

注射用丹参多酚酸联合阿司匹林对急性脑梗死患者神经功能及血清MMP-7和超敏C反应蛋白的影响

魏书艳, 王 佩*, 张 唯, 齐丹丹, 卢丹丹, 李红闪, 李 轩, 赵 婧

保定市第一中心医院 神经内三科, 河北 保定 071000

摘要: **目的** 探讨注射用丹参多酚酸联合阿司匹林对急性脑梗死患者神经功能及血清基质金属蛋白酶-7 (MMP-7) 和超敏C反应蛋白 (hs-CRP) 的影响。**方法** 选取2017年8月—2018年10月保定市第一中心医院收治的急性脑梗死患者100例为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为对照组 (49例) 和观察组 (50例)。对照组给予阿司匹林肠溶片, 100 mg/次, 晨起空腹温水服用, 1次/d。观察组在对照组的基础上静脉滴注丹参多酚酸, 0.13 g加入0.9%的氯化钠溶液250 mL。两组均持续治疗14 d。比较两组患者治疗前后的美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、基质金属蛋白酶-7 (MMP-7) 及超敏C反应蛋白 (hs-CRP) 水平。**结果** 治疗后, 两组NIHSS评分均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组NIHSS评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清MMP-7和hs-CRP水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组MMP-7和hs-CRP水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 在常规脑梗死治疗基础加用注射用丹参多酚酸应用于急性脑梗死患者, 可有效降低其血清MMP-7和hs-CRP水平, 显著提高脑梗死患者的NIHSS评分, 且安全性好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 急性脑梗死; 美国国立卫生研究院卒中量表评分; 基质金属蛋白酶-7; 超敏C-反应蛋白

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2020) 08-1614-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.026

Effects of Salvianolic Acids for Injection combined with aspirin on nerve function and serum MMP-7 and hs-CRP in patients with acute cerebral infarction

WEI Shuyan, WANG Pei, ZHANG Wei, QI Dandan, LU Dandan, LI Hongshan, LI Xuan, ZHAO Jing

Department of Neurology, Baoding NO.1 Central Hospital, Baoding 071000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of Salvianolic Acids for Injection combined with aspirin on nerve function and serum MMP-7 and hs-CRP in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 100 patients with acute cerebral infarction admitted to Baoding NO.1 Central Hospital from August 2017 to October 2018 were selected as the study objects, and the patients were divided into the control group (49 cases) and the observation group (50 cases) using the random number table method. Patients in the control group were given Aspirin Enteric-coated Tablets at 100 mg/time, once daily. Patients in the observation group were iv administered with Salvianolic Acids for Injection on the basis of the control group, 0.13 g was added to 0.9% sodium chloride solution 250 mL. Both groups received continuous treatment for 14 d. After treatment, the NIHSS score, and the levels of MMP-7 and hs-CRP before and after treatment were compared in two groups. **Results** After treatment, NIHSS scores in two groups was significantly decreased, and the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ($P < 0.05$). And the NIHSS score in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of MMP-7 and hs-CRP in two groups were significantly reduced, and the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ($P < 0.05$). And the levels of MMP-7 and hs-CRP in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** In this study, the application of Salvianolic Acids for Injection on the

收稿日期: 2020-07-07

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20181487)

第一作者: 魏书艳(1976—), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为脑血管病、头痛、头晕。E-mail: weishuyan0296@163.com

*通信作者: 王 佩(1971—), 女, 博士研究生, 教授, 主任医师。E-mail: w_z_h_01@163.com

basis of conventional treatment of cerebral infarction in patients with acute cerebral infarction can effectively reduce the serum MMP-7 and hs-CRP levels, significantly improve the NIHSS score of patients with cerebral infarction, and the safety is good, with certain clinical application value.

Key words: Salvianolic Acids for Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; MMP-7; hs-CRP

近年来,脑卒中发病率显著升高,严重威胁着人们的健康,而脑梗死以高发病率、高复发率、高残疾率、高死亡率特点,已经成为我国中老年人首要的致残和死亡原因^[1]。积极探寻更加有效、经济的治疗方法,对减少致残率、死亡率,减轻家庭、社会负担具有重要作用^[2]。血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)与基质金属蛋白酶-7(MMP-7)是炎症反应的一种应激性蛋白。有研究发现,血清hs-CRP与脑梗死急性期发生、发展密切相关。MMP-7则被认为能够损伤血脑屏障,干扰细胞-基质之间的动态平衡,造成细胞凋亡。血清hs-CRP及MMP-7水平越高脑梗死发病率也就越高^[3-4]。注射用丹参多酚酸是由现代工艺从丹参中提取的水溶性有效成分丹参多酚酸,能够起到抗炎、抗氧化应激的作用,并能促进神经功能再生,用于治疗急性缺血性脑卒中^[5]。本研究选取100例急性脑梗死患者作为研究对象,观察注射用丹参多酚酸对急性脑梗死患者神经功能缺损及血清MMP-7、hs-CRP水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年8月—2018年10月保定市第一中心医院收治的急性脑梗死患者100例为研究对象。其中男53例,女47例;年龄61~76,平均年龄 (64.01 ± 7.1) 岁。长期饮酒史22例,长期抽烟史71例,合并高血压80例,合并糖尿病58例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:患者符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[6]关于急性脑梗死的诊断标准,经急诊脑CT/MR证实为急性脑梗死;患者首次发病,发病时间 ≤ 48 h;年龄 ≥ 60 周岁;无脑出血、急性心肌梗死以及肝脏、肾脏、血液系统疾病;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[7]5~22分;患者知情同意并签订知情同意书。研究方法符合伦理学标准并报经医院医学伦理会研究同意。

