56.67%;两组患者的NIHSS、mRS评分均较治疗前显著下降,且观察组患者降低得更为显著。与治疗前相比,两组患者的MDA水平均显著下降,SOD水平均显著上升,且观察组的改变幅度更为显著。与治疗前相比,两组患者的大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)及大脑后动脉(PCA)血流速度均显著增加,且观察组患者增加更为显著。因此说明SAFI可显著改善急性缺血性脑卒中患者的疗效,减轻患者的氧化应激反应,改善血流动力学,且安全性好。

2.3 抗血栓

夏志宏等^[38]研究SAFI辅助双联抗血小板方案对后循环缺血性脑卒中患者的血小板功能及脂肪趋化因子的影响,将120例患者随机分为对照组和观察组,对照组采用双联抗血小板治疗,观察组在此基础上加用SAFI,将0.13 g SAFI溶于5%的葡萄糖溶液250 mL,静脉滴注、每日1次。连续治疗2周后,观察组的总有效率为96.67%,优于对照组

85.00%。治疗后,两组活化部分凝血酶原时间(APTT)明显升高,凝血酶原时间(PT)明显降低,且观察组APTT、PT变化较对照组明显;同时两组纤维蛋白原和趋化素(chemerin)水平下降,且观察组低于对照组,上述结果表明SAFI辅助双联抗血小板治疗后循环缺血性脑卒中患者,可使血小板功能明显恢复,趋化素水平下降,治疗效果较好。

苏刚等^[39]研究SAFI对急性脑卒中患者神经功能、血小板平均体积(MPV)和血小板平均体积/淋巴细胞计数(MPVLR)的影响,将110例急性脑卒中患者随机分为对照组和观察组,观察组在对照组常规治疗的基础上将活血化瘀类药物替换为SAFI,0.13 g SAFI配伍0.9%氯化钠溶液250 mL,静脉滴注、每天1次,连续2周。治疗后,观察组MPV和MPVLR水平明显低于对照组,说明SAFI能够改善急性脑卒中患者神经功能,降低患者MPV、MPVLR水平。

3 结语

现阶段,脑卒中在中国成年人致死、致残疾病中居于首位,其患病率和发病率呈逐年上升趋势,缺血性脑卒中的占比也越来越高^[40]。目前临床上治疗缺血性脑卒中主要是改善供血,采取扩张血管、溶栓、调节血液循环、侧支循环建立、血管重构,恢复脑缺血区血液供应等。另一方面是保护神经细胞功能及结构,通过药物治疗阻断神经细胞死亡、减轻神经细胞损伤、修复受损神经细胞功能^[41]。中药治疗是从多种途径干预缺血性脑损伤病理过程,在诸多有关中药保护脑组织的报道中,活血化瘀类中药是研究的热点^[42]。SAFI以丹参为原药材,是治疗脑血管病的5类中药新药,是国家二级中药保护品种,由于具有抗氧化、抗血小板聚集、增加缺血区脑血流量、恢复心肌供血、降低梗死面积等功效,因此在缺血性脑卒中的治疗中得到了广泛应用^[20, 44]。

SAFI充分发挥其多组分协同增效的优势,通过多种信号通路发挥改善脑部循环、神经保护和抗血栓的药效。上述药理研究表明,SAFI可以通过调节JAK2/STAT3、AMPK/Akt/PKC等相关通路影响相关蛋白发挥其改善脑部循环;通过调节Akt/mTOR、PI3K/Akt等信号通路发挥其抗炎、抗氧化及抑制细胞凋亡的作用,进而发挥神经保护的作用;通过胶原、ADP及AA途径抑制血小板聚集发挥抗血栓作用。SAFI通过多成分、多靶点、多途径发挥治疗缺血性脑卒中的作用,目前药理作用机制研究多集中在单一靶点或信号通路上,后续应进一步应用基因

