

注射用丹参多酚酸对进展性脑梗死患者血清MMP-9、S100B、MBP的影响

司肖曼^{1#}, 李小梅^{2#}, 程 坤², 宋秀珍³, 刘 红², 王玉芬^{2*}

1. 长治医学院, 山西 长治 046000

2. 长治医学院附属和平医院 神经内科, 山西 长治 046000

3. 长治医学院附属和平医院 风湿免疫科, 山西 长治 046000

摘要:目的 探讨急性进展性脑梗死(PCI)患者外周血基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、S100蛋白(S100B)、髓鞘碱性蛋白(MBP)水平的变化及其与PCI的相关性;探讨注射用丹参多酚酸对上述血清因子的调节作用。方法 选择发病时间在24 h内的急性脑梗死住院患者90例,PCI 60例,非进展性脑梗死(NPCI)30例,借助SAS统计分析软件随机将PCI分为2组,每组30人,对照组给予基础药物(阿司匹林肠溶片100 mg,口服,每日1次;阿托伐他汀钙片20 mg,口服,每晚1次;依达拉奉注射液30 mg,静脉点滴,每日2次);观察组给予基础药物治疗加注射用丹参多酚酸0.13 mg用0.9%氯化钠注射液250 mL溶解后使用,静脉滴注,每日1次;疗程均为14 d。比较PCI组与NPCI组在治疗前血清MMP-9、S100B、MBP水平;比较观察组与对照组在治疗前及治疗14 d后血清MMP-9、S100B、MBP的水平以及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。结果 治疗前,PCI组血清MMP-9、S100B、MBP的水平显著高于NPCI组($P<0.05$);治疗后观察组与对照组血清MMP-9、S100B、MBP水平均明显下降,与治疗前比较差异均具有统计学意义($P<0.05$),且观察组较对照组3者水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗14 d后,与治疗前比较,观察组NIHSS评分明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),对照组变化不显著;且治疗后观察组较对照组NIHSS评分明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 脑梗死的进展与血清MMP-9、S100B、MBP的水平变化有关;注射用丹参多酚酸可调节血清MMP-9、S100B、MBP的水平达到防止脑梗死进展的作用。

关键词:注射用丹参多酚酸;进展性脑梗死;基质金属蛋白酶-9(MMP-9);S100蛋白(S100B);髓鞘碱性蛋白(MBP)

中图分类号: R962.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)02-0250-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.02.005

Effect of Salvianolic Acids for Injection on serum MMP-9, S100B, MBP level in patients with progressive cerebral infarction

SI Xiaoman¹, LI Xiaomei², CHENG Kun², SONG Xiuzhen³, LIU Hong², WANG Yufen²

1. Graduate student of Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China

2. Peace Hospital affiliated to Changzhi Medical College, neurology, Changzhi 04600, China

3. Peace Hospital affiliated to Changzhi Medical College, Rheumatology and Immunology Department, Changzhi 04600, China

Abstract: Objective To investigate the changes of MMP-9, S100B and MBP level in peripheral blood of patients with acute progressive cerebral infarction (PCI) and its correlation with acute progressive cerebral infarction. To investigate the regulatory effect of Salvianolic Acids for Injection on these serum factors. **Methods** Selection of 90 inpatients with acute cerebral infarction within 24 hours after onset, 60 cases of PCI, 30 cases of non-progressive cerebral infarction (NPCI), PCI was randomly divided into two groups with 30 people in each group by means of SAS statistical analysis software. The patients in control group were given basic drugs (aspirin enteric-coated tablets 100 mg, orally, once a day; atorvastatin calcium tablets 20 mg, orally, once a night; edaravone injection 30 mg, intravenous drip, twice a day). The patients in observation group were given basic drugs plus Salvianolic Acids for Injection 0.13 mg for injection and 0.9% sodium chloride injection 250 mL for dissolution, intravenous drip once a day; the treatment course was both 14 d. The levels of serum MMP-9, S100B and MBP were compared between the PCI group and the

收稿日期: 2018-11-10

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研项目(320.6750.16133)

#第一作者: 司肖曼(1990—),女,在读研究生,研究方向为脑血管病。E-mail:2326787822@qq.com

李小梅(1990—),女,硕士研究生,研究方向为脑血管病。E-mail:307198711@qq.com

*通信作者: 王玉芬 E-mail:3385314799@qq.com

NPCI group before treatment. The serum MMP-9, S100B and MBP levels were compared between observation and control group before and 14 days after treatment. The score of somatic nerve function defect (NIHSS) were compared between observation and the control group before and 14 days after treatment. **Results** The serum MMP-9, S100B and MBP level in PCI group was higher than that in NPCI group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum MMP-9, S100B and MBP in observation and control group were significantly decreased, with statistical significance compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels in the observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After 14 days of treatment, the NIHSS scores in observation group were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). There was no significant change in the control group, and the NIHSS score of observation group was significantly lower than that of control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The progression of cerebral infarction is related to the level of serum MMP-9, S100B and MBP and Salvianolic Acids for Injection can regulate the level of serum MMP-9, S100B and MBP to prevent the progression of cerebral infarction.

