

丹红注射液治疗脑梗死患者的临床研究

祁 涛¹ 彭吉霞² 刘兴林² 陈德森²

(1 河南省平煤神马医疗集团总医院神经内科,平顶山,467099; 2 湖北医药学院机能实验室,十堰,442000)

摘要 目的:观察丹红注射液对脑梗死的临床疗效并探讨其作用机制。方法:脑梗死患者 202 例,随机分为对照组、治疗组。对照组口服肠溶阿司匹林,静脉滴注依达拉奉+甘露醇;治疗组在此基础上加用丹红注射液;测定治疗前及治疗 2 周(W)后一氧化氮合成酶(NOS)及超氧化物歧化酶(SOD)含量,测定血液流变学指标并动态观测局部脑血流(rCBF),记录 2 组病例治疗前后神经功能缺损评分并比较其疗效。结果:丹红注射液能显著增加 SOD 及 NOS 含量,提高 rCBF,神经功能缺损评分明显好转,与对照组比较均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:丹红注射液可降低脑梗死后脂质过氧化、具有清除氧自由基、改善局部脑血流,对脑梗死有理想的疗效。

关键词 丹红注射液;脑梗死;一氧化氮合成酶;超氧化物歧化酶;血液流变学;局部脑血流

Clinical Research of Dan Hong Injection for Treatment of Cerebral Infarction

Qi Tao¹, Pen Jixia², Lou Xingling², Chen Desen²

(1 Dept. of neurology of Shenma Medical Groups Hospital, Pingdingshan 467099, China;

2 Hubei College of Medicine, Shiyan 442000, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effects of Dan Hong Injection on cerebral infarction and to explore its action mechanism. **Methods:** A total of 202 patients with cerebral infarction were randomly divided into control group and treatment group. Control group took oral aspirin and intravenous drip in adr + mannitol; the treatment group took Dan Hong Injection in addition to abovementioned treatments; after 2 weeks (W) treatment, we measured nitric oxide synthase (NOS) and superoxide dismutase (SOD) content, determined blood rheology indicators and regional cerebral blood flow (rCBF), nerve dysfunction scoring and compared the curative effect. **Results:** Compared with that of the control group, Dan Hong Injection could significantly increase SOD and NOS, improve rCBF and neural function defect score. **Conclusion:** Dan Hong Injection can decrease the lipid peroxidation after cerebral infarction, remove oxygen free radicals, improve regional cerebral blood flow, therefore have ideal efficacy on cerebral infarction.

Key Words Dan Hong Injection; Cerebral infarction; Nitric oxide synthase; Superoxide dismutase; Hemorheology; Regional cerebral blood flow

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.04.016

脑梗死是由于脑局部血液供应障碍,如脑血栓形成、栓子、炎性反应、损伤等导致局部脑组织急性缺血、缺氧引起的局限性脑组织的缺血性坏死或脑软化脑梗死,临床常见类型有脑血栓形成及脑梗死等,是临床常见的严重威胁人类健康的疾病。丹红注射液可以通过可扩张脑血管,增加脑血流量,降低血液黏滞度,改善局部脑血流以减轻脑水肿,消除氧自由基而发挥组织保护作用^[1]。本文就丹红注射液治疗脑梗死患者的临床研究,探讨其治疗机制,为临床用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 我院神经内科于 2010 年 12 月至 2014 年 2 月收治的脑梗死患者 202 例住院患者。年龄 45~90 岁,采用随机数字表法随机分为对照组、

治疗组。其中对照组男 61 例,女 40 例,年龄 45~86 岁,平均年龄 60 岁;治疗组男 59 例,女 52 例,年龄 46~90 岁,平均年龄 64 岁。入选病例均符合中华医学会第四次脑血管病学术会议制定的标准^[2],以《神经疗效评定标准》评定疗效^[3]。基本痊愈:功能缺损评分减少 91%~100% 病残程度为 0 级;显著进步:功能缺损评分减少 46%~90%,病残程度为 1~3 级;进步:功能缺损评分减少 18%~45%;无变化:功能缺损评分减少 17% 左右;恶化:功能缺损评分减少或增多 18% 以上;死亡。

1.2 治疗方法 对照组口服阿司匹林,静脉滴注依达拉奉+甘露醇常规治疗;治疗组在此基础上加用丹红注射液(0.4 g 加入 0.9% 氯化钠 250 mL 静滴,1 次/d,14 d 为 1 个疗程)。

1.3 药品及仪器 丹红注射液(菏泽步长制药有限公司,国药准字 Z20026866);TCD 脑血流仪(北京太阳电子科技有限公司);SOD 测试盒(南京生物医学工程研究所)。

1.4 检测指标和方法 患者入院后经静脉(1 d 及 2 周)取血,按文献^[4]方法测定血清 NOS 及(nmol/mL)含量。采用 TCD 行顶叶观测 1 d、5 d、10 d、2 周 rCBF。

