

丹红注射液联合重组人组织纤溶酶原激活剂治疗急性脑梗死的疗效研究

王琳琳 鲍贤俊 陈春友 朱金刚 仇晨峰

[摘要] **目的** 观察丹红注射液联合重组人组织纤溶酶原激活剂(rt-PA)治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选择68例急性脑梗死患者,随机分为试验组和对照组,每组34例患者。对照组患者给予rt-PA治疗方案,试验组患者在对照组的基础上加用丹红注射液进行治疗,连续治疗28 d,比较两组患者溶栓前后的美国国立卫生卒中量表(NIHSS)评分、两组患者溶栓前后内皮素(ET-1)及一氧化氮指标、脑血流动力变化及两种方案的不良反应发生情况。**结果** 两组患者溶栓后NIHSS评分均有一定程度的降低,试验组患者溶栓后14 d和28 d的NIHSS评分均低于对照组(t 分别=6.27、6.93, P 均 <0.05),试验组28 d的NIHSS评分也低于14 d($t=5.11$, $P<0.05$)。试验组在溶栓后ET-1低于对照组,一氧化氮水平上升高于对照组(t 分别=7.47、9.38, P 均 <0.05);试验组溶栓后的峰流速、平均流速均高于对照组溶栓后(t 分别=5.62、6.98, P 均 <0.05);峰流速差值及平均流速差值均低于对照组溶栓后(t 分别=6.67、7.34, P 均 <0.05)。两组不良反应率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.56$, $P>0.05$)。**结论** 丹红注射液联合重组人组织纤溶酶原激活剂可以一定程度减轻神经功能损伤症状,改善脑部血流动力学状态。

[关键词] 丹红注射液; 重组型人组织纤溶酶原激活剂; 急性脑梗死; 脑血流动力学

Effect of Danhong injection combined with recombinant human tissue plasminogen activator on acute cerebral infarction WANG Linlin, BAO Xianjun, CHEN Chunyou, et al. Medical Neurology, The First People's Hospital of Wenling, Wenling 317500, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of Danhong injection combined with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) on acute cerebral infarction. **Methods** Sixty-eight patients with acute cerebral infarction were randomized into the control group and experimental group with 34 patients in each. Patients in the control group were treated with rt-PA. Patients in the experimental group were treated with Danhong injection on the basis of the rt-PA for 28 days consecutively. The national institutes of health stroke scales before and after thrombolysis between the two groups were compared. The levels of endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO) and cerebral blood flow were measured before and after thrombolysis in both groups. **Results** The NIHSS scores of both groups decreased to a certain extent after thrombolysis. The NIHSS scores of 14 d and 28d after thrombolysis in experimental group were significantly lower than those in control group ($t=6.27, 6.93, P<0.05$). The NIHSS score of 28d after thrombolysis was also lower than that of 14 d in experimental group ($t=5.11, P<0.05$). After the thrombolytic therapy, the ET-1 level of the experimental group was lower than that of the control group, while the level of nitric oxide was higher ($t=7.47, 9.38, P<0.05$). The peak flow velocity and average flow velocity of the experimental group were higher than those of the control group after thrombolysis ($t=5.62, 6.98, P<0.05$), while the peak flow velocity and average flow velocity of the experimental group were lower than those of the control group after thrombolysis ($t=6.67, 7.34, P<0.05$). The difference in adverse reactions between the two groups was not statistically significant ($\chi^2=1.56, P>0.05$). **Conclusion** Danhong injection combined with recombinant human tissue plasminogen activator can relief the symptoms of neurological injury to a certain extent and improve cerebral hemodynamics.

[Key words] Danhong injection; recombinant human tissue plasminogen activator; acute cerebral infarction; cerebral hemodynamics

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.01.013

作者单位:317500 浙江温岭,温岭市第一人民医院
神经内科

急性脑梗死是指脑供血不足导致的脑组织坏死,导致血流骤减而产生的脑组织坏死^[1-3],严重影响了患者的生活质量及身体健康^[4]。目前,临床的治疗方案较多^[5-7]。研究发现,丹红注射液包含丹参酸、丹参酮丹参酚等成分,具有舒脉活血^[8-11]。本次研究采用丹红注射液联合重组人组织纤溶酶原激活剂治疗急性脑梗死,观察分析其临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年1月至2016年12月温岭市第一人民医院神经内科收治的68例急性脑梗死患者,其中男性35例、女性33例;年龄52~68岁,平均年龄为(59.72±6.46)岁;纳入标准:发病时间在4.5 h之内;脑功能损害的体征持续存在超过1 h;经所在医院医学伦理会审核通过;取得患者或家属同意并签署知情同意书者。排除标准:有明显出血倾向者;早期证实有明显大面积脑梗死者;有严重心血管疾病者;近两周有较大外手术者。随机分为试验组和对照组,每组34例。试验组中男性17例、女性17例,平均年龄为(60.52±7.41)岁;对照组中男性18例、女性16例,平均年龄为(58.91±6.21)岁。两组患者在性别组成及年龄分布上比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 对照组患者均根据患者的体重及剂量表进行重组人组织纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator,rt-PA)(由上海勃林格殷格翰药业有限公司生产)药物配置,0.9 mg/kg,将总剂量的10%在1 min内静推,剩余90%剂量在60 min内微泵用完。血压控制在180/105 mmHg以下。溶栓结束24 h后复查颅脑CT以排除颅内出血的状况,可

