

· 论著 ·

DOI:10.12095/j.issn.2095-6894.2018.09.004

丹参多酚酸盐对老年缺血性脑卒中患者超敏 C 反应蛋白及运动认知功能影响的研究

许莹¹, 姜雯娟², 王 珩², 李延超³, 曲 晨^{3,4}

(¹ 南京鼓楼医院, 江苏 南京 210000; ² 新疆维吾尔自治区人民医院, 新疆 乌鲁木齐 830000; ³ 新疆维吾尔自治区克州人民医院, 新疆 阿图什 845350; ⁴ 南京医科大学第二附属医院, 江苏 南京 210000)

Effects of salvianolate on hypersensitive c-reactive protein and cognitive function in aging stroke patients

XU Ying¹, JIANG Wen-Juan², WANG Pei², LI Yan-Chao³, QU Chen^{3,4}

¹Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210000, China; ²Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830000, China; ³Kizilsu Kirgiz Autonomous Prefecture People's Hospital, Atushi 845350, China; ⁴The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

【Abstract】 Objective: To effect of Salvianolate on high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and cognitive function in elderly stroke patients. **Methods:** A total of 52 elderly stroke patients were enrolled in the Department of Geriatrics of the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2016 to December 2017. Among them, 20 patients received routine treatment were selected as control group, and 32 cases received additional salvianolate were selected as the study group. hs-CRP was measured and motor function were scored using the NIHSS and mRS, and cognitive assessment was performed using the MoCA. **Results:** There was no significant difference in hs-CRP, NIHSS, mRS and MoCA between the two groups before treatment ($P>0.05$). In both groups, the hs-CRP and NIHSS after treatment were significantly lower than those before treatment, and the MoCA was significantly higher than that before treatment ($P<0.05$). The hs-CRP of the study group was significantly lower than that of the control group, and the MoCA was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Salvianolate can improve the cognitive function and hs-CRP in aging stroke patients.

【Keywords】 stroke; salvianolate; hypersensitive c-reactive protein; movement disorders; cognition disorders

【摘要】目的:研究注射用丹参多酚酸盐对老年脑卒中患者超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及认知功能的影响。**方法:**选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在南京医科大学第二附属医院老年医学科住院的老年脑卒中患者共 52 人为研究对象,其中使用常规治疗的患者 20 例为对照组,在常规治疗的基础上加用注射用丹参多酚酸盐 32 例为研究组。检测 hs-CRP 并使用美国国立卫生院神经功能缺损程度评分(NIHSS)和改良 RANKIN 量表(mRS)进行运动功能评分,使用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行认知功能评估。**结果:**治疗前两组患者的 hs-CRP、NIHSS 评分、mRS 评分及 MoCA 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后的 hs-CRP 及 NIHSS 评分显著低于治疗前,MoCA 评分显著高于治疗前,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后研究组患者的 hs-CRP 显著低于对照组,MoCA 评分显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**注射用丹参多酚酸盐可以改善老年脑卒中患者超敏 C 反应蛋白及老年脑卒中患者的认知功能。

【关键词】 脑卒中;注射用丹参多酚酸盐;超敏 C 反应蛋白;运动障碍;认知障碍

【中图分类号】 R743.32 **【文献标识码】** A

0 引言

我国已步入老年社会,随着老年人数量的增多,

老年卒中患者也日益增多。有研究^[1]显示约 62.6% 的老年缺血性脑卒中患者可能发展为运动或认知功

收稿日期:2018-06-21;接受日期:2018-07-31

基金项目:新疆维吾尔自治区卫生计生委青年科技人才专项科研项目(2016Y23);江苏省青年医学人才项目(QNRC2016666)