组学、蛋白组学和代谢组学等新技术,深入研究SAFI多种药理作用机制之间的相互影响,明确其具体的作用机制,为上市后再评价提供有力支持。

大量临床应用文献表明,SAFI能有效改善患者神经功能缺损情况,提高患者日常生活能力,显著改善卒中后认知功能,提高脑卒中患者的生活质量,用于缺血性脑卒中治疗安全、有效。但目前有关SAFI的临床研究存在样本量少、多为单中心非盲法的临床试验、对临床疗效和安全性缺乏长期评估等方面不足,后续应提高临床研究的标准,如开展多中心、大样本、随机、双盲、对照临床试验,更有说服力地证实其临床疗效,为SAFI治疗缺血性脑卒中提供高质量的证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jauch E C, Saver J L, Adams H P, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2019, 50: 344-418.
- [2] 刘佩佩, 赵清, 苑士龙. 缺血性脑卒中复发的危险因素分析及预测模型构建 [J]. *中国医刊*, 2023, 58(5): 545-548.
Liu P P, Zhao Q, Yuan S L. Analysis of risk factors and construction of prediction model for ischemic stroke recurrence [J]. *Chin J Med*, 2023, 58(5): 545-548.
- [3] 涂雪松. 缺血性脑卒中的流行病学研究 [J]. *中国临床神经科学*, 2016, 24(5): 594-599.
Tu X S. Epidemiology of ischemic stroke [J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2016, 24(5): 594-599.
- [4] 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 in acidizing chemical constituents and quality control of Salvianolic Acid for Injection [J]. *Drug Eval Res*, 2019, 42(2): 362-368.
- [5] 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. Study on pharmacological action and mechanism of Salvianolic Acid for Injection in treatment of ischemic stroke [J]. *Drug Eval Res*, 2020, 43(8): 1469-1479.
- [6] Feng D Y, Shenghu H. GW25-e0544 effects of salvianolic acid on proliferation, adhesion and NO

- secretion activity of human peripheral endothelial progenitor cells [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(16): C35.
- [7] Li Y, Zhang X, Cui L, et al. Salvianolic acids enhance cerebral angiogenesis and neurological recovery by activating JAK2/STAT3 signaling pathway after ischemic stroke in mice [J]. *J Neurochem*, 2017, 143(1): 87-99.
- [8] Yuan Q, Wang J X, Li R L, et al. Effects of Salvianolate Lyophilized Injection combined with Xueshuantong Injection in regulation of BBB function in a co-culture model of endothelial cells and pericytes [J]. *Brain Res*, 2020, 1751: 147-185.
- [9] Tang H, Pan C S, Mao X W, et al. Role of NADPH oxidase in total Salvianolic Acid for Injection attenuating ischemia-reperfusion impaired cerebral microcirculation and neurons: Implication of AMPK/Akt/PKC [J]. *Microcirculation*, 2015, 21(7): 615-627.
- [10] 陈宗军, 陈政雄, 蔡杨靖. 丹参多酚酸对脑梗死小鼠血管微循环的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(4): 761-766.
Lu Z J, Chen Z X, Cai Y J, et al. Effect of salvianolic acid on vascular microcirculation in cerebral infarction mice [J]. *Drugs Clin*, 2023, 38(4): 761-766.
- [11] 陈欢, 任越, 贾万龙, 等. 丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注后炎症因子的影响 [J]. *陕西中医*, 2015, 36(12): 1690-1691.
Chen H, Ren Y, Jia W L, et al. Effects of Salvianolic Acid for Injection on inflammatory factors after cerebral ischemia reperfusion in rats [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2015, 36(12): 1690-1691.
- [12] 顾文. 注射用丹参多酚酸对卒中后抑郁大鼠炎症反应影响及机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2020.
Gu W. Effects of Salvianolic Acid for Injection on inflammatory response and its mechanism in post-stroke depressed rats [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2020.
- [13] 史银玲. 丹参多酚酸对脑缺血大鼠 TNF- α 、IL-10 表达的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2015.
Shi Y L. Effects of salvianolic acid on expression of TNF- α and IL-10 in cerebral ischemia rats [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2015.
- [14] 马岱朝. 丹参多酚酸通过小胶质细胞 P2X7/NLRP3/GSDMD 通路减轻实验性脑缺血再灌注损伤研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
Ma D Z. Salvianolic Acid for Injection alleviates experimental cerebral ischemia reperfusion injury through microglia P2X7/NLRP3/GSDMD pathway [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [15] Ma D C, Zhang N N, Zhang Y N, et al. Salvianolic Acids for Injection alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by switching M1/M2 phenotypes and inhibiting NLRP3 inflammasome/pyroptosis axis in microglia *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270: 113776.
- [16] 闫莹莹, 王岐鸣, 徐长水. 丹参多酚酸对脑缺血大鼠氧化应激的影响 [J]. *河南医学研究*, 2019, 28(5): 773-776.
Yan Y Y, Wang Q M, Xu C S. Effects of salvianolic acid on oxidative stress in cerebral ischemia rats [J]. *J Henan Med Res*, 2019, 28(5): 773-776.
- [17] 孙瑞坦, 朴翔宇, 蔡鸣, 等. 丹参多酚酸治疗局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠对神经行为及因子水平的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(14): 1057-1060.
Sun R T, Pu X Y, Cai M, et al. Effects of salvianolic acid on neurobehavioral factors in rats with focal cerebral ischemia reperfusion injury [J]. *J Hainan Med Univ*, 2019, 25(14): 1057-60.
- [18] 周岩. 注射用丹参多酚酸药物相互作用及抗氧化应激机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
Zhou Y. Study on drug interaction and anti-oxidative stress mechanism of Salvianolic Acid for Injection [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2017.
- [19] 刘文杰, 袁庆, 张彤, 等. 注射用丹参多酚酸对周细胞增殖与迁移和凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(1): 27-30.
Liu W J, Yuan Q, Zhang T, et al. Effects of Salvianolic Acid for Injection on proliferation, migration and apoptosis of peri-cell [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37(1): 27-30.
- [20] 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. Effects of Salvianolic Acid for Injection on apoptosis of oxygen-glucose deprivation/reperfusion Neuro-2a cells by regulating autophagy mediated by Akt/mTOR pathway [J]. *Chin Tradit Herbal Drug*, 2022, 53(9): 2706-2714.
- [21] 贾壮壮, 袁庆, 陈红阳, 等. 丹参多酚酸配伍三七总皂苷通过调节 PI3K/Akt 信号通路对大鼠脑缺血/再灌注损伤神经元凋亡的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(9): 1214-1220.
Jia Z Z, Yuan Q, Chen H Y, et al. Effects of salvianolic acid combined with *Panax notoginseng* saponins on apoptosis of cerebral ischemia/reperfusion injured rats by regulating PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(9): 1214-1220.
- [22] 李瑞, 张雯, 宋俊科, 等. 注射用丹参多酚酸通过 PI3K/

