

· 临床 ·

丹参注射液联合神经节苷脂治疗 ASIA 分级 C, D 级脊髓损伤患者康复期疗效及机制

卜范艳¹, 张昕红^{1*}, 阮智², 马辉², 陈文礼³, 王伊林³

(1. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古通辽 028000; 2. 新疆石河子大学医学院第一附属医院, 新疆石河子 832008; 3. 广西中医药大学, 南宁 530200)

[摘要] **目的:**探讨丹参注射液联合神经节苷脂治疗美国脊髓损伤学会(ASIA)分级 C、D 级脊髓损伤(SCI)患者康复期的临床疗效,挖掘其作用机制。**方法:**将 98 例脊髓损伤患者随机分为丹参注射液组(30 例)、神经节苷脂组(31 例)及联合组(37 例),神经节苷脂组在康复训练基础上,给予静脉滴注神经节苷脂治疗 60 mg,1 次/d,丹参注射液组在康复训练基础上给予静脉滴注丹参注射液治疗 10 mL,1 次/d,联合组在神经节苷脂治疗基础上给予丹参注射液治疗,连续治疗 20 d,停药 10 d。比较两组患者的治疗总有效率和不良反应发生率,同时比较治疗前后 3 组患者各炎症因子水平和运动、痛觉及触觉等神经功能康复指标评分;采用酶联免疫法(ELISA)检测各组患者治疗前后血清中血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-8(IL-8),白细胞介素-1 β (IL-1 β),超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),维生素 E(VE),脑源性神经生长因子(BDNF)及星形胶质原性钙结合蛋白 S-100 β (S-100 β)含量。**结果:**联合组疗效最佳,总有效率为 83.78%,高于丹参注射液组(78.57%)及神经节苷脂组(80.65%);联合组患者运动、痛觉及触觉的 ASIA 评分均明显高于丹参注射液组及神经节苷脂组($P < 0.05$),且联合组肌力恢复正常时间、住院时间及可下地行走时间均明显低于其他两组($P < 0.05$);所有入组患者治疗后血清 TNF- α , IL-8, IL-1 β 及 S-100 β 含量均低于本组治疗前,BDNF 含量高于本组治疗前,其中联合组变化趋势最明显($P < 0.05$);丹参注射液组及联合组患者治疗后血清 SOD, VE 含量升高,MDA 含量降低($P < 0.05$)。**结论:**丹参注射液与神经节苷脂联合应用有助于 ASIA 分级 C、D 级 SCI 患者恢复,预防脊髓继发性损害,其作用机制可能与抗炎、抗氧化有关。

[关键词] 丹参注射液;神经节苷脂;脊髓损伤;炎症;氧化应激;继发性损伤

[中图分类号] R22;R24;R287;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)09-0166-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180927

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180214.1522.007.html>

[网络出版时间] 2018-02-15 14:53

Efficacy and Mechanism of Danshen Injection Combined with Ganglioside in Treatment of ASIA Grade C and D Spinal Cord Injury

BU Fan-yan¹, ZHANG Xin-hong^{1*}, RUAN Zhi², MA Hui², CHEN Wen-li³, WANG Yi-lin³

(1. Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi 832008, China;

3. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of Dashen injection combined with ganglioside in the treatment of American Spinal Injury Association (ASIA) grade C and D spinal cord injury (SCI) patients, in order to explore its mechanism. **Method:** A total of 98 patients with spinal cord injury were randomly divided into Dashen injection group (30 cases), ganglioside group (31 cases) and combined group (37 cases). In

[收稿日期] 20170908(017)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81660676)

