

丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液治疗急性脑梗死的临床研究[△]

徐丙超^{1,2*}, 周芯羽², 王 轩², 籍 牛², 董万利^{1#}(1. 苏州大学附属第一医院神经内科, 江苏 苏州 215000; 2. 连云港市第一人民医院神经内科, 江苏 连云港 222002)

中图分类号 R743.33 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3660-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.17

摘要 目的:探讨丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液对急性脑梗死患者血清P-选择素、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和血管内皮生长因子(VEGF)及神经功能的影响。方法:选择2013年4月-2016年4月连云港市第一人民医院收治的急性脑梗死患者114例,按随机数字表法分为对照组与观察组,各57例。对照组患者给予常规治疗;观察组患者在对照组基础上加用丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液40 mg加入0.9%氯化钠注射液250 mL中,ivgtt,qd。7 d为1个疗程,两组均治疗2个疗程。比较两组患者治疗前和治疗7、14 d时的美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分,血清P-选择素、GFAP和VEGF水平,以及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者上述各项指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗7、14 d时的NIHSS评分、血清P-选择素和GFAP水平均明显下降,血清VEGF水平明显上升,且治疗14 d时指标水平(NIHSS评分除外)均明显优于同组治疗7 d时,观察组指标水平均明显优于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液能显著降低急性脑梗死患者血清P-选择素和GFAP水平,提高VEGF水平,促进神经缺损功能恢复,且安全性较高。

关键词 急性脑梗死;丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液;P-选择素;胶质纤维酸性蛋白;血管内皮生长因子;神经功能

Clinical Study on Tanshinone II_A Sodium Sulfonate Injection in the Treatment of Acute Cerebral Infarction
XU Bingchao^{1,2}, ZHOU Xinyu², WANG Xuan², JI Niu², DONG Wanli¹(1. Dept. of Neurology, the First Hospital Affiliated to Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China; 2. Dept. of Neurology, Lianyungang First People's Hospital, Jiangsu Lianyungang 222002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of Tanshinone II_A sodium sulfonate injection on levels of P-selectin, glial fibrillary acidic protein (GFAP), vascular endothelial growth factor (VEGF) and neurological function in patients with acute cerebral infarction. METHODS: A total of 114 patients with acute cerebral infarction selected from Lianyungang First People's Hospital during Apr. 2013-Apr. 2016 were divided into control group and observation group according to random number table, with 57 cases in each group. Control group was given routine treatment. Observation group was additionally given Tanshinone II_A sodium sulfonate injection 40 mg 0.9% sodium chloride injection 250 mL, ivgtt, qd. A treatment course lasted for 7 d, and both received 2 courses of treatment. NIHSS scores, the levels of serum P-selectin, GFAP and VEGF were compared between 2 groups before treatment and after 7, 14 d of treatment. The occurrence of ADR was also compared. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups ($P>0.05$). Compared to before treatment, NIHSS score, the levels of serum P-selectin and GFAP in 2 groups were decreased significantly after 7, 14 d of treatment, while the serum level of VEGF was increased significantly. These indexes of 2 groups after 14 d of treatment were significantly better than 7 d of treatment, except for NIHSS score. Above indexes of observation group was significantly better than those of control group during corresponding period, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: For acute cerebral infarction, Tanshinone II_A sodium sulfonate injection can significantly reduce the levels of serum P-selectin and GFAP, improve VEGF level and promote the recovery of neurological damage with good safety.

KEYWORDS Acute cerebral infarction; Tanshinone II_A sodium sulfonate injection; P-selectin; Glial fiber acidic protein; Vascular endothelial growth factor; Neurological function

急性脑梗死主要由局部脑组织缺血性坏死引起,发病急且严重,致残率及病死率均较高^[1]。目前关于急性脑梗死的发病机制尚未完全明确,可能与炎症反应、血

液流变学改变^[2]、内皮细胞损伤、血小板活化等有关。P-选择素是血小板活化的一项重要指标,参与脑梗死进展过程,同时还有调节炎性介质的作用。胶质纤维酸性蛋白(Glial fibrillary acidic protein, GFAP)是星形胶质细胞中的主要成分,常用于反映内皮细胞激活状态。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)为特异性促血管新生因子,具有促内皮细胞增殖、提高

△ 基金项目:连云港市卫生科技项目(No.局1406)

* 主任医师,博士研究生。研究方向:脑血管病。电话:0518-85605033。E-mail:bingcx@hotmail.com

通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:脑血管病。E-mail:dwsz8@163.com

血管通透性等作用,可作为内皮细胞损伤的监测指标。丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液含有丹参酮、丹参素等成分,能有效扩张血管、促进局部脑梗死组织血流量恢复,同时还具有清除氧自由基、抗血小板活性、改善内皮细胞功能等多重作用^[3-4]。基于此,笔者拟行前瞻性研究,主要考察丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液对急性脑梗死患者血清P-选择素、GFAP、VEGF及神经功能的影响,为急性脑梗死的临床干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合急性脑梗死诊断标准^[5],经颅脑CT或磁共振成像(MRI)检查证实;(2)中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》“血瘀证”的诊断标准^[6],患者舌质紫暗,脉涩;(3)发病时间不超过72 h;(4)首次发病。