作者简介:许 莹.主治医师.E-mail:xuying.0110@163.com

通讯作者:曲 晨.副主任医师.E-mail:quchen1982@hotmail.com

能障碍。脑内血管粥样硬化被认为是老年缺血性脑卒中的重要因素。除了脂质代谢紊乱,炎症反应对动脉粥样硬化的形成和发展起了关键作用。超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)作为一种血管内皮损伤后的炎性因子标志物,被认为是预测老年急性脑卒中的一项敏感指标^[2],现广泛被用于临床检验。多种脑卒中评价量表的使用对于预测老年卒中患者的预后有较大价值。丹参多酚酸盐具有活血、化瘀、通脉等作用并具有良好的临床耐受性,毒副作用小、疗效稳定。临床研究^[3]证实,丹参多酚酸盐对于心脑血管缺血性疾病具有良好的治疗效果。本研究回顾了使用注射用丹参多酚酸盐的老年缺血性脑卒中患者认知功能的改变,为其在认知功能障碍患者中的使用提供一定的临床依据。

1 资料和方法

1.1 患者资料 选取2016年1月至2017年12月在南京医科大学第二附属医院老年医学科住院的老年缺血性脑卒中患者共52人为研究对象,其中使用常规治疗的患者20例为对照组,在常规治疗的基础上加用注射用丹参多酚酸盐32例为研究组。所有患者年龄均>65岁,患者一般资料包括性别、高血压、糖尿病等危险因素。患者入院时符合《中国急性脑缺血性脑卒中诊治指南2010》中的脑卒中的诊断标准,有明确的脑卒中CT或MR影像学依据。

1.2 治疗方法 对照组使用常规治疗方法符合《中国急性脑缺血性脑卒中诊治指南2010》标准,包括抗血小板聚集、调脂、清除自由基、改善循环、治疗相关并发症及并发症等;研究组在常规治疗的基础上加用注射用丹参多酚酸盐(上海绿谷制药有限公司,国药准字Z20050248)200 mg加入0.9%氯化钠注射液250 mL中,每日1次静脉滴注,14 d为一个疗程。疗程结束后使用评分评价疗效。

1.3 观察及疗效评价 患者入出院时使用免疫比浊法分别检测hs-CRP。患者均无失语及瘫痪可行评估。入出院时对所用患者均使用美国国立卫生院神经功能缺损程度评分(NIHSS)和改良RANKIN量表(mRS)进行运动功能评分,使用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行认知功能评估。其中MoCA为普通话版,如果患者受教育年限≤12年则加1分,最高分为30分,≥26分为正常,26分以下为存在认知功

能障碍。

1.4 统计学处理 应用SPSS22.0统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,前后对比采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 患者基线数据 研究组和对照组患者性别、年龄、高血压、糖尿病等合并症的基本资料(表1)。

表1 患者一般资料比较

组别	n	性别		年龄	合并症	
		男	女		高血压	糖尿病
对照组	20	13	7	75.35±6.61	11	10
研究组	32	20	12	74.00±6.12	21	10

2.2 两组间治疗前后hs-CRP、运动及认知功能比较

治疗前两组患者的hs-CRP、NIHSS评分、mRS评分及MoCA评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后的hs-CRP及NIHSS评分显著低于治疗前,MoCA评分显著高于治疗前,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后研究组患者的hs-CRP显著低于对照组及MoCA评分显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$,表2)。

表2 两组患者治疗前后hs-CRP、运动及认知功能评价比较

组别	n	hs-CRP (mg/L)	NIHSS	mRS	MoCA
对照组					
治疗前	20	7.77±7.70	8.05±3.99	1.45±0.60	16.75±4.17
治疗后	20	3.70±3.91 ^a	5.70±2.47 ^a	1.10±0.64 ^a	19.30±3.61 ^a
研究组					
治疗前	32	8.80±13.20	7.44±3.61	1.22±0.75	17.44±4.13
治疗后	32	2.04±1.57 ^{bc}	4.97±2.51 ^{bc}	0.94±0.76 ^{bc}	21.34±3.32 ^{bc}

^a $P<0.05$ vs 本组治疗前;^b $P<0.05$ vs 对照组治疗前。

3 讨论

老年缺血性脑卒中是一组老年人常见的急性脑循环障碍所致的局限或全面性脑功能缺损综合征,其具有发病率高、致残率高、死亡率高和复发率高等特点。研究^[4]表明,我国新发脑卒中患者每年约200万人。老年脑卒中发病2年后约有60%会发展为轻度

