

疏血通注射液对急性脑梗死患者血脂的影响及作用机制

郭磊¹, 冯东泽¹, 张保朝¹, 李海燕^{2*}

(1. 南阳市中心医院, 河南 南阳 473009; 2. 安阳市人民医院, 河南 安阳 455000)

[摘要] **目的:**探讨疏血通注射液对急性脑梗死患者血脂的干预作用及血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、脂联素(APN)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。**方法:**67例患者采用随机按住院前后分为对照组22例和观察组45例。对照组给予西医常规治疗,降脂采用阿托伐他汀钙片,10 mg/次,1次/d,晚饭后服用。观察组在对照组治疗的基础上加用疏血通注射液,6 mL/次,静脉滴注,1次/d,两组疗程均为14 d。于第0,7,14天评价采用美国国立卫生院卒中(NIHSS)量表评估神经功能缺损严重程度;检测治疗前后甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;采用酶联免疫吸附法检测超敏hs-CRP, APN, ox-LDL和TNF- α ;进行治疗前后血液流变学检测。**结果:**治疗后7 d,两组NIHSS评分均较治疗前下降($P < 0.01$),组间比较差异无统计学意义;治疗后14 d,两组NIHSS评分继续下降($P < 0.01$),观察组NIHSS评分低于对照组($P < 0.01$);两组治疗后血清hs-CRP, ox-LDL和TNF- α 水平均较治疗前下降($P < 0.01$),观察组低于对照组($P < 0.01$);两组治疗后血清APN水平均较治疗前上升($P < 0.01$),观察组高于对照组($P < 0.01$);两组TC, TG和LDL-C水平均较治疗前明显下降($P < 0.01$),观察组TC和TG水平低于对照组($P < 0.01$);两组治疗后HDL-C水平较治疗前升高($P < 0.01$),组间比较差异无统计学意义;观察组全血黏度、血小板聚集率、血浆黏度及红细胞压积的改善优于对照组($P < 0.01$)。**结论:**疏血通注射液对急性脑梗死患者神经功能有改善作用,并能改善患者脂代谢,具有多靶点效应及抗炎、抗氧化、改善脑微循环等作用。

[关键词] 急性脑梗死; 疏血通注射液; 血脂; 超敏c-反应蛋白; 脂联素; 肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)14-0197-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014140197

Influence Shuxue Tong Injection to Patients' Blood Lipid in Treating Acute Cerebral Infarction and Its' Mechanism of Action

GUO Lei¹, FENG Dong-ze¹, ZHANG Bao-chao¹, LI Hai-yan^{2*}

(1. Central Hospital of Nanyang City, Nanyang 473009, China;

2. People's Hospital of Anyang City, Anyang 455000, China)

[Abstract] **Objective:** Discuss intervention effect of Shuxue Tong injection to patients' blood lipid in treating acute cerebral infarction and influence to serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), adiponectin (APN), oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Method:** Sixty-seven patients were randomly divided into control group (22 cases) and observation group (45 cases) by random number table. Patients in the control group received conventional western medicine treatment, and atorvastatin calcium tablets were used as medicine of reducing lipid, 10 mg/time, 1 time/day, taken orally after dinner. Based on the treatment of control group, patients in the observation group added Shuxue Tong injection, 6 mL/time, intravenous infusion, 1 time/day, course of treatment were 14 days. On day 0 and at the seventh and fourteenth day after treatment, severity of neurological impairment was evaluated by National Institute of Health

[收稿日期] 20140311(129)

[基金项目] 河南省卫生计生厅创新人才工程基金项目(豫卫科[2010]52号)

[第一作者] 郭磊,主管中药师,从事临床药学工作, Tel:13837775822, E-mail:nyguolei1970@126.com

[通讯作者] *李海燕,博士,主任医师,从事神经内科临床及科研工作, Tel:13673310528, E-mail:lihaiyan2030@aliyun.com

Stroke Scale (NIHSS) scale. Triglyceride (TG), level of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL-C) and low density lipoprotein (LDL-C) were detected. hs-CRP was detected by enzyme linked immunosorbent assay. APN, ox-LDL and TNF- α were detected. Before and after treatment, hemorheology was detected. **Result:** At the seventh day after treatment, compared with the time before treatment, scores of NIHSS in two groups decreased ($P < 0.01$), which meant no statistical significance from the differences between two groups. At the fourteenth day after treatment, scores of NIHSS in two groups kept decreasing ($P < 0.01$), and score of NIHSS in observation group was lower than in control group ($P < 0.01$). Compared with the time before treatment, levels of serum hs-CRP, ox-LDL and TNF- α decreased ($P < 0.01$), and which in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). Compared with the time before treatment, levels of serum APN in two groups increased ($P < 0.01$), and which in observation group was higher than in control group ($P < 0.01$). Levels of TC, TG and LDL-C in two groups decreased obviously ($P < 0.01$), and levels of TC and TG in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). Levels of HDL-C in two groups increased ($P < 0.01$), and there was no statistical significance from the differences between two groups. Amelioration of whole blood viscosity, aggregation rate of platelet, plasma viscosity and hematokrit in observation group was superior to those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Shuxue Tong injection can ameliorate patients' neurological function in treating acute cerebral infarction and patients' lipid metabolism, and it has functions of anti-inflammatory, antioxidant and ameliorating cerebral microcirculation.