1.5 神经功能缺损评分及疗效评定标准 采用欧洲卒中评分(ESS 评分观察 1 d、5 d、10 d、2 周各评定 1 次;根据日常生活能力(ADL)评价标准评定疗效^[5],所有完成试验生存患者存治疗后 3 个月作生存随访。

1.6 采用 SPSS 15.0 软件处理 实验数据以($\bar{x} \pm s$)表示,指标的比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间差异采用 Dunnett 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义^[6]。

2 结果

2.1 SOD、NOS 活性测定 见表 1,治疗组病例血清 NOS 及 SOD 明显增高,与对照组比较, $P < 0.05$,差异有统计学意义。提示丹红注射液能明显增强酶活

性,具有清除自由基抑制脂质过氧化等作用。

2.2 2 组治疗前后血液流变学指标比较 见表 2,结果显示 2 组病例血液流变学指标在治疗 2W 后较治疗前显著改善(与本组治疗前 $P < 0.05$),而治疗组改善优于对照组(与对照组比较 $P < 0.05$)。说明丹红注射液具有改善微循环,促进纤维蛋白溶解,降低全血黏滞度,改善血液流变性及微循环障碍等作用。

2.3 rCBF 变化 见表 3,治疗组及对照组在入院当天测得 rCBF 在最低点,治疗组在治疗 5 d 后开始逐渐升高至 10 d 基本恢复最高水平,与对照组比较 $P < 0.05$,差异有统计学意义。

2.4 2 组患者治疗后第 2 周 ESS 评分的比较疗效评价 见表 4,治疗组在治疗后第 2 周 ESS 评分组较高,总有效率达到(95%),与对照组(81%)比较($P < 0.01$),差异均有统计学意义,说明治疗组疗效优于对照组。

表 1 2 组病例 NOS 及 SOD 含量($\bar{x} \pm s, n = 101$)

组别	NOS(nmol/mL)		SOD(U/mL)	
	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
对照组	120.01 ± 9.12	127.25 ± 10.21	59.29 ± 3.74	61.12 ± 4.51
治疗组	119.71 ± 8.97	189.11 ± 14.12 * [△]	58.97 ± 3.81	86.39 ± 7.21 * [△]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 2 2 组病例治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s, n = 101$)

检测指标	治疗前		治疗前	
	对照组	治疗组	对照组	治疗组
纤维蛋白原(g/L)	4.34 ± 0.42	4.41 ± 0.24	3.53 ± 0.43 *	2.33 ± 0.26 * [△]
血小板集聚率(%)	1.02 ± 0.12	0.97 ± 0.26	0.77 ± 0.23 *	0.60 ± 0.18 * [△]
全血高切黏度(mPa·s)	7.35 ± 1.45	7.24 ± 1.56	7.72 ± 1.12	6.01 ± 1.17 * [△]
全血底切黏度(mPa·s)	12.15 ± 2.14	11.23 ± 1.91	9.52 ± 1.01 *	7.92 ± 1.21 * [△]
红细胞压积(%)	48.38 ± 4.45	48.23 ± 4.20	46.24 ± 3.40	40.35 ± 3.22 * [△]

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 3 2 组病例不同时间段测得 rCBF($rCBF = mL \cdot 100 g^{-1} \cdot min^{-1}$)($\bar{x} \pm s, n = 101$)

组别	1 d	5 d	10 d	2 周
对照组	41.15 ± 2.45	44.57 ± 3.43	51.86 ± 4.54	59.27 ± 5.81
治疗组	41.39 ± 2.49	58.59 ± 3.15 *	69.06 ± 5.47 * [△]	72.08 ± 4.18 *

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

表 4 2 组病例治疗后第 2 周 ESS 评分及治疗效果比较($\bar{x} \pm s, n = 101$)

组别	例数	治疗前	治疗 12 周后	总有效率(%)
对照组	101	33.02 ± 2.76	49.33 ± 3.45	81
治疗组	101	32.14 ± 2.35	60.57 ± 3.41 *	95 *

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

中医认为缺血性中风病(脑梗死)的主要病因是“瘀血阻络”,《本草求真》谓其可治“一切风

痹”^[7],丹红注射液由丹参与红花组成,主要有效成分丹参酚酸及丹参酮、红花黄色素等^[8-9],是经现代工艺加工而成,具有改善微循环、扩张冠状动脉、增加冠脉流量、清除氧自由基^[10]、减少血小板黏附聚集及降低心肌耗氧量等作用^[11],现已广泛应用于临床治疗闭塞性血管疾病。

