

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.012

❖ 临床研究 ❖

丹参冻干粉联合丁苯酞注射液对急性脑梗死的疗效

纪勇顺, 郭庆敏

(合肥市第八人民医院神经内科, 安徽 合肥 238000)

【摘要】目的: 探究丹参冻干粉联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死 (ACI) 的效果及其对神经功能、C 反应蛋白 (CRP)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平的影响。**方法:** 按治疗方法不同将 98 例 ACI 患者分为观察组和对照组, 每组各 49 例。对照组予以常规基础治疗 + 丁苯酞注射液治疗; 观察组在对照组治疗方法基础上增加丹参冻干粉治疗, 两组均连续治疗 10 d。比较两组临床疗效、治疗后 5、10 d 的美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、简易智力状况检查法 (MMSE) 评分及血清 CRP、Hcy 水平。根据 NIHSS 评分计算临床有效率。**结果:** 治疗后 5、10 d, 相比于对照组, 观察组的 NIHSS 评分均更低; MMSE 评分更高 ($P < 0.05$)。治疗后 10 d, 观察组血清 CRP、Hcy 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组临床总有效率 (95.92%) 高于对照组 (83.67%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 丹参冻干粉联合丁苯酞注射液治疗 ACI 疗效显著, 可改善神经功能缺损和认知障碍, 降低患者血清 CRP、Hcy 水平。

【关键词】 丹参冻干粉; 丁苯酞注射液; 急性脑梗死; 神经功能; C 反应蛋白; 同型半胱氨酸

【中图分类号】 R743.33 **【文献标志码】** A

Effect of Danshen freeze-dried powder combined with butylphthalide injection on acute cerebral infarction

Ji Yong-shun, GUO Qing-min

(Department of Neurology, the Eighth People's Hospital of Hefei, Hefei 238000, Anhui, China)

【Abstract】 Objective: To explore the effect of Danshen freeze-dried powder combined with butylphthalide injection on acute cerebral infarction (ACI) and its effect on neurological function, C-reactive protein (CRP) and homocysteine (Hcy) levels. **Methods:** A total of 98 ACI patients were selected as the research objects. According to the different treatment methods, they were divided into observation group and control group, 49 cases in each group. The control group was treated with routine basic treatment and butylphthalide injection. The observation group was treated with Danshen freeze-dried powder on the basis of the control group. Both groups were treated for 10 d. The clinical efficacy, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Mini-Mental State Examination (MMSE) scores and serum CRP and Hcy levels were compared between the two groups at 5 and 10 d after treatment. The clinical response rate were calculated based on NIHSS score. **Results:** At 5 and 10 d after treatment, NIHSS score was lower and the MMSE score was higher in the observation group than those in the control group ($P < 0.05$). After 10 d after treatment, serum CRP and Hcy in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate in the observation group (95.92%) was higher than that in the control group (83.67%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Danshen freeze-dried powder combined with butylphthalide injection is effective in the treatment of ACI, which can improve neurological deficits and cognitive impairment, and reduce serum CRP and Hcy levels.

【Key words】 Danshen freeze-dried powder; Butylphthalide injection; Acute cerebral infarction; Neurological function; C-reactive protein; Homocysteine

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是脑血管疾病常见类型, 在中老年人群中多发, 具有发病率高、致残率高、致死率高的特点^[1]。该病是因脑部血液循环障碍导致的局限性脑组织缺血性软化或坏死, 起病急、进展快, 若在较短的治疗时间窗内未取得良好的治疗效果, 病灶将继续扩大, 神经元细胞因持续缺氧缺血而损伤, 引起神经功能缺损、认知障

碍等后遗症^[2]。因此, 尽早予以合理的治疗具有临床意义。研究^[3]证实, 丁苯酞可通过改善局部微循环、抗氧化应激、减轻炎症反应等途径阻断 ACI 发生的多个病理环节, 临床疗效较好, 但丁苯酞对神经细胞的挽救效果仍未达理想。研究^[4-6]表明, 丹参冻干粉作为活血化瘀药, 具有抗炎、抗凝、改善微循环及血液流变性等多种药理作用, 是临床常用的活