[Key words] acute cerebral infarction; Shuxue Tong injection; blood lipid; high sensitivity c-reactive protein; adiponectin; tumor necrosis factor- α

急性脑梗死(ACI)是神经内科常见病,其高致死、致残率给社会经济和家庭生活造成了严重威胁。动脉粥样硬化是脑血管病发生的主要病理基础,主要致病因素之一是脂质代谢异常。脂质代谢的紊乱、氧化应激及脂质过氧化参与动脉粥样硬化及脑梗死的病理过程^[1]。高脂血症是缺血性脑卒中的独立危险因素之一^[2]。现代医学主要采用他汀类药物治疗,他汀类药物极大地改善了患者的发病率和预后,成为目前治疗脑梗死的首选药物^[3]。

疏血通注射液是水蛭与地龙提取物的复方制剂,具有活血化瘀,通经活络之功;含有水蛭素和蚓激酶等,具有抗凝、促纤溶、抑制血栓形成和溶栓的作用^[4-5],临床广泛用于急性脑梗死、冠心病等的治疗。近来有研究显示疏血通注射液能调节 ACI^[6]、冠心病^[7]患者血脂代谢,提示了疏血通注射液具有多靶点效应。急性脑梗死是多因素共同作用的结果,多靶点药物治疗可同时多角度调节疾病网络系统,且不易产生抗药性,是目前复发性疾病研究的新思路。本研究笔者进一步探索了疏血通注射液对 ACI 患者血脂代谢的影响,及对血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP),脂联素(APN),氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响,以从多角度探讨疏血通注射液的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 67 例 ACI 患者来自于南阳市中心医院 2012 年 6 月—2013 年 10 月神经内科。采用随机按住院前后分为对照组 22 例和观察组 45 例(按 1:2 比例)。对照组男 13 例,女 9 例;年龄 54~75 岁,平均(60.2 \pm 8.3)岁;病情轻者 4 例,中者 15 例,重者 3 例;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[8]评分(13.7 \pm 4.3)分。观察组男 26 例,女 19 例;年龄 51~75 岁,平均(60.9 \pm 7.7)岁;病情轻者 12 例,中者 28 例,重者 5 例;NIHSS 评分(14.1 \pm 4.7)分。两组年龄、性别、病情程度及 NIHSS 评分等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照中华医学会全国第四次脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》^[9]制定,均经头颅 CT 或核磁共振成像(MRI)确诊。

1.3 纳入标准 ①符合 ACI 诊断;②发病 3 d 内;③5 分 $<$ NIHSS $<$ 22 分;④年龄 $<$ 75 岁;⑤血脂代谢异常;⑥患者生命体征平稳,疾病不危及生命,能配合治疗及检查者;⑦取得知情同意。

1.4 排除标准 ①短暂性脑缺血发作,蛛网膜下腔出血和脑出血,脑栓塞、出血性脑梗死、无症状性脑梗死、颅内异常血管网症;②合并严重肝、肾功能异常或其他器官功能不全;③对已经药物过敏者;④近

期有严重创伤或大手术史;⑤近6周采用降脂药、非甾体类抗炎药或免疫抑制剂治疗者。

1.5 治疗方法 两组均参照“中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010”^[9]进行治疗,保持呼吸道的通畅、清除呼吸道内的分泌物;预防和处理吸入性肺炎;控制血压,硝苯地平片(华润双鹤药业股份有限公司,批号20120584)10 mg/次,口服,1次/d;给予胰岛素或口服降糖药物以控制血糖;拜阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批号12346),100 mg/次,1次/d,晚饭后服用;降脂采用阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批号20120672),10 mg/次,1次/d,晚饭后服用。观察组在对照组治疗的基础上加用疏血通注射液(牡丹江友搏药业股份有限公司,批号20120763),6 mL/次,静脉滴注,1次/d,两组疗程均为14 d。

1.6 观察指标 ①采用NIHSS量表评估神经功能缺损严重程度,分别于第0,7,14评价;②治疗前后血脂水平检测,包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;③hs-CRP,APN,ox-LDL和TNF- α ;④治疗前后血液流变学检测。

