

丹参川芎嗪注射液治疗脑血栓患者的临床疗效及 SOD、MDA、LPA 和内皮素的作用分析

关 婷 刘佳馥 王思思

(解放军 281 医院, 秦皇岛, 066001)

摘要 目的:研究丹参川芎嗪注射液治疗脑血栓患者的临床疗效及对超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、溶血磷脂酸(LPA)及内皮素(ET-1)的影响。方法:选取2015年3月至2018年2月解放军281医院收治的脑血栓患者78例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组39例。对照组接受常规西药治疗,观察组采用丹参川芎嗪注射液联合常规西药治疗。观察治疗效果、功能评分及血清SOD、MDA、LPA、ET-1的含量。结果:观察组的整体疗效优于对照组($P < 0.05$);治疗后7d时,2组的中风临床症状评分、中医证候评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及血清MDA、LPA、ET-1含量均明显降低,血清SOD含量均明显升高($P < 0.05$)且观察组的中风临床症状评分、中医证候评分、NIHSS评分及血清MDA、LPA、ET-1含量均明显低于对照组,血清SOD含量均明显高于对照组($P < 0.05$)。结论:丹参川芎嗪注射液治疗脑血栓能够改进疗效、改善症状并减轻氧化应激。

关键词 丹参川芎嗪注射液;脑血栓;中风;氧化应激;超氧化物歧化酶;丙二醛;溶血磷脂酸;内皮素

Clinical Efficacy of Danshen Chuanxiongqin Injection in Patients with Cerebral Thrombosis and Analysis on Its Effects on SOD, MDA, LPA and ET

Guan Ting, Liu Jiafu, Wang Sisi

(People's Liberation Army 281 Hospital, Qinhuangdao 066001, China)

Abstract Objective: To study the clinical efficacy of Danshen Chuanxiongqin Injection in patients with cerebral thrombosis and its effects on the content of superoxide dismutase(SOD), malondialdehyde(MDA), lysophosphatidic acid(LPA) and endothelin(ET-1). **Methods:** A total of 78 patients with cerebral thrombosis admitted in the People's Liberation Army 281 Hospital during March 2015 to February 2018 were selected and randomly divided into a control group($n = 39$, routine western medicine treatment) and an observation group($n = 39$, routine western medicine treatment combined with Danshen Chuanxiongqin Injection). Therapeutic effect, functional score, and the content of serum SOD, MDA, LPA and ET-1 were observed. **Results:** The overall efficacy in the observation group was better than that in the control group($P < 0.05$); 7 days after the treatment, the clinical symptom scores of stroke, TCM syndrome scores, NIHSS scores and serum content of MDA, LPA, and ET-1 in the 2 groups were significantly decreased, and the serum SOD content was significantly increased($P < 0.05$). The clinical symptom score of stroke, TCM syndrome scores, NIHSS score and serum content of MDA, LPA and ET-1 in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the serum SOD content was significantly higher than that in the control group($P < 0.05$). **Conclusion:** Danshen Chuanxiongqin Injection in the treatment of cerebral thrombosis can improve the efficacy, improve symptoms and relieve oxidative stress.

Key Words Cerebral thrombosis; Stroke; Danshen Chuanxiongqin Injection; Oxidative stress; Superoxide dismutase; Malondialdehyde; Lysophosphatidic acid; Endothelin

中图分类号:R255.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.018

脑血栓是临床上常见的脑血管疾病,具有较高的致残率、复发率和死亡率,对患者的生命质量和生命安全均造成极大影响、同时也增加了家庭和社会的经济负担。脑动脉粥样硬化、斑块破裂后血栓形成是脑血栓发病的主要特征,引起局部脑组织缺血缺氧坏死后出现相应的偏瘫、失语等临床症状^[1]。根据中医理论,脑血栓属于“中风病”的范畴,其恢

复期的中医病机为正气渐亏、脉络瘀阻、筋脉失养,常见的辨证类型包括风痰阻络证、气虚血瘀证,应当给予益气、活血、通络的药物进行治疗^[2]。丹参川芎嗪注射液是由中药材丹参及川芎嗪组成的药物,两味均具有强大的活血化瘀功效,被用于多种心脑血管疾病的治疗。本研究具体分析了丹参川芎嗪注射液治疗脑血栓患者的临床疗效及对 SOD、MDA、