Key words: Salvianolic Acids for Injection; progressive cerebral infarction; MMP-9; S100B; MBP

急性进展性脑梗死 (progressive cerebral infarction, PCI) 是急性脑梗死中常见而严重的临床亚型, 占全部脑梗死的 26%~43%, 患者发病后神经功能缺损症状逐渐或呈阶梯式加重, 直至出现较严重的神经功能缺损^[1-2]。目前, PCI 致残率、死亡率高, 治疗棘手, 易引发医疗纠纷。探究多种致病因素在进展性脑梗死发生发展中的作用, 并早期施行预防性干预, 寻求新的治疗方案已成为迫在眉睫的研究课题。研究表明^[3-4], 急性脑梗死的进展与某些血清因子的水平变化及炎症因子的表达相关。Lucivero^[5]研究表明, 血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 浓度在脑梗死早期明显上升, 1 周后下降, 但其下降后的水平仍高于对照组, 与临床病情恶化相关。Worthmann 等^[6]的研究显示, S100 蛋白 (S100B) 水平与脑卒中转归显著相关。Berger 等^[7]的研究表明血清髓鞘碱性蛋白 (MBP) 是脑出血后继发性脑损伤程度较敏感的一项特异性指标。本课题以 PCI 患者为主要研究对象, 通过检测患者血清 MMP-9、S100B、MBP 因子的变化, 为评价 PCI 防治效果提供参照物。同时观察注射用丹参多酚酸是否能通过调节以上血清标志物的水平达到防止脑梗死进展的作用。

1 资料和方法

1.1 研究对象

前瞻性选取 2016 年 6 月—2018 年 3 月在长治医学院附属和平医院神经内科住院的急性脑梗死患者 90 例。所有入选病例入院后每日均应用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 进行神经功能评分, 对于意识水平、眼球活动、上下肢活动中, 任意一项下降 ≥ 2 分和 (或) 在言语功能中评分下降 ≥ 3 分的患者诊断为 PCI, 否则为非进展性脑梗死 (NPCI)。其中 PCI 组 60 例, NPCI 组 30 例。根据入院顺序编号, 采用 SAS 统计分析软件随机将 PCI

分为 2 组, 观察组 30 例, 男 17 例, 女 13 例, 56~78 岁, 平均 (64 ± 6.09) 岁, 对照组 30 例, 男 15 例, 女 15 例, 50~75 岁, 平均 (63 ± 6.70) 岁。两组年龄、性别、病情等一般资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

患者纳入标准: ①年龄 40~80 岁; ②发病 24 h 内到达医院; ③首次发作脑梗死患者, 经头部 CT/MRI 证实为脑梗死; ④检查合作, 无严重意识障碍、痴呆; ⑤在知情同意情况下能够接受和配合抽血检验、核磁、经颅多普勒 (TCD) 检查。

排除标准: ①排除出血性脑血管病及其他病因所致的脑梗死; 复查头部 CT, 排除外脑出血; 复查头部 CT, 排除梗死后出血; 排除短暂性脑缺血发作 (TIA), 排除再发脑梗死及其它部位新发梗死。②排除已行静脉或动脉溶栓者; ③排除发病时间在到达医院时 > 24 h, 住院时间 < 14 d 者。④排除严重心、肝、肾功能不全者近期手术史; ⑤排除存在磁共振检查禁忌症; ⑥排除对丹参多酚酸过敏者及应用其他中药者。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 采用随机、对照、前瞻性研究, 对照组给予基础药物 (阿司匹林肠溶片 100 mg, 口服, 每日 1 次; 阿托伐他汀钙片 20 mg, 口服, 每晚 1 次; 依达拉奉注射液 30 mg, 静脉点滴, 每日 2 次); 观察组给予基础药物治疗加注射用丹参多酚酸 (天津天士力之骄药业有限公司, 规格: 每支装 0.13 g, 含丹参多酚酸 100 mg, 批号 20150816) 0.13 mg 用 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 溶解后使用。静脉滴注, 每日 1 次, 疗程 14 d。

