

# 注射丹参多酚酸 全面保护脑神经 安全有效

▲河北医科大学第二医院 苗江永 王力娜 张祥建 河北医科大学 张海林

沧州中西医结合医院 窦荣花 泊头市中医院 缴秀玲 邯郸市第一医院 程丽萍 邢台市人民医院 王文胜

急性脑梗死 (ACI) 后病理损伤机制, 涉及包括兴奋性氨基酸、钙超载、自由基损伤、氧化应激、炎症反应等在内的多种病理机制。同时, 这些病理损伤过程相互作用、相互交织形成瀑布式病理级联反应, 最终引起神经细胞凋亡或坏死, 导致病情加重。因此, 寻找针对继发性脑损伤的预防和治疗药物, 是 ACI 研究领域亟待解决的问题之一。

注射丹参多酚酸由多种能够协同增效的酚酸类化合物组成, 具有抗氧化应激、改善微循环和细胞能量代谢等多种药理作用, 可全面保护脑神经, 明显提升 ACI 患者的生存质量。

基础研究证明, 注射丹参多酚酸具有减小大鼠脑梗死面积, 改善行为障碍, 减轻水肿等作用。临床研究表明, 轻中度脑梗死恢复期患者应用注射丹参多酚酸安全有效。然而, 关于注射丹参多酚酸对轻中度 ACI 的有效性和安全性尚不明确, 因此, 有待进一步的数据挖掘分析。



## 资料与方法

### 纳入和排除标准

研究于 2014 年 10 月至 2016 年 12 月, 入组 382 例, 男性 210 例, 女性 172 例, 平均年龄 (63±10.39) 岁。受试者住院 14 d 时, 在病房观察和评分; 3 个月时通过门诊随访或电话随访的方式进行随访, 任何原因致受试者不能按照方案要求完整进行研究均归入脱落组。

### 纳入标准

发病 48 h 内的动脉粥样硬化性脑梗死患者, 症状开始的时间定义: 最后看起来正常的时间; 年龄 18~80 岁, 性别不限; 临床神经功能缺损程度 NIHSS 评分 4~18 分; 首次发病者或曾有发病史, 未留有肢体瘫痪等后遗症, 且不影响本次 NIHSS 评分, 卒中发病前 mRS 评分 ≤ 2 分; 头颅 CT 或 MRI 证实为 ACI; 患者与家属知晓并签署知情同意

书, 并经本院医学伦理委员会讨论通过。

### 排除标准

对研究中使用的药物成分过敏者; 入组研究前 30 d 内, 接受过其它研究性药物治疗者; 头颅 CT 或 MRI 证实颅内出血患者; 短暂性脑缺血发作 (TIA) 患者或入选后至随机化前卒中症状很快恢复者; 脑栓塞; 合并其他颅内病变者; 此次发病有消化性溃疡、胃肠道出血者; 合并心、肝、肾、造血系统、血液疾病患者、内分泌系统等严重 (影响药物疗效及安全性评价) 原发性疾病及骨关节病, 凝血功能障碍; 妊娠期及哺乳期妇女; 严重痴呆、精神病患者; 恶性肿瘤或颅内肿瘤者; 3 个月内手术者或有创伤史者; 发病前 mRS>2 分; 发病至随机化前使用过溶栓药物。

### 治疗方法

注射丹参多酚酸静脉滴注, 0.13 g·d<sup>-1</sup>×14 d, 临用前, 先以适量 0.9% 氯化钠注射液溶解, 再用 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 稀释。用药期间需严格控制滴速, 不高于 2 ml·min<sup>-1</sup>。其他治疗包括但不限于仅采用阿司匹林抗血小板、华法林抗凝、纤溶酶降纤、奥拉西坦脑保护、阿托伐他汀降

脂, 对症处理 (降血压、调血糖、降颅压、抗感染等药物) 等, 但不能应用其他治疗脑梗死的中药制剂。

如治疗 7 d 后病情控制呈持续发展, 必须加用其他治疗方法者, 应及时变更治疗方法, 同时应保存该病例, 作为无效或加重病例, 而不能随意剔除。

### 观测指标及时点

疗效性指标: 头颅 CT/MRI、NIHSS 评分、改良 Rankin 量表、Bartel Index 安全性评价指标: 血常规、尿常规、凝血功能、肝功能、肾功能、心肌酶、心电图、

血流动力学检查。

疗效性指标和一般体检项目用药期间诊察; 可能出现的不良反应症状用药后随时观察; 实验室指标基线点、试验终点诊查。

### 不良事件和质量控制

不良事件与药物关系分为肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关五个等级。

对于测量仪器, 病例报道数,

临床观察数据记录, 量表中各项含义、观察值单位等, 均进行质量控制。在试验中期增加培训, 以维护一致性。

### 统计学分析

计量资料采用配对 t 检验、秩和检验、配对秩和检验、中位数检验等方法, 相关分析计算

Pearson 相关系数; 计数资料采用  $\chi^2$  检验分析, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

## 结果

### 治疗前后 ACI 面积比较

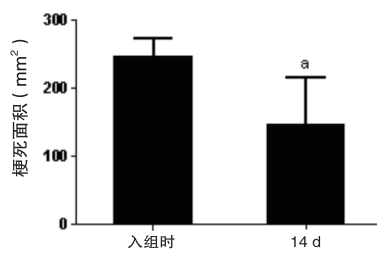


图 1 入组时及注射丹参多酚酸治疗后 14 d, 头颅 MRI/CT 所示脑梗死面积 (<sup>a</sup>P<0.01)