排除标准:(1)肝肾功能严重障碍、恶性肿瘤、器质性病变者;(2)出血性脑梗死、有出血倾向者;(3)伴急性心肌梗死者;(4)精神异常者;(5)用药依从性差者。

1.2 研究对象

选择2013年4月—2016年4月连云港市第一人民医院收治的急性脑梗死患者114例,按随机数字表法分为对照组与观察组,各57例。两组患者的性别、年龄、发病部位、并发症等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别(男/女),例	年龄范围(平均年龄±s),岁	发病部位,例				并发症,例	
				基底节区	脑叶	小脑	多发性梗死	高血压	糖尿病
对照组	57	32/25	54~75(64.5±6.0)	29	21	2	5	26	15
观察组	57	34/23	52~76(64.8±6.2)	28	20	3	6	25	16
χ^2/t		0.144	0.249	0.035	0.038	0.209	0.101	0.035	0.168
P		0.704	0.803	0.851	0.845	0.647	0.751	0.850	0.682

1.3 治疗方法

对照组患者采取常规治疗方案,包括水电解质紊乱纠正、抗血小板聚集、甘露醇降颅内压及对症干预(降血压、降血糖、降血脂)等。观察组患者在对照组基础上加用丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液(上海上药第一生化药业有限公司,批准文号:国药准字H31022558,规格:2 mL:10 mg)40 mg加入0.9%氯化钠注射液250 mL中,ivgtt, qd。7 d为1个疗程,两组均治疗2个疗程。

1.4 观察指标

(1)分别于治疗前和治疗7、14 d时,采用美国国立卫生院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)^[7]评定两组患者的神经功能。该量表包括意识水平、上肢运动、下肢运动等12个项目,总分0~42分,分数越高表示神经功能缺损越严重。(2)治疗前和治疗7、14 d的清晨,分别抽取两组患者空腹外周静脉血6

mL,以离心半径为3 cm、转速为2 000 r/min离心15 min,提取上清液后保存于-20 ℃冰箱中,待测。采用酶联免疫吸附试验(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定两组患者血清P-选择素、GFAP和VEGF水平,试剂盒均购自上海户实医药科技有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。(3)用药前后行肝肾功能、血常规等相关检查,观察并记录两组患者用药期间的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后NIHSS评分比较

治疗前,两组患者NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗7、14 d时,两组患者NIHSS评分均较治疗前明显下降,且观察组评分均明显低于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗14 d的NIHSS评分与治疗7 d时比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

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

Tab 2 Comparison of NIHSS scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗7 d	治疗14 d
对照组	57	13.60±2.83	11.12±2.68*	10.27±3.25*
观察组	57	13.56±2.78	8.38±3.45*	7.45±2.03*
t		0.026	4.735	5.556
P		0.979	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后血清P-选择素水平比较

治疗前,两组患者血清P-选择素水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗7、14 d时,两组患者血清P-选择素水平均较治疗前明显下降,且治疗14 d时的水平均明显低于同组治疗7 d时,观察组水平明显低于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血清P-选择素水平比较($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab 3 Comparison of serum P-selectin levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	n	治疗前	治疗7 d	治疗14 d
对照组	57	11.09±2.15	10.12±2.38*	8.90±2.46**
观察组	57	11.16±2.30	8.34±2.41*	6.27±2.50**
t		0.168	3.978	5.661
P		0.867	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与治疗7 d比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. the treatment of 7 d, ** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后GFAP水平比较

治疗前,两组患者血清GFAP水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗7、14 d时,两组患者血清GFAP

水平均较治疗前明显下降,且治疗 14 d 时的水平明显低于同组治疗 7 d 时,观察组水平明显低于同期对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 GFAP 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)
Tab 4 Comparison of GFAP levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	n	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
对照组	57	1.20 ± 0.25	0.92 ± 0.18*	0.78 ± 0.30**
观察组	57	1.22 ± 0.24	0.80 ± 0.17*	0.60 ± 0.24**
t		0.436	3.659	3.537
P		0.664	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗 7 d 比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. the treatment of 7 d,** $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后 VEGF 水平比较

