

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.22.017

丹参多酚酸盐联合鼠神经生长因子治疗脊髓损伤临床研究^{*}

赵妍¹, 杨春生¹, 田冲²

(1. 新疆医科大学第一附属医院十二师分院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 探讨丹参多酚酸盐联合鼠神经生长因子治疗脊髓损伤(SCI)的临床疗效及安全性。方法 选择医院2015年至2017年收治的急性SCI患者173例,按随机数字表法分为对照组(86例)和治疗组(87例)。两组患者均给予鼠神经生长因子治疗,治疗组患者加用丹参多酚酸盐。两组患者均连续治疗2个月。结果 治疗组的总有效率为81.61%,明显高于对照组的63.95% ($P < 0.01$);治疗后,两组运动评分、触觉评分及痛觉评分均明显高于治疗前 ($P < 0.05$),且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$);两组血清超氧化物歧化酶(SOD)及脑源性神经生长因子(BDNF)水平均明显高于治疗前,血清丙二醛(MDA)及星形胶质源性钙结合蛋白S100 β (S100 β)水平均明显低于治疗前,且治疗组变化幅度大于对照组 ($P < 0.05$);两组治疗过程中均无严重不良反应发生。结论 丹参多酚酸盐联合鼠神经生长因子治疗SCI临床疗效显著,能改善患者的神经功能,减轻氧化应激反应,且安全性好,值得临床推广。

关键词:丹参多酚酸盐;鼠神经生长因子;脊髓损伤;临床疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R971

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)22-0056-04

Clinical Study on Salvianolate Combined with Rat Nerve Growth Factor in the Treatment of Spinal Cord Injury

Zhao Yan¹, Yang Chunsheng¹, Tian Chong²

(1. The Twelve Division of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830000; 2. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830054)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of salvianolate combined with rat nerve growth factor in the treatment of spinal cord injury(SCI). **Methods** Totally 173 patients with acute SCI admitted to our hospital from 2015 to 2017 were selected and randomly divided into the control group($n=86$) and the treatment group($n=87$) according to the random number table method. The control group was treated with rat nerve growth factor, while the treatment group was treated with salvianolate combined with rat nerve growth factor. The two groups were treated for 2 months. **Results** The total effective rate of the treatment group was 81.61%, which was significantly higher than 63.95% of the control group ($P < 0.01$). After treatment, the motor score, tactile score and pain score of the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum SOD and BDNF in the two groups were significantly higher than those before treatment, while the levels of serum MDA and S100 β in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the change in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). No serious adverse reactions occurred in the two groups during treatment. **Conclusion** Salvianolate combined with rat nerve growth factor in the treatment of SCI has significant clinical effect and safety, it can improve the nerve function of patients, reduce oxidative stress reaction, which is worthy of clinical promotion.

Key words: salvianolate; rat nerve growth factor; spinal cord injury; clinical effect; safety

脊髓损伤(SCI)是因脊柱受到某种伤害导致脊椎骨折而引起的,能引发严重的并发症,轻者有触觉、痛觉、运动功能障碍,重者会引起脊髓细胞、组织坏死及胶质瘢痕形成、轴突脱髓鞘等,导致四肢瘫痪,瘫痪肢体感觉障碍,出现排尿困难、大小便失禁等症状^[1]。近年来,SCI的发病率明显增高^[2],但目前临床对其尚无有效治疗措施,主要采用传统的综合疗法,常应用糖皮质激素、神经节苷脂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂、神经生长因子、脱水利尿剂、钙离子拮抗剂、胰岛素生长因子-1、一氧化氮

合酶抑制剂等药物,但临床疗效均不佳^[3]。鼠神经生长因子为多肽蛋白质,对神经细胞的分化、发育、再生、功能发挥等均有调节作用,能促进受损脊髓功能的恢复^[4]。丹参多酚酸盐的主要成分为丹参乙酸,具有活血化瘀、通络益肾的作用,对心脑血管疾病疗效较好,对肺、肝、肾等脏器及其损伤也有一定防护作用^[5],能促进受损神经纤维的愈合,对未受损和受损较轻的神经纤维有一定保护作用^[6]。本研究中探讨了丹参多酚酸盐联合鼠神经生长因子治疗SCI的临床疗效及安全性。现报道如下。

^{*}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[2013Y29]。

第一作者:赵妍,女,大学本科,主治医师,研究方向为神经系统康复,(电子信箱)838789873@qq.com。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	受伤到入院的时间 ($\bar{X} \pm s$, h)	致病原因(例)				ASIA 神经功能分级(例)		
				车祸	高处坠落	暴力	其他	A 级	B 级	C 级
对照组($n=86$)	51/35	36.88 $\pm$ 7.21	6.34 $\pm$ 0.91	46	23	8	9	25	34	27
治疗组($n=87$)	53/34	37.15 $\pm$ 8.02	6.52 $\pm$ 1.14	50	24	7	6	27	36	24
χ^2/t 值	0.047	0.233	1.147		0.849				0.305	
P 值	0.828	0.408	0.127		0.838				0.859	