LPA、内皮素的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2018 年 2 月期间解放军 281 医院收治的脑血栓患者 78 例作为研究对象,采用随机数表将其分为 2 组,每组 39 例。其中观察组中男 23 例,女 16 例,平均年龄(62.62±8.75)岁,平均病程(4.51±0.62)d,辨证类型中风痰阻络证 23 例,气虚血瘀证 16 例,其中并发症高血压 22 例,糖尿病 17 例,高脂血症 24 例。对照组中男 21 例,女 18 例,平均年龄(61.94±9.23)岁,平均病程(4.38±0.71)d,辨证类型中风痰阻络证 20 例,气虚血瘀证 19 例,其中并发症高血压 20 例,糖尿病 18 例,高脂血症 22 例。2 组一般资料的比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经伦理委员会批准(伦理审批号:201431108)。

1.2 诊断标准 中医诊断标准参照《中风病诊疗疗效评定标准》(试行),半身不遂,口舌歪斜,舌强言蹇,偏身麻木,甚则神志恍惚,迷蒙,神昏,参照舌脉辨证。发病急骤,有渐进发展过程,病前多有头晕、头痛、肢体麻木等先兆。行 CT、MRI、MRA、DSA 等检查,明确诊断脑梗死^[3]。

1.3 纳入标准 1)中国脑梗死中西医结合诊治指南中脑血栓的诊断标准;2)中医辨证分型为风痰阻络证、气虚血瘀证;3)病程≤14 d;4)自愿参加研究并签署同意书。

1.4 排除标准 1)短暂性脑缺血发作、腔隙性脑梗死患者;2)既往有心肌梗死病史的患者及合并心力衰竭、房颤的患者;3)合并感染、免疫功能异常的患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)中途退出者;2)不能按时服药,并且出现过敏等反应或者并发症者;3)观察期间服用其他药物与观察药物出现药理冲突,或者药效相近者。

1.6 治疗方法 对照组进行常规西医治疗,包括阿司匹林肠溶片及硫酸氢氯吡格雷片抗血小板、前列地尔改善循环、依达拉奉清除自由基、阿托伐他汀稳定斑块,同时根据患者个体差异进行降压、降糖等治疗。观察组在对照组上述治疗的基础上加用丹参川芎嗪注射液,方法如下:丹参川芎嗪注射液 10 mL 加入生理盐水注射液 250 mL 中、静脉滴注、1 次/d。2 组患者均连续 14 d。

1.7 观察指标

1.7.1 功能评分 治疗前及治疗后 14 d 时,参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]对中风临床症状

评分及中医证候评分进行评定;参照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[5]对神经功能损伤评分进行评定。

1.7.2 血清指标 治疗前及治疗后 14 d 时,分别采集空腹静脉血 5 mL,采用羟胺法测定超氧化物歧化酶(SOD)的含量,采用硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)的含量,采用酶联免疫吸附法测定溶血磷脂酸(LPA)及内皮素(ET-1)的含量。

1.8 疗效判定标准 参照李娇红的研究,按照尼莫地平法计算[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分,得到百分比后判断疗效:百分比≥85%为基本痊愈,50%~85%为显著改善,20%~50%为改善,<20%为无效^[6]。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差表示,组内治疗前后的分析采用配对 t 检验、组间治疗前后的比较采用独立样本 t 检验,组间疗效的比较采用非参数秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者疗效的比较 观察组的整体疗效优于对照组,组间疗效的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者疗效的比较(例)				
组别	基本痊愈	显著改善	改善	无效
观察组($n=39$)	18	11	7	2
对照组($n=39$)	12	7	11	9

2.2 2 组患者中风临床症状评分及中医证候评分的比较 治疗前 2 组中风临床症状评分、中医证候评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组中风临床症状评分、中医证候评分均明显改善,组内治疗前后的差异有统计学意义($P<0.05$)且观察组的中风临床症状评分、中医证候评分均低于对照组,组间治疗后的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者中风临床症状评分及中医证候评分的比较($\bar{x}\pm s$,分)		
组别	中风临床症状评分	中医证候评分
观察组($n=39$)		
治疗前	1 045.52±179.68	18.38±2.62
治疗后	523.57±72.38* [△]	8.59±1.25* [△]
对照组($n=39$)		
治疗前	1 048.11±184.52	17.69±2.46
治疗后	686.67±89.35*	12.77±1.64*

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

表3 2组患者血清SOD、MDA、LPA和ET-1的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD(U/mL)	MDA(μ mol/L)	LPA(μ mol/L)	ET-1(pg/mL)
观察组($n=39$)				
治疗前	65.95 $\pm$ 8.79	11.32 $\pm$ 1.52	3.59 $\pm$ 0.62	39.49 $\pm$ 6.52
治疗后	103.42 $\pm$ 13.85 ^{*Δ}	5.68 $\pm$ 0.76 ^{*Δ}	1.77 $\pm$ 0.26 ^{*Δ}	20.12 $\pm$ 3.77 ^{*Δ}
对照组($n=39$)				
治疗前	66.52 $\pm$ 9.23	11.88 $\pm$ 1.84	3.72 $\pm$ 0.71	40.21 $\pm$ 7.12
治疗后	89.42 $\pm$ 12.52 [*]	7.87 $\pm$ 0.94 [*]	2.44 $\pm$ 0.38 [*]	28.49 $\pm$ 4.23 [*]