[第一作者] 卜范艳, 硕士, 主治医师, 从事神经损伤后药物治疗机制研究, E-mail: ZJsongjianmin@126.com

[通信作者] *张昕红, 副主任医师, 从事常见神经疾病治疗研究, Tel: 0475-8214433, E-mail: wyl0652@163.com

addition to rehabilitation training, Ganglioside group were also given intravenous ganglioside treatment, 60 mg, 1 time/d; in addition to rehabilitation training, Danshen injection group was also given Danshen injection through intravenous infusion, 10 mL, 1 time/d; combined group was treated with Danshen, in addition to ganglioside therapy. The treatment lasted for 20 days and was discontinued for 10 days. The total effective rate and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. At the same time, the levels of inflammatory factors and exercise, pain, sense of touch and other neurological rehabilitation index scores were compared; The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-8 (IL-8), interleukin-1 β (IL-1 β), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), Vitamin E (VE), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and astrocyte primary calcium binding protein S-100 β (S-100 β) in serum were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:** The total effective rate was 83.78% in combined group, which was significantly higher than 78.57% of the Danshen injection group and 80.65% of ganglioside group. The ASIA scores of exercise, pain and touch were significantly higher in the combined group than in Danshen injection group and ganglioside group ($P < 0.05$), and the recovery time, the hospitalization time and the talking time in the combined group were significantly shorter than those in other groups ($P < 0.05$). The levels of TNF- α , IL-8 and IL-1 β were lower in all of the groups after treatment than those before treatment, but with the lowest levels in the combined group ($P < 0.05$). After treatment, patients of Danshen injection group and combined group showed increase in expressions of serum SOD, VE and decrease in MDA ($P < 0.05$). **Conclusion:** Dasheden injection combined with gangliosides can help ASIA graded C and D grade SCI patients to restore, and prevent secondary spinal cord damage. Its mechanism may be related to anti-inflammation and anti-oxidation.

[Key words] Dasheden injection; ganglioside; spinal cord injury; inflammation; oxidative stress; secondary injury

随着经济建设加快及交通工具普及,各类工业意外、交通事故发生增加,导致脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)发生率明显增加^[1]。SCI 往往可发生严重的并发症,轻者可出现触觉、运动功能的障碍,重者则可导致组织缺血、脊髓细胞坏死及轴突脱髓鞘及胶质瘢痕形成等^[2],出现损伤节段以下肢体的严重运动感觉功能障碍甚至终身残疾,严重可导致患者死亡。SCI 所致的神经损伤主要可分为原发性和继发性两种,原发性损伤以外界压迫和出血为主,集中在损伤后 4 h 内^[3],而继发性损伤则在后期较长时间内均可出现,主要包括炎症反应、神经缺血、谷氨酸受体过度兴奋等所引起的脊髓毒副作用,是一种细胞和分子主动参与调控的过程,具有可逆性,因此加强对继发性损伤的预防对临床治疗的意义重大。神经节苷脂目前在 SCI 中已有广泛应用,可显著改善神经功能^[4]。中药丹参具有“活血祛瘀,通经止痛的功效”,并有“一味丹参饮,功同四物汤”的美誉。丹参注射液是丹参加水提取,经过醇沉、水沉等步骤制成的单方中药注射剂,其有效成分为水溶性酚酸化合物,主要包括丹参酸 A, B, C, 丹参酚酸 A, B, C, D, E, G 等^[5]。已有研究证实,丹参注射液具有活血化瘀、通脉舒络之功,在临床中已成为治疗

血瘀相关疾病的常用药物^[6]。在基础研究中发现丹参注射液可抑制 SCI 大鼠神经细胞凋亡,并参与少突胶质细胞和小胶质细胞增殖,从而达到治疗 SCI 的作用^[7-8]。基于上述科学事实,本研究在美国脊髓损伤学会(ASIA)分级 C, D 级 SCI 患者康复训练过程中,加用丹参注射液神联合经节苷脂治疗,预防 SCI 继发性神经损害,并从抗炎、抗氧化、修复神经等方面探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象选取内蒙古民族大学附属医院、新疆石河子第一附属医院 2016 年 5 月到 2017 年 9 月间收治的脊髓损伤患者 98 例,采用随机数字表法将其分为神经节苷脂组(31 例),丹参注射液组(30 例)及联合组(37 例),3 组患者在性别、年龄、受损部位, ASIA 分级及病程等一般资料比较,差异均无统计学意义,故具可比性。见表 1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 根据 ASIA 制定的脊髓损伤 C, D 级评定标准^[9], C 级,感觉功能不完全丧失,无有用的运动功能(损伤平面以下大部分肌力 < 3 级); D 级,感觉功能不完全丧失,具有有用的运动功能(损伤平面以下大部分肌力 ≥ 3 级)。