基金项目: 安徽省重点研究和开发项目 (17040804023)

作者简介: 纪勇顺 (1986 -), 男, 主治医师。E-mail: jiyongshun0728@163.com

血通脉中药制剂。基于此,本研究旨在探究丹参冻干粉联合丁苯酞注射液治疗 ACI 的效果及对神经功能、C 反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2022 年 12 月合肥市第八人民医院收治的 98 例 ACI 患者为研究对象。纳入标准:(1)确诊为 ACI,且 MRI 检查结果显示,梗死面积 $\leq 4 \text{ cm}^2$;(2)首次出现肢体或者语言功能障碍等症状;(3)发病时间 $< 48 \text{ h}$;(4)意识清醒,未见严重并发症;(5)有局灶性神经功能缺损表现,如语言

障碍、一侧肢体或面部麻木或无力等。排除标准:(1)心源性 ACI;(2)非血管性病因;(3)合并外周血液病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病或严重心、肝、肺、肾器质性疾; (4)出血倾向明显,血小板 $< 90 \times 10^9/\text{L}$;(5)对本研究药物过敏或存在药物配伍禁忌者;(6)合并精神疾病或认知障碍者。已剔除研究期间死亡、主动要求退出、转院或病情严重恶化/出现过敏反应/严重不良反应者。本研究通过医院伦理委员会审批,且获得所有入组患者或其家属的知情同意。按照治疗方法不同将患者分为观察组和对照组,每组各 49 例。两组性别、合并症等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	糖尿病(有/无,例)	高血压(有/无,例)	血脂异常(有/无,例)	饮酒(有/无,例)	吸烟(有/无,例)	受教育年限(年)
观察组($n=49$)	27/22	63.75 \pm 6.89	11/38	35/14	18/31	13/36	34/15	10.62 \pm 2.85
对照组($n=49$)	25/24	62.46 \pm 7.11	10/39	31/18	17/32	11/38	36/13	9.97 \pm 2.93
t/χ^2 值	0.164	0.912	0.061	0.742	0.044	0.221	0.200	1.113
P 值	0.686	0.364	0.806	0.389	0.833	0.638	0.655	0.268

1.2 治疗方法

两组均按《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[7]接受常规基础治疗,包括:溶栓、抗凝、降低颅内压、降脂稳定斑块、营养神经等;同时对存在高血压、糖尿病等症予以对症治疗,密切监测患者生命体征与病情变化。

对照组在常规基础治疗上加用丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司),100 mL/次,2 次/d,静脉滴注,注意每次滴注时间应 $> 50 \text{ min}$,两次滴注间隔应 $> 6 \text{ h}$ 。观察组在对照组基础上加用注射丹参冻干粉(哈药集团中药二厂),400 mg/次,1 次/d,溶于 500 mL 生理盐水后静脉滴注。两组均连续治疗 10 d。

1.3 观察指标

(1)神经功能:使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估两组治疗前及治疗后 5 d、10 d 的神经功能缺损情况。NIHSS 包含感觉、语言、肢体运动等 11 个子项,每项 0~4 分,总分 42 分,评分越高提示神经功能缺损越严重。(2)认知功能:使用简易智力状况检查法(MMSE)评估两组治疗前及治疗后 5 d、10 d 的认知功能缺损情况。MMSE 分为时间定向力、即刻记忆、语言等 7 个方面,共 30 条目,每条目 0~1 分,总分 30 分,评分越低提示认知功能缺损越严重。(3)血清 CRP、Hcy 水平:检测两组治疗前及治疗后 10 d 的血清 CRP、Hcy 水平。血样均为

