

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.05.036

◇ 药物与临床 ◇

参附注射液治疗非心源性脑卒中疗效观察 及对超敏 C 反应蛋白、胱抑素 C 的影响

于海涛¹, 刘秋皖², 吴君仓²作者单位:¹安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038; ²合肥市第二人民医院神经内科, 安徽 合肥 230011

通信作者: 吴君仓, 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向为神经病学, E-mail: wujuncang126@126.com

基金项目: 合肥市科技攻关计划项目(合科[2017]3号)

摘要:目的 探讨参附注射液治疗非心源性脑卒中临床疗效和其对血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及胱抑素 C(CysC)的影响。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 2 月合肥市第二人民医院非心源性脑卒中病人 130 例, 采用随机数字表法分为对照组(68 例)和观察组(62 例)。比较两组治疗前后血清 hs-CRP、CysC 水平以及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、日常生活活动能力量表(Barthel 指数)和治疗后 90 d 临床转归良好率。结果 ①hs-CRP 和 CysC 与 NIHSS 评分呈正相关(R 值分别为 0.642、0.315); ②治疗后观察组 NIHSS 评分[(7.74±3.38)比(9.34±4.89)分]、Barthel 指数评分[(72.50±9.80)比(65.50±9.99)分]及治疗后 90 d 临床转归良好率(79.03% 比 61.76%)改善均优于对照组($P < 0.05$); ③治疗后观察组血清 hs-CRP[(4.02±3.27)比(7.71±6.40) mg/L]及 CysC[(0.93±0.31)比(1.88±1.01) mg/L]水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。结论 参附注射液能够显著改善非心源性脑卒中病人的神经功能缺失及临床预后, 降低血清 hs-CRP、CysC 水平。

关键词:卒中; C 反应蛋白质; 胱抑素 C; 参附注射液

Clinical effect of Shenfu injection on non-cardiogenic stroke and its effect on hypersensitive C-reactive protein and cystatin C

YU Haitao¹, LIU Qiuwan², WU Juncang²

Author Affiliations: ¹Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230038, China; ²Department of Neurology, Second People Hospital of Hefei, Hefei, Anhui 230011, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Shenfu injection in patient with non-cardiogenic stroke and the effect on serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and cystatin C (CysC). **Methods** 130 patients with non-cardiogenic stroke were selected in Second People Hospital of Hefei from January 2018 to February 2019. Correlation analysis of hs-CRP, CysC and NIH Stroke Scale (NIHSS) before and after the treatment were performed. The patients were divided randomly into the control group (68 cases) and the treatment group (62 cases). The NIHSS scores, Barthel index score, modified Rankin revision scale (mRS) scores, serum hs-CRP and CysC levels between the two groups before and after the treatment were compared. **Results** ① hs-CRP and CysC were positively correlated with NIHSS scores (R values were 0.642, 0.315). ② The NIHSS score [(7.74±3.38) vs. (9.34±4.89)], Barthel index score [(72.50±9.80) vs. (65.50±9.99)] and good rate of clinical outcome of 90 d after treatment (79.03% vs. 61.76%) in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.05$). ③ The serum hs-CRP [(4.02±3.27) vs. (7.71±6.40) mg/L] and CysC [(0.93±0.31) vs. (1.88±1.01) mg/L] were significantly lower in the treatment group than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenfu injection with significant curative effect on non-cardiogenic stroke can improve neurological deficit and clinical prognosis, reduce serum hs-CRP and CysC levels.