入组时患者最大层面梗死面积为 (245.22±27.60) mm<sup>2</sup>, 用药 14 d 后, 患者的梗死面积为 (145.67±69.60) mm<sup>2</sup>, 与入组时相比, 梗死面积显著减少, 差异有统计学意义 (P<0.01, 图 1)。

### 治疗前后神经功能评分

|           | 入组时        | 用药 7d       | 用药 14d      | 用药 90d     |
|-----------|------------|-------------|-------------|------------|
| NIHSS 评分  | 7.96±3.42  | 5.77±2.40   | 2.82±2.49   | 1.41±1.14  |
| Rankin 评分 | 1.90±0.60  | 1.66±0.58   | 1.23±0.69   | 0.81±0.77  |
| BI 指数     | 59.9±23.97 | 66.38±19.27 | 82.54±19.52 | 91.1±15.65 |

表 1 患者入组时及注射丹参多酚酸治疗后, 7 d、14 d、90 d 神经功能评分

用药后第 7 d、14 d 及 90 d, 与用药前比较 NIHSS 评分和改良 Rankin 评分减少, 差异有统计学意义 (P<0.01); Bartel Index 显著升高, 与用药前比较, 差异有统计学意义 (P<0.01, 表 1)。

### 治疗前后血脂与半胱氨酸水平比较

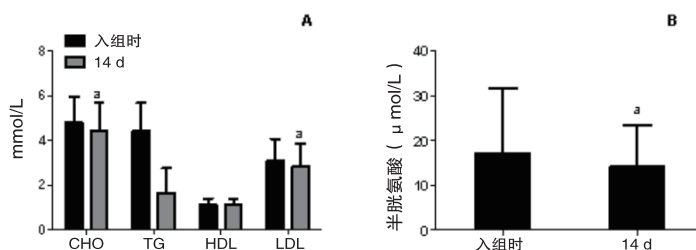


图 2 患者入组时及注射丹参多酚酸 14 d, 总胆固醇 (CHO)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL) 及半胱氨酸含量 (<sup>a</sup>P<0.01)

治疗前和治疗后第 14 d, 患者血浆总胆固醇及低密度脂蛋白水平与用药前比较明显下降, 差异有统计学意义 (P<0.01, 图 2A)。三酰甘油及高密度脂蛋白水平与用药前比较, 差异无统计学意义。患者半胱氨酸水平与用药前比较明显下降, 差异均有统计学意义 (P<0.01, 图 2)。

### 注射丹参多酚酸安全性分析

肝功能检测结果显示, 用药后 14 d, 患者谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 及碱性磷酸酶 (ALP) 水平与用药前相比升高, 差异均有统计学意义 (P<0.01, 图 3), 但升高不足 2 倍, 不具有临床意义。其余安全性检查用药前后无差异性变化。

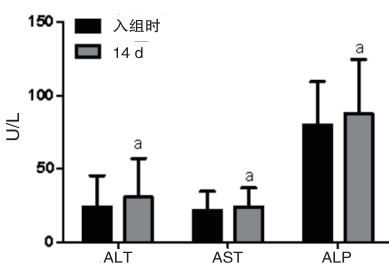


图 3 患者入组时及注射丹参多酚酸 14 d, 肝功能相关指标测定 (<sup>a</sup>P<0.01)

## 讨论

ACI 是我国居民死亡的首要原因和造成成人残疾的第一原因, 其中以 ACI 最为常见。继发性脑损伤是导致脑梗死后病情加重的主要原因, 主要包括细胞炎症损伤、氧化应激损伤、钙超载、细胞毒性损伤、及自由基损伤等, 造成复杂的病理级联反应。

注射丹参多酚酸是根据组分中药概念设计生产, 将使用串联柱层析技术分离提纯的丹参水溶性有效成分丹参多酚酸冻干技术而成的粉针剂。

其组成为比例含量基本可控的多种酚酸类化合物, 协同增效, 具有减少炎症反应、抗氧化应激、改善微循环、改善细胞能量代谢等多种药理作用, 可全面保护脑神经, 明显提升脑梗死患者的生存质量。

基础研究证明, 注射丹参多酚酸具有显著减小大鼠脑梗死面积, 改善行为障碍, 减轻水肿等作用, 适用于脑梗死中经络之瘀血阻络证等。

I 期、II 期及 III 期临床研究显示, 注射丹参多酚酸对于轻中度脑梗死瘀血阻络证恢复期患者相对于对照药具有一定的临床优势; 治疗后一般体格检查、便常规未出现异常, 心肌酶和心电图检查未见异常, 初步显示安全有效, 可扩大适用人群进行疗效和安全性的验证。

本试验结果表明, 注射丹参多酚酸治疗 14 d, 能够减小患者 ACI 面积、降低 NIHSS 评分、改良 Rankin 评分、改善 Bartel Index。同时能够调节血脂、降低同型半胱氨酸水平。试验中, 无严重不良反应发生, 提示药物安全性较好, 但考虑到用药后肝功能提示转氨酶轻度异常 (ALT: 入组前 18 例异常, 用药 14 d 后 20 例出现异常; AST: 入组前 44 例异常, 用药 14 d 后 43 例异常; ALP: 入组前 15 例异常, 用药 14 d 后 11 例异常), 在今后临床应用中应加强观察, 做好安全性工作。药物推荐临床应用剂量为 0.13 g·d<sup>-1</sup>×14 d。