空腹外周静脉血。CRP 使用胶乳增强免疫比浊法检测,试剂盒购自美康生物科技股份有限公司;Hcy 使用酶循环法检测,试剂盒购自美康生物科技股份有限公司。

1.4 疗效评价

痊愈:疗效指数(EI)下降率 $> 90\%$;显效:EI 下降率 46%~89%;有效:EI 下降率 18%~45%;无效:EI 下降率 $< 18\%$ 。EI=(NIHSS 治疗前-NIHSS 治疗后)/NIHSS 治疗前 $\times 100\%$ 。将痊愈、显效、有效患者纳入总有效率计算。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理与分析。计量资料记为($\bar{x} \pm s$),组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验;计数资料记为 $[n(\%)]$,组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者神经功能比较

治疗后 5 d、10 d,两组患者 NIHSS 评分均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者认知功能比较

治疗后 5 d、10 d,两组患者 MMSE 评分均提高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后 5 d	治疗后 10 d
观察组 (n = 49)	13.89 ± 2.97	8.87 ± 2.45 *	5.02 ± 2.26 *
对照组 (n = 49)	13.81 ± 2.78	10.03 ± 2.52 *	6.24 ± 2.30 *
t 值	0.138	2.310	2.648
P 值	0.891	0.023	0.010

* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

表 3 两组患者 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后 5 d	治疗后 10 d
观察组 (n = 49)	12.94 ± 2.37	17.67 ± 2.56 *	21.28 ± 3.01 *
对照组 (n = 49)	12.55 ± 2.28	16.41 ± 2.70 *	19.53 ± 2.92 *
t 值	0.830	2.371	2.921
P 值	0.409	0.020	0.004

* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患者血清 CRP、Hcy 水平比较

治疗后 10 d, 两组血清 CRP、Hcy 水平均降低 (P < 0.05), 且观察组低于对照组 (P < 0.05)。见表 4。

表 4 两组患者血清 CRP、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP (mg/L)		Hcy (mol/L)	
	治疗前	治疗后 10 d	治疗前	治疗后 10 d
观察组 (n = 49)	10.52 ± 1.58	5.14 ± 0.73 *	21.88 ± 2.56	10.86 ± 1.87 *
对照组 (n = 49)	10.17 ± 1.52	6.89 ± 0.85 *	21.70 ± 2.94	15.22 ± 2.03 *
t 值	1.117	10.933	0.323	11.058
P 值	0.267	<0.001	0.747	<0.001

* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

2.4 两组患者临床疗效比较

观察组临床总有效率为 95.92%, 高于对照组的 83.67%, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 5。

表 5 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组 (n = 49)	21 (42.86)	14 (28.57)	12 (24.49)	2 (4.08)	47 (95.92)
对照组 (n = 49)	18 (36.73)	13 (26.53)	10 (20.41)	8 (16.33)	41 (83.67)
χ^2 值					4.009
P 值					0.045

2.5 不良反应

治疗过程中仅观察组出现皮肤瘙痒 1 例, 症轻微, 未加特殊干预。两组均未发生呼吸系统、神经系统损害, 治疗前后血常规、肝肾功能等均未见异常变化。

3 讨论

ACI 是我国常见卒中类型, 高龄、血压/血脂/血

糖异常等均是其主要危险因素^[8]。随社会老龄化进程的加快及“三高”人群的扩大, ACI 的发病率呈明显上升趋势^[9]。ACI 起病后将引起患者脑组织缺血缺氧性坏死, 表现为程度不一的偏瘫、情绪改变、吞咽困难、失语、感觉障碍等症状, 神经功能及认知功能严重缺损, 影响正常生活。研究^[10]发现, ACI 引起的神经细胞坏死的过程复杂, 缺血缺氧作为始动因子将引起“缺血瀑布反应”, 最终导致可逆的缺血半暗带向不可逆性损害发展。因此, 积极恢复缺血区及缺血半暗带的血流灌注是控制病情进展的关键, 但目前临床常规基础治疗仍无法完全让患者受益^[11]。本研究予以观察组丹参冻干粉联合丁苯肽注射液治疗, 相比于对照组, 观察组 NIHSS 评分及血清 CRP、Hcy 水平降低, MMSE 评分升高, 临床疗效良好。