Key words: Stroke; C-reactive protein; Cystatin C; Shenfu injection

缺血性脑卒中即脑梗死, 是指在各种因素的影响下, 脑供血发生障碍, 导致脑组织缺血缺氧和神经功能缺失^[1-4]。hs-CRP 是非特异性炎症反应的标志物, 发生炎症反应时, CRP 激活补体系统, 诱导炎症相关内皮损伤, 血管通透性增加, 并诱导血管平滑肌增生和血小板聚集, 使动脉硬化斑块不断增

大, 从而导致血栓形成^[5-7], 并且 hs-CRP 水平越高急性缺血性卒中预后越差^[8]。同时, 研究提示 CysC 与急性缺血性卒中之间存在密切关系, 独立于传统的危险因素, 降低 CysC 可能改善缺血性脑卒中病人预后^[9-10]。严志聪^[11]研究提示在常规药物治疗的基础上, 参附注射液能有效改善缺血性脑卒中预后, 可

降低血清炎性因子水平,提高生活质量,值得临床推广,但参附注射液用于治疗非心源性卒中尚缺乏足量循证医学依据,对非心源性脑卒中病人血清hs-CRP和CysC影响有待进一步研究。本研究旨探讨参附注射液在非心源性脑卒中中的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 样本为来自合肥市第二人民医院2018年1月到2019年2月神经内科收住的符合非心源性脑卒中的病人130例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,观察组62例,对照组68例。观察组女性28例,男性34例,年龄(71.96±6.72)岁;对照组女性28例,男性40例,年龄(72.63±6.86)岁。研究对象均对本研究知情同意,并签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 非心源性脑卒中病人130例观察组
与对照组一般资料比较

项目	对照组 ($n=68$)	观察组 ($n=62$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
人口统计学				
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	72.63±6.86	71.96±6.72	0.569	0.723
男性/例(%)	40(58.0)	34(54.8)	(0.457)	0.648
危险因素/例(%)				
高血压	47(69.1)	39(62.9)	(0.744)	0.147
糖尿病	18(26.5)	15(24.2)	(0.297)	0.767
冠心病	21(30.9)	17(27.4)	(0.432)	0.389
高脂血症	31(45.6)	35(56.5)	(1.233)	0.218
吸烟	24(35.3)	28(45.2)	(1.323)	0.186
饮酒	18(26.5)	21(33.9)	(1.055)	0.291
NIHSS评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	15.26±5.095	15.11±5.341	0.166	0.560
mRS评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	4.00±0.72	3.80±0.77	0.847	0.402
Barthel评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	44.50±14.68	46.00±12.73	0.345	0.732
入院时实验室检查				
hs-CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	14.14±7.618	15.24±8.640	0.766	0.661
CysC/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.90±0.976	1.38±0.419	0.540	0.588

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 (1)所纳入急性缺血性脑卒中病人均符合2018年中国急性缺血性脑卒中诊治指南和中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)所规定的急性缺血性脑卒中诊断标准,并经头颅CT或MRI证实。(2)非心源性脑卒中。(3)首次发病的急性缺血性脑卒中。(4)发病到就诊时间 >6 h。(5)未接受血管内介入或溶栓治疗。(6)中重度脑卒中,病人美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 >8 分^[12]。

1.2.2 排除标准 (1)既往有缺血性脑卒中。(2)无神经功能缺失的缺血性脑卒中及轻度脑卒中NIHSS评分 ≤ 8 分者。(3)合并有严重的肝肾功能衰竭及恶性疾病的缺血性脑卒中病人。(4)心源性脑卒中病人。(5)因各种因素不能遵照设计方案治疗的病人。

1.3 方法 对照组:病人在住院后接受常规治疗,包括口服阿司匹林等抗血小板聚集,他汀类药物降脂,维持电解质及酸碱平衡,有严重脑水肿和颅内压增高者给予甘露醇减轻脑水肿,降低颅内压。观察组:在对照组治疗基础上,给予静滴参附注射液(华润三九药业有限公司,生产批号1709112002)100 mL,每天1次,治疗疗程为2周。

1.4 实验室检查 病人入院次日采空腹静脉血5 mL,使用SIEMENS ADVIA 1800全自动生化分析仪进行常规实验室检查,包括血清hs-CRP、CysC水平。治疗2周后空腹状态复查。

1.5 观察指标 (1)分别于入院时及治疗2周后进行NIHSS评分、Barthel指数量表评分。(2)治疗后90 d临床转归良好率^[13]。(3)病人血清hs-CRP、CysC水平的测定。