治疗前,两组患者血清 VEGF 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7、14 d 时,两组患者血清 VEGF 水平均较治疗前明显上升,且观察组水平明显高于同期对照组,但两组患者治疗 14 d 时的水平明显低于同组治疗 7 d 时,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)
Tab 5 Comparison of VEGF levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	n	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
对照组	57	310.78 ± 33.64	381.35 ± 46.25*	334.16 ± 41.84**
观察组	57	310.56 ± 36.07	432.62 ± 50.30*	406.73 ± 47.32**
t		0.034	5.665	8.674
P		0.973	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗 7 d 比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment,* $P < 0.05$; vs. the treatment of 7 d,** $P < 0.05$

2.5 不良反应

所有患者均未见肝、肾功能异常,也均未见头晕、皮肤瘙痒等不良反应发生。

3 讨论

急性脑梗死的发病与炎症、内皮细胞损伤或脑血栓形成等密切相关,其中动脉粥样硬化导致的急性脑梗死病情最为严重^[8-9]。既往相关研究多选择超敏 C 反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素 8(Interleukin-8, IL-8)作为评价丹参酮 II_A 磺酸钠注射液治疗脑梗死的观察指标^[10],这与炎症参与急性脑梗死发生、发展过程有关。随着对急性脑梗死发病机制的深入研究,相关因子研究越来越多,各有优劣。本研究主要选择 P-选择素、GFAP 和 VEGF 作为疗效评估的指标,探讨丹参酮 II_A 磺酸钠注射液治疗急性脑梗死的效果及其作用机制。

P-选择素作为一种常见细胞黏附分子(介导细胞与细胞间质、间质黏附),当血小板活化时,机体血液黏度增高,纤维蛋白原、血清 P-选择素水平均显著上升,加快脑梗死进展;同时,P-选择素介导中性粒细胞,使其于损

伤神经细胞附近聚集、黏附,造成脑血流异常改变,导致机体内炎性介质大量释放,破坏血脑屏障,加重脑水肿症状^[11]。GFAP 与内皮细胞功能密切相关,其分子量为 50~52 kD,为脑内星形胶质细胞内纤维结构蛋白的重要成分之一,被认为是星形胶质细胞的一个标志蛋白。正常生理状态下,GFAP 可保护神经元,为其提供营养支持,且参与神经元电生理活动;一旦局部脑组织缺血性损伤,脑内星形胶质细胞被大量活化,从常态转变至反应态,GFAP 水平随之升高。有研究表明,缺血性脑梗死患者脑脊液中 GFAP 水平与脑梗死大小、疾病严重程度有关^[12]。陈景红等^[13]发现,急性脑梗死患者血清 GFAP 水平显著上升,认为血清 GFAP 参与急性脑梗死早期发病过程。VEGF 与血管内皮细胞功能密切相关,在血管生成、神经保护、缺损神经再生中具有至关重要的作用,被认为是血管生成的关键因子^[14]。本研究结果显示,治疗前两组患者的血清 P-选择素和 GFAP 处于高水平状态、VEGF 水平较低,表明血小板活化、血管内皮细胞损伤参与急性脑梗死的发生、发展过程。

中医认为,急性脑梗死与“中风”症状类似,其最终病理特点为经络不通、血瘀气滞,治疗首选活血化瘀药物^[15]。丹参酮 II_A 磺酸钠注射液从丹参中提炼而成,具有活血化瘀、养血安神的功效。现代药理学研究表明,丹参酮 II_A 不仅能有效抑制炎症反应,减轻缺血组织再灌注损伤,而且能有效抑制血小板聚集、扩张血管、促进局部脑组织血流量增多,有利于缺血区侧支循环改善,从而达到减轻脑水肿等神经功能缺损症状的目的^[16]。本研究结果显示,观察组患者加用丹参酮 II_A 磺酸钠注射液治疗后,NIHSS 评分、血清 P-选择素和 GFAP 水平较对照组显著下降,VEGF 水平显著升高,表明丹参酮 II_A 磺酸钠注射液能明显抑制血小板活化,减轻血管内皮细胞损伤,促进缺血区脑组织血流量恢复,进而改善患者的神经缺损功能。两组患者治疗 14 d 时的血清 VEGF 水平较治疗 7 d 时有所下降,这可能与 VEGF 对缺氧反应存在负反馈机制有关。另外,安全性方面,两组患者均未见肝、肾功能异常等严重不良反应发生,也未发现皮肤瘙痒等轻微不良反应发生,说明安全性高。

综上所述,丹参酮 II_A 磺酸钠注射液治疗急性脑梗死,能显著降低患者血清 P-选择素和 GFAP 水平,提高 VEGF 水平,促进神经缺损功能恢复,且安全性较高。但本研究尚未对患者的远期疗效进行观察比较,需进一步随访证实。