表 1 3 组患者的一般资料比较

Table 1 Comparison of general data among three groups of patients

组别	性别(男/女)/例	年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	病程($\bar{x} \pm s$)/d	ASIA 分级/例		受损部位/例	
				C	D	颈髓	胸腰髓
丹参注射液	16/15	35.67 ± 3.59	48.77 ± 7.28	20	11	12	19
神经节苷脂	13/17	35.54 ± 4.36	49.05 ± 5.37	16	14	9	21
联合	16/21	36.03 ± 3.17	50.31 ± 3.42	17	20	13	24

1.2.2 中医诊断标准 参照中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》^[10]中“痿病”的诊断标准,主证,肢体软弱无力,筋骨痿弱或四肢拘挛,不自胜持,麻木不仁,起居须人,足不任地,或两手握故无力,两腿行动无力。次证,可伴有肌肤甲错,面色淡白、萎黄或少华,疼痛,神倦,肌肉萎缩,舌苔白腻,脉弱或濡缓。

1.2.3 纳入标准 ①均满足 ASIA 关于脊髓损伤诊断标准 C、D 级,及中医痿病诊断标准并经 CT/磁共振成像(MRI)等影像学检查证实;②均接受椎管减压、植骨融合术治疗;③受伤前无合并脊柱疾病及其他严重创伤史;④年龄 18 ~ 60 岁;⑤均自愿参加并签署知情同意书。本研究通过内蒙古民族大学附属医院伦理委员会审核批准,编号 NMGLL2016023。

1.2.4 排除标准 ①伴精神类疾病无法配合康复训练及治疗者;②伴有心脑血管、肝肾肺等器官组织严重疾病者;③合并严重的神经系统、免疫系统或血液系统疾病者;④妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 药品及试剂 神经节苷脂(北京四环制药有限公司,国药准字 H20083224),丹参注射液(四川升和药业股份有限公司,国药准字 Z51021303),血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8),白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(欣博盛生物科技有限公司,货号分别为 EHC107b.96, EHC008b.96, EHC002b.96);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),丙二醛(malondialdehyde, MDA)及维生素 E(Vitamin E, VE)ELISA 试剂盒(Cayman 公司,货号分别为 168364, 171576, 178392);脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),星形胶质原性钙结合蛋白 S-100 β (astrocyte primary calcium binding protein S-100 β , S-100 β)ELISA 试剂盒(Abcam 公司,货号分别为 ab57642, ab56332)。

1.4 方法

1.4.1 康复训练 所有患者均在损伤 2 个月

给予康复训练干预,包括物理疗法及作业疗法等康复训练,具体步骤,①关节康复训练,采用关节被动和主动训练模式,并结合患者身体状况,以肘、肩、腕、膝等关节训练为主,开始多以被动训练,后期逐渐提高主动训练次数及强度,训练过程需维持脊柱的稳定,预防训练损伤,每次训练持续 30 min,2 次/d;②运动康复训练,首先进行卧位运动训练,在保证正确卧位姿势下,在床头进行抬高坐起和起坐训练,期间结合以翻身训练。后期可进一步实施坐立和站立的平衡训练,最终进行行走训练;③日常生活康复训练,每日对患者进行日常生活活动如吃饭、穿衣、大小便、洗漱等训练,促进日常生活能力的恢复;④呼吸训练,评估患者的身体健康情况,进行腹式呼吸训练和抗阻力呼吸训练,以加强患者的呼吸功能,每次持续 5 min,4 次/d;⑤膀胱及肛门括约肌训练,采取间歇式导尿、刺激自行排尿等方式,训练膀胱收缩使其恢复正常排尿功能,同时指导患者进行提肛训练,加强肛门括约肌恢复。