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

2.3 2组患者神经功能评分的比较 观察组治疗前和治疗后的NIHSS评分分别为(9.51 $\pm$ 1.15)分和(4.29 $\pm$ 0.62)分;对照组治疗前和治疗后的NIHSS评分分别为(9.44 $\pm$ 1.28)分和(5.89 $\pm$ 0.85)分。经 t 检验,治疗前2组NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组NIHSS评分均明显改善,组内治疗前后的差异有统计学意义($P<0.05$)且观察组的NIHSS评分均低于对照组,组间治疗后的差异有统计学意义($P<0.05$)。见图1。

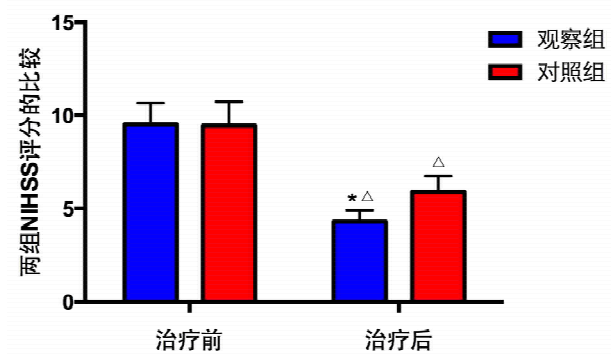


图1 2组患者治疗前后NIHSS评分的比较

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

2.4 2组患者血清SOD、MDA、LPA和ET-1的比较 治疗前2组血清SOD、MDA、LPA和ET-1含量的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组血清SOD含量均明显升高,MDA、LPA、ET-1含量均明显降低,组内治疗前后的差异有统计学意义($P<0.05$)且观察组的血清SOD含量明显高于对照组,MDA、LPA、ET-1含量明显低于对照组,组间治疗后的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

3 讨论

脑血栓的致死率、致残率较高,单纯依靠西医药物治疗的效果并不理想,部分患者会在恢复期遗留不同程度的神经功能缺损。脑血栓属于中医“脑中风”的范畴,卒然昏仆、半身不遂、口眼歪斜、语言不利等是“中风”的常见表现。东汉张仲景《金贵要略·中风历节病脉证并治第五》中关于“中风”的描

述如下:“夫风之为病,当半生不遂,或但臂不遂者,此为痹。脉微而数,中风使然”^[8-9]。中风的病机很复杂,通常是多种因素共同作用的结果,感受外邪、烦劳暴怒是本病的常见诱因,在急性期的病机主要在肝内风动、风痰瘀阻,而在恢复期的病机主要在正气渐亏、脉络瘀阻、筋脉失养^[10-11]。根据中医辨证论治的理论,风痰阻络证、气虚血瘀证是中风患者最常见的辨证类型,前者多见于急性期、后者多见于恢复期,表现为痰多而粘、面色无华、舌质黯淡、舌苔白腻,可针对性的给予活血、通络、益气、化痰的中药材进行治疗^[12-13]。

丹参和川芎嗪是具有活血化瘀功效的中药材,两者组成的丹参川芎嗪注射液被用于多种缺血性脑血管疾病的治疗。《本草纲目》中关于丹参的记载如下:“色赤味苦、气平而降、阳之阴也、能破宿血”;《本经》中关于川芎嗪的记载如下:“主风中入脑、寒痹、筋挛缓急”^[14-15]。丹参和川芎嗪用于治疗中风主要起到活血、化瘀、通络、行气的作用,针对风痰阻络证、气虚血瘀证的病功能够发挥治疗价值^[16-17]。本研究在常规西医药物治疗的基础上加用中药丹参川芎嗪注射液,旨在发挥丹参及川芎嗪活血化瘀的功效,通过观察疗效及功能评分可知:联合使用丹参川芎嗪注射液治疗脑血栓的疗效优于单用西药治疗,并且丹参川芎嗪注射液能够改善中风的临床症状及中医证候、减轻神经功能缺损程度。

近年来的中医研究认为,中风病情发展变化过程中脉络瘀阻的发生与体内氧化应激反应的过度激活密切相关。氧化应激反应激活过程中生成的氧自由基具有损伤作用,对应中医理论能够引起脉络瘀阻。丹参和川芎嗪2种中药均具有活血化瘀的功效,在中风的治疗过程中能够针对病机进行治疗。现代药理学关于2种药物生物学活性的研究则证实:丹参酮是丹参中的活性成分、生物碱是川芎嗪中的活性成分,在体外能够发挥改善微循环、抗氧化应激的作用^[18-19]。SOD、MDA、LPA和ET-1是反应氧