采用阿司匹林片100 mg口服,每日一次,对阿司匹林不耐受的患者服用氯吡格雷片75 mg口服,每日一次。试验组患者在对照组的基础上加用丹红注射液(由菏泽步长制药有限公司生产)20 ml加入5%葡萄糖注射液250 ml(伴有糖尿病等特殊状况时,改用0.9%的氯化钠注射液250 ml)稀释后静脉滴注,每日一次,治疗周期均为14 d。

1.3 监测指标 ①比较两组患者溶栓前后的美国国立卫生卒中量表(the national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分;以美国国立卫生研究院制定的卒中量表评定患者神经功能损伤情况^[12],包含意识水平、上下肢运动、共济失调等11个项目,评分>16分表示严重损伤障碍或致残的可能性大,评分<6分表示患者预后情况良好,评分越低表示神经功能损伤程度越小。②比较两组溶栓前后的内皮素(endothelin-1,ET-1)、一氧化氮含量:采用夹心双抗体酶联免疫法测定ET-1含量(由上海酶联生物科技有限公司生产);采用硝酸还原法测定一氧化氮含量(由上海酶联生物科技有限公司生产)。③比较两组溶栓前后的脑血流动力学指标:应用多普勒血流分析仪(由德国DWL公司生产)对两组患者进行经颅多普勒超声检查,溶栓前后的双侧大脑中动脉的峰流速、平均流速、峰流速差值及平均流速差值。

1.4 统计学方法 采用SPSS17.0进行统计学分析。正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料比较采用 t 检验,组内比较采用单因素方差分析;计数资料采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者溶栓前后NIHSS评分见表1

表1 两组患者溶栓前后的NIHSS评分/分

组别	溶栓前	溶栓24 h	溶栓7 d	溶栓14 d	溶栓28 d
试验组	14.04 ± 3.62	9.46 ± 2.75	5.66 ± 1.21	3.59 ± 0.92*	2.84 ± 0.91*#
对照组	14.82 ± 3.21	9.61 ± 2.12	7.48 ± 1.63	6.37 ± 1.72	5.16 ± 1.71

注: *:与对照组比较, $P<0.05$;#:与溶栓14 d比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,试验组与对照组溶栓前的NIHSS评分比较,差异无统计学意义($t=1.89$, $P>0.05$),试验组患者溶栓后24 h和7 d NIHSS评分与对照组比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.98、2.88, P 均>0.05);试验组患者溶栓后14 d和28 d的NIHSS评分

均低于对照组(t 分别=6.27、6.93, P 均<0.05),且试验组溶栓28 d的NIHSS评分也低于溶栓14 d,差异有统计学意义($t=5.11$, $P<0.05$)。

2.2 两组患者溶栓前后溶栓前后ET-1、一氧化氮含量和脑血流动力学指标见表2

表2 两组患者溶栓前后 ET-1、一氧化氮含量和脑血流动力学指标变化

组别		ET-1/pg/ml	一氧化氮/ $\mu\text{mol/L}$	脑血流动力学/cm/s			
				峰流速	平均流速	峰流速差值	平均流速差值
试验组	溶栓前	84.79 \pm 8.73	49.17 \pm 7.32	56.94 \pm 6.97	30.65 \pm 2.79	27.62 \pm 1.98	19.41 \pm 2.23
	溶栓后	60.99 \pm 6.33*	67.38 \pm 5.94*	74.98 \pm 6.32*	39.69 \pm 2.63*	18.57 \pm 2.37*	8.56 \pm 1.68*
对照组	溶栓前	85.62 \pm 9.63	49.84 \pm 8.12	57.13 \pm 5.82	30.69 \pm 3.23	27.61 \pm 2.17	19.82 \pm 3.16
	溶栓后	76.45 \pm 6.81	54.56 \pm 5.32	61.46 \pm 5.21	33.67 \pm 2.16	25.74 \pm 3.13	15.68 \pm 2.34

