

丹参川芎嗪注射液联合阿加曲班对急性脑梗死患者 D-二聚体及血清炎性细胞因子水平的影响

眭晨燕, 胡玲玲, 王引明

(江苏省无锡市中西医结合医院 神经内科, 江苏 无锡, 214000)

摘要: 目的 探讨丹参川芎嗪注射液联合阿加曲班对急性脑梗死患者 D-二聚体及血清炎性细胞因子水平的影响。方法 选取 120 例急性脑梗死患者,按照治疗方案分为 3 组。A 组采用丹参川芎嗪治疗, B 组采用阿加曲班治疗, C 组采用丹参川芎嗪 + 阿加曲班治疗。比较 3 组患者的临床疗效及治疗前后 D-二聚体、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的变化。结果 C 组患者总有效率及脑卒中专门化生存质量量表 (SS-QOL) 评分显著高于 A 组及 B 组 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组的 D-二聚体、hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且 C 组与 A 组及 B 组相比有显著差异 ($P < 0.05$)。结论 采用丹参川芎嗪注射液联合阿加曲班治疗急性脑梗死安全可靠, 可显著改善患者的神经功能缺失症状, 降低炎性细胞因子水平, 改善血液高凝状态。

关键词: 丹参川芎嗪注射液; 阿加曲班; 急性脑梗死; D-二聚体; 超敏 C 反应蛋白; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R 743 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)11-014-03 DOI: 10.7619/jcmp.201911004

Influence of Danshen Ligustrazine Injection combined with argatroban on levels of D-dimer and serum inflammatory cytokines in patients with acute cerebral infarction

SUI Chenyan, HU Lingling, WANG Yinming

(Department of Neurology, Wuxi Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Wuxi, Jiangsu, 214000)

ABSTRACT: Objective To explore the influence of Danshen Ligustrazine Injection combined with argatroban on levels of D-dimer and serum inflammatory cytokines in patients with acute cerebral infarction. **Methods** Totally 120 patients with acute cerebral infarction were divided into three groups according to treatment regimen. Group A was treated with Danshen Ligustrazine Injection, group B was treated with argatroban, and group C was treated with Danshen Ligustrazine Injection plus argatroban. The clinical effect and the changes of D-dimer, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) were analyzed before and after treatment. **Results** The total effective rate and SS-QOL score of group C were significantly higher than those of group A and group B ($P < 0.05$). After treatment, the levels of D-dimer, hs-CRP, IL-6 and TNF- α in the three groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and there were significant differences between group C and group A, group B ($P < 0.05$). **Conclusion** Application of Danshen Ligustrazine Injection combined with argatroban is safe and reliable in the treatment of patients with acute cerebral infarction, which can significantly improve the symptoms of neurological deficit, reduce the levels of inflammatory cytokines and improve the hypercoagulability state of blood.

KEY WORDS: Danshen Ligustrazine Injection; argatroban; acute cerebral infarction; D-dimer; high-sensitivity C-reactive protein; interleukin-6; tumor necrosis factor- α

脑梗死是目前威胁人类健康的三大疾病之一,以中老年为主要发病人群,具有发病率、死亡率及致残率高的特点。及时挽救缺血半暗带、减少神经损伤、改善患者的神经功能缺失是治疗的关键。本研究选取 2016 年 7 月—2018 年 7 月在本院接受治疗的 120 例脑梗死患者,探讨丹参川芎嗪注射液联合阿加曲班对急性脑梗死患者 D-二聚体及血清炎性细胞因子水平的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月—2018 年 7 月在本院接受治疗的 120 例脑梗死患者,所有病例均经头颅 CT 或 MRI 证实为脑梗死,符合 2010 年中华医学会神经病学分会脑血管病学组制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[1],发病时间不超过 48 h。排除有出血性脑梗死、蛛网膜下腔出血、颅内异常血管网症以及严重心、肝、肾等功能不全及精神疾病者。随机将患者分为 3 组, A 组丹参川芎嗪组, B 组阿加曲班组, C 组丹参川芎嗪 + 阿加曲班组, 每组 40 例。A 组男 18 例, 女 22 例, 年龄 45 ~ 78 岁, 平均 (54.20 ± 6.80) 岁, 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分平均为 (10.00 ± 1.80) 分; B 组男 20 例, 女 20 例, 年龄 42 ~ 80 岁, 平均 (53.90 ± 6.50) 岁, NIHSS 评分平均为 (9.90 ± 1.60) 分; C 组男 19 例, 女 21 例, 年龄 41 ~ 79 岁, 平均 (53.80 ± 6.70) 岁, NIHSS 评分平均为 (9.70 ± 1.90) 分。3 组性别、年龄及基础疾病等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会同意, 所有研究对象均知情同意。