1.2.2 标本收集 所有入选病例于入院 24 h 内及第 14 d 清晨空腹采集肘静脉血 5 mL, 置于全塑干燥管内, 在常温环境中以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离后吸取上层血清放于 -70 °C 冰箱保存, 最后统一用

ELISA方法检测MMP-9、S100B、MBP水平,其余血生化指标(空腹血糖、血脂四项、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素氮、肌酐、尿酸、同型半胱氨酸、超敏C-反应蛋白、心肌酶、肌钙蛋白、B型脑钠肽)送至医院检验科检测。

1.2.3 血清MMP-9、S100B、MBP的测定方法 采用ELISA测定MMP-9、S100B、MBP的含量,ELISA试剂盒购自武汉博士德生物有限公司,严格按照试剂盒说明书要求进行。

1.2.4 病情严重程度评估 所有入选病例入院后每日均应用NIHSS进行神经功能评分,由神经内科经验丰富的专人完成。

1.2.5 统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 PCI组与NPCI组治疗前血清MMP-9、S100B、MBP水平比较

PCI组血清MMP-9、S100B、MBP的水平明显高于NPCI组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组血清MMP-9、S100B、MBP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum MMP-9, S100B, MBP levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMP-9/ (ng·mL ⁻¹)	S100B/ (pg·mL ⁻¹)	MBP/ (pg·mL ⁻¹)
NPCI	30	5.93±0.67	85.07±8.44	166.59±31.04
PCI	60	16.27±1.58*	187.33±13.52*	770.89±80.03*

与NPCI组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs NPCI group

2.2 PCI治疗前后血清MMP-9、S100B、MBP水平比较

治疗前,观察组与对照组血清MMP-9、S100B、MBP水平差异无统计学意义,两者具有可比性;治疗后观察组与对照组血清MMP-9、S100B、MBP水平均明显下降,与治疗前比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),且观察组较对照组3者水平明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 NIHSS评分

治疗前,观察组与对照组NIHSS评分差异无统计学意义;治疗14 d后,与治疗前比较,观察组NIHSS评分明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组变化不显著;且治疗后观察组较对照组NIHSS评分明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 比较两组血清MMP-9、S100B、MBP在治疗前及治疗14 d后的水平($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

Table 2 Comparison of serum MMP-9, S100B, MBP levels before and 14 days after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

组别	治疗时间	MMP-9/ (ng·mL ⁻¹)	S100B/(pg· mL ⁻¹)	MBP/(pg· mL ⁻¹)
对照	治疗前	16.36±1.56	187.33±18.89	754.52±83.01
	治疗后	13.76±1.46*	138.57±13.35*	566.67±87.48*
观察	治疗前	16.17±1.62	184.66±12.98	787.27±74.74
	治疗后	8.01±0.97**	85.38±8.42**	341.50±26.93**

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

表3 比较两组在治疗前及治疗14 d后NIHSS评分($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of NIHSS scores between the two groups before and 14 days after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗前	治疗14 d后
对照	30	9.10±2.93	8.00±2.77
观察	30	8.09±2.88	5.82±2.50**

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

PCI是神经内科危重症之一,致残率及死亡率极高,探究引起急性脑梗死进展的相关危险因素,并早期施行预防性干预,是研究的热点和难点。MMP-9是一组依赖钙离子和锌离子的中性蛋白酶家族,主要功能是降解和重塑细胞外基质,Ramos-Fernandez等^[8]研究显示,MMP-9水平与脑卒中严重程度、神经功能转归、梗死体积呈线性相关。Park等^[9]研究显示,MMP-9与脑梗死体积呈正相关。过量MMP-9降解细胞外基质,破坏血脑屏障^[10],加重脑卒中严重程度。S100B是可溶解在100%硫酸铵中的钙结合酸性蛋白。S100B主要分布在神经胶质细胞和施万细胞,不仅可反映胶质细胞的功能,还可调控神经元与胶质细胞的相互作用。有研究表明,S100B水平在卒中发病后24~120 h达到峰值,且与梗死体积、卒中严重性以及功能预后相关,S100B还可能是进展型脑缺血的标志物^[11]。MBP是中枢神经系统髓鞘的主要蛋白质,具有神经组织特异性,分为中枢型和周围型两种类型,中枢型由少突胶质细胞合成和分泌;周围型由施万细胞合成和分泌,MBP中枢型和周围型无交叉免疫反应,在髓鞘