排除标准:合并脑出血、肿瘤、血液系统、免疫系统及精神疾患者;严重心肝肾等脏器功能不全者;近期有手术史者,治疗前1个月内使用抗血小板聚集药物者;脑出血及有出血倾向者;试验期间服用非研究要求的其他中西药物治疗、影响试验结果

准确性者;对丹参多酚酸过敏者;治疗期间无法配合治疗者。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组各50例。其中对照组脱落1例,患者病情好转,提前出院。对照组男26例,女23例;年龄62~76岁,平均年龄 (68.2 ± 6.7) 岁;有长期饮酒史12例,长期吸烟史34例;合并高血压42例,糖尿病31例。观察组男27例,女23例;年龄61~74岁,平均年龄 (67.3 ± 7.9) 岁;长期饮酒史10例,有长期吸烟史37例;合并高血压38例,糖尿病27例。两组一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组均严格依照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[8]中相关方案进行治疗,包括根据患者病情管理血压、血糖、血脂等,低盐低脂饮食,戒烟戒酒,预防并处理吸入性肺炎,给予抗凝剂、抗血小板聚集剂等。对照组抗血小板聚集治疗给予阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20080078,规格100 mg/片,产品批号BJ42558),100 mg/次,晨起空腹温水服用,1次/d。观察组在对照组的基础上静脉滴注丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,规格0.13 g/支,产品批号20170103),0.13 g加入0.9%的氯化钠溶液250 mL。两组均持续治疗14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 神经缺损情况 两组患者均于治疗前后采用NIHSS评分对神经功能缺损程度进行评分:该量表13项内容,总31分,分值越高说明患者的神经缺损程度越高。

1.4.2 血清炎症因子水平 两组患者均于治疗前后清晨空腹抽取静脉血5 mL,1 h内在常温下离心后吸出血清,由专人一次性检测。采用可见光分度法测定MMP-7及hs-CRP水平,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,按照酶联免疫试剂盒说明书进行操作。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件对数据进行分析,血清MMP-7及hs-CRP水平均为计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组 NIHSS 评分比较

治疗后,两组 NIHSS 评分均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且观察组 NIHSS 评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on NIHSS score between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	49	14.00±2.34	10.00±2.36*
观察	50	12.00±1.72	7.00±2.12**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.2 两组血清 MMP-7 和 hs-CRP 水平比较

治疗后,两组患者血清 MMP-7 和 hs-CRP 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且观察组 MMP-7 和 hs-CRP 水平显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组血清 MMP-7 和 hs-CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum MMP-7 and hs-CRP levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMP-7/(ng·mL ⁻¹)		hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	1.12±0.23	0.94±0.23*	13.17±2.76	9.48±2.17*
观察	50	1.10±0.21	0.83±0.19**	12.51±2.19	8.46±1.87**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

急性脑梗死是由脑供血动脉闭塞而造成该血管供血区的脑组织缺血、缺氧,导致局部脑组织坏死,并伴有相应部位的临床症状和体征,起病急且病情进展快,如果不能给予患者及时有效的处理,将直接危及患者健康甚至生命。随着人口老龄化的发展,老年人成了急性脑梗死的高发人群^[9]。

基质金属蛋白酶(MMP)家族是一类依赖金属锌离子的蛋白水解酶家族,能有效的降解细胞外基质,MMP-7 是 MMPs 家族中活性最小的成员,可降解各种细胞外基质成分,如 IV 型胶原、明胶、弹力