1.4.2 药物治疗方法 神经节苷脂组在正常康复训练基础上,给予静脉滴注神经节苷脂治疗(神经节苷脂 60 mg 加入到 0.9% NaCl 溶液中 100 mL),1 次/d,连续治疗 20 d,停药 10 d^[11];丹参注射液组在正常康复训练基础上给予静脉滴注丹参注射液治疗(丹参注射液 10 mL 加入到 5% 葡萄糖注射液中),1 次/d,连续治疗 20 d,停药 10 d;联合组在神经节苷脂组基础上联合丹参注射液治疗,用法同神经节苷脂组和丹参注射液组。

1.5 疗效评定及观察指标 临床疗效参考《临床脊柱外科学》^[12]拟定的标准进行评定,分为治愈、显效、有效及无效,总有效率 = 治愈率 + 显效率 + 有效率;观察患者的肌力恢复正常时间、住院时间及可下地行走时间;观察患者治疗前后的运动、痛觉和触觉功能 ASIA 评分;观察患者的头晕、嗜睡、恶心等不良反应发生率。

1.6 神经功能评定 采用 ASIA 中关于脊髓损伤神经功能恢复评定标准^[9],分别对运动、痛觉及

触觉 3 个方面进行评分,①运动功能,选取四肢 10 块肌肉,并分别对左右侧功能进行评定,每块肌肉共 10 分,每侧 5 分,满分为 100 分;②痛觉和触觉,分别选取全身 28 处关键点,并分左右侧进行评定,其中分为缺失(0 分),障碍(1 分),正常(2 分),两项指标总分均为 112 分。各项指标评分越高表示其功能越好。

1.7 血清炎症相关因子检测 于治疗前后抽取患者空腹肘静脉血 2 mL,常温下 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,分离出血清后置于 -80 ℃ 超低温冰箱待测,采用 ELISA 法测定血清 TNF- α , IL-8, IL-1 β , SOD, MDA, VE, BDNF 及 S-100 β 含量,所有步骤均严格参考试剂盒说明书进行。

表 2 3 组患者的临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy of patients in three groups

组别	治愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
丹参注射液	4(13.33)	8(26.67)	10(30)	6(20.00)	80.00
神经节苷脂	3(9.68)	10(32.26)	12(38.71)	6(19.35)	80.65
联合	8(21.62)	9(24.32)	14(37.84)	6(16.22)	83.78 ^{1,2)}

注:与丹参注射液组相比¹⁾ $P < 0.05$;与神经节苷脂组相比²⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

2.3 入组患者康复效果指标比较 与丹参注射液组相比,神经节苷脂组患者肌力恢复正常时间、住院时间及可下地行走时间均无明显差异;与丹参注射

1.8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 专业统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并采用方差分析;计数资料以率表示,用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为具有统计学差异。

2 结果

2.1 入组患者的不良反应发生率 所有入组患者均未出现与药物相关不良反应,肝肾功能较入院前比较,无统计学差异。

2.2 入组患者临床疗效比较 与丹参注射液组相比,神经节苷脂组总有效率无明显差异,无统计学差异;与丹参注射液组、神经节苷脂组相比,联合组总有效率明显升高($P < 0.05$)。见表 2。

液组、神经节苷脂组相比,联合组患者肌力恢复正常时间、住院时间及可下地行走时间均明显缩短($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组患者的康复效果指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of rehabilitation indicators of patients in three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肌力恢复正常时间	住院时间	可下地行走时间
丹参注射液	30	14.97 \pm 2.73	26.67 \pm 2.35	20.01 \pm 2.58
神经节苷脂	31	15.52 \pm 2.64	26.97 \pm 1.58	18.39 \pm 3.07
联合	37	11.37 \pm 3.61 ^{1,2)}	19.42 \pm 2.86 ^{1,2)}	15.82 \pm 5.73 ^{1,2)}