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合美国脊椎损伤学会(ASIA)制订的诊断标准^[7];经 CT/MRI 等影像学检查确诊;受伤到入院的时间在 24 h 内。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者对研究知情且签署知情同意书。

排除标准:慢性脊髓损伤;颅脑损伤;血液系统、免疫系统、神经系统等疾病;严重心、肝、肾等脏器疾病;妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选择医院 2015 年 1 月至 2017 年 12 月收治的急性 SCI 患者 173 例,按随机数字表法分为对照组(86 例)和治疗组(87 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

两组患者均给予常规治疗,包括内固定术、椎管减压术、脱水、止血及抗压等。对照组患者给予注射用鼠神经生长因子(武汉海特生物制药股份有限公司,国药准字 S20060051,规格为每瓶 20 μ g)肌肉注射,每次 20 μ g,每日 1 次;治疗组患者在对照组患者治疗基础上将注射用丹参多酚酸盐(上海绿谷制药有限公司,国药准字 Z20050247,规格为每支 50 mg)100 mg 加至 5% 葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注,每日 1 次。两组患者均连续治疗 2 个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

神经功能评分^[8]:共包括运动功能、触觉和痛觉 3 个方面,其中运动功能的评价选取四肢 10 块肌肉,对左右侧功能评定,每侧 0~5 分,每块肌肉 0~10 分,满分为 100 分;触觉和痛觉的评价选取全身 28 个关键点,对左右侧功能评定,评价为正常得 2 分,障碍得 1 分,缺失得 0 分,满分为 112 分。评分越高表示功能恢复越好。

氧化应激因子:检测并比较两组患者治疗前后血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、脑源性神经生长因子(BDNF)及星形胶质源性钙结合蛋白 S100 β (S100 β)水平,均采用双抗夹心酶联免疫(ELISA)法测定,检测试剂盒均购自上海基免实业有限公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

临床疗效^[9]:优,感觉和肌力达到 4 级及以上;良,感觉和肌力达到 3 级;可,感觉和肌力达到 2 级;差,感觉和肌力未达到 1 级。有效 = 优 + 良。

安全性:记录并比较两组患者治疗过程中不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,数据正态分布,方差齐性,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。两组治疗过程中均无严重不良反应发生,安全性较好。

3 讨论

SCI 是由于暴力伤、坠落伤、交通伤、运动损伤等所引起的脊柱创伤,患者多为青壮年^[10]。SCI 引起的神经损伤主要分为原发性和继发性,原发性损伤多出现在损伤后 4 h 内,以出血和外界压迫为主,继发性损伤出现在后期较长时间内,是细胞和分子主动调控的过程,有一定可逆性,包括神经缺血、炎症反应、谷氨酸受体过度兴奋等所致的脊髓毒副反应^[11]。因此,预防 SCI 后的继发性损伤对 SCI 的治疗具有重要的临床意义。鼠神经生长因子是一种神经保护剂、营养剂和再生剂,能促进神

表2 两组患者治疗前后神经功能评分比较($\bar{X} \pm s$, 分)

组别	运动评分		触觉评分		痛觉评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=86$)	60.45 $\pm$ 4.31	71.58 $\pm$ 5.62*	74.28 $\pm$ 6.37	84.84 $\pm$ 7.80*	71.12 $\pm$ 6.50	82.40 $\pm$ 7.38*
治疗组($n=87$)	61.20 $\pm$ 4.57	80.47 $\pm$ 6.90*	75.11 $\pm$ 6.85	94.25 $\pm$ 8.17*	72.24 $\pm$ 6.95	93.35 $\pm$ 8.04*
t 值	1.110	9.285	0.825	7.747	1.094	9.329
P 值	0.134	0.000	0.205	0.000	0.138	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 3 同。

表3 两组患者血清氧化应激水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	SOD($\mu\text{mol/L}$)		MDA($\mu\text{mol/L}$)		BDNF($\mu\text{g/L}$)		S100 β ($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n=86$)	7.80 $\pm$ 0.54	9.45 $\pm$ 0.75*	7.94 $\pm$ 0.61	6.43 $\pm$ 0.42*	14.38 $\pm$ 3.01	19.50 $\pm$ 4.15*	2.67 $\pm$ 0.21	1.45 $\pm$ 0.17*
治疗组($n=87$)	7.87 $\pm$ 0.60	11.85 $\pm$ 1.02*	8.02 $\pm$ 0.65	4.31 $\pm$ 0.30*	14.45 $\pm$ 3.42	23.71 $\pm$ 4.28*	2.63 $\pm$ 0.24	0.55 $\pm$ 0.08*
t 值	0.806	17.615	0.835	38.237	0.143	6.567	1.166	44.634
P 值	0.211	0.000	0.203	0.000	0.443	0.000	0.123	0.000

表4 两组患者临床疗效比例[例(%)]

组别	优	良	可	差	有效
对照组($n=86$)	29(33.72)	26(30.23)	20(23.26)	11(12.79)	55(63.95)
治疗组($n=87$)	39(44.83)	32(36.78)	11(12.64)	5(5.75)	71(81.61)*

