

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.07.026

血栓通对急性脑梗塞患者血清 D-二聚体和超敏 C 反应蛋白的作用

李乃侠¹ 韩玉惠² 郑德泉² 钟耀艺² 吴欣宇^{2△}

(1 兰州军区西安翠华路第二干休所 陕西 西安 710061; 2 厦门大学附属东南医院神经内科 福建 漳州 363000)

摘要 目的: 观察血栓通对急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 患者血清 D-二聚体和超敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 水平的影响。**方法:** 将 68 例 ACI 患者随机分为观察组和对照组。两组进行常规治疗, 观察组加用血栓通 0.5 g/d, 静滴。于治疗前、治疗后 3 d、7 d 和 14 d 检测患者血清 D-二聚体和 hs-CRP 浓度变化, 比较两组治疗前后改良爱丁堡-斯堪的纳维亚神经功能评分(MESSS)及日常生活能力 Barthel 指数(BI)的变化。**结果:** 观察组在治疗后 3 d、7 d 和 14 d, 血清 D-二聚体和 hs-CRP 浓度较对照组明显降低($P < 0.05$), MESSS 和 BI 评分在治疗后 7 d 和 14 d 较对照组明显改善($P < 0.05$)。观察组的显效率和总有效率高于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 血栓通可降低 ACI 患者血清 D-二聚体和 hs-CRP 水平, 改善神经功能, 是一种有效治疗急性脑梗塞的方法。

关键词: 急性脑梗死; 血栓通; D-二聚体; 超敏 C-反应蛋白

中图分类号: R743 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2014)07-1304-04

Effect of Xueshuantong on Serum D-dimer and High Sensitivity C-reactive Protein in Patients with Acute Cerebral Infarction

LI Nai-xia¹, HAN Yu-hui², ZHENG De-quan², ZHONG Yao-yi², WU Xin-yu^{2△}

(1 The second sanatorium for retired cadres, Lanzhou Military Region, Xian cuihua road, Xi'an, Shaanxi, 710061, China;

2 Department of Neurology, the Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian, 363000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of xueshuantong on serum D-dimer and high sensitivity C-reactive protein in patients with ACI. **Methods:** Sixty-eight patients with ACI were randomly divided into two groups. One group received conventional treatment (control group) and the other received additional intravenous drip 0.5 g of xueshuantong per day besides conventional medications (treatment group). Serum concentrations of D-dimer and hs-CRP in the two groups were measured before the treatment and on 3 rd, 7 th and 14 th day respectively after treatment. **Results:** Compared with control group, the serum levels of D-dimer and hs-CRP in treatment group decreased significantly on the 3rd, 7th and 14th day after treatment ($P < 0.05$), while scores of MESSS and BI in treatment group improved obviously on 7 th and 14 th day after treatment ($P < 0.05$). The markedly effective rate and the total effective rate of treatment group were significantly than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xueshuantong may reduce serum levels of D-dimer and hs-CRP and have neuroprotection role. The results showed that Xueshuantong may represent an effective treatment of ACI.

Key words: Acute cerebral infarction; Xueshuantong; D-dimer; High sensitivity C-reactive protein

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)07-1304-04

前言

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是临床常见病,多发病,具有显著的高发病率、高致死率和高致残率的临床特点,严重威胁着中老年人的健康,但其具体的发病机制尚不明确^[1]。既往研究表明动脉粥样硬化是导致脑梗死的主要病理基础,而动脉粥样硬化已被公认是一种慢性炎症反应性疾病^[2-3],因此,炎症指标是评估急性脑梗死的风险与预后的重要因子。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是参与动脉粥样硬化形成的重要炎症因子,其水平升高是发生脑血管事件的高危因素之一。近