本研究中我们使用血液流变学及酶学指标来评价丹红注射液对脑梗死的影响。由于在脑梗死的过程中产生大量的氧自由基,可以引起过脂质氧化反应,造成细胞膜基本特征的改变,自由基对脑组织的损伤是缺血后神经细胞死亡的最重要原因。NOS 具有松弛血管平滑肌的功能,其含量可以反应血管内皮功能的变化情况,而 SOD 是清除氧自由基的一种特性酶^[12],故测定 NOS 及 SOD 可以证实丹红注射液是否能提高患者血清 NOS 及 SOD 含量,以佐

证其是否具有清除氧自由基抗脂质过氧化、松弛血管平滑肌、改善微循环的功能。当脑梗死后由于脑组织局部缺血,可使线粒体的结构和功能破坏,也导致细胞能量代谢障碍,并触发一系列酶促反应,加速细胞损伤的进程。丹红注射液组方为丹参和红花,前者性寒味苦,通血络,散瘀结;后者性味平,化瘀血,通经络。两者相辅,活血通络,祛瘀生新,行气活血。脑梗死多发于动脉硬化基础上,动脉内膜损伤,造成血小板、纤维蛋白凝聚附着形成动脉血管壁血栓^[13]。本研究结果显示丹红注射液对血液流变学的影响非常明显,数据显示其据有提高抗凝和纤溶活性、降低血液黏滞度、减少血小板聚集、改善血流动力学功能。丹红注射液治疗 2 周后 SOD 的明显增高,说明丹红注射液能提高 SOD 释放,具有清除自由基抑制脂质过氧化的作用^[14]。NOS 治疗组亦高于对照组,且差异有显著性($P < 0.05$),提示丹红注射液具有松弛血管平滑肌,对缺血心肌梗死后可改善微循环及血管内皮功能。治疗组及对照组在入院当天测得 rCBF 在最低点(41.15 ± 2.45 , 41.39 ± 2.49),治疗组在治疗 5 d 后开始逐渐升高至较高水平,10 d 后治疗组基本恢复正常的水平;但对照组维持在低水平达 10 d,在 2 周才接近治疗组第 5 d 的水平,说明丹红注射液能显著提高局部脑血流量(rCBF),缩短 rCBF 恢复至正常水平时程,证实丹红注射液具有扩张脑局部血管,增加脑血流量的功能。本临床研究中血液流变学及酶学指标证实,丹红注射液可有效提高患者血清 NOS 及 SOD 含量,促进血管内皮细胞生长因子的表达,具有抗脂质过氧化、松弛血管平滑肌、改善微循环,抑制凝血酶活性,刺激血管内皮细胞释放组织纤溶酶活物,阻止血栓形成,促进血栓溶解以降低血液黏稠度的功效。对治疗脑梗死的疗效确切、使用方便,且不良反应少,故

值得临床推广应用。

参考文献

- [1]唐修学,陈彩莲.丹红注射液治疗急性高血压脑Ⅲ血的疗效观察[J].广西医学,2004,26(21):251.
- [2]中华医学会全国第四次脑血管病学术会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经杂志,1996,29(6):379-380.
- [3]陈清棠.脑卒中病人神经功能缺损程度疗效评定标准(1995)[J].中华神经杂志,1996,29(6):381-382.
- [4]扬白纯,陈修.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,1991:992-995.
- [5]扬树源,杨新宁.急性脑创伤后继发性神经细胞损伤的研究进展[J].中华神经外科杂志,2004,20(21):91-95.
- [6]艾娟,王雷,邱晓梅.丹红注射液联合半量依达拉奉治疗急性脑梗死安全性和有效性探讨[J].中国医药,2013,8(1):33.
- [7]李福章.丹红注射液联合低分子肝素钙治疗脑梗塞 68 例[J].中国医疗前沿,2013,8(13):70-71.
- [8]付辛芳,刘晓红.丹参的药理作用与临床应用研究进展[J].中国药物与临床,2006,15(1):76-77.
- [9]薛雁鸿,杜学军,赵绍梅,等.奥扎格雷钠联合丹红注射液治疗急性脑梗死临床研究[J].中国医药,2012,7(3):289.
- [10]徐如英,童树洪.红花的化学成分及药理作用研究进展[J].中国药业,2010,19(20):86-87.
- [11]王强,邓敏.脑心通联合丹红注射液治疗稳定型心绞痛 75 例[J].现代中西医结合杂志,2009,18(27):3335-3336.
- [12]Assen. Choncim, Ashraf. Abdel - Naim, Amanie. Khalifa, et al. protective effects of curcumin against ischemia - reperfusion insult in rat forebrain[J]. Pharmacological Research, 2002, 46(3): 273 - 279.
- [13]刘士平.脑梗塞应用丹红与脑心通联合治疗临床观察[J].医学信息,2013,26(11):513.
- [14]刘红.丹参对动脉粥样硬化家兔血清一氧化氮、血浆内皮素和脂质过氧化物的影响[J].湖北中医杂志,2001,23(8):11.

(2014-03-07 收稿 责任编辑:徐颖)