

## 尤瑞克林联合丹参酮 IIA 治疗急性脑梗死的效果评价

孔 玉, 柏燕燕, 张慧萍, 高志强

东南大学医学院附属江阴医院神经内科二科 江苏江阴

**【摘要】目的** 评价尤瑞克林联合丹参酮 IIA 治疗急性脑梗死的临床效果。**方法** 选择 2018 年 1 月~2020 年 2 月 50 例急性脑梗死 (ACI) 患者, 随机均分为观察组和对照组。两组均采用降低颅内压、神经保护剂、改善微循环、抗感染等基础治疗, 对照组给予尤瑞克林 0.15PNAU/次, qd, 观察组给予尤瑞克林 0.15PNAU/次, qd, 联合丹参酮 IIA 60mg/次, qd, 两组均治疗 2w。比较两组神经功能 (神经功能缺损-NIHSS 评分) 和日常生活能力 (ADL 评分), 观察两组疗效和炎症因子 (IL-6、TNF- $\alpha$ ) 变化。**结果** 观察组 NIHSS 评分明显低于对照组 ( $P<0.05$ ), ADL 评分显著高于对照组 ( $P<0.05$ )。观察组治疗有效率为 100.00%, 显著高于对照组的 72.00% ( $P<0.05$ )。观察组 IL-6、TNF- $\alpha$  明显低于对照组 ( $P<0.05$ )。**结论** 尤瑞克林联合丹参酮 IIA 明显改善 ACI 患者的神经功能, 提高日常生活能力和疗效, 抑制炎症反应。

**【关键词】** 急性脑梗死; 尤瑞克林; 丹参酮 IIA; 效果

### Evaluation of urinary kallid combined with tanshinone IIA in the treatment of acute cerebral infarction

Kong Yu, Bai Yanyan, Zhang Huiping, Gao Zhiqiang

Department of Neurology of the Affiliated Jiangyin Hospital of Southeast University Medical College, Jiangsu, Jiangyin

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical effect of urinary kallid combined with tanshinone IIA in the treatment of acute cerebral infarction. **Methods:** 50 patients with acute cerebral infarction (ACI), selected from January 2018 to February 2020, were randomly divided into the observation group and the control group, 25 cases in each group. Patients were received reducing intracranial pressure, neuroprotection, improving microcirculation and anti-infection therapy in the two groups. Patients in the control group were given urinary kallid 0.15PNAU/times, qd, patients in the observation group were received urinary kallid 0.15PNAU/time combined with tanshinone IIA 60mg/time, qd respectively. The therapy would be two weeks in each group. The neurologic impairment (NIHSS scores) and ability of activities of daily living (ADL scores) were compared in the two groups. The curative effect and the changes of inflammatory factors (IL-6, TNF- $\alpha$ ) were observed in the two groups. **Results:** NIHSS scores in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ), and ADL scores in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The effective rate in the observation group was 100.00%, which was significantly higher than that (72.00%) in the control group ( $P<0.05$ ). IL-6 and TNF- $\alpha$  in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Urinary kallid combined with tanshinone IIA could significantly improve neurological function, improve the ability of daily living and efficacy, inhibit the inflammatory response in patients with ACI.

**【Keywords】** acute cerebral infarction; urinary kallid; tanshinone IIA; effect

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是 神经内科多发病, 多因动脉粥样硬化、血栓形成和

粥样斑块破裂等导致脑血管狭窄、闭塞, 引起脑组织缺血、缺氧性改变, 具有较高致残率与致死率。溶栓、抗凝、神经保护等是临床常用治疗措施, 但常因颅内出血、治疗时间窗、再灌注损伤等限制难以产生预期效果<sup>[1-3]</sup>。尤瑞克林激活激肽原酶-激肽系统, 促进血管紧张素释放, 扩张脑血管, 减轻炎症反应, 是治疗 ACI 的确切药物<sup>[4-6]</sup>, 与中药联合效果更佳<sup>[7-8]</sup>。丹参酮 IIA 是丹参提取物, 主要成分是丹参酮和丹参素, 具有活血化瘀、扩张血管、减轻组织水肿以及保护神经功能等作用, 在 ACI 治疗中占有重要作用<sup>[9]</sup>。目前, 尤瑞克林联合丹参酮 IIA 治疗 ACI 的研究鲜有报道, 本研究拟评价二者联合治疗 ACI 的效果, 为临床治疗提供借鉴。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2018 年 1 月~2020 年 2 月 50 例 ACI 患者, 均经 CT 或者 MRI 检查, 且符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》<sup>[10]</sup>中的诊断标准, 采用随机数字表法, 随机均分为观察组和对照组。对照组男 14 例, 女 11 例; 年龄 47~68 岁; 平均 (58.32±4.21) 岁; 病情程度: 轻度 7 例, 中度 14 例, 重度 4 例; 发病至就诊时间 3~14h, 平均 (8.64±2.17) h。观察组男 15 例, 女 10 例; 年龄 45~70 岁; 平均 (59.14±4.87) 岁; 病情程度: 轻度 8 例, 中度 15 例, 重度 2 例; 发病至就诊时间 4~18h, 平均 (8.73±2.31) h。纳入标准: ①首次发病, 且于 24h 内入院就诊; ②肝、肾、肺、心等重要脏器功能基本正常; ③欧洲卒中 ESS 评分小于 80 分。排除标准: ①脑外伤、脑肿瘤、心源性脑梗死等; ②血液病、感染性疾病、免疫系统疾病等; ③痴呆、认知能力低下以及对本研究药物过敏等。本研究经医院医学伦理委员会同意实施, 并与患者签署治疗同意书。