参考文献

- [1] 周江,于白莉.丹参酮 II_A 磺酸钠治疗脑梗塞急性期的临床观察[J].四川中医,2014,32(4):172-173.
- [2] 阳昀,刘开祥,李浩,等.丹参酮 II_A 治疗脑梗塞的疗效观察及对自由基的影响[J].时珍国医国药,2011,22(3):617-618.
- [3] 张翌春,卓巧燕,朱洁明,等.丹参酮对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛脑灌注及血流动力学的影响[J].医学临床

迈之灵联合常规药物治疗精索静脉曲张的临床研究

叶纪伟*, 沈远径(南阳市第二人民医院泌尿外科, 河南 南阳 473000)

中图分类号 R697.24 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3663-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.18

摘要 目的:探讨迈之灵联合常规药物治疗精索静脉曲张(VC)的临床效果。方法:选择2015年2月—2016年1月我院收治的86例VC患者为研究对象,按照就诊单双号分为对照组和观察组,各43例。对照组患者给予常规药物(枸橼酸氯米芬、左卡尼汀)治疗;观察组患者在对照组基础上加用迈之灵片300 mg, po, bid。两组患者疗程均为3个月。比较两组患者的临床疗效,治疗前后的睾丸动脉血流动力学参数、精浆实验室检查指标、精液质量,以及不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率为90.70%,明显高于对照组的72.09%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者的上述指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者睾丸动脉向心支的收缩期峰值流速、阻力指数和搏动指数均较治疗前明显降低, α -葡萄糖苷酶、精浆酸性磷酸酶、精浆果糖含量和前向运动精子活动率、精子总活动率均较治疗前明显升高,精子密度均较治疗前明显增大,且观察组各指标均优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但治疗前后两组患者睾丸动脉向心支的舒张末期流速比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:迈之灵联合常规药物有助于改善VC患者睾丸动脉血流状态,调节精浆相关分子含量,提高精液质量,从而提高临床疗效,且安全性较高。

关键词 精索静脉曲张;迈之灵;睾丸动脉血流;精浆实验室检查指标;精液质量

Clinical Study on Aescufen Forte Combined with Routine Drugs in the Treatment of Varicocele

YE Jiwei, SHEN Yuanjing (Dept. of Urinary Surgery, Nanyang Second People's Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical effects of aescufen forte combined with routine drugs in the treatment of varicocele (VC). METHODS: A total of 86 patients with VC selected from our hospital during Feb. 2015-Jan. 2016 were divided into control group and observation group according to odd and even number, with 43 cases in each group. Control group was given routine drug therapy. Observation group was additionally given Aescufen forte tablet 300 mg, po, bid, on the basis of control group. Treatment course of 2 groups lasted for 3 months. Clinical efficacies as well as testicular artery blood flow parameters, seminal plasma lab indexes and semen quality were compared between 2 groups. The occurrence of ADR was also compared between 2 groups. RESULTS: Total response rate of observation group was 90.70%, which was significantly higher than 72.09% of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups

- 研究, 2014, 31(7):1277-1279.
- [4] 杨晓莉, 牟建军. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液对冠心病不稳定性心绞痛血瘀证患者血小板活化功能的价值评价[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2014, 11(3):76-78.
- [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病分类诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):379.
- [6] 卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第二辑[S]. 1995: 9.
- [7] 陈清棠. 脑卒中病人神经功能缺损程度疗效评定标准: 1995[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):381-382.
- [8] 黄晓红, 王正中. 血塞通联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国药房, 2013, 24(32):3018-3020.
- [9] 李龙珠, 刘家军, 张梅, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠联合依达拉奉对脑梗死局部脑血流及血液流变学影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(2):182-184.
- [10] 顾平. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液对老年缺血性脑卒中患者超敏 C 反应蛋白和白细胞介素-8 水平的影响及疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(8):1674-1675.
- [11] 李春雷, 张峰. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液治疗脑梗死的疗效及对血清中 Fibulin-5、vWF 和 P-选择素的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(9):2406-2408.
- [12] Brouns R, De VB, Cras P, et al. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(3):451-458.
- [13] 陈景红, 李娜, 高俊淑, 等. 急性脑梗死患者血清胶质纤维酸性蛋白和 S100- β 蛋白水平变化[J]. 临床误诊误治, 2012, 25(7):71-73.
- [14] 陈静, 汪鸿志. 血管内皮生长因子的研究进展[J]. 中华内科杂志, 1998, 37(1):62-64.
- [15] 郁洁, 丁新生, 叶民, 等. 脉血康胶囊联合奥拉西坦治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 江苏医药, 2014, 40(7):812-814.
- [16] 孟庆春, 王玲玲, 孔小燕, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠对大鼠肢体缺血再灌注损伤时 IL-8、TNF- α 的影响[J]. 西部医学, 2013, 25(3):353-356.

* 主治医师。研究方向:泌尿外科微创治疗及男性病。E-mail: 490233166@qq.com

(收稿日期:2016-10-08 修回日期:2016-12-09)
(编辑:胡晓霖)