2.4 入组患者治疗前后各神经功能指标 ASIA 评分比较 与同组治疗前相比,丹参注射液组、神经节苷脂组、联合组患者治疗后运动、痛觉及触觉 ASIA 评分均升高($P < 0.05$);治疗后与丹参注射液组相

比,神经节苷脂组患者患者运动、痛觉及触觉 ASIA 评分无明显差异;治疗后与丹参注射液组、神经节苷脂组相比,联合组患者患者运动、痛觉及触觉 ASIA 评分均明显升高($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 3 组患者治疗前后各神经功能指标 ASIA 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of ASIA scores of neurological function before and after treatment between three groups of patients($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	运动	痛觉	触觉
丹参注射液	30	治疗前	61.38 \pm 4.39	71.28 \pm 8.39	75.34 \pm 6.97
		治疗后	75.04 \pm 9.24 ¹⁾	85.39 \pm 10.36 ¹⁾	83.75 \pm 9.46 ¹⁾
神经节苷脂	31	治疗前	62.76 \pm 7.28	73.06 \pm 8.87	76.05 \pm 9.31
		治疗后	74.13 \pm 8.25 ¹⁾	86.42 \pm 12.28 ¹⁾	86.24 \pm 7.46 ¹⁾
联合	37	治疗前	61.17 \pm 8.89	72.61 \pm 6.47	74.88 \pm 9.49
		治疗后	79.86 \pm 13.09 ^{1,2,3)}	92.05 \pm 13.97 ^{1,2,3)}	93.71 \pm 15.42 ^{1,2,3)}

注:与同组治疗前相比¹⁾ $P < 0.05$;与丹参注射液组相比¹⁾ $P < 0.05$;与神经节苷脂组相比²⁾ $P < 0.05$ (表 5~7 同)。

2.5 入组患者治疗前后血清 TNF- α , IL-8, IL-1 β 含量变化比较 与同组治疗前相比,丹参注射液组、神经节苷脂组及联合组患者血清 TNF- α , IL-8, IL-1 β 含量降低 ($P < 0.05$); 治疗后与丹参注射液组相比,

神经节苷脂组患者血清 TNF- α , IL-8, IL-1 β 含量无明显变化; 治疗后与丹参注射液组、神经节苷脂组相比,联合组患者血清 TNF- α , IL-8, IL-1 β 含量更低 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 3 组患者治疗前后血清各炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum levels of inflammatory factors in three groups of patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	TNF- α	IL-8	IL-1 β
丹参注射液	30	治疗前	31.97 \pm 4.58	2.17 \pm 0.31	1.73 \pm 0.24
		治疗后	21.48 \pm 2.17 ¹⁾	1.75 \pm 0.16 ¹⁾	0.94 \pm 0.12 ¹⁾
神经节苷脂	31	治疗前	32.58 \pm 3.47	2.36 \pm 0.27	1.57 \pm 0.16
		治疗后	19.75 \pm 2.06 ¹⁾	1.53 \pm 0.24 ¹⁾	0.83 \pm 0.2 ¹⁾
联合	37	治疗前	33.54 \pm 3.27	2.59 \pm 0.52	1.68 \pm 0.53
		治疗后	16.16 \pm 3.43 ^{1,2,3)}	0.92 \pm 0.23 ^{1,2,3)}	0.60 \pm 0.11 ^{1,2,3)}

2.6 入组患者治疗前后血清 SOD, MDA 及 VE 水平变化比较 与同组治疗前相比,丹参注射液组及联合组患者血清 SOD 和 VE 水平升高,MDA 含量降低 ($P < 0.05$); 而神经节苷脂组无明显变化。与治