1.2 治疗方法

根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》, 3 组均给予相同的抗血小板聚集、稳固斑块、脑神经保护等治疗, 并对患者的高血压、糖尿病及高血脂进行对症治疗。A 组给予丹参川芎嗪注射液治疗, 将 10 mL 丹参川芎嗪注射液溶于 250 mL 0.9% 生理盐水中进行静脉滴注, 1 次/d。B 组给予阿加曲班治疗 (天津药物研究院药业, 国药标准 Y00000012902), 前 2 d 给予阿加曲班注射液 60 mg/d, 溶于 500 mL 生理盐水中静脉滴注 24 h, 其后给予阿加曲班注射液 10 mg/d, 溶于 100 mL 生理盐水, 早晚各 1 次持续滴注, 3 h/次,

共用药 7 d。C 组联用丹参川芎嗪注射液和阿加曲班治疗。3 组患者均以 2 周为 1 个治疗疗程。

1.3 观察指标

① 临床疗效。疗效判定标准^[2]: 神经功能缺损评分 (NIHSS) 减少 $> 91\%$, 病残程度 0 级为基本痊愈; NIHSS 减少 $> 46\% \sim 91\%$, 病残程度 1 ~ 3 级为显效; NIHSS 减少 $> 18\% \sim 46\%$ 为有效; NIHSS 减少 $\leq 18\%$ 为无效。总有效率 = (基本痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。② 采用脑卒中专门化生存质量量表 (SS-QOL) 评估患者生活质量。③ 检测指标。所有患者分别于治疗前后清晨空腹抽取静脉血以检测 D-二聚体、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 指标, 所有指标检测均由本院检验科完成。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件对所得数据进行统计学处理。计量数据以均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分比 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床疗效比较

C 组总有效率高于 A、B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组临床疗效比较 [n(%)]

组别	n	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效
A 组	40	11(27.50)	9(22.50)	10(25.00)	10(25.00)	30(75.00)*
B 组	40	12(30.00)	8(20.00)	11(27.50)	9(22.50)	31(77.50)*
C 组	40	18(45.00)	10(25.00)	9(22.50)	3(7.50)	37(92.50)

与 C 组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 3 组治疗前后 SS-QOL 量表评分比较

3 组治疗前 SS-QOL 量表评分无显著差异 ($P < 0.05$); 治疗后, 3 组 SS-QOL 量表评分较治疗前显著改善 ($P < 0.05$), 且 C 组与 A、B 组比较显著较高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组 SS-QOL 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	治疗前	治疗后
A 组	40	75.41 \pm 8.15	82.70 \pm 9.12**
B 组	40	75.40 \pm 8.12	87.60 \pm 10.12**
C 组	40	75.32 \pm 7.98	100.00 \pm 9.56*

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与 C 组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 3 组治疗前后 D-二聚体水平比较

3 组患者治疗后 D-二聚体水平较治疗前显著

改善($P < 0.05$), 且 C 组与 A、B 组比较显著较低($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 3 组治疗前后血清炎性细胞因子水平比较

3 组患者治疗后 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平较治疗前降低($P < 0.05$), 且组间比较差异显著($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 3 组治疗前后 D-二聚体水平比较($\bar{x} \pm s$) mg/L

组别	n	D-二聚体	
		治疗前	治疗后
A 组	40	1.35 \pm 0.58	0.99 \pm 0.53 *#
B 组	40	1.37 \pm 0.61	1.02 \pm 0.55 *#
C 组	40	1.34 \pm 0.56	0.75 \pm 0.35 *

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与 C 组比较, # $P < 0.05$ 。

表 4 3 组治疗前后血清炎性细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP/(mg/L)		IL-6/(ng/L)		TNF- α /(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	40	5.40 \pm 1.31	3.00 \pm 0.70 *#	18.30 \pm 4.11	9.31 \pm 1.70 *#	25.20 \pm 8.40	19.95 \pm 4.10 *#
B 组	40	5.37 \pm 1.29	3.02 \pm 0.69 *#	18.23 \pm 4.02	9.27 \pm 1.65 *#	25.31 \pm 8.52	19.87 \pm 4.01 *#
C 组	40	5.43 \pm 1.35	1.96 \pm 0.63 *	18.17 \pm 3.97	8.36 \pm 1.78 *	25.35 \pm 8.56	17.25 \pm 3.87 *

hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白; IL-6: 白介素-6; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α 。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与 C 组比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