2 结果

2.1 两组治疗前后不同时点NIHSS评分比较 治疗后7 d,两组NIHSS评分均较治疗前下降($P <$

0.01),观察组略低于对照组,但组间比较差异无统计学意义;治疗后14 d,两组NIHSS评分继续下降($P <$ 0.01),观察组NIHSS评分下降更为显著,差异有统计学意义($P <$ 0.01),见表1。

表1 两组治疗前后不同时点NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后	
			7 d	14 d
对照	22	13.7 \pm 4.3	9.8 \pm 3.6 ¹⁾	7.1 \pm 2.4 ¹⁾
观察	45	14.1 \pm 4.7	8.9 \pm 3.2 ¹⁾	5.6 \pm 2.1 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P <$ 0.01;与对照组治疗后比较²⁾ $P <$ 0.01(表2~4同)。

2.2 两组治疗前后血清hs-CRP,APN,ox-LDL和TNF- α 水平比较 两组治疗后血清hs-CRP,ox-LDL和TNF- α 水平均较治疗前下降($P <$ 0.01),治疗后观察组低于对照组,差异有统计学意义($P <$ 0.01);两组治疗后血清APN水平均较治疗前上升($P <$ 0.01),治疗后观察组高于对照组,差异有统计学意义($P <$ 0.01),见表2。

2.3 两组治疗前后血脂水平比较 治疗后两组TC,TG和LDL-C水平均较治疗前明显下降($P <$ 0.01),治疗后观察组TC和TG水平低于对照组,差异有统计学意义($P <$ 0.01);两组治疗后HDL-C水平较治疗前升高($P <$ 0.01),治疗后两组间比较差异无统计学意义,见表3。

表2 两组治疗前后血清hs-CRP,APN和ox-LDL水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	hs-CRP/mg·L ⁻¹	APN/mg·L ⁻¹	ox-LDL/mg·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹
对照	22	治疗前	11.53 \pm 2.32	3.27 \pm 0.76	0.89 \pm 0.25	146.7 \pm 18.5
		治疗后	6.36 \pm 1.38 ¹⁾	5.69 \pm 0.88 ¹⁾	0.58 \pm 0.16 ¹⁾	101.6 \pm 17.8 ¹⁾
观察	45	治疗前	11.28 \pm 2.47	3.31 \pm 0.83	0.86 \pm 0.23	143.4 \pm 20.8
		治疗后	4.95 \pm 1.51 ^{1,2)}	6.61 \pm 0.95 ^{1,2)}	0.47 \pm 0.12 ^{1,2)}	83.6 \pm 16.5 ^{1,2)}

表3 两组治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照	22	治疗前	6.05 \pm 0.68	3.42 \pm 0.71	5.36 \pm 0.85	1.14 \pm 0.27
		治疗后	5.41 \pm 0.45 ¹⁾	2.30 \pm 0.53 ¹⁾	3.14 \pm 0.67 ¹⁾	1.45 \pm 0.35 ¹⁾
观察	45	治疗前	6.10 \pm 0.73	3.37 \pm 0.79	5.29 \pm 0.92	1.09 \pm 0.25
		治疗后	5.13 \pm 0.39 ^{1,2)}	1.84 \pm 0.45 ^{1,2)}	2.91 \pm 0.72 ¹⁾	1.53 \pm 0.37 ¹⁾

2.4 两组治疗前后血液流变学指标变化比较 治疗后两组血液流变学指标(全血黏度、血小板聚集率、血浆黏度及红细胞压积)均比治疗前有显著改善($P <$ 0.01),观察组的改善优于对照组,差异有统计学意义($P <$ 0.01),见表4。

3 讨论

脑梗死的发生是诸多因素共同作用的结果,高血糖、脂肪代谢紊乱、高血压、血液的高凝状态及慢性炎症状态均是脑梗死形成的主要原因。其中脂肪代谢紊乱在脑梗死的病理形成过程中扮演着重要角

表 4 两组治疗前后血液流变学指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	全血黏度/mPa·s		血小板聚集率 /%	血浆黏度 /mPa·s	红细胞压积 /%
			3/s	200/s			
对照	22	治疗前	13.25 ± 2.31	6.73 ± 0.85	72.4 ± 7.16	1.78 ± 0.27	0.56 ± 0.05
		治疗后	8.93 ± 1.74 ¹⁾	4.81 ± 0.72 ¹⁾	52.3 ± 6.27 ¹⁾	1.65 ± 0.24 ¹⁾	0.47 ± 0.06 ¹⁾
观察	45	治疗前	12.84 ± 2.43	6.67 ± 0.79	71.6 ± 7.35	1.75 ± 0.25	0.55 ± 0.07
		治疗后	7.18 ± 1.44 ^{1,2)}	4.12 ± 0.54 ^{1,2)}	38.7 ± 6.15 ^{1,2)}	1.44 ± 0.22 ^{1,2)}	0.38 ± 0.04 ^{1,2)}