年来研究表明超敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)在急性脑梗死发病中可能起着重要的作用。另有研究表明急性脑梗死患者常处于高凝状态,并在发作时有大量的溶介物产生^[4]。这表明凝血因子也可能参与了脑梗死的发病过程。D-二聚体是反应体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志之一,其在急性脑梗死中的重要作用已引起关注^[5]。上述两者均是动脉粥样硬化性疾病的独立危险因素。因此,如果能够降低 ACI 患者血清 D-二聚体和 hs-CRP 水平,可能取得满意的疗效。本研究通过检测 ACI 患者使用血栓通治疗前后血清 D-二聚体和 hs-CRP 水平变化,探讨血栓通对于 ACI 患者脑组织的保护作用及其可能的作用机制,为更好治疗急性脑梗死提供一定的理论和临床依据。

1 资料和方法

1.1 对象选择

选取 2010 年 6 月 -2011 年 12 月在我科住院治疗的 68 例

作者简介:李乃侠(1971-),女,学士,副主任医师,主要研究方向:

老年病学, E-mail: wuxinyu0102@163.com

△通讯作者:吴欣宇,电话:18965226103,

E-mail: yuxin0506@163.com

(收稿日期:2013-07-05 接受日期:2013-07-28)

ACI 患者。研究前所用患者均已签署知情同意书,并通过医院伦理委员会审核。选取标准参照全国第 4 次脑血管病学术会议制定的相关诊断标准。发病超过 6 h 但在 36 h 之内,首次发病,经头颅 CT/MRI 证实,并除外既往残留神经功能缺损的卒中及合并有心、肝、肾等严重疾病和重症糖尿病者。病情程度按《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[9]进行,分轻、中、重 3 型。68 例参加研究的患者随机分为两组,各 34 例。实验组男性 20 例,女性 14 例,年龄为 47-81(59.2 ± 9.1);病情程度:轻型 8 例,中型 16 例,重型 10 例;梗死部位:基底节 25 例,顶叶 2 例,枕叶 3 例,额叶 2 例,多发性脑梗死 2 例。对照组男性 19 例,女性 15 例,年龄为 45-76(58.4 ± 7.6);病情程度:轻型 9 例,中型 14 例,重型 11 例;梗死部位:基底节 22 例,顶叶 4 例,枕叶 4 例,额叶 1 例,多发性脑梗死 3 例。上述资料经统计学处理,两组在性别比例、年龄分布、病情程度、梗死部位等方面无显著性差异($P > 0.05$)。

1.2 治疗方案

对照组采用常规治疗包括抗血小板聚集,抗凝、管理血压、调控血糖,维持水、电解质平衡,降低高颅压,控制心律失常,合并感染者使用抗感染药物等综合处理;实验组在上述常规治疗的基础上采用血栓通注射液(丽珠集团利民制药厂生产)500 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL 中静脉滴注,每日 1 次,连用 14 d 并评定疗效。

1.3 标本采集及检测

于治疗前、治疗后 3 d、7 d 和 14 d 采集患者清晨空腹静脉血 3 mL。①血清 D-二聚体水平检测采用自动胶乳增强免疫测定法。仪器:上海普林斯顿公司的 ACL Advance 血凝仪。②hs-CRP 水平检测采用免疫比浊法。仪器:德国西门子公司的 Bayer ADVIA1650。

1.4 观察指标

采用改良爱丁堡-斯堪的纳维亚神经功能评分(MESSS)和日常生活能力 Barthel 指数(BI),于治疗前、治疗后 3 d、7 d 和

14 d 对所用患者进行评分。治疗 14 d 疗程后进行疗效评定,判定标准为:①基本痊愈:神经功能缺损评分减少 91%-100%,病残程度 0 级;②显著进步:神经功能缺损评分减少 46%-90%,病残程度 1-3 级;③进步:神经功能缺损评分减少 18%-45%;④无变化:神经功能缺损评分减少 < 18%;⑤恶化:神经功能缺损评分增加 > 18%;⑥死亡。