### 1.2 方法

两组均采用降低颅内压、神经保护剂、改善微循环、抗感染等基础治疗, 对照组静脉滴注尤瑞克林 0.15PNAU (加入 100ml 生理盐水), 1 次/d, 观察组在对照组基础上联合丹参酮 IIA 治疗, 即丹参酮 IIA 60mg 加入 250ml 生理盐水中静脉滴注, 1 次/d。两组均持续治疗 2w。

### 1.3 观察指标

比较两组治疗前后神经功能 (神经功能缺损-NIHSS 评分) 和日常生活能力 (ADL 评分), 观察两组疗效和炎症因子 (IL-6、TNF- $\alpha$ ) 变化。NIHSS 评分包括视野、最佳凝视、意识水平、面瘫、肢体共济失调、下肢运动、上肢运动、最佳语言、感觉、消退、构音障碍和不注意, 总分 42 分, 分数越低, 表示神经功能越好<sup>[11]</sup>。ADL 评分包括大便、小便、用厕、修饰、吃饭、转移、穿衣、上楼梯、活动和洗澡, 总分 100 分, 分数越高, 表示生活能力越好<sup>[12]</sup>。疗效标准: 基本痊愈: NIHSS 减分率 $\geq 90\%$ ; 显著进步:  $46\% \leq \text{NIHSS 减分率} \leq 89\%$ ; 改善:  $18\% \leq \text{NIHSS} \leq 45\%$ ; 无效: NIHSS 减分率 $< 18\%$ 。有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 改善) / 25 × 100.00%。抽早晨空腹静脉血 5ml, 采用 ELISA 法测定 IL-6、TNF- $\alpha$  浓度。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS21.0 统计软件处理, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 率的比较采用卡方检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 神经功能和日常活动能力比较

治疗前, 两组 NIHSS 评分、ADL 评分比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 观察组 NIHSS 评分明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), ADL 评分显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组治疗前后 NIHSS 评分和 BI 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数	NIHSS 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	25	18.72±7.54	10.64±4.43	37.48±4.96	64.44±6.93
对照组	25	18.16±6.77	14.12±5.99	38.68±5.27	56.48±7.52
t 值		0.276	2.335	0.827	3.892
P 值		0.783	0.024	0.411	0.000

## 2.2 疗效比较

观察组治疗有效率为 100.00%，显著高于对照组的 72.00% ( $P < 0.05$ )。见表 2。

## 2.3 炎症反应比较

治疗前，两组 IL-6、TNF- $\alpha$  比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；治疗后，观察组 IL-6、TNF- $\alpha$  明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组疗效比较

组别	例数	基本痊愈 (例)	显著进步 (例)	改善 (例)	无效 (例)	有效率 (%)
研究组	25	13	8	4	0	100.00
对照组	25	9	6	3	7	72.00
$\chi^2$ 值				8.156		
P 值				0.043		

表 3 两组 IL-6、TNF- $\alpha$  比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IL-6 (pg/ml)		TNF- $\alpha$ (ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	25	60.48 $\pm$ 10.16	38.24 $\pm$ 8.08	33.76 $\pm$ 10.87	15.52 $\pm$ 2.99
对照组	25	62.28 $\pm$ 8.69	45.56 $\pm$ 9.36	31.04 $\pm$ 9.27	21.68 $\pm$ 4.54
t 值		0.673	2.959	0.952	5.664
P 值		0.504	0.005	0.346	0.000