色。高水平 TC 能致脂质沉积、动脉粥样硬化及动脉狭窄, TG 则能加速动脉粥样硬化和血栓形成的进程; 低密度脂蛋白可造成血管内皮细胞损伤, 血小板黏附于受损血管壁使血栓容易形成; 高甘油三酯血症均使血流速度缓慢, 血黏度增加, 也容易形成血栓; 血液中的过氧化脂质可以影响前列腺素和凝血因子的活性, 进血栓形成; 动脉血管粥样硬化斑块在高血脂蛋白 a 时形成, 造成纤维蛋白水解时间延长, 形成血栓; HDL 的主要成分载脂蛋白 A 以从组织将胆固醇带走, HDL 则负责将沉积于血管壁上的胆固醇剥离并带回肝脏, 抑制动脉粥样硬化斑块的形成; 而 LDL 的主要成份载脂蛋白 B 以使低密度脂蛋白沉积于血管壁, 继而形成动脉粥样硬化^[2]。

LDL 在氧自由基和某些金属介导下被氧化修饰为 ox-LDL, 巨噬细胞吞噬 ox-LDL 后演变成泡沫细胞, 而后者的不断增多、融合, 构成了动脉粥样硬化的脂质核心, 促进动脉粥样硬化及脑梗死的形成发展^[3]。当脑梗死发生后, 体内自由基的产生增多, 增多的自由基进一步攻击脑血管, 脑细胞, 造成脑血管通透性增加, 脑细胞水肿, 变性及坏死, 使脑梗死病情加重。是动脉硬化性血管事件发生的独立预测指标。TNF- α 可直接损伤血管内皮, 诱导血管内皮细胞产生血小板活化因子, 抑制具有抗凝血酶作用的蛋白 C 活化, 故能促使血栓形成。

APN 具有抗炎、抗动脉粥样硬化形成的作用。APN 可抑制巨噬细胞的吞噬活性及向泡沫细胞的转化, 抑制动脉粥样硬化的形成。APN 能改善脂代谢, 降低肝脏与肌肉的甘油三酯, 增加脂肪酸氧化, 防止血管病变的发生。

本组资料显示, 在西医常规治疗的基本上, 疏血通注射液能进一步降低 NIHSS 评分, 促进了脑神经功能的恢复; 在阿托伐他汀钙片治疗的基础上, 疏血通注射液能进一步降低 ACI 血脂异常患者 TC 和 TG 水平, 提示了疏血通注射液具有调节血脂代谢、促进神经功能恢复的作用, 这与前期研究结果相一致^[6]。

进一步的研究显示, 疏血通注射液还能降低

ACI 患者 hs-CRP 和 TNF- α 水平, 升高 APN 水平, 提示了疏血通注射液能减轻炎症损伤, 防治动脉粥样硬化及血栓的形成, 有利于改善脑的血液循环, 减轻病情。研究也显示疏血通注射液降低血清 ox-LDL, 提示了疏血通注射液增强机体清除自由基的能力, 降低脂质过氧化能力, 抑制了 ox-LDL 生成, 减轻了 ox-LDL 对脑组织的损伤。研究也显示疏血通注射液改善了 ACI 患者血液流变, 降低血液黏度、改善脑微循环, 有利于 ACI 患者神经功能恢复。可见疏血通注射液治疗 ACI 患者疗效确切, 且具有多靶点效应, 值得进一步的深入研究。

[参考文献]

[1] Spitteller G. The relation of lipid peroxidation processes with atherogenesis; a new theory on atherogenesis [J]. Mol Nutr Food Res, 2005, 49(11): 999.

[2] Huang Y, Jing J, Zhao X Q, et al. High-sensitivity c-reactive protein is a strong risk factor for death after acute Ischemic stroke among chinese [J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(3): 261.

[3] 胡方方, 徐书雯, 谢静芳, 等. 不同剂量阿托伐他汀对急性脑梗死患者高敏 c-反应蛋白及氧化低密度脂蛋白的影响 [J]. 广东医学, 2013, 34(16): 2476.

[4] 温德树, 吴志武, 马莉琴. 疏血通注射液对颈动脉粥样硬化的影响 [J]. 中国临床新医学, 2009, 2(1): 37.

[5] 张越伦, 廖星, 吕志国, 等. 疏血通注射液治疗进展性脑梗死的 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2774.

[6] 刘淑芬, 刘淑清. 疏血通注射液对急性脑梗死患者血脂、凝血功能及血液流变学的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(7): 831.

[7] 徐杰, 李莉, 李瑞杰. 疏血通对不稳定型心绞痛患者血脂、凝血功能的影响 [J]. 心血管康复医学杂志, 2008, 17(3): 274.

[8] 刘鸣, 张苏明, 饶明俐. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146.

[9] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.

[责任编辑 何希荣]