- Akt和JAK2/STAT3信号通路减轻OGD/R导致PC12细胞损伤[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(5): 419-425.
- Li R, Zhang W, Song J K, et al. Salvianolic Acid for Injection alleviates OGD/R-induced PC12 cell damage through PI3K/Akt and JAK2/STAT3 signaling pathways [J]. Chin Pharm J, 2023, 58(5): 419-425.
- [23] 侯帅. 脑缺血再灌注损伤中线粒体缝隙连接蛋白43对神经血管单元的保护作用及丹参多酚酸干预[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- Hou Si. Protective effect of mitochondrial gap connexin 43 on neurovascular unit and salvianolic acid intervention in cerebral ischemia reperfusion injury [D]. Changchun: Jilin University, 2016.
- [24] 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. Effects of Salvianolic Acid for Injection on mitochondrial ATPase activity during cerebral ischemia reperfusion in rats [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2017, 20(9): 23-26.
- [25] 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. Mitochondrial ATPase activity, morphological changes and protective effect of salvianolic acid after cerebral ischemia reperfusion in rats [J]. J Apop Nerv Dis, 2018, 35(3): 238-241.
- [26] 王洁. 丹酚酸的抗脑缺血作用及其机制研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 1999.
- Wang J. Study on anti-cerebral ischemia effect of salvianolic acid and its mechanism [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 1999.
- [27] 华晓东, 侯娟, 徐琳, 等. 不同方法检测丹参多酚酸对血小板功能影响的比较[J]. 天津药学, 2019, 31(5): 11-13.
- Hua X D, Hou J, Xu L, et al. Comparison of different methods to detect the effects of salvianolic acid on platelet function [J]. Tianjin Pharm, 2019, 31(5): 11-13.
- [28] 张燕欣, 陈璐, 邹志文, 等. 注射用丹参多酚酸对血小板功能的影响[J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2391-2397.
- Zhang Y X, Chen L, Zou Z W, et al. Effects of Salvianolic Acid for Injection on platelet function [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(11): 2391-2397.
- [29] 刘雪洁. 丹参多酚酸对脑梗死急性期瘀血阻络证患者的疗效及VEGF、bFGF、Ang-1血清学的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- Liu X J. Effects of Salvianolic Acid for Injection on serum serology of VEGF, bFGF and Ang-1 in patients with acute cerebral infarction with blood stasis syndrome [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2019.
- [30] 张娟, 赵路清, 胡风云, 等. 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[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(7): 617-622.
- Zhang J, Zhao L Q, Hu F Y, et al. Effect of Salvianolic Acid for Injection on angiogenesis and cerebral perfusion improvement in patients with massive cerebral infarction [J]. J Apop Nerv Dis, 2021, 38(7): 617-622.
- [31] 何地芹, 方明昊, 俞明明, 等. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者血清GFAP、PGP9.5 IL-5, IL-6, IL-8, IL-10表达水平和预后的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(10): 4.
- Ya Q, Fang M G, Yu M M, et al. Effects of Salvianolic Acid for Injection on serum GFAP, PGP9.5 IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 expression and prognosis in patients with acute cerebral infarction [J]. J Apop Nerv Dis, 2022, 39(10): 4.
- [32] 闫斌, 刘素梅, 李卫君, 等. 丹参多酚酸治疗急性脑梗死的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(23): 2623-2627.
- Yan B, Liu S M, Li W J, et al. Clinical effect of Salvianolic Acid for Injection on acute cerebral infarction and its effect on inflammatory factors [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2018, 21(23): 2623-2627.
- [33] 秦广民. 丹参多酚酸联合依达拉奉治疗脑梗死的疗效及其对炎症细胞因子的影响[J]. 临床研究, 2021, 29(7): 87-88.
- Qin G M. Effect of Salvianolic Acid for Injection combined with edaravone on cerebral infarction and its effect on inflammatory cytokines [J]. Clin Res, 2021, 29(7): 87-88.
- [34] 蒋维海, 孙微, 王一帆. 老年急性脑梗死溶栓后24 h内注射丹参多酚酸的疗效及其对血液流变学和氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(24): 5941-5944.
- Jiang W H, Sun W, Wang Y F. Effects of Salvianolic Acid for Injection on hemorheology and oxidative stress within 24 h after thrombolysis in elderly patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(24): 5941-5944.
- [35] 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. Effect of Salvianolic Acid for Injection on acute cerebral infarction and its scavenging effect on free radicals [J]. Chin J Mult Organ Dis Elder, 2020, 19(8): 585-589.
- [36] 刘欣欣, 王晓雪, 许宏侠, 等. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死合并糖尿病的临床疗效以及对认知功能、抗氧化能力、血管内皮功能的影响[J]. 药物评价研究,