素、层黏连蛋白、纤黏连蛋白等。MMP 在血管再生和心血管疾病及炎症等病理活动的发生、发展中起重要作用^[10]。本研究中,观察组 MMP-7 血清水平较对照组明显降低($P < 0.05$)。

hs-CRP 可诱发炎症反应,是动脉粥样硬化发生的炎症因子之一,其通过多种机制导致血管内膜损伤、不稳定斑块脱落,加重动脉粥样硬化所致的管腔狭窄以及急性脑梗死的发生^[11]。近年来研究也表明,hs-CRP 是炎症反应的一个敏感指标,能够作为评估脑梗死患者病情轻重和预后的指标之一。高 hs-CRP 是急性脑梗死发生的重要危险因素,当其超出正常范围后可刺激动脉粥样斑块内 CRP 的合成,加剧斑块的不稳定性,使之裂而导致栓塞以及血栓的形成。通过药物治疗以及行为干预降低 hs-CRP 水平,可减缓急性脑梗死的进展,降低复发率^[12-14]。本研究发现,治疗后,观察组患者血清 hs-CRP 水平明显下降($P < 0.05$),且患者 NIHSS 评分较对照组亦明显下降($P < 0.05$)。

注射用丹参多酚酸是一种纯中药制剂,能够增加血 VEGF 表达,诱导新生血管形成,促进血管增生,增加脑梗死组织的血流灌注和供氧量,减少神经元的凋亡和死亡,清除自由基,抑制脂质过氧化反应,从而发挥神经保护作用,其具有活血、化瘀、通脉的功效。其成分中丹参具有活血调经、祛瘀止痛、凉血消痛、清心除烦、养血安神的功效,具有改善微循环、细胞能量代谢、抗氧化应激等多种药理作用^[15],已广泛用于缺血性心脑血管疾病的治疗,注射用丹参多酚酸安全性高、副作用少,目前已应用于临床工作中治疗脑梗死^[16-17]。本研究发现,应用注射用丹参多酚酸治疗后脑梗死患者神经功能评分较对照组显著下降,能改善愈后。同时注射用丹参多酚酸在临床使用过程中,未出现任何不良反应。

综上所述,本研究在常规脑梗死治疗基础加用注射用丹参多酚酸应用于急性脑梗死患者,可有效降低其血清 MMP-7 和 hs-CRP 水平,显著提高脑梗死患者的 NIHSS 评分,且安全性好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Wei J W, Heeley E L, Wang J G, et al. Comparison of recovery patterns and prognostic indicators for ischemic and hemorrhagic stroke in China: the ChinaQUEST (Quality Evaluation of Stroke Care and Treatment) Registry study [J]. Stroke, 2010, 41(9): 1877-1883.

- [2] Chen Z M. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke [J]. *Lancet*, 1997, 349(9066): 1641-1649.
- [3] 王 艳, 刘国荣, 安雅臣, 等. 炎症标记物对急性脑梗死早期预后的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(1): 66-68.
- [4] 肖承年, 梁海山, 刘美英, 等. 急性脑梗死患者颈动脉斑块与MMP-7、MMP-12及超敏C反应蛋白的关系研究 [J]. *中国当代医药*, 2015, 22(25): 54-56.
- [5] 常慧敏, 李常新. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(2): 183-185.
- [6] 全国第四届脑血管疾病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点(1995) [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379.
- [7] 美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)简介 [J]. *临床荟萃*, 2009, 24(8): 685.
- [8] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010 [J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 146-153.
- [9] Shen H, Zhou J, Shen G R, et al. Correlation between serum levels of small, dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid *Stenosis* in cerebral infarction patients >65 years of age [J]. *Ann Vasc Surg*, 2014, 28(2): 375-380.
- [10] 朱 丹, 赵旭颖, 李海啸, 等. 急性脑梗死患者颈动脉斑块与基质金属蛋白酶、血清白介素及多肽生长因子的关系研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(18): 3465-3469, 3545.
- [11] Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375(9709): 132-140.
- [12] 李冬松, 王世君, 郜锦英, 等. 血清hs-CRP水平与急性脑梗死病情程度及近期预后的相关性分析 [J]. *河北医学*, 2017, 23(6): 1005-1008.
- [13] 周 丽, 任 娟, 秦 欢, 等. 血清hs-CRP、Cys-C、UA水平与H型高血压合并脑梗死患者动脉粥样硬化程度的关系研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(12): 1465-1472.
- [14] 方小桂, 童芳芳. 缺血修饰清蛋白联合超敏C反应蛋白对早期急性缺血性脑梗死及其预后的价值 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(11): 51-53.
- [15] 王富江, 李芮琳, 贾壮壮, 等. 注射用丹参多酚酸和血栓通注射液联合应用对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织星形胶质细胞和小胶质细胞的影响及作用机制研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(19): 4029-4036.
- [16] 孙丽霞. 注射用丹参多酚酸治疗进展性脑梗死效果观察 [J]. *中国医药*, 2015, 10(6): 816-818.
- [17] Ho J H C, Hong C Y. Salvianolic acids: small compounds with multiple mechanisms for cardiovascular protection [J]. *J Biomed Sci*, 2011, 18(1): 1-5.