1.5 统计方法学

数据以均数 ± 标准差(Means ± SD)表示,采用 SPSS 16.0 软件统计分析。具体统计方法为 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者血清 D-二聚体和 hs-CRP 水平比较

表 1-表 2 展示了治疗前实验组与对照组血清 D-二聚体和 hs-CRP 水平比较均无明显差异($P > 0.05$)。观察组血清 D-二聚体和 hs-CRP 水平在治疗后 7 d 和 14 d、实验组血清 D-二聚体和 hs-CRP 水平在治疗后 3 d、7 d 和 14 d 较治疗前均明显降低($P < 0.05$)。同时,在治疗后 3 d、7 d 和 14 d,实验组血清 D-二聚体和 hs-CRP 水平均较对照组明显降低($P < 0.05$)。

2.2 治疗前后两组患者 MESSS 和 BI 评分比较

表 3-表 4 示治疗前两组 MESSS 和 BI 评分无显著差异($P > 0.05$)。实验组和对照组治疗后 7 d 和 14 d,MESSS 和 BI 评分较治疗前均明显改善($P < 0.05$);实验组 MESSS 评分在治疗后 7 d 和 14 d 较对照组均明显改善($P < 0.05$),BI 评分在治疗后 7 d 和 14 d 较对照组均明显改善($P < 0.05$)。

2.3 两组临床疗效比较

实验组显效(基本痊愈 + 显著进步)率高于对照组($\chi^2 = 5.13, P < 0.05$);实验组总有效率(基本痊愈 + 显著进步 + 进步)亦高于对照组($\chi^2 = 6.58, P < 0.05$)。详见表 5。

3 讨论

脑缺血性损伤的机制十分复杂。现有的研究表明,炎症反

表 1 实验组与对照组治疗前后血清 D-二聚体水平比较 (Mean ± SD, mg/L)

Table 1 Comparison of the serum levels of D-dimer between experiment group and control group before and after the treatment (Mean ± SD, mg/L)

Groups	n	Before the treatment	After the treatment		
			3 d	7 d	14 d
Experiment group	34	1.62 ± 0.31	1.50 ± 0.25*	0.97 ± 0.16*#	0.42 ± 0.13*#
Control group	34	1.58 ± 0.40	1.54 ± 0.32	1.22 ± 0.24*	0.85 ± 0.29*

注:与治疗前相比, * $P < 0.05$; 与对照组相比 # $P < 0.05$ 。

Note: * $P < 0.05$ Comparison with no treatment; # $P < 0.05$ Comparison with control group.

表 2 实验组与对照组治疗前后血清 hs-CRP 水平比较 (Mean ± SD, μ g/L)

Table 2 Comparison of the serum levels of hs-CRP between the experiment group and the control group before and after the treatment (Mean ± SD, μ g/L)

Groups	n	Before the treatment	After the treatment		
			3 d	7 d	14 d
Experiment group	34	11.55 ± 3.72	10.51 ± 1.85*	5.95 ± 1.14*#	3.56 ± 0.83*#
Control group	34	11.47 ± 3.44	10.98 ± 2.15	8.40 ± 2.07*	5.70 ± 1.26*

注:与治疗前相比, * $P < 0.05$; 与对照组相比 # $P < 0.05$ 。

Note: * $P < 0.05$ Comparison with no treatment; # $P < 0.05$; Comparison with control group.

表 3 实验组与对照组治疗前后 MESSS 评分比较 (Mean $\pm$ SD)Table 3 Comparison of the scores of MESSS between the experiment group and the control group before and after the treatment (Mean $\pm$ SD)

Groups	n	Before the treatment	After the treatment	
			7 d	14 d
Experiment group	34	20.1 $\pm$ 4.1	12.1 $\pm$ 2.6*#	7.9 $\pm$ 1.5*#
Control group	34	19.9 $\pm$ 3.9	14.9 $\pm$ 2.9*	10.8 $\pm$ 1.8*

注:与治疗前相比, * $P < 0.05$; 与对照组相比 # $P < 0.05$ 。

Note: * $P < 0.05$ Comparison with no treatment; # $P < 0.05$; Comparison with control group.