1.6 统计学方法 数据采用SPSS 19进行分析,相关性采用Pearson线性相关性分析($-1 < R < 1$);计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;治疗前后比较采用配对 t 检验,使用两个独立样本 t 检验进行组间比较,计数资料以频数和百分率(%)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 hs-CRP、CysC与NIHSS评分相关性分析 hs-CRP与NIHSS评分相关性 R 值为0.642, $P < 0.05$, hs-CRP与NIHSS评分呈正相关;CysC与NIHSS评分相关性 R 值0.315, $P < 0.05$,存在一定正相关性。表明病人入院时血清hs-CRP、CysC与神经功能缺失呈正相关。见表2。

表2 非心源性脑卒中病人130例hs-CRP、CysC
与NIHSS评分相关性

项目	与入院时NIHSS评分 R 值	与入院时NIHSS评分 P 值
hs-CRP	0.642	< 0.001
CysC	0.315	0.004

2.2 两组NIHSS评分和Barthel指数评分比较 治疗前两组NIHSS评分、Barthel指数评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗2周后观察组与对照组NIHSS评分均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组NIHSS评分减少较对照组明显;经

2周治疗,两组 Barthel 指数评分均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组 Barthel 指数高于对照组。两组治疗后 90 d 临床转归良好率比较,观察组转归良好率明显高于对照组,差异有统计学意义($P = 0.033$)。见表 3,表 4。

表 3 非心源性脑卒中病人 130 例观察组与对照组治疗前后 NIHSS 评分、Barthel 指数评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS 评分		Barthel 指数评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	68	15.26 $\pm$ 5.10	9.34 $\pm$ 4.89	44.50 $\pm$ 14.68	65.50 $\pm$ 9.99
观察组	62	15.11 $\pm$ 5.34	7.74 $\pm$ 3.38	46.00 $\pm$ 12.73	72.50 $\pm$ 9.80
<i>t</i> 值		0.695	2.283	0.345	2.237
<i>P</i> 值		0.810	0.024	0.732	0.031

表 4 非心源性脑卒中病人 130 例观察组与对照组治疗后 90 d 临床转归良好率比较/例(%)

组别	例数	转归良好	转归不良
对照组	68	42(61.76)	26(38.24)
观察组	62	49(79.03)	13(20.97)

2.3 两组治疗前后 hs-CRP、CysC 比较 治疗前两组血清 CysC、hs-CRP 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组的 CysC、hs-CRP 均有下降,观察组较对照组下降明显($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

非心源性脑卒中早期病变与脑动脉粥样硬化引起的内皮细胞损伤和脂质斑块沉积密切相关,为血管壁细胞受到有害物质刺激,并产生慢性炎症反应的过程。血清 hs-CRP 水平与缺血性脑卒中严重程度及预后密切相关^[14-15]。入院时高 hs-CRP 水平是缺血性卒中后早期 7 d 死亡率的独立预测因素^[16]。在多达四分之三的急性缺血性卒中病人中发现 CRP 水平升高与预后不良相关^[17]。CysC 是肾脏功能的标志物,也是心脑血管疾病的危险因素。CysC 能维持溶酶体膜的完整性,是促进内源性神经保护的关键决定因素,是急性脑卒中独立危险因素,其水平高低与缺血性脑卒中面积大小或脑出血量的多少呈一定相关性^[18-19]。在非心源性卒中病人中,较高水平的 CysC 与症状性颈内动脉颅外狭窄独

立相关,且 CysC 水平与 hs-CRP 水平呈一定的相关性^[20]。本研究中 130 例急性非心源性脑卒中病人入院时血清 hs-CRP、CysC 与 NIHSS 相关性研究,结果显示 hs-CRP 及 CysC 与 NIHSS 均呈正相关(*R* 值为 0.642 及 0.315)。这也提示血清 hs-CRP、CysC 与急性缺血性脑卒中严重程度有密切关系。这可能与炎症因子通过多途径损伤神经细胞有关:(1)急性期反应蛋白合成增加,诱导黏附因子表达,白细胞黏附和浸润;(2)内皮细胞激活后可使血管收缩,血液呈高凝状态,并使血小板活化因子等生物活性物质增多,使脑卒中危险性增加,同时进一步加重缺血性脑损伤;(3)兴奋性氨基酸释放增加,损伤神经细胞。