化应激程度的血清指标,在氧化应激加重的过程中,SOD 含量减少,而 MDA、LPA 和 ET-1 的含量增多^[20-21]。本研究在使用丹参川芎嗪治疗后对氧化应激指标进行了分析,表明丹参川芎嗪注射液能够减轻脑血栓患者体内的氧化应激反应,进而有利于阻碍脉络瘀阻的病机并改善病情。从基础层面对中药的治疗效果进行了进一步的分析,进一步证明丹参川芎嗪注射液治疗脑血栓能够改进疗效、改善症状并减轻氧化应激。

参考文献

- [1] Dharmasaroja PA, Muengtaweepongsa S, Pattaraarchachai J. Clinical course, prognostic factors, and long-term outcomes of malignant middle cerebral artery infarction patients in the modern era[J]. *Neurol India*, 2016, 64(3):436-441.
- [2] Bong JB, Kang HG, Choo IS. Acute cerebral infarction after pyrethroid ingestion[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17(3):510-511.
- [3] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. *北京中医药大学学报*, 1996, 19(1):55-56.
- [4] 国家中医药管理局. 《中医病证诊断疗效标准》中医内科病证诊断疗效标准(一)[J]. *湖北中医杂志*, 2002, 24(2):封三.
- [5] Kwakkel G, Janne M, Veerbeek, et al. Predictive value of the NIHSS for ADL outcome after ischemic hemispheric stroke; does timing of early assessment matter? [J]. *Neurol Sci*, 2010, 294(1-2):57-61.
- [6] Wang JX, Zhang XL, Yang F, et al. Double Off-line Two-dimensional Liquid Chromatography for Separation and Identification of Compounds in *Salvia Miltiorrhiza* (Danshen) [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2015, 1(3):27-39.
- [7] Fei YX, Wang SQ, Yang LJ, et al. *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen) extract attenuates permanent cerebral ischemia through inhibiting platelet activation in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 31(207):57-66.
- [8] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2):136-144.
- [9] 罗在容, 吴艳丽. 中医辨证治疗脑血栓临床分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2016, 1(5):72, 86.
- [10] 苏波, 王朋金. 分析中医辨病辨证治疗脑血栓的方法及疗效[J]. *中西医结合心血管病(连续型电子期刊)*, 2016, 4(22):153, 155.
- [11] 孙辉, 初洪波, 赵德喜. 出血性中风的中医临床研究[J]. *吉林中医药*, 2018, 38(5):617-620.
- [12] 杨勤罗, 罗梦曦, 李佩佩. 中风后遗症中医分型及治疗研究进展[J]. *江西中医药大学学报*, 2016, 28(1):113-117.
- [13] 张华. 中医药治疗风痰阻络型缺血性中风临床探讨[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2017, 27(23):50-52.
- [14] 胡龙涛, 蔡芳妮, 王亚丽. 中风病病因病机探析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(7):883-885.
- [15] 王瑜. 丹参川芎嗪注射液的临床应用研究进展[J]. *天津药学*, 2015, 27(4):53-55.
- [16] 张韬, 雷雪飞, 王普清. 丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合银杏达莫注射液治疗腔隙性脑梗死的效果分析[J]. *中国医药*, 2016, 11(1):42-46.
- [17] 郭健, 关东升. 丹参川芎嗪注射联合神经节苷脂对急性脑梗死患者血液黏稠度、血清 SOD 水平及 NIHSS、Barthel 评分的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(8):1804-1806.
- [18] 邓爱平, 郭兰萍, 詹志来, 黄璐琦. 丹参本草考证[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(22):4274-4279.
- [19] 要建超. 人参皂苷 Rg1 与丹参酮 II A 配伍对老龄大鼠的抗氧化作用研究[J]. *中医临床研究*, 2017, 9(8):8-9.
- [20] 徐杰, 刘德山. 丹参川芎嗪注射液对急性心肌梗死模型大鼠抗氧化应激实验研究[J]. *临床检验杂志(连续型电子期刊)*, 2017, 6(3):443-444.
- [21] Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, et al. Association between total antioxidant capacity and mortality in ischemic stroke patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1):39.
- [22] Atik i, Kozacı N, Beydilli i, et al. Investigation of oxidant and antioxidant levels in patients with acute stroke in the emergency service[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(12):2379-2383.

(2018-11-28 收稿 责任编辑:苍宁)