

注射用丹参多酚酸对内囊预警综合征脑梗死患者的疗效及血清 S-100 β 蛋白的影响

史蕙青

安阳市第六人民医院 神经内科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 探讨注射用丹参多酚酸对内囊预警综合征进展为脑梗死的疗效及患者血清 S-100 β 蛋白的影响。**方法** 2015 年 1 月—2018 年 12 月安阳市第六人民医院诊治的内囊预警综合征进展为脑梗死患者 40 例, 随机分为对照组和治疗组。对照组每日静脉滴注 0.9% 生理盐水 250 mL; 治疗组每日静脉滴注注射用丹参多酚酸 0.13 g 加入 0.9% 生理盐水 250 mL。治疗前后检测血清 S-100 β 蛋白水平和应用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 进行神经功能缺损程度评定。**结果** 治疗组和对照组在入院第 1 天 (治疗前) 血清 S-100 β 水平和神经功能缺损程度评分无显著差异; 第 14 天治疗组血清 S-100 β 水平和神经功能缺损程度评分低于对照组 ($P < 0.05$), 同时低于同组治疗前的相应水平 ($P < 0.05$); 第 30 天 NIHSS 评分治疗组低于对照组 ($P < 0.05$), 且显著低于同组治疗前的 ($P < 0.01$)。**结论** 注射用丹参多酚酸对内囊预警综合征进展为脑梗死的患者具有减轻神经胶质细胞损伤, 减缓脑梗死进展, 促进神经功能修复的作用。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 内囊预警综合征; 脑梗死; S-100 蛋白; 美国国立卫生研究院卒中量表

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 03-0515-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.029

Effect of Salvianolic Acids for Injection on S-100 β protein and its curative effect in patients with cerebral infarction coming from capsular warning syndrome

SHI Huiqing

Department of Neurology, The Sixth People's Hospital of Anyang City, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Salvianolic Acids for Injection on the progression of internal capsule warning syndrome to cerebral infarction and the effect on S-100 β protein levels in serum. **Methods** 40 patients with cerebral infarction coming from capsular warning syndrome were randomly divided into two groups. Based on conventional therapy, the control group was treated with 0.9% normal saline 250 mL every day; while in the treatment group, 0.13 g of Salvianolic Acids for Injection and 250 mL of 0.9% normal saline were given intravenously every day. The changes of S-100 β protein levels and NIHSS score were compared in the two groups before and after the treatment. **Results** There was no significant difference in NIHSS score and the level of S-100 β protein between the treatment group and the control group on the first day before treatment. After 14 days treatment, the level of S-100 β protein and NIHSS score in treatment group were lower than those in control group, also lower than those in the treatment group before treatment ($P < 0.05$); The NIHSS score of treatment group was lower than control group after thirty days ($P < 0.05$), and was significantly lower than scores of treatment group before treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** The Salvianolic Acids for Injection can relieve the damage of neuroglia cells, slow down the progress of cerebral infarction and promote the repair of nerve function in patients with cerebral infarction coming from capsular warning syndrome.

Key words: Salvianolic Acids for Injection; capsular warning syndrome; cerebral infarction; S-100 β ; NIHSS

内囊预警综合征 (capsular warning syndrome, CWS) 属于一种特殊类型的短暂性脑缺血发作, 临床表现为数天内刻板的、密集的缺血发作, 伴有发作性的感觉和 (或) 运动障碍, 无皮层受累症状^[1]。据报道因对传统的抗凝治疗无反应, CWS 发病 3 周

内进展为脑梗死风险高达 42%^[2], 且 CWS 进展脑梗死神经功能缺损症状明显, 具有较高的致残和致死性, 给患者家庭带来严重的经济负担^[3]。

注射用丹参多酚酸主要化学成分为丹参酸 B、迷迭香酸、紫草酸、丹参酸 D、丹参酸 Y 等水溶性酚

收稿日期: 2019-09-10

第一作者: 史蕙青 (1981—), 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向为脑血管疾病。Tel: 13613721175 E-mail: shq916@163.com

酸类成分制成的冻干粉针剂,具有活血通络的作用,用于中风病中经络恢复期瘀血阻络证,治疗轻中度脑梗死引起的半身不遂、偏身麻木、嘴角歪斜症状^[4]。目前临床研究丹参多酚酸多用于脑梗死患者恢复期神经功能改善,提高患者的生活质量^[5]。有研究发现注射用丹参多酚酸有抑制血小板聚集和改善血液流变学异常的作用^[6-7]。CWS发病机制与局部动脉栓塞,穿支动脉病变及血流动力学等因素有关^[8]。本研究通过观察治疗前后血清S-100 β 蛋白水平和神经功能缺损评分变化,探讨注射用丹参多酚酸能否治疗CWS进展脑梗死,以期CWS进展脑梗死探索有效的治疗药物,减少患者致残率。