急性脑梗死是临床最为常见的脑卒中类型, 发病率为 60% ~ 80%。脑血栓形成的主要原因是脑动脉粥样硬化。目前认为动脉粥样硬化主要是一种炎症性疾病, 炎性细胞因子在动脉粥样硬化病理发展过程中具有重要作用, 与卒中风险密切相关。脑梗死后缺血诱导炎性级联反应, TNF- α 大量释放, 促进中性粒细胞向缺血病灶区聚集, 导致受损组织释放更多炎性细胞因子, 如 IL-6 等。IL-6 则通过体液免疫及细胞免疫功能发挥作用, 二者相互渗透, 协同损害血管内皮细胞, 破坏血脑屏障, 加重缺血区脑细胞损伤。

血清 hs-CRP 是由肝脏合成的一种急性时相反应蛋白, 受 TNF- α 水平影响, 是炎症反应的敏感标志物, 在脑梗死时显著升高, 三者升高的动态水平与脑梗死面积的大小、神经功能损害程度以及患者的预后密切相关^[3-7], 同时 hs-CRP 还能预测卒中复发及进展^[8-9]。脑梗死发展过程中存在着血液高凝和纤溶系统的功能失调, 血循环中出现大量的纤溶酶, 降解已形成的交联纤维蛋白, 形成大量的 D-二聚体, 从而导致 D-二聚体水平在急性脑梗死患者中显著增高。D-二聚体是反映高凝状态和纤溶亢进的分子标志物之一。有研究^[10-13]报道, D-二聚体可作为评估脑梗死病情的独立预测指标, 与脑梗死患者神经功能损害与残疾程度呈正相关。此外 D-二聚体水平明显升高提示进展型脑梗死的病情进展^[9, 14]。有效的抗血小板、改善血液高凝能够减少血栓形成, 降低脑梗死风险。

在中医上脑梗死属于“中风”范畴, 其发病机制主要为“血脉瘀阻、血行不畅”, 因此活血、化瘀、通络是中医治疗中风的原则。丹参川芎嗪注射液属于中成药, 是丹参素和盐酸川芎嗪的复方制剂。丹参素具备活血祛瘀之功, 川芎嗪则具有活血行气、祛风止痛之效, 二者可协同发挥活血化瘀功效^[14]。研究^[15-16]还证实, 丹参川芎嗪可以降低血液的黏稠程度, 有效改善血液流变, 抗血小板聚集, 提高临床治疗的有效性。阿加曲班则是一种新型的凝血酶直接抑制剂, 通过可逆地与凝血酶活化位点结合, 无需辅助因子抗凝血酶 III 而发挥其抗凝血作用, 治疗剂量下不影响血小板功能, 具有出血危险小、代谢快等优点^[17-18]。临床研究^[19]证实, 阿加曲班还可以通过血管内皮功能和拮抗炎症反应来促进患者康复, 改善预后。本研究结果表明, 丹参川芎嗪注射液联合阿加曲班治疗急性脑梗死疗效显著, 治疗后脑梗死患者 D-二聚体及 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平明显下降, 与治疗前比较有显著差异($P < 0.05$)。

综上所述, 丹参川芎嗪注射液联合阿加曲班治疗急性脑梗死安全有效, 可以降低炎症反应, 保护脑细胞, 改善凝血纤溶机制, 减少血栓形成。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J/CD]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2010, 2(4): 50-59.
- [2] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评分标准[S]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-382.