注:与对照组比较, $\chi^2=6.813$, $*P=0.009<0.01$ 。

神经元突起的生长、神经细胞的成熟和分化,对受损脊髓功能的恢复有促进作用^[12]。丹参多酚酸盐临床常用于血瘀相关病症的治疗,其能通过提高毛细血管内皮细胞的活性,加快吞噬速度,促进营养物质交换,以促进受损神经纤维外膜及其周边组织的愈合,从而发挥治疗SCI的作用^[13-14]。

本研究结果显示,治疗组的有效率显著高于对照组($P<0.01$),提示联合治疗疗效更显著。这可能是由于两药联合治疗SCI具有协同作用,能较大幅度地发挥2种药物的疗效,从而促进脊髓神经功能的恢复^[15]。治疗后,两组运动评分、触觉评分及痛觉评分均明显高于治疗前($P<0.05$),且治疗组明显高于对照组($P<0.05$),提示联合治疗能改善患者的神经功能。丹参多酚酸盐能扩张痉挛的血管,改善微循环,对细胞壁和血管壁有保护作用,并可对抗神经细胞缺氧,延缓甚至阻止脊髓损伤继发性进展。鼠神经生长因子能促进神经元突起的生长和神经细胞的增殖分化,从而促进神经功能的恢复^[16]。治疗后,两组血清SOD及BDNF水平均明显高于治疗前,血清MDA及S100 β 水平均明显低于治疗前,且治疗组变化幅度均大于对照组($P<0.05$),提示联合治疗能减轻氧化应激反应。SOD为机体内氧自由基的清除剂,具有抗氧自由基损伤的作用^[17];MDA为脂质过氧化物,其在血清中的表达水平可反映过氧化反应的程度和氧自由基的产生情况^[18];BDNF为调控小分子和氨基酸的神经蛋白,能促进神经的修复和再生,对损伤神经元有保护作用^[19];S100 β 为神经胶质细胞生成的钙活性蛋白,在脊髓胶质破坏后进入血液,其血清水平与脊髓损伤后痉挛和疼痛程度有密切联系^[20]。丹参多酚酸盐具有抗脂质过氧化作用,可通过保护线粒体膜来改善腺苷酸代谢,维持组织正常的能量代谢,从而发挥保护组织免受自由基继发性损伤的作用,还能通过清除超氧阴离子来抑制生物膜的脂质过氧化,抑制氧化应激反应^[21]。高亚东等^[22]的报道指出,鼠神经生长因子能通过抑制

MDA的生成和提高SOD活性来发挥保护大脑皮质细胞损伤的作用。两组治疗过程中均无严重不良反应发生,提示两药联用安全性较好。

综上所述,丹参多酚酸盐联合鼠神经生长因子治疗SCI临床疗效显著,能改善患者的神经功能,减轻氧化应激反应,且安全性较好,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 李宇博,丁立祥. 脊髓损伤的近期研究进展[J]. 中国矫形外科杂志,2014,22(22):2075-2078.
- [2] 孙天胜. 中国脊柱脊髓损伤研究的现状与展望[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2014,24(12):1057-1059.
- [3] 曹玉举,许建文,王全健,等. 脊柱脊髓损伤的治疗及康复研究进展[J]. 中医正骨,2015,27(11):68-70.
- [4] 孙金川,房清敏. 神经营养因子与脊髓损伤的研究进展[J]. 滨州医学院学报,2013,36(2):136-138.
- [5] 张晓雷,陈俊华,郭春霞,等. 丹参多酚酸盐的药理作用研究[J]. 世界临床药物,2013,34(5):292-297.
- [6] 刘义辉,冉超,杨光,等. 注射用丹参多酚酸盐与椎管减压术综合治疗胸腰椎压缩骨折脊髓损伤的疗效观察[J]. 河北医药,2014,36(5):687-688.
- [7] Hong Y, Li X, Zhang JW, et al. Application of neurological classification of spinal cord injury (ASIA) in China: survey of literature[J]. Chin J Rehabil Theory Practice, 2007, 13(3):227-228.
- [8] 朱新洪. 临床神经外科学[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2007:103-105,388.
- [9] 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.
- [10] 贺丰,穆晓红,付玲玲,等. 脊髓损伤的中医研究现状[J]. 世界中西医结合杂志,2017,12(3):440-444.
- [11] 伍凤,陈洁,曾云,等. 甲泼尼龙联合注射用鼠神经生长因子治疗急性脊髓损伤的临床应用及护理[J]. 实用临床医药杂志,2013,17(20):11-14.
- [12] 曾云,熊敏,余化龙,等. 甲泼尼龙联合注射用鼠神经生长因子治疗急性脊髓及马尾神经损伤的临床应用[J]. 中国修复重建外科杂志,2010,24(10):1208-1211.
- [13] 赵然,宋春阳,王会新,等. 丹参与脊髓损伤后神经元自我修复机制的实验研究[J]. 中国药物与临床,2016,16(9):1280-1282.
- [14] 吴燕燕,孙煜,王易. 丹参多酚酸盐活血化瘀作用的多元化药理作用[J]. 中国现代应用药学,2010,27(11):975-979.
- [15] 王钢,刘世清. 丹参和神经生长因子并用对急性脊髓损伤