注: *:与对照组溶栓后比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,试验组和对照组患者溶栓前的ET-1和一氧化氮比较,差异无统计学意义(t 分别=1.79、0.98, P 均 >0.05),试验组溶栓后ET-1下降低于对照组,一氧化氮水平上升高于对照组(t 分别=7.47、9.38, P 均 <0.05)。试验组溶栓前的峰流速、平均流速、峰流速差值及平均流速差值与对照组溶栓前比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.17、1.96、2.64、2.87, P 均 >0.05);试验组溶栓后的峰流速、平均流速高于对照组溶栓后,峰流速差值和平均流速差值均低于对照组溶栓后(t 分别=5.62、6.98、6.67、7.34, P 均 <0.05)。

2.3 溶栓后不良反应 溶栓后试验组患者恶心呕吐、牙龈出血、消化道出血、皮疹、胸闷的总发生例数为8例(23.53%),对照组总发生例数9例(26.47%),两组比较,差异均无统计学意义($\chi^2=1.56, P > 0.05$)。

3 讨论

急性脑梗死是指血管长期动脉粥样硬化导致斑块形成,最终斑块脱落导致脑部栓塞。严重者引发患者神经功能缺失,严重者危及生命安全。目前,临床应用的溶栓剂主要包括尿激酶、链激酶及rt-PA。其中尿激酶和链激酶属于非选择性药物,当血浆中纤溶酶原被激活,会致使患者全身处于抗凝状态,诱发并发症。而rt-PA作为一种特异性溶栓药物,并发症少,应作为临床首选药物^[13]。丹红注射液作为一种中药制剂,其中两种药物具有祛瘀生新、祛邪且不伤正,活血通络的功效^[14]。其中丹参酚酸具有抗血小板聚集的作用,可以减少血浆血栓素B2含量。丹参酮和丹参酚酸均具有抗血栓形成、改善血管循环、激活血管内皮细胞以及促使前列环素释放的功效。还能维持外周血栓素B2和前列环素的平衡、预防脑缺血再灌注。

2013年美国急性缺血性脑卒中指南推荐,对发病在4.5 h以内的患者,按照禁忌证和适应证的筛选,尽快给予静脉溶栓治疗。目前大多数患者因就诊及时性、经济的因素无溶栓机会。普通肝素抗凝

治疗又会增加出血风险。与国外研究相比,我国临床也普遍开展了溶栓治疗。本次研究采用丹红注射液联合重组人组织纤溶酶原激活剂治疗急性脑梗死,结果显示,联合治疗的患者经过溶栓后14 d及28 d NIHSS评分明显低于单独rt-PA治疗的患者($P < 0.05$);联合治疗的患者溶栓后ET-1下降,低于单独rt-PA治疗的患者($P < 0.05$);溶栓后一氧化氮水平上升明显高于单独rt-PA治疗的患者($P < 0.05$);溶栓后两组患者的血流动力学指标:联合治疗的患者峰流速与平均流速分别高于单独rt-PA治疗的患者(P 均 <0.05),联合治疗的患者峰流速差值及平均流速差值指标分别低于单独rt-PA治疗的患者(P 均 <0.05);溶栓后两组患者不良反应数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。说明联合治疗的方案较单纯的rt-PA治疗方案,可以更好的减少患者的神经功能损伤程度;且患者的治疗后血流动力学及各项指标均更好的改善。这种中西医结合的疗法使患者在rt-PA的溶栓基础上又能够祛瘀生新、活血通络,功效明显优于传统的治疗方案。同时虽然中西药联合用药,但是并没有增加患者溶栓后的不良反应。这对于该种治疗方案又是一种优势。

综上所述,丹红注射液联合重组人组织纤溶酶原激活剂治疗急性脑梗死,不仅效果明显并且也没有增加出血或其他并发症的风险。但本次研究患者数目少,仍需更多的患者数据来证实可靠性。

参考文献

- 1 笄正,翟正平,闫福岭.急性脑梗死进展发生的相关危险因素分析[J].中国脑血管病杂志,2014,11(11):569-575.
- 2 Shimoyama T, Kimura K, Uemura J, et al. Elevated glucose level adversely affects infarct volume growth and neurological deterioration in non-diabetic stroke patients, but not diabetic stroke patients[J].Eur J Neurol, 2014, 21(3):402-410.