- [4] 何丽琴. 改良早期预警评分系统对提高神经外科病情观察时效性及有效性的影响[J]. 护理实践与研究, 2017, 14(22): 64-66.
- [5] Burger D, Jordan S, Kyriacos U. Validation of a modified early warning score-linked Situation-Background-Assessment-Recommendation communication tool: A mixed methods study [J]. J Clin Nurs, 2017, 26(17-18): 2794-2806.
- [6] Carugati M, Zhang H L, Kilonzo K G, et al. Predicting Mortality for Adolescent and Adult Patients with Fever in Resource-Limited Settings[J]. Am J Trop Med Hyg, 2018, 99(5): 1246-1254.
- [7] Akgun F S, Ertan C, Yucel N. The prognostic efficiencies of modified early warning score and mainz emergency evaluation score for emergency department patients[J]. Niger J Clin Pract, 2018, 21(12): 1590-1595.
- [8] Campbell D, Dontje K. Implementing bedside handoff in the emergency department: a practice improvement project[J]. J Emerg Nurs, 2019, 45(2): 149-154.
- [9] Alexander L, Bechan N, Brady S, et al. Quality improvement of clinical handover in a liaison psychiatry department: a three-phase audit[J]. Ir Med J, 2018, 111(6): 767-767.
- [10] 宋运莲, 韩慧, 邵荣雅. 常见早期预警评分联合其他方式在重症监护室的应用研究进展[J]. 全科护理, 2018, 16(13): 1578-1580.
- [11] 郭芝廷. 急诊危重度指数与早期预警评分系统的判别模型研究[J]. 中华护理杂志, 2016, 51(5): 594-598.
- [12] 蔡新好, 蒋林, 曹静, 等. 改良早期预警评分系统评估内科急症患者护理的价值分析[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(4): 26-28.
- [13] 温伟, 杨鲁, 张新超. 国家早期预警评分联合动脉血乳酸对不同类型急诊老年危重症患者死亡预测的研究[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(3): 204-207.
- [14] 韦艳姬. 小儿早期预警评分系统在临床护理中的应用研究进展[J]. 当代护士: 专科版, 2018, 25(11): 17-20.
- [15] 吴倩云, 韩微, 黄翠琴, 等. 改良早期预警评分系统在临床护理的应用进展[J]. 上海护理, 2015, 15(6): 63-67.

(上接第 16 面)

- [3] 张芹, 王云峰, 张拥波, 等. 卒中相关炎性生化标志物的种类及作用[J]. 中国卒中杂志, 2013, 8(4): 276-280.
- [4] 柳丰慧, 张可帅. 血清白介素 6、基质金属蛋白酶 9、基质金属蛋白酶抑制剂 1、超敏 C 反应蛋白及神经生长因子水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(1): 35-38.
- [5] 刘红. 血清 CRP、TNF- α 含量检测对急性脑梗死患者预后情况判断的临床价值[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(11): 1545-1547.
- [6] 丁则显, 李晓光, 崔丽英, 等. 急性期高敏感 C 反应蛋白对脑梗死预后的评估[J]. 中华神经科杂志, 2007, 40(1): 11-14.
- [7] Vangilder R L, Davidov D M, Stinehart K R, et al. C-reactive protein and long-term ischemic stroke prognosis. [J]. Journal of Clinical Neuroscience Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia, 2014, 21(4): 547-553.
- [8] Zhang Y B, Yin Z, Han X, et al. Association of circulating high-sensitivity C-reactive protein with late recurrence after ischemic stroke[J]. Neuroreport, 2017, 28(10): 598-600.
- [9] Zang R S, Zhang H, Xu Y, et al. Serum C-reactive protein, fibrinogen and D-dimer in patients with progressive cerebral infarction. [J]. Translational Neuroscience, 2016, 7(1): 84-88.
- [10] 孙晓燕, 谢炳均. 不同梗死部位急性脑梗死患者血浆 D 二聚体水平变化及其与神经功能缺损程度的关系[J]. 山东医药, 2016, 56(15): 57-59.
- [11] 尹娟. 急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9 和 D-二聚体水平与其他危险因素相关性研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(5): 24-28.
- [12] Shapir L, Gross B. DYNAMIC CHANGES OF D-DIMER FOLLOWING STROKE[J]. Harefuah, 2017: 302-306.
- [13] Kang D, Yoo S S, Kwon K, et al. Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischemic stroke[J]. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2009, 40(5): 1653-1658.
- [14] 高玉芳, 赵联营, 王敏, 等. D-二聚体检测在进展性脑梗死中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(7): 868-869.
- [15] 赵抗山, 方弟晋. 丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗死疗效及对血清 MMP-9 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015(23): 2542-2544.
- [16] 康梅娟. 应用丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗塞早期临床观察[J]. 中药药理与临床, 2015(5): 117-120.
- [17] 董艳玲, 王荣桂, 李瑶宣, 蔺心敬, 梁浩. 影响急性脑梗死患者治疗效果的相关因素分析[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(03): 177-179.
- [18] 沙瑞娟, 华平, 陈洁, 等. 阿加曲班注射液联合依达拉奉治疗急性缺血性脑梗死的临床疗效[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(8): 923-926.
- [19] 王以翠, 常焕显, 孔令胜. 阿加曲班对急性脑梗死患者血管内皮功能及炎症因子的影响[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2015, 36(6): 870-876.