丁苯肽属于新型脑保护剂, 可改善脑部微循环、增加缺血区血流量、减轻脑水肿、抗脑血栓形成等多种药理作用, 保护神经元细胞并抑制其凋亡, 对促进 ACI 所致的神经功能缺损的修复具有积极影响^[12]。多项临床研究^[13-14]证实, 丁苯肽联合其他药物或单独使用对治疗 ACI 均有良好治疗效果。中医认为, ACI 发病应属痰阻络, 应予以活血通络性药物。丹参是唇形科植物丹参的干燥根茎, 具有活血祛瘀、通经止痛之功效, 对 ACI 的治疗效果确切^[15]。目前, 如丹参多酚酸、丹参酮 II A 磺酸钠等活性成分已从植物丹参中分离, 且被证实具有抗血栓形成、抗心肌缺血、抗凝血、改善微循环、抗脑缺血、抗纤维化、抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种药理作用^[16-17]。丹参冻干粉是一种中药制剂, 其主要活性成分为水溶性酚酸类成分, 包括丹参素、丹酚酸、原儿茶酸等^[18]。许英^[19]研究发现, 丹参冻干粉可明显降低 ACI 患者纤维蛋白原、hs-CRP 水平, 改善其神经功能。另外, 高颖等^[20]研究证实, 丹参冻干粉在临床应用中具有较高的安全性。现代药理学研究^[21-23]显示, 丹参素可有效改善 ACI 大鼠的纤溶功能; 丹酚酸 B 则可明显减轻急性局灶性脑缺血小鼠的脑水肿, 并可通过抑制兴奋性氨基酸的神经毒性来发挥神经保护作用; 丹酚酸 A 也通过激活 Nrf2/HO-1 信号途径来加速 Nrf2 的合成, 进而提高抗氧化蛋白 HO-1 水平, 最终发挥减轻脑缺血再灌注损伤之效。本研究结果显示, 丹参冻干粉联合丁苯肽注射液治疗较丁苯肽单用可明显提高 ACI 的临床总有效率, 有效改善患者的神经功能缺损和认知障碍。

ACI 的病理机制复杂, 急性缺血引起的炎症反应、氧化应激反应等均是促进其发展的重要原因^[24]。CRP 为临床常测炎症标志物, 其水平与 ACI

患者的病情及神经功能密切相关^[25]。Hcy 的水平则动脉粥样硬化的发生有关,Hcy 过高可损害血管内皮细胞,加速血小板聚集与血管平滑肌细胞的增生,诱发血栓形成,是 ACI 发生的危险因素^[26]。因此,监测 ACI 患者 CRP、Hcy 水平对评估患者病情、预后等具有重要意义。本研究结果显示,丹参冻干粉联合丁苯酞注射液可明显降低 ACI 患者的血清 CRP、Hcy 水平,这可能得益于丹参显著抗炎、抗氧化应激作用^[27-28]。