表 4 实验组与对照组治疗前后 BI 评分比较 (Mean $\pm$ SD)Table 4 Comparison of the scores of BI between the experiment group and the control group before and after the treatment (Mean $\pm$ SD)

Groups	n	Before the treatment	After the treatment	
			7 d	14 d
Experiment group	34	39.4 $\pm$ 10.7	61.8 $\pm$ 17.5*	77.3 $\pm$ 19.2*#
Control group	34	39.7 $\pm$ 11.6	60.1 $\pm$ 16.6*	66.5 $\pm$ 17.4*

注:与治疗前相比, * $P < 0.05$; 与对照组相比 # $P < 0.05$ 。

Note: * $P < 0.05$ Comparison with no treatment; # $P < 0.05$; Comparison with control group.

表 5 实验组与对照组临床疗效比较 (n %)

Table 5 Comparison of the clinic effect between the experiment group and the control group (n %)

组别	n	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效
观察组	34	6(17.6)	10(29.4)	12(35.3)	4(11.8)	2(5.9)	28(82.4)
实验组	34	5(14.7)	7(20.6)	10(29.4)	8(23.5)	4(11.8)	22(64.7)

应是急性脑梗死后继发性损害的机制之一^[7-9]。hs-CRP 作为重要的炎症细胞因子之一,在急性脑梗死神经细胞损伤、变性和凋亡过程中发挥着重要作用^[10-13]。此外,hs-CRP 还可以反映 ACI 病情的严重程度,为临床早期判断预后及指导治疗提供依据^[14]。因此,干预炎症过程的某些环节,减少 hs-CRP 的产生,有可能成为治疗缺血性卒中的有效方法之一。

D-二聚体是交联纤维蛋白经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,为纤维蛋白降解产物中最小片段,是反映凝血和纤溶活化的分子标志,也是证实体内存在高凝和继发纤溶的特异指标^[15-16]。研究表明:急性脑梗死患者血清 D-二聚体水平非常显著地高于正常对照组,其原因可能是 CRP 直接激活凝血纤溶系统,使 D-二聚体水平增高^[15]。针对 D-二聚体的治疗已运用于 ACI 患者的治疗中,并将其水平的高低作为 ACI 患者血管再通的一个重要指标^[16]。

注射用血栓通(冻干)主要成份含三七总皂苷,三七总皂苷中含多种单体皂苷成份,以人参皂苷 Rg1、人参皂苷 Rb1、三七皂苷 R1 为主^[17]。现代药理研究表明:人参皂苷 Rg1、三七皂苷 R1 具有抗血小板聚集、抗血栓形成、保护脑神经的作用^[18,19]。而人参皂苷 Rb1 等二萜皂苷主要为消炎、止痛作用^[17-21]。之前关于血栓通对 ACI 治疗的研究多集中于其临床疗效的观察,但对其作用机制的研究较少。

本研究表明,血栓通可降低患者血清 D-二聚体和 hs-CRP 水平,减轻炎症反应,抑制凝血纤溶系统的激活,缓解缺血性脑损伤,保护神经系统。但其作用机制有待进一步研究。任何生物学行为本质上均是细胞活动,而细胞活动均与细胞信号通路的激活或失活有关。因此下一步的研究可集中于与血栓通的抗

炎、抗凝作用有关的细胞信号通路的研究,更好地阐述血栓通的作用机理。

参考文献(References)