参附注射液源自传统剂型参附汤,由人参、附子两味药物组成,具有益气回阳,救逆固脱之功效,针对脑血管病发病急,变化快,病势凶险属中医阳气暴脱证的病人,具有天然的治疗优势^[21]。参附注射液作为复方制剂,主要含有野黄芩苷及总咖啡酸酯等成分,野黄芩苷能改善能量代谢,清除血液中的氧自由基,抑制脂质过氧化物的产生,抑制炎症反应,能够提高脑细胞的耐缺氧及抗应激的能力,减轻脑组织缺血缺氧时造成的损伤及再灌注损伤,有助于促进神经功能的恢复^[22]。钟升华等^[23]所做的关于参附注射液治疗急性缺血性脑卒中的 Meta 分析显示:参附注射液在治疗急性缺血性脑卒中疗效与西医常规治疗相比更显著,并且疗效安全,能减轻近期致残率。本研究比较了参附注射液治疗前后两组病人 NIHSS 评分、Barthel 指数评分以及治疗后 90 d mRS 评分,结果均显示参附注射液可改善非心源性脑卒中病人神经功能缺失及预后。同时观察发现参附注射液能够降低病人血清 hs-CRP 及 CysC 水平。中药成分复杂,具有多靶点作用的特点,有研究显示参附注射液可促进血清中神经生长因子的表达^[24]。神经生长因子可通过抑制毒性氨基酸及自由基释放,抑制钙超载和炎症反应以保护神经细胞来改善病人预后。本研究结果与中国最近五年来几项研究结果相似^[11,25-27],进一步阐明了参附注射液改善急性非心源性脑卒中病人神经功

表 5 非心源性脑卒中病人 130 例观察组与对照组治疗前后 hs-CRP、CysC 比较/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hs-CRP				CysC			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	68	14.14 $\pm$ 7.618	7.714 $\pm$ 6.40	3.477	<0.001	1.90 $\pm$ 0.976	1.88 $\pm$ 1.01	0.569	0.901
观察组	62	15.24 $\pm$ 8.640	4.02 $\pm$ 3.27	4.166	<0.001	1.38 $\pm$ 0.419	0.93 $\pm$ 0.31	2.022	<0.001
<i>t</i> 值		0.766	2.312			0.540	3.243		
<i>P</i> 值		0.661	0.026			0.588	<0.001		

能缺失可能与其能降低血清hs-CRP和CysC水平有关,具体分子生物学机制尚待进一步研究。

综上所述,参附注射液治疗非心源性脑卒中有一定疗效,并能有效降低血清hs-CRP、CysC水平。但本研究入组病人为中重度缺血性脑卒中病人,且病因学分型为非心源性卒中,存在一些不足:(1)随访时间短,样本量较少,研究对象单一,可能存在选择偏倚,更多有关多中心、前瞻性研究有待进行。(2)中药成分复杂,仅单一的一方面印证中药疗效还远远不够,还需要从基因改变、细胞凋亡等多方面进行研究,以更细更大的实验研究及临床观察,发现中药新成分和新的治疗方向。