## 3 讨论

ACI 是多种因素引发脑血管闭塞产生的脑局部缺血的病症，也称缺血性脑卒中，缺血后发生的组织损伤、炎症反应等引起神经功能进行性损害，严重威胁患者的生活质量。祖国医学认为 ACI 属“内风”、“中风”范畴，病因多为情志郁怒、饮食不节、聚湿生痰、脾失健运、夹痰上扰，或为虚阳化风、劳累过度、血瘀脉阻，病机多为风痰瘀血、气虚血瘀、痰热腑实、阴虚风动，或为风火上扰、肝阳暴亢等<sup>[13,14]</sup>。可见，西医的常规治疗和中医的化痰通络、活血化瘀等是治疗 ACI 的基本原则，如何选择有价值的药物是临床治疗的关键。

本研究显示，观察组 NIHSS 评分明显低于对照组，ADL 评分显著高于对照组，且观察组治疗有效率为 100.00%，显著高于对照组的 72.00%，说明尤瑞克林联合丹参酮 IIA 明显改善 ACI 患者的神经功能，提高日常生活能力，改善疗效。尤瑞克林是一种糖蛋白制剂-激肽原酶，和激肽、激肽原构成激肽释放酶-激肽系统，刺激血管紧张素和胰激肽合成，促进缺血、缺氧组织血管再生和扩张，增加缺血半暗带血流，另外还可诱导缺血去组织的神经细胞增生、分化，从而改善 ACI 的神经功能，提高治疗效果。动物研究表明，尤瑞克林能提高家兔血红蛋白

浓度，扩张血管，提高脑组织摄取葡萄糖，抑制脑梗死面积的扩大<sup>[15,16]</sup>。临床研究显示，尤瑞克林联合中药增加 ACI 患者的脑局部血流，改善神经功能，且效果优于单纯尤瑞克林<sup>[17,18]</sup>，本研究也证明了这个观点。丹参酮 IIA 是从丹参中提取并磺化后的水溶性化合物，可抑制凝血酶的活性，促进血管内皮细胞合成纤溶酶，抑制血栓形成，同时还可扩张血管，减低血液黏度，增加脑血流，减轻脑水肿等<sup>[19,20]</sup>，明显提高 ACI 患者的疗效，具体机制仍不清楚，可能与抑制凋亡基因表达、减轻炎症反应及抑制脂质过氧化等有关<sup>[21,22]</sup>。观察组效果优于对照组，除与二者的各自药理学活性有关外，还可能与二者的协同作用有关。

本研究表明，观察组 IL-6、TNF- $\alpha$  明显低于对照组，提示尤瑞克林联合丹参酮 IIA 有效抑制 ACI 患者的炎症反应。动脉粥样硬化性是 ACI 重要的病理机制之一，然而炎症反应是动脉粥样硬化发生的重要基础<sup>[23]</sup>。炎症状态与脑组织局部缺血的发生关系密切，还与缺血、缺氧性脑损伤的过程密不可分，脑损伤可诱发促炎细胞因子释放，激发级联放大反应，加重梗死后的脑损伤，而给予炎症因子拮抗剂可减少脑梗死面积，促进神经功能恢复<sup>[24]</sup>。IL-6 和 TNF- $\alpha$  在脑梗死后大量增加，促进血浆纤维蛋白和

急性期反应蛋白合成, 加速血栓形成, 加重脑损伤。尤瑞克林可活化激肽原促进激肽类物质释放, 使血管扩张, 抑制炎症反应等, 但其抑制炎症反应的效果低于联合丹参酮 IIA。丹参酮 IIA 辅助治疗 ACI 可降低脑组织的炎症因子水平, 抑制炎症反应<sup>[25]</sup>, 减少缺血再灌注损伤的脑梗死面积。尤瑞克林和丹参酮 IIA 均能抑制脑损伤后的炎症损伤, 但二者联合应用的作用机制目前仍不清楚, 需要继续研究。ACI 治疗周期较长, 本研究仅观察治疗 2W 的效果, 其长期效果如何, 有待进一步研究。