的形成中起重要作用,并维持中枢神经系统髓鞘结构和功能的稳定^[12]。当CNS遭到损害时,血脑屏障功能被破坏,其通透性发生改变,使血清MBP含量升高。因此血清和脑脊液MBP测定在一定程度上反映了中枢神经系统有无实质性损害,特别是有无髓鞘脱失的一个较为特异性的生化指标,其含量的高低反映了损害范围的严重程度^[13]。本研究的结果提示,PCI患者血清MMP-9、S100B、MBP的水平明显高于NPCI,与国内外研究相符,表明血清MMP-9、S100B、MBP对于评价和预测患者神经功能损伤程度具有良好的参考价值。

注射用丹参多酚酸是从丹参中提取的丹参多酚酸类化合物,其具有多方面的药理作用。大量研究证明,注射用丹参多酚酸在心、肺、肝、脑等疾病模型具有抗炎及对脏器有保护作用。注射用丹参多酚酸与丹参相比有效成分明确、质量易控、毒副反应小且疗效稳定,临床研究显示,注射用丹参多酚酸在急性缺血性脑卒中有较好的疗效,能显著改善患者的微循环,增加脑部血液供应,保护脑细胞,并可显著改善患者的神经功能缺损情况,进而提高患者的日常生活能力^[14-16]。研究发现^[17]丹参多酚酸在脑缺血再灌注模型中可以减小脑梗死体积,主要是通过提高超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性及降低丙二醛的含量来实现。推测丹参多酚酸可能通过抗氧化应激保护脑细胞从而恢复脑功能。本研究发现,注射用丹参多酚酸具有调节血清MMP-9、S100B、MBP的水平达到防止脑梗死进展的疗效,同时可以改善神经功能缺损的症状。

患者神经功能损伤程度与血清MMP-9、S100B、MBP的水平变化有关;注射用丹参多酚酸可调节血清MMP-9、S100B、MBP的水平达到防止脑梗死进展的疗效。由于本研究项目样本量小,仍需大数据进一步验证。

参考文献

- [1] Collins A R, Lyon C J, Xia X F, et al. Age-accelerated atherosclerosis correlates with failure to upregulate antioxidant genes [J]. *Circ Res*, 2009, 104(6): 42-54.
- [2] 曹勇军, 刘春风. 血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-2、-8与动脉粥样硬化斑块不稳定性 [J]. *国外医学(脑血管疾病分册)*, 2005, 13(10): 770-773.
- [3] Kokocinska D, Wiczorek P, Partyka R, et al. The diagnostic utility of S-100B protein and TPA in patients with ischemic stroke [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2007, 28(5): 693-698.
- [4] Spescha R D, Klohs J, Semerano A, et al. Post-ischaemic silencing of p66Shc reduces ischaemia/reperfusion brain injury and its expression correlates to clinical outcome in stroke [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(25): 1590-1600.
- [5] Lucivero V, Prontera M, Mezzapesa D M, et al. Different roles of matrix metalloproteinases-2 and -9 after human ischaemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2007, 28(4): 165-170.
- [6] 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.
- [7] Berger R P, Bazaco M C, Wagner A K, et al. Trajectory analysis of serum biomarker concentrations facilitates outcome prediction after pediatric traumatic and hypoxicemic braininjury[J].*DevNeurosci*,2010,32(5/6):396-405.
- [8] Ramos-Fernandez M, Bellolio M F, Stead L G. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: asystematic review [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(1): 47-54.
- [9] Park K P, Rosell A, Foerch C, et al. Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats [J]. *Stroke*, 2009, 40(8): 2836-2842.
- [10] Brouns R, Wauters A, De Surgeloose D, et al. Biochemical markers for blood-brain barrier dysfunction in acute ischemic stroke correlate with evolution and outcome [J]. *Eur Neurol*, 2011, 65(1): 23-31.
- [11] 桂见军, 徐武华. 急性缺血性脑卒中外周血生化标志物的研究进展 [J]. *中华神经医学杂志*, 2009, 8(1): 94-95.
- [12] Campagioni A T. Molecular biology of myelin protein from the central nervous system [J]. *J Neurochem*, 1988, 51: 1.
- [13] Lamers K J B, Vos P, Verbeek M M, et al. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients [J]. *Brain Res Bull*, 2003, 61(3): 261-264.
- [14] 郝彦超, 苏建. 丹参多酚酸对脑梗死患者血液流变学和神经功能的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(16): 67-68.
- [15] 黄旭玲. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者运动和认知功能的影响 [J]. *中国继续医学教育*, 2015, 7(28): 180-181.
- [16] 许伟, 王春霞, 韩辉, 等. 丹参多酚酸治疗轻中度