参考文献

- [1] CHEN L, YANG Q, DING R, et al. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP-2 and MMP-9 were associated with acute cerebral infarction[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 16(6): 5253-5257.
- [2] CAI Z, HE W, ZHUANG FJ, et al. The role of high high-sensitivity C-reactive protein levels at admission on poor prognosis after acute ischemic stroke[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(5): 423-429.
- [3] 张钱林, 鲁平, 张杰文. 血清脂蛋白相关磷酸酶A2与缺血性脑卒中致血管性痴呆的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(15): 1171-1175.
- [4] SEYFARTH J, REINEHR T, HOYER A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in obese adolescents with and without type 2 diabetes[J]. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2018, 41(1): 73-79.
- [5] 殷萍, 魏亚芬, 卢冲, 等. 不同分型的水岭脑梗死与血浆同型半胱氨酸及血浆超敏C反应蛋白的相关性[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(22): 35-36.
- [6] 张敏, 李卫征. 2型糖尿病合并脑梗死患者血清超敏C反应蛋白及同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化的关系[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(20): 2292-2294.
- [7] 高娅, 王婷. CysC hs-CRP Hcy D-D联合检测在急性脑梗死诊断中的价值[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(10): 1114-1118.
- [8] YU B, YANG P, XU X, et al. C-reactive protein for predicting all-cause mortality in patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(2): BSR20181135. DOI: 10.1042/BSR20181135.
- [9] ZHU Z, ZHONG C, XU T, et al. Prognostic significance of serum cystatin C in acute ischemic stroke patients according to lipid component levels[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 274: 146-151.
- [10] HUANG GX, JI XM, DING YC, et al. Association between serum cystatin C levels and the severity or potential risk factors of acute ischemic stroke[J]. *Neurological research*, 2016, 38(6): 518-523.
- [11] 严志聪. 参附注射液对老年脑梗死患者血清IL-6及TNF- α 的影响[J]. *实用中西医结合临床*, 2016, 16(3): 43-44.
- [12] MUCHADA M, RUBIERA M, RODRIGUEZ-LUNA D, et al. Baseline National Institutes of Health Stroke scale-adjusted time window for intravenous tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(4): 1059-1063.
- [13] 刘秋皖, 吴竹青, 王小强, 等. 大动脉粥样硬化型脑卒中患者应用大剂量瑞舒伐他汀的临床观察[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(3): 278-281.
- [14] BOLING B, KEINATH K. Acute ischemic stroke[J]. *AACN Adv Crit Care*, 2018, 29(2): 152-162.
- [15] ZHANG X, HUANG WJ, YU ZG, et al. Relationship between the hypersensitive c-reactive protein (hs-CRP) level and the prognosis of acute brainstem infarction[J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2015, 72(1): 107-110.
- [16] DEWAN KR, RANA PV. C-reactive protein and early mortality in acute ischemic stroke[J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2011, 9(36): 252-255.
- [17] DEN HERTOEG HM, VAN DEN HERIK EG, DIPPEL DW, et al. Variation in the C-reactive protein gene is associated with serum levels of CRP in patients with acute ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(4): 372-375.
- [18] XIAO D, LIU H, ZHANG H, et al. Impact of cystatin C levels on infarct size and hemorrhage volume in acute cerebral stroke[J]. *Journal of Neurology*, 2012, 259(10): 2053-2059.
- [19] FANG Z, DENG J, WU Z, et al. Cystatin C Is a Crucial Endogenous Protective Determinant Against Stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 436-444.
- [20] UMEMURA T, KAWAMURA T, MASHITA S, et al. Higher levels of cystatin c are associated with extracranial carotid artery stenocclusive disease in patients with noncardioembolic ischemic stroke[J]. *Cerebrovascular Diseases Extra*, 2016, 6(1): 1-11.
- [21] 杨勇, 任长虹, 吴晓丹. 参附注射液对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[J]. *天津中医药*, 2014, 31(7): 436-439.
- [22] 高长玉, 吴成翰, 赵建国, 等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2): 136-144.
- [23] 钟升华, 胡跃强, 陈炜, 等. 参附注射液治疗急性脑梗死疗效及安全性的Meta分析[J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(5): 127-131.
- [24] 熊绍权, 邹晓玲, 郑巧, 等. 参附注射液对紫杉醇外周神经毒性的影响[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(1): 44-47.
- [25] 唐钦庆. 参附注射液治疗老年性脑梗死患者的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2015, 24(12): 2235-2236.
- [26] 王丽娟. 参附注射液佐治老年脑梗死的效果及对患者血清炎症因子水平的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(32): 48-49.
- [27] 张保国, 黄郁斌, 杨小兰. 参附注射液治疗脑梗死急性期(元气虚衰证)的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2015, 24(8): 1438-1440.

(收稿日期: 2019-06-10, 修回日期: 2019-10-15)