综上所述, 尤瑞克林联合丹参酮 IIA 明显改善 ACI 患者的神经功能, 提高日常生活能力和疗效, 抑制炎症反应, 值得在神经内科应用。

### 参考文献

- [1] Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(4):301-310.
- [2] Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(5): 443-452.
- [3] Weber R, Nordmeyer H, Hadisurya J, et al. Comparison of outcome and interventional complication rate in patients with acute stroke treated with mechanical thrombectomy with and without bridging thrombolysis[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(3): 229-233.
- [4] 陆婉杏, 罗章伟, 蒙兰青. 尤瑞克林治疗急性脑梗死的疗效及对日常功能的改善效果[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(1):50-51.
- [5] Wang YX, Chen Y, Zhang CH, et al. Study on the effect of urinary kallidinogenase after thrombolytic treatment for acute cerebral infarction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(6):1009-1012.
- [6] 张渭芳, 赵康仁, 任乃勇, 等. 尤瑞克林治疗急性脑梗死后吞咽功能障碍的疗效分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(6):459-461.
- [7] 孔繁鑫, 魏周科. 脑髓康方配合尤瑞克林治疗非溶栓急性期脑梗死临床观察[J]. *山西中医*, 2016, 32(6): 6-8.
- [8] 张申, 刘喜灿, 赵丹鹏, 等. 尤瑞克林联合阿司匹林治疗急性脑梗死的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(16):1449-1452.
- [9] 邹锡良. 丹参酮 IIA 磺酸钠对急性脑梗死患者白细胞介素 6 和神经功能的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(4):72-73.
- [10] 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]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 146-153.
- [11] Brodt T, Adams H P Jr, Olinger C P, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale[J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864-870.
- [12] 张明圆. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998:166.
- [13] 王广梅, 沈洋, 张林. 丹参酮 IIA 磺酸钠对急性脑梗死患者凝血功能、血液流变学的影响及机制探讨[J]. *中医药导报*, 2016, 22(24):94-96.
- [14] 黄华栋, 施伟红, 李冬辉, 等. 丁苯酞胶囊联合刺五加治疗急性脑梗死的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(24):2218-2221.
- [15] Nagano H, Suzuki T, Nakamura S, et al. Pharmacological studies on human urinary kallidinogenase (SK-827): cerebral protective effects[J]. *Yakugaku Zasshi*, 1993, 113(11):803-809.
- [16] Chen WY, Mao FC, Liu CH, et al. Chromium supplementation improved post-stroke brain infarction and hyperglycemia[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(2): 289-297.
- [17] 赵勇, 郑水洁. 尤瑞克林联合疏血通治疗急性进展性脑梗死的疗效及 CT 评价[J]. *长春中医药大学学报*, 2017, 33(1):133-135.
- [18] 蔡发良. 醒脑静联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(13): 147-148.
- [19] 李龙珠, 刘家军, 张梅, 等. 丹参酮 IIA 磺酸钠联合依

- 达拉奉对脑梗死局部脑血流及血液流变学影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(2): 182-184.
- [20] Zhou L, Zhang J, Wang C, et al. Tanshinone inhibits neuronal cell apoptosis and inflammatory response in cerebral infarction rat model[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2017, 30(2): 123-129.
- [21] Zhu Y, Tang Q, Wang G, et al. Tanshinone IIA Protects Hippocampal Neuronal Cells from Reactive Oxygen Species Through Changes in Autophagy and Activation of Phosphatidylinositol 3-Kinase, Protein Kinase B, and Mechanistic Target of Rapamycin Pathways[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2017, 14(2): 132-140.
- [22] Chen B H, Park J H, Cho JH, et al. Tanshinone I Enhances Neurogenesis in the Mouse Hippocampal Dentate Gyrus via Increasing Wnt-3, Phosphorylated Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  and  $\beta$ -Catenin Immunoreactivities[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(8): 1958-1968.
- [23] Mirabelli-Badenier M, Braunersreuther V, Viviani GL, et al. CC and CXC chemokines are pivotal mediators of cerebral injury in ischaemic stroke[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(3): 409-420.
- [24] Liu B, Zhang Y, Jiang Y, et al. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus protects against cerebral ischemic injury by PPAR $\gamma$  upregulation[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(1): 23-29.
- [25] 顾平. 丹参酮 IIA 磺酸钠注射液对老年缺血性脑卒中患者超敏 C 反应蛋白和白细胞介素-8 水平的影响及疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(8): 1674-1675.

**收稿日期:** 2021 年 4 月 22 日

**出刊日期:** 2021 年 5 月 31 日

**引用本文:** 孔玉, 柏燕燕, 张慧萍, 高志强, 尤瑞克林联合丹参酮 IIA 治疗急性脑梗死的效果评价[J]. *国际临床研究杂志*, 2021, 5(2): 6-10.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20210016

**检索信息:** RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

**版权声明:** ©2021 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**