疗后神经节苷脂组相比,丹参注射液组组患者治疗后血清 SOD 和 VE 水平升高,MDA 含量降低 ($P < 0.05$); 与神经节苷脂组相比,联合组患者血清 SOD 和 VE 水平升高,MDA 含量降低 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 3 组患者治疗前后血清氧化因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of serum levels of oxidation factors in three groups of patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SOD/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	MDA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	VE/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
丹参注射液	30	治疗前	7.93 \pm 0.67	7.59 \pm 0.83	8.67 \pm 1.32
		治疗后	11.36 \pm 1.17 ^{1,2)}	4.39 \pm 0.37 ^{1,2)}	13.64 \pm 2.04 ^{1,2)}
神经节苷脂	31	治疗前	8.21 \pm 0.74	7.36 \pm 0.64	9.01 \pm 1.16
		治疗后	8.44 \pm 0.63	7.52 \pm 0.83	8.76 \pm 0.64
联合	37	治疗前	8.06 \pm 0.93	7.59 \pm 0.47	8.87 \pm 0.94
		治疗后	11.68 \pm 2.04 ^{1,2)}	4.95 \pm 0.46 ^{1,2)}	14.28 \pm 3.27 ^{1,2)}

2.7 入组患者治疗前后血 BDNF 及 S-100 β 含量比较 与同组治疗前相比,3 组患者治疗后血清 BDNF 含量升高,S-100 β 含量降低 ($P < 0.05$); 治疗后与丹参注射液组相比,神经节苷脂组患者血清 BDNF, S-100 β 含量无明显差异; 治疗后与丹参注射液组、神经节苷脂组相比,联合组患者血清 BDNF 含量更高, S-100 β 含量更低 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 3 组患者治疗前后血清 BDNF 及 S-100 β 含量变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of serum levels of BDNF and S-100 β in three groups of patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	BDNF	S-100 β
丹参注射液	30	治疗前	14.62 \pm 2.26	2.58 \pm 0.21
		治疗后	18.47 \pm 1.77 ¹⁾	1.44 \pm 0.19 ¹⁾
神经节苷脂	31	治疗前	14.57 \pm 2.67	2.51 \pm 0.14
		治疗后	19.25 \pm 0.44 ¹⁾	1.24 \pm 0.07 ¹⁾
联合	37	治疗前	14.46 \pm 3.07	2.63 \pm 0.25
		治疗后	23.6 \pm 4.24 ^{1,2,3)}	0.56 \pm 0.02 ^{1,2,3)}

3 讨论

SCI 患者神经功能的最佳康复时间集中在术后 2~6 个月内^[13], 该阶段有效的康复训练及治疗措施,能较好促进神经功能的重建和重组,实现神经功能的恢复^[14]。研究已证实^[15],系统的康复训练能明显促进脊髓损伤患者神经功能恢复,其中关节及运动功能的训练,可有效预防术后关节强直、肌肉萎缩发生;日常生活能力及呼吸的训练,则能明显改善

患者的生活质量,预防呼吸道的感染;膀胱及肛门括约肌的康复训练,不仅使患者恢复正常大小便能力,还可预防泌尿道感染,提高疾病预后质量。但单纯的系统康复训练并不能有效的治疗脊髓由炎症等

因素诱发的继发性损害,仍需配合一定药物进行辅助康复治疗。

神经节苷脂是一种含唾液酸的鞘糖脂,本身既为细胞膜的构成成分,在中枢神经组织含量较高,是神经发育的必要物质^[16]。研究显示神经节苷脂能有效促进神经细胞的分化和轴突再生,保护细胞膜,增强神经功能的可塑性恢复^[17];同时还可保护神经细胞膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性,抑制兴奋性氨基酸的毒副作用,降低 Ca^{2+} 内流,进而避免胞内 Ca^{2+} 过高现象^[18]。现代药理学证实,丹参可改善循环,阻止继发性缺血的发生,有研究显示,丹参注射液可通过提高脊髓灰质胶原性神经营养因子表达、提高突触小泡功能,有效治疗 SCI 大鼠脊髓继发性损伤^[19-20]。在临床疗效方面,在康复训练的基础上增加丹参注射液或神经节苷脂的临床总有效率、肌力恢复正常时间、住院时间、可下地时间及运动、痛觉、触觉的敏感性均明显高于单纯应用康复训练;而在康复训练基础上增加丹参注射液、神经节苷脂联合治疗则疗效更加,说明丹参注射液、神经节苷脂、康复训练联合应用对于 ASIA 分级 C, D 级 SCI 的恢复有明确临床疗效。