认知功能障碍^[1]。认知功能损害是一种功能损害状态,严重危害着老年患者的生命健康和生活质量,给患者本人及其家庭和社会带来了沉重的负担,已经成为我国重大的公共卫生问题,防控形势严峻。

本研究对南京医科大学第二附属医院老年医学科住院的老年缺血性脑卒中患者有关的 hs-CRP 水平及运动认知功能评分进行回顾归纳研究。研究结果显示对照组与研究组患者治疗后的 hs-CRP 及 NIHSS 评分显著低于治疗前,MoCA 评分显著高于治疗前($P<0.05$),说明老年缺血性脑卒中患者早期干预可改善其运动及认知功能。

血清 hs-CRP 是一种炎性反应标志物,通过激活补体途径参与炎性反应和组织损伤,可以促进血栓的形成。研究^[5]显示,入院时 hs-CRP 水平测定在评价脑卒中的严重程度、神经功能缺损、残疾程度及血管终点事件等方面具有独立的预后价值。本研究显示,hs-CRP 在脑卒中患者中水平升高,经过治疗后其水平降低。hs-CRP 是急相蛋白,可导致细胞分裂,如果炎症持续,急性期的保护作用可能转变为促炎因素。Kuo 等^[6]研究认为,炎性标记物能反映与痴呆有关的脑血管疾病机制,往往在脑血管病临床症状出现前即可检测,基线的 CRP 水平升高提示长期的慢性炎症进程对神经元具有直接毒性作用。其可能的病理机制包括 CRP 通过导致动脉粥样硬化造成血管损害形成脑卒中,进一步导致额叶循环障碍,从而影响认知功能;通过补体系统造成神经元损伤,从而导致认知功能减退^[7]。本研究证实,对照组及研究组的老年缺血性脑卒中患者 hs-CRP 水平入院时就高于参考值,经过治疗后其水平较前降低,提示 hs-CRP 可能是预测老年缺血性脑卒中及运动、认知功能障碍的可测的实验室指标之一。本研究显示治疗后研究组患者的 hs-CRP 显著低于对照组($P<0.05$),说明使用丹参多酚酸盐可降低老年缺血性脑卒中患者 hs-CRP 水平。

在老年缺血性脑卒中量表预测预后方面,NIHSS 为国际上使用较多的量表,它评估了包括患者意识状态、语言、运动状态等多个方面,能较好反映卒中患者神经功能受损情况,具有较好的可靠性、实用性^[8]。mRS 是用来衡量脑卒中后患者神经功能恢复状况,不受教育水平的影响,具有客观性强的优点^[9],能很好地弥补 NIHSS 量表主观性强的缺点,因此本研究将这两种量表结合评定老年脑卒中患者运动功能障

碍。MoCA 对认知功能障碍有较高的筛查敏感性,它涉及了精神力和行动力方面的评估,同时也对记忆、语言、思维方式和计算能力进行评定。本研究显示,通过 MoCA 测试证实老年缺血性脑卒中患者存在较高比例的认知障碍,提示脑卒中后认知功能障碍发生率高,所以使用 hs-CRP 进行预测脑卒中以便早期诊断及干预极其重要。