(下转第53页)

显缩短手术时间,且术后血清肿明显减少,且不进入腹腔,术中避免损伤腹腔膀胱和肠管,且术后不存在肠梗阻等并发症,学习曲线明显变短,只要经过3~4例的学习即可独立开展。开展改良Kugel只需硬麻下或局麻下完成,术中麻醉容易管理及术后容易护理,且对病人要求低。手术费用较TAPP费用明显减少。适合基层医院广泛开展。符合国家提倡单病种付费要求。改良Kugel手术由于手术切口及游离创面时对精索的分离,术后疼痛较明显。②TAPP利用腹腔镜技术,经腹腔剥离腹膜进而游离腹膜前间隙,达到对腹股沟疝的无张力修补,容易发现双侧腹股沟疝,术后疼痛轻微,术后一般很少需要用止痛剂,术后当天即可恢复行动及饮食。虽然TAPP术操作直观,但“可视非可触”的缺点使得术者在掌握微创解剖学知识的同时 必须熟练操作腹腔镜器械,故有一定的学习曲线^[7]。不利于基层医院广泛开展。且TAPP进入腹腔,对胃肠道干扰及麻醉要求极高,在病人选择上不及Kugel广泛。TAPP组必须全麻下才能完成手术,对病人要求较高且术中及术后出现麻醉并发症相对多,术中及术后对气道管理较高,腹内压增加导致复发疝等。容易出现气腹引起相关并发症。进入腹腔容易损伤腹腔脏器、引起肠梗阻。尤其不适合体弱多病老年患者。术后观察时间长且手术费用高。本次研究结果显示,改良Kugel在不降低手术效果下,手术时间,住院日、手术费用、术后并

发症明显优于TAPP组(P 均 <0.05)。综上所述,改良Kugel手术的适应证更广,对病人要求不高、手术时间及住院日更短,术后并发症少和复发率低。学习曲线短,有利于基层医院开展,改良Kugel术符合单病种付费及日间手术流程,具有良好的发展潜力。

参考文献

- 1 黄永刚,王平.腹股沟疝常用分型标准评价[J].中国实用外科杂志,2017,37(11):1292-1294.
- 2 陈少飞,夏清华,郝胜华.改良Kugel手术在复发性腹股沟疝中的应用[J].临床外科杂志,2015,23(9):689-690.
- 3 马学强,朱雄文,聂寒秋.两种后入路腹膜前间隙修补术治疗成人腹股沟疝的临床观察[J].中华普通外科学文献(电子版),2017,11(2):93-95.
- 4 孟宁,李明,高鹏志,等. TAPP与改良Kugel疝修补术的临床对照研究[J].中华疝和腹壁外科杂志(电子版),2016,10(3):178-181.
- 5 王明亮.前入路途径Kugel手术联合腹横筋膜成型治疗巨型腹股沟疝[J].中国实用医刊,2014,41(8):92-93.
- 6 黎亮,闵捷,周俊,等.TEP与改良Kugel补片疝修补术比较[J].浙江临床医学,2016,18(6):1069-1070.
- 7 马晓亮,蔡小燕,王先法,等.成人腹股沟疝腹腔镜修补术与李金斯坦修补术的对比分析[J].全科医学临床与教育,2016,14(4):434-436.

(收稿日期 2017-06-27)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第50页)

- 3 李卫军,王艳玲.急性脑梗死早期治疗的研究进展[J].中国医药导报,2007,4(24):9-10.
- 4 高重阳.不同联合用药方案在急性脑梗死中的效果对比[J].现代预防医学,2012,39(3):794-795.
- 5 Liu C, Dong Z, Xu L, et al. MR image features predicting hemorrhagic transformation in acute cerebral infarction: a multimodal study[J]. Neuroradiol, 2015, 57(11): 1145-1152.
- 6 熊维,常飞.脑心通胶囊联合丹红注射液治疗急性脑梗死的临床疗效及其机制探讨[J].华中科技大学学报(医学版),2016,45(1):74-77.
- 7 田强,张美增.依达拉奉联合重组组织型纤溶酶原激活剂治疗急性脑梗死的疗效观察[J].中国老年学杂志,2011,31(2):196-198.
- 8 付婵,罗娟敏,王义明,等.多波长高效液相色谱法同时测定丹红注射液中7种成分含量[J].中国新药杂志,2012,21(23):2817-2820.
- 9 曹文杰,苏李娜,樊官伟.丹红注射液药理作用及临床应

用研究[J].现代中西医结合杂志,2015,24(3):335-337.

- 10 Jiang Y, Lian Y. Effects of Danhong injection on hemodynamics and the inflammation-related NF- κ B signaling pathway in patients with acute cerebral infarction[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4):16929-16937.
- 11 王芳.奥扎格雷联合丹参酮II A治疗急性脑梗死40例临床观察[J].全科医学临床与教育,2012,10(6):672-674.
- 12 Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale[J]. Stroke, 1989, 20(7):871-875.
- 13 黄银辉,林友榆,陈振杰,等.急性缺血性脑卒中患者重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗后的血压与预后的关系[J].中华高血压杂志,2014,22(6):581-583.
- 14 王小洁,郭菊秋,许绍忠,等.丹红注射液对急性脑梗死侧支循环建立的疗效观[J].中成药,2015,37(7):1624-1626.

(收稿日期 2017-06-23)

(本文编辑 蔡华波)