- 2020, 43(8): 1618-1622.
- Liu X X, Wang X X, Xu H X, et al. Effects of Salvianolic Acid for Injection on cognitive function, antioxidant capacity and vascular endothelial function in patients with acute cerebral infarction and diabetes mellitus [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1618-1622.
- [37] 杜培坤, 张秀海, 金红. 注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中的疗效及对患者氧化应激指标和血流动力学指标的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2463-2468.
- Du P K, Zhang X H, Jin H. Effects of Salvianolic Acid for Injection on oxidative stress index and hemodynamic index in patients with acute ischemic stroke [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(11): 2463-2468.
- [38] 夏志宏, 张媛媛, 尚晓丽. 丹参多酚酸辅助双联抗血小板方案对后循环缺血性脑卒中病人血小板功能及Chemerin的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(18): 3091-3094.
- Xia Z H, Zhang Y Y, Shang X L. Effects of Salvianolic Acids for Injection assisted dual antiplatelet regimen on platelet function and Chemerin in patients with posterior circulation ischemic stroke [J]. J Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovas Dis, 2020, 18(18): 3091-3094.
- [39] 苏刚, 王伟芳. 注射用丹参多酚酸对急性脑梗死患者神经功能和血小板参数的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1660-1662.
- Su G, Wang W F. Effects of Salvianolic Acids for Injection on neural function and platelet parameters in patients with acute cerebral infarction [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1660-1662.
- [40] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战: «中国脑卒中防治报告2018»概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(2): 105-119.
- Wang L D, Liu J M, Yang Y, et al. The prevention and treatment of stroke in China still faces great challenges: Summary of the Chinese Report on Stroke Prevention and Treatment 2018 [J]. Chin Circ J, 2019, 34(0): 105-119.
- [41] 杜亚明, 赵志刚. 神经保护药治疗急性缺血性脑卒中的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(6): 725-727.
- Du Y M, Zhao Z G. Research status of neuroprotective drugs in treatment of acute ischemic stroke [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2018, 34(6): 725-727.
- [42] 丁毅, 邢峰丽. 中医治疗急性脑梗死的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2021, 30(6): 1121-1124, 1128.
- Ding Y, Xing F L. Research progress of TCM treatment of acute cerebral infarction [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2021, 30(6): 1121-1124, 1128.
- [43] 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. Advances in pharmacological action and clinical application of Salvianolic Acids for Injection [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 353-361.

[责任编辑 李红珠]