丹参多酚酸盐是从单味中药丹参中提取的以丹参乙酸镁为主要成分的丹参多酚酸盐类化合物,具有活血、化瘀、通脉作用和良好的临床耐受性,其有效成分明确,质量容易监控,毒副作用小,疗效稳定^[10]。目前认为,丹参多酚酸盐可以直接通过血脑屏障作用于线粒体、离子泵等多个环节,其对于脑缺血的保护作用可能是通过增加缺血区脑血流量、抗血小板聚集、抗炎、抗氧化、调节细胞内 Ca^{2+} 浓度及抑制细胞凋亡等途径实现的^[11]。一般认为丹参多酚酸盐禁用于出血倾向性疾病,所以我们选用缺血性卒中患者作为观察对象。缺血性脑卒中患者由于梗塞后发生炎症反应,自由基过度产生及其“瀑布式”反应进一步导致神经细胞损伤,进而影响患者的运动及认知功能^[12]。研究^[13]表明,丹参乙酸镁可以抑制细胞内炎症因子的产生及活性氧的积累,显著降低其水平,增强细胞抗氧化酶活性,有效降低炎症因子水平,清除氧自由基,抑制过氧化,从而起到治疗脑卒中的目的。本研究也证实,丹参多酚酸盐可降低炎症因子 hs-CRP 水平。动物实验^[14]也已经证实,丹参多酚酸盐可提高 ATP 酶活性,改善能量代谢以及降低兴奋性氨基酸含量,进而减轻急性脑缺血数分钟后的细胞毒性水肿,减轻小鼠的脑水肿和梗死体积,改善功能状态及空间学习和记忆能力。同时丹参多酚酸盐可减少台阶测试中小鼠的错误次数,增加延迟时间,并减少皮质丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量及海马体和纹状体面积,表明其可改善小鼠由瞬间脑部缺血造成的学习记忆能力损伤^[15]。本研究比较了使用注射用丹参多酚酸盐前后的老年脑卒中患者的运动和认知功能评分,发现 MoCA 评分与对照组相比显著升高,证实丹参多酚酸盐可以改善老年缺血性脑卒中患者的认知功能。

综上所述,老年缺血性脑卒中患者可出现运动及认知功能障碍,在脑卒中的初期应积极予以干预,控制其危险因素,降低运动及认知功能障碍发生率。血清 hs-CRP 对辅助预测老年缺血性脑卒中后的运

动及认知功能障碍的发生及其严重程度具有重要意义。早期使用丹参多酚酸盐可以降低血清 hs-CRP 水平,并改善老年卒中患者认知功能,从而延缓或阻止脑卒中后认知功能障碍加重。

【参考文献】

- [1] Yu KH, Cho SJ, Oh MS, et al. Cognitive impairment evaluated with Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards in a multi-center prospective stroke cohort in Korea[J]. *Stroke*,2013,44(3): 786-788.
- [2] Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, et al. Early inflammation and dementia: A 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study[J]. *Ann Neurol*,2002, 52(2):168-174.
- [3] 赵彩霞,靳会欣. 丹参多酚酸盐的药理作用机制及临床应用研究进展[J]. *河北医药*,2017,39(2):294-299.
- [4] Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China[J]. *Alzheimers Dement*,2014,10(1):1-9.
- [5] Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members [J]. *Stroke*, 2005, 36(6): 1316-1329.
- [6] Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*,2005, 4(6):371-380.
- [7] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. *西安交通大学学报(医学版)*,2015,36(2):141-152.
- [8] Hilz MJ, Moeller S, Akhundova A, et al. High NIHSS values predict impairment of cardiovascular autonomic control [J]. *Stroke*,2011, 42(6):1528-1533.
- [9] Weimar C, Kurth T, Kraywinkel K, et al. Assessment of functioning and disability after ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2002, 33(8): 2053-2059.
- [10] 陈素枝,陈文军,檀金川. 丹参多酚酸盐的临床及实验研究进展[J]. *江苏中医药*,2017,49(9):81-85.
- [11] 米玉霞. 丹参多酚酸盐对急性脑梗死患者血管内皮功能的保护作用[J]. *中国实用神经疾病杂志*,2013,16(16):9-11.
- [12] Dombrowski SU, Mackintosh JE, Sniehotta FF, et al. The impact of the UK 'Act FAST' stroke awareness campaign: content analysis of patients, witness and primary care clinicians' perceptions [J]. *BMC Public Health*,2013,13:915.
- [13] 于华贞,赵威,高炜. 丹参多酚酸盐的脏器保护作用[J]. *医学综述*,2015,21(6):1080-1082.
- [14] 王玲,吴秋枫. 丹参多酚酸对糖尿病肾病大鼠细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 蛋白表达的影响 [J]. *中国中医药科技*,2018, 25(2):197-201.
- [15] 王伟. 丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注内质网应激的影响[J]. *中国老年保健医学*,2018,16(1):52-54.