1 材料及方法

1.1 临床资料

2015年1月—2018年12月安阳市第六人民医院诊治的CWS进展为脑梗死的住院患者40例,采用随机数字表法编号分为对照组和治疗组,各20例。其中治疗组男性患者12例、女性8例;年龄41~70岁,平均(59.65 $\pm$ 6.38)岁;发病时间(17 $\pm$ 3.51)h;高血压12例。对照组男性13例、女性7例;年龄43~72岁,平均(58.65 $\pm$ 6.79)岁;发病时间(18 $\pm$ 3.46)h;高血压10例。两组上述临床资料比较无统计学差异,有可比性。

1.2 准入标准

CWS发病后24 h内进展为脑梗死,且头颅核磁共振检查排除大血管病变,或磁共振弥散加权成像(DWI)证实梗死部位为内囊或苍白球;超过溶栓时间窗;患者知情同意并签订知情同意书。

1.3 排除标准

入院头颅电子计算机断层扫描(CT)检查发现出血灶;生活不能自理,认知功能障碍,精神言语障碍等无法配合试验;合并严重肝肾功能损害者;心肌梗死、心脏瓣膜病、严重感染、肿瘤、血液系统疾病患者;应用免疫抑制剂者。

1.4 治疗方法

按照急性脑梗死基础治疗原则给予抗血小板聚集、抗凝、降压、降脂和神经保护药物。对照组除了基础治疗,每日静脉滴注0.9%生理盐水250 mL;治疗组除了基础治疗,每日静脉滴注注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司产品,规格:0.13 g/支,含丹参多酚酸100 mg,生产批号20160213、20171006、20180519)0.13 g加入0.9%生理盐水250 mL。两组均连续治疗14 d。

1.5 评价指标

1.5.1 神经功能评定 采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)^[9]评价患者入院第1天、第14天、第30天的神经功能缺损程度。

1.5.2 血清S-100 β 检测 患者入院第1天(治疗前),第14天清晨空腹采集静脉血5 mL,离心留取血清标本置于-20℃冰箱保存,贝克曼全自动电化学发光酶免疫分析仪进行分析。

1.6 统计学分析

应用SPSS 19.0软件分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用独立样本 t 检验比较;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 血清S-100 β 检测

治疗组和对照组在入院第1天(治疗前)血清S-100 β 水平无显著差异;治疗14 d两组血清S-100 β 水平均降低,且治疗组低于对照组的,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组血清S-100 β 水平比较

Table 1 Comparison serum levels of S-100 β between two groups

组别	n/例	S-100 β 水平/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗14 d
对照	20	172.13 $\pm$ 17.12	126.80 $\pm$ 14.34 [△]
治疗	20	169.71 $\pm$ 12.61	69.91 $\pm$ 7.74 ^{△#}

与同组治疗前比较:△ $P<0.05$;与对照组同期比较: # $P<0.05$

△ $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group at same time

2.2 神经功能评分

治疗组和对照组在治疗前NIHSS评分无显著差异。治疗14 d两组NIHSS评分均降低,且治疗组低于对照组的评分,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗30 d两组NIHSS评分均较治疗前降低,治疗组低于对照组的($P<0.05$),且治疗组显著低于同组治疗前的评分($P<0.01$),见表2。

表2 两组NIHSS评分比较

Table 2 Comparison of NIHSS scores between two groups

组别	n/例	治疗前	治疗14 d	治疗30 d
对照	20	8.65 $\pm$ 2.81	7.50 $\pm$ 2.87	5.45 $\pm$ 2.21 [△]
治疗	20	7.70 $\pm$ 2.75	5.35 $\pm$ 1.76 ^{△#}	3.40 $\pm$ 1.42 ^{△#▲}

与同组治疗前比较:△ $P<0.05$ ▲ $P<0.01$;与对照组同期比较: # $P<0.05$

△ $P<0.05$, ▲ $P<0.01$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group at same time

2.3 两组不良反应比较

对照组和治疗组均未发现不良反应。

3 讨论

CWS由Donnan首先提出^[1],由于对该病的认

识不足导致国内报道较少,临床工作中没有早期诊断治疗CWS,导致部分患者进展为脑梗死,造成神经功能的严重缺失。随着影像设备的不断升级和技术日益完善,核磁共振弥散加权成像敏感性和特异性逐步提升,急性期CWS进展性梗死灶可以早期识别,寻找早期干预治疗方案已经迫在眉睫。研究显示急性脑梗死的疾病进展与某些血清因子的水平变化及炎症因子的表达相关^[10]。本研究希望通过药物调节S-100 β 蛋白水平,从而影响CWS进展脑梗死的神经功能恢复。