综上,在丁苯酞注射液治疗 ACI 的基础上加用丹参冻干粉可明显提高临床疗效,改善患者神经功能及认知功能,降低血清 CRP、Hcy 水平。

参考文献

- [1] Huang P, He XY, Xu M. Effect of argatroban injection on clinical efficacy in patients with acute cerebral infarction: preliminary findings[J]. *European Neurology*, 2021, 84(1): 38-42.
- [2] Wang DH, Zhang LB, Zhang W, et al. Effects of butylphthalide on cognitive function and inflammatory status in patients with acute cerebral infarction complicated with cognitive dysfunction [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2021, 429: 118965.
- [3] Qin C, Zhou P, Wang L, et al. Dl-3-N-butylphthalide attenuates ischemic reperfusion injury by improving the function of cerebral artery and circulation[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism; Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2019, 39(10): 2011-2021.
- [4] 单晓晓,洪帮振,刘洁,等.丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(21): 5496-5511.
- [5] 吴凤芝,唐祺,吴妍,等.注射用丹参(冻干)调配技术正交优化及其成品输液质量稳定性[J]. *中成药*, 2016, 38(5): 1159-1163.
- [6] 孙世光,宋海燕,鹿岩.注射用丹参(冻干)临床使用合理性与安全性再评价研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(6): 468-471.
- [7] 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,彭斌,等.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.
- [8] 康玲,王战英.进展性缺血性脑卒中相关危险因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(6): 80-81.
- [9] 孙文慧,李建彬,冯石献,等.2014—2017 年郑州市居民脑卒中流行病学特征分析[J]. *广东医学*, 2019, 40(11): 1584-1588.
- [10] 胡耀梅,刘应蛟,艾启迪,等.脑缺血中 Bel-2 对自噬与凋亡的双重调控机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(3): 368-374.
- [11] 薛芳,张永林,张继萍,等.脑腔通腔囊联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的疗效及对血流动力学影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(2): 215-218.
- [12] Ding Y, Gu Z, Zhai T, et al. Effect of butylphthalide on new cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke[J]. *Medicine*, 2020, 99(32): e21594.
- [13] 赵冬凤,刘强.丁苯酞注射液对急性脑梗死不同 OCSF 分型的疗效及对 Hs-CRP、FIB 水平的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(9): 797-800.
- [14] 王守章,胡旻雷,饶容丽.丁苯酞注射液联合依达拉奉对老年急性脑梗死患者神经功能及血清 hs-CRP、NSE 水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(18): 63-67.
- [15] 孔静敏,朱杉杉,刘长英,等.依达拉奉联合丹参注射液治疗急性脑梗死的 Meta 分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(11): 1025-1029.
- [16] 贾壮壮,赵磊,陈红阳,等.注射用丹参多酚酸配伍注射用血栓通(冻干)通过抑制 MMPs 对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障通透性的影响及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(19): 135-145.
- [17] 甘受益,李彩蓉,李宾,等.丹参酮 II A 磺酸钠对急性冠脉综合征患者炎症因子和氧化应激的影响[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(6): 163-166.
- [18] 周国军,郭从友,温利民,等.临床常用丹参制剂活性成分比较分析[J]. *安徽医药*, 2016, 20(2): 259-262.
- [19] 许英.丹参冻干粉联合奥扎格雷钠治疗脑梗死疗效观察[J]. *中国医药*, 2011, 6(9): 1065-1066.
- [20] 高颖,周莉,尹平,等.3430 例观察注射用丹参多酚酸冻干粉上市后临床应用安全性[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(5): 427-429.
- [21] 史莉瑾,刘喜明,毛兴爱,等.丹参素预处理对脑梗死大鼠血浆纤溶激活系统的影响[J]. *临床神经病学杂志*, 2010, 23(4): 278-280.
- [22] 肖文喜,汪红,钟晓明,等.丹酚酸 B 对小鼠急性局灶性脑缺血的神经保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(17): 163-166.
- [23] 张雯,宋俊科,闫蓉,等.丹酚酸 A 通过 Nr2f/HO-1 途径减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. *药学学报*, 2016, 51(11): 1717-1723.
- [24] Zhang XL, Dong YT, Liu Y, et al. Effects of dl-3-n-butylphthalide on serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and hypersensitive C-reactive protein levels in acute cerebral infarction[J]. *Brain and Behavior*, 2019, 9(12): e01469.
- [25] 吴松,王大明,金肇权.急性脑梗死患者血清 C 反应蛋白/脂联素和 T 细胞亚群与临床预后及神经功能的关系[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2018, 37(1): 101-106.
- [26] 赵雪梅,邵自强. Hcy 相关酶基因 MS A2756G、MTRR A66G 多态性及 Vitamin B12 与脑梗死相关性的临床探讨[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(4): 296-299.
- [27] 林梦雅,张玉萍,李雅,等.基于灰色关联度分析的丹参提取物抗炎作用谱效关系研究[J]. *中草药*, 2017, 48(16): 3447-3452.
- [28] 刘丰.依达拉奉联合丹参注射液对急性脑梗死患者血清 Hcy 的影响[J]. *中国临床研究*, 2014, 27(12): 1485-1486.

(收稿日期:2023-02-14

修回日期:2023-05-01)