- [1] 柳霞, 贾守凯, 马新平. 血栓通结合早期康复治疗急性脑梗塞的临床研究[J]. 中医学报, 2011, 26(1): 26-29
Liu Xia, Jia Shou-kai, Ma Xin-ping. Clinical Research of Xueshuantong in Combination with Early Rehabilitation for the Treatment of Acute Cerebral Infarction[J]. Journal of traditional Chinese Medicine, 2011, 26(1): 26-29
- [2] Becker KJ. Targeting the central nervous system inflammatory response in ischemic stroke[J]. Curr Opin Neurol, 2001, 14(3): 349-353
- [3] 李春祥, 赵丽霞. 颈动脉硬化斑块及 C-反应蛋白、LDL/HDL 与脑梗死的关系分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(3): 391-392
Li Chun-xiang, Zhao Li-xia. Analysis of Relationship Between Carotid atherosclerosis plaque and C- reactive protein, LDL/HDL with Acute Cerebral Vascular Accident. Journal of cardiovascular and pulmonary diseases[J]. 2011, 19(3): 391-392
- [4] 陆晔, 潘湘涛, 严敏. 急性脑梗死患者血浆 D-D 变化及其与 Hcy 的关系[J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(4): 400-402
Lu ye, Pan Xiang-tao, Yan Min. Study on the Change and Relationship Between PlasmaD-Dimer and Homocysteine Levels in Patients with Acute Cerebral Vascular Accident[J]. Radioimmunology, 2009, 22 (4): 400-402
- [5] 刘颖, 朱海燕, 晏燕. 急性脑梗死患者血浆 D-二聚体和血清超敏 C 反应蛋白水平分析[J]. 中国临床研究, 2012, 25(1): 37-38
Liu Ying, Zhu Hai-yan, Yan Yan. Analysis of serum D- dimer level and C- reactive protein level in Patients with Acute Cerebral