为了探究丹参注射液、神经节苷脂联合应用有助于对于 SCI 恢复的作用机制,本研究进一步检测了 ASIA 分级 C, D 级 SCI 患者血清中 $\text{TNF-}\alpha$, IL-8 , $\text{IL-1}\beta$, 氧化应激标记物 (SOD, MDA) 及 VE 的表达。 $\text{TNF-}\alpha$, IL-8 , $\text{IL-1}\beta$ 均为炎症因子,研究发现,单纯应用丹参注射液或神经节苷脂与两药联用均可降低血清中炎症因子的表达,且两药联用对于炎症指标的疗效最佳,说明上述 2 种药物可能从抗炎的角度改善 SCI 患者,这也可能是丹参注射液组与神经节苷脂组患者临床疗效较好的原因之一。张月娥等^[21]研究发现,脊髓继发性损伤大鼠脊髓组织中 SOD 活性下降,而 MDA 表达升高,说明氧化应激参与到了脊髓激发性损伤之中,可能是成为预防脊髓继发性损伤的突破口之一。VE 是人体内最强的天然抗氧化剂,有多重生物学活性^[22],且具有扩张血管的作用^[23],有利于 SCI 患者恢复期受损部位供血,而在本研究中发现,丹参注射液可有效降低 ASIA 分级 C, D 级 SCI 患者外周血 MDA 表达,增加 SOD 活性及 VE 含量,而神经节苷脂组患者未见 MDA, SOD, VE 表达改变,说明丹参注射液可改善 ASIA 分级 C, D 级 SCI 患者恢复期体内氧化应激水平,减少了 SCI 患者脊髓继发性损伤。BDNF 是可调控氨基酸和小分子的神经蛋白,对缺血损伤的神经元有保护

作用,可促进神经修复与再生功能,已有研究显示,BDNF 是脊髓损伤后代表性病理损伤蛋白^[24]。S-100 β 在脊髓胶质破坏后持续升高,并可通过血脑屏障释放到外周血中,因此,血清 S-100 β 浓度比脑脊液更能反应神经的代谢水平,有研究显示, S-100 β 与脊髓损伤后疼痛程度与痉挛的发生密切相关^[25]。本研究发现与丹参注射液组、神经节苷脂组相比,联合组患者血清 BDNF 含量更高, S-100 β 含量更低,说明丹参注射液与神经节苷脂联合用药可促进脊髓神经修复、生长,也是二者联合用药更好恢复的直接证据。

综上所述,丹参注射液与神经节苷脂联合应用较单一用药更加有助于 ASIA 分级 C, D 级康复期 SCI 患者恢复,本研究证实丹参注射液与神经节苷脂均具有一定的抗炎作用,有利于康复期 ASIA 分级 C, D 级 SCI 患者神经的恢复;另外,丹参注射液具有较强的抗氧化性,可减少 ASIA 分级 C, D 级 SCI 患者继发性损伤,二者联合应用有助于 SCI 患者康复。

[参考文献]

- [1] 程黎明,曾至立,杨志勇,等. 脊柱脊髓损伤流行病学特点分析和手术疗效探讨[J]. 中华创伤骨科杂志, 2008,10(3):245-248.
- [2] 杨杰,丁明甫. 脊髓损伤治疗的进展与策略[J]. 检验医学与临床,2016,13(8):1134-1136.
- [3] 吉杰梅,陆华良,吴周晏,等. 静脉注射神经节苷脂对大鼠鞘内注入布比卡因脊神经毒性的治疗作用[J]. 临床麻醉学杂志,2014,30(7):705-708.
- [4] Harkema S J, Hillyer J, Schmidt-Read M, et al. Locomotor training: as a treatment of spinal cord injury and in the progression of neurologic rehabilitation[J]. Arch Phy Med Reh,2012,93(9):1588-1597.
- [5] 刘倩,张媛,李安平,等. 丹参注射液有效成分的确定及不同厂家中量效关系的比较[J]. 药物分析杂志, 2014,34(3):500-504.
- [6] 张涛,陈晖,黄家树,等. 丹红注射液对冠心病介入治疗后血瘀证患者不良心血管事件的影响研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(2):186-191.
- [7] 刘杨,高玉亭,苗宇船. 丹参注射液对大鼠脊髓损伤后 Olig-2 和 OX-42 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(20):102-106.
- [8] 刘畅,高玉亭,苗宇船. 丹参注射液对大鼠脊髓损伤后 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路活性及后肢运动功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(14):152-157.