有研究表明S-100 β 蛋白表达与脑卒中进展转归显著相关^[11]。S-100 β 蛋白是存在于中枢神经系统的星型胶质细胞、少突胶质细胞以及Schwann细胞中一种酸性钙结合蛋白,在细胞缺血时,通过增高细胞内Ca²⁺浓度发挥保护作用^[12]。CWS进展脑梗死患者急性期大量神经胶质细胞变性、坏死,S-100 β 蛋白从受损的星型胶质细胞内释放到内囊预警综合征患者脑脊液中,再通过通透性增加的血脑屏障进入患者的血液循环,使患者的血清S-100 β 蛋白检测水平明显升高。动物实验显示丹参酮B能够改善大鼠肠系膜静脉微血管通透性的异常^[13]。临床研究显示丹参酮IIA磺酸钠联合依达拉奉治疗急性脑梗死取得较好的疗效^[14],而丹参酮B、丹参酮IIA都是注射用丹参多酚酸的有效成分。

本研究结果显示,入院当天S-100 β 蛋白水平在治疗组和对照组之间无显著差异。但治疗14 d后,治疗组明显低于对照组,说明CWS进展脑梗死应用丹参多酚酸可以减少S-100 β 蛋白水平。S-100 β 蛋白作为神经胶质细胞损伤的生物学标志物,在梗死区域扩大和延迟的神经功能恢复中扮演着极其重要的角色,所以注射用丹参多酚酸可以减轻神经胶质细胞的损伤,减缓内囊预警综合征进展为脑梗死。

本研究结果显示治疗组在入院当天神经功能缺损NIHSS评分无显著差异,第14天差异增大,第30天差异具有显著意义,说明丹参多酚酸可以改善神经功能缺损,且具有动态观察意义。基础研究显示:丹参多酚酸可以提高神经营养因子的释放来抑制缺血性损伤,发挥神经保护作用^[15]。丹参多酚酸可能具有促进血管再生和神经修复的作用,而且该作用会随着时间的延长,表现得更加显著,证明丹参多酚酸具有减轻神经功能缺损,有利于神经功能早期恢复的疗效。

综上,注射用丹参多酚酸对内囊预警综合征进展为脑梗死的患者具有减轻神经胶质细胞损伤,减缓脑梗死进展,促进神经功能修复的治疗意义。由

于本研究治疗组和对照组病例数偏低,可能存在偏差,今后将扩大样本量、增加观察评估指标,进一步深入验证注射用丹参多酚酸的临床疗效。

参考文献

- [1] Donnan G A, O'Malley H M, Quang L, et al. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features [J]. *Neurology*, 1993, 43(5): 957-962.
- [2] Paul N L, Simoni M, Chandratheva A, et al. Population-based study of capsular warning syndrome and prognosis after early recurrent TIA [J]. *Neurology*, 2012, 2579(13): 1356-1362.
- [3] 宋燕青, 徐向阳, 孙仁弟. 注射用丹参多酚酸盐的临床概述 [J]. *药物流行病学杂志*, 2012, 21(8): 404-407.
- [4] 李德坤, 苏志刚, 苏小琴, 等. 注射用丹参多酚酸化学成分及质量控制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(2): 362-368.
- [5] 刘红梅, 肖艳林. 注射用丹参多酚酸盐辅助治疗脑梗死患者临床研究 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(5): 484-487.
- [6] Zhu H, Zou L, Tian J, et al. SMND-309, a novel derivative of salvianolic acid B, protects rat brains ischemia and reperfusion injury by targeting the JAK2/STAT3 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1/3): 23-31.
- [7] Lee H J, Seo M, Lee E J. Salvianolic acid B inhibits atherogenesis of vascular cells through induction of Nrf2-dependent hemeoxygenase-1 [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(26): 3095-3106.
- [8] Staaf G, Geijer B, Lindgren A, et al. Diffusion-weighted MRI findings in patients with capsular warning syndrome [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(1): 1-8.
- [9] 中华医学会神经病分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014 [J]. *中华神经杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [10] Spescha R D, Klohs J, Semerano A, et al. Post-ischaemic silencing of p66Shc reduces ischemia/reperfusion brain injury and its expression correlates to clinical outcome in stroke [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(25): 1590-1600.
- [11] Worthmann H, Tryc A B, Goldbecker A, et al. The temporal profile of inflammatory markers and mediators in blood after acute ischemic stroke differs depending on stroke outcome [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30(1): 85-92.
- [12] Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, et al. Protein S-100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue [J]. *Clinic Chem Lab Med*, 2001, 39(4): 319-323.
- [13] 潘春水, 刘英华, 刘育英, 等. 丹酚酸B后给药对脂多糖引起的大鼠肠系膜静脉微血管通透性变化的作用及机制 [J]. *微循环学杂志*, 2011, 21(2): 85.
- [14] 任珍, 张薇, 王晓光. 丹参酮IIA磺酸钠联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效研究 [J]. *药物评价研究*, 2017, 39(4): 541-544.
- [15] 袁庆, 胡利民, 王少峡, 等. 注射用丹参多酚酸对胶质细胞神经营养因子及神经元的保护作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 10(33): 893-896.