- Vascular Accident[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2012, 25(1): 37-38
- [6] 中华神经科学会脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381
The Chinese Society for Neuroscience. Stroke patients clinical neurologic impairment score standards(1995)[J]. Chinese Journal of Neurology, 1996, 29(6): 381
- [7] Huang J, Upadhyay UM, Tamargo RJ. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia[J]. Surgical Neurology, 2006, 66(3): 232-245
- [8] 吴海雄, 黄建辉. 阿托伐他汀对急性脑梗死患者血清 hs-CRP 和 S-100 β 蛋白的作用[J]. 白求恩军医学院学报, 2011, 9(4): 243-245
Wu Hai-xiong, Huang Jian-hui. Effect of atorvastatin on serum high sensitivity C-reactive and S-100 protein in patients with ACI[J]. Bethune Military Medical College, 2011, 9(4): 243-245
- [9] 杨全玉, 李时光, 陈江波. 急性脑梗死患者血清白介素-18、C-反应蛋白水平变化的研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(5): 19-21
Yang Quan-yu, Li Shi-guang, Chen Jiang-bo. Study on the changes of serum levels of interleukin-18 and C-reactive protein in patients with acute cerebral[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2011, 14(5): 19-21
- [10] Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early invasive strategy in 1042 consecutive patients[J]. Circulation, 2002, 105(12): 1412-1415
- [11] Hidari M, Javadi E, Sadeghi B, et al. Evaluation of C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, as a risk factor for stable coronary artery disease[J]. Clin Biochem, 2001, 34(4): 309-315
- [12] 吴伟华, 张中超, 刘国良. C-反应蛋白与 2 型糖尿病大血管病变的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(4): 247-249
Wu Wei-hua, Zhang Jin-chao, Liu Guo-liang. The association between C-reactive protein and type 2 diabetic macrovascular complication[J]. Chin J Diabetes, 2003, 11(4): 247-249
- [13] 刘庆, 李永光. 炎症反应和凝溶异常在急性脑血管病中的作用[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30(4): 296-300
Liu Qing, Li Yong-guang. Role of inflammatory reaction and thrombotic and fibrinolytic disorder in acute cerebral vascular diseases[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2010, 30(4): 296-300
- [14] 沈建成. 急性脑梗死患者血清 D-二聚体水平和高敏 C-反应蛋白水平检测的临床意义[J]. 检验医学, 2011, 26(3): 202-203
Shen Jian-cheng. Clinical significance of detection serum D-dimer level and high sensitive C-reactive protein level of acute cerebral infarction[J]. Laboratory Medicine, 2011, 26(3): 202-203
- [15] 杨艳敏, 王孟春. 急性脑血管病血浆 D-二聚体测定的临床意义[J]. 中国实用内科杂志, 2002, 22(10): 599-600
Yang Yan-min, Wang Meng-chun. Clinical significance of determination of D-dimers of Acute Cerebral Infarction[J]. Chinese Journal of practical Department of Internal Medicine, 2002, 22(10): 599-600
- [16] Skoloudik D, Bar M, Sanak D, et al. D-dimers increase in acute ischemic stroke patients with the large artery occlusion, but do not depend on the time of artery recanalization[J]. J Thromb Thrombolysis, 2010, 29(4): 477-482
- [17] 唐海娟. 血栓通治疗糖尿病脑梗死临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(1): 183-184
Tang Hai-juan. Clinical Research on Diabetes Treated with Xueshuantong[J]. China Prac Med, 2012, 7(1): 183-184
- [18] 杨文明, 张倩, 高利, 等. 血栓通治疗急性脑梗死 76 例临床研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(3): 54-58
Yang Wen-ming, Zhang Qian, Gao Li, et al. Clinical Research on Acute Cerebral Infarction Treated with Xueshuantong Injection [J]. Experimental Traditional Medical Formulae, 2004, 10(3): 54-58
- [19] 陈红芬. 血栓通治疗急性脑梗死的治疗效果评价[J]. 中医中药, 2012, 10(3): 216-217
Chen Hong-fen. Clinical Research on Acute Cerebral Infarction Treated with Xueshuantong [J]. Traditional Chinese Medicine, 2012, 10(3): 216-217
- [20] 阳引娣. 血栓通治疗急性脑梗死 70 例临床观察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(12): 144-145
Yang Yin-di. Clinical Research on Acute Cerebral Infarction Treated with Xueshuantong Injection[J]. China Prac Med, 2011, 6(12): 144-145
- [21] 张金生, 张宝霞. 三七皂苷对脑梗死患者骨髓干细胞动员效率的临床观察[J]. 河南中医, 2009, 29(3): 56-57
Zhang Jin-sheng, Zhang Bao-xia. Three seven of the total saponins on bone marrow stem cell mobilization efficiency in patients with cerebral infarction clinical observation[J]. Henan traditional Chinese Medicine, 2009, 29(3): 56-57

(上接第 1322 页)

- [14] Zhang L, Zou SQ. Related risk analysis Gallbladder and gallbladder calculi [J]. Journal of Clinical Surgery, 2003, 11(4): 214-215
- [15] Frauenschuh D, Greim R, Kraas E. How to proceed in patients with carcinoma detected after laparoscopic cholecystectomy[J]. Langenbeck's Archives of Surgery, 2000, 385(8): 495-500
- [16] Darabos N, Stare R. Gallbladder cancer: laparoscopic and classic cholecystectomy[J]. Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques, 2004, 18(1): 144-147
- [17] Lundberg O, Kristoffersson A. Open versus laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma[J]. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery, 2001, 8(6): 525-529
- [18] Contini S, Dalla Valle R, Zinicola R. Unexpected gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy[J]. Surgical endoscopy, 1999, 13(3): 264-267
- [19] Hueman MT, Vollmer Jr CM, Pawlik TM. Evolving treatment strategies for gallbladder cancer [J]. Annals of surgical oncology, 2009, 16(8): 2101-2115
- [20] Kwon AH, Imamura A, Kitade H, et al. Unsuspected gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy [J]. J Surg Oncol, 2008, 97(3): 241-245