- [9] 洪毅,李想,张军卫,等. 国内应用脊髓损伤神经学分类标准(ASIA)现状初步分析[J]. 中国康复理论与实践,2007,13(3):227-228.
- [10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:38-39.
- [11] 吴猛,李雄锋,吴玮,等. 神经节苷脂联合康复训练对脊髓损伤患者炎性因子及神经功能恢复的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(12):1081-1084.
- [12] 张士杰. 临床脊柱外科学[M]. 北京:科学技术文献出版社,2008:66-68.
- [13] Lee-Liu D, Moreno M, Almonacid L I, et al. Genome-wide expression profile of the response to spinal cord injury in *Xenopus laevis*, reveals extensive differences between regenerative and non-regenerative stages [J]. *Neural Development*,2014,9(1):1-20.
- [14] 刘晗,秦秉玉,邵换璋,等. 神经节苷脂对大鼠脊髓损伤后内质网应激介导凋亡的抑制作用[J]. 中华实验外科杂志,2013,30(7):743-744.
- [15] Cizkova D, Marreccroq F L, Franck J, et al. Alterations of protein composition along the rostro-caudal axis after spinal cord injury: proteomic, *in vitro* and *in vivo* analyses[J]. *Front Cell Neurosci*,2014,8(17):105.
- [16] 赵鹏飞. 甲泼尼龙联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗急性脊髓损伤的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(9):699-701.
- [17] Tuinstra H M, Margul D J, Goodman A G, et al. Long-term characterization of axon regeneration and matrix changes using multiple channel bridges for spinal cord regeneration [J]. *Tissue Engineering Part A*,2014,20(5/6):1027-1037.
- [18] Alessandra C, Mazzone G L, Francesca N, et al. Postnatal developmental profile of neurons and glia in motor nuclei of the brainstem and spinal cord, and its comparison with organotypic slice cultures [J]. *Devel Neuro*,2012,72(8):1140-1160.
- [19] 韦理,张俐. 丹参注射液对急性脊髓损伤大鼠突触体素和突触素的作用及机制[J]. 中华中医药杂志,2013,28(6):1870-1872.
- [20] 韦理,张俐. 丹参注射液对急性脊髓损伤大鼠脊髓灰质 GDNF mRNA 的提高作用及其机制[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(7):933-937.
- [21] 张月娥,许灿,蔺静,等. 脊髓继发性损伤大鼠脊髓组织中丙烯醛表达、SOD 活性及 MDA 含量变化[J]. 山东医药,2015,55(39):28-29.
- [22] Kamal A A, Khalid S H. Deltamethrin-induced oxidative stress and biochemical changes in tissues and blood of catfish (*Clarias gariepinus*): antioxidant defense and role of alpha-tocopherol [J]. *BMC Vet Res*,2012,8(2):45-51.
- [23] Ali S D, Woodman O L. Tocotrienol rich palm oil extract is more effective than pure tocotrienols at improving endothelium-dependent relaxation in the presence of oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*,2015,43(5):1-10.
- [24] 王玉明,唐丽,杨德刚,等. 脊髓损伤生物标记物的研究进展[J]. 中国康复理论与实践,2015,21(9):1045-1048.
- [25] Guez M, Hildingsson C, Rosengren L, et al. Nervous tissue damage markers in cerebrospinal fluid after cervical spine injuries and whiplash trauma [J]. *J Neurotrauma*,2003,20(9):853-858.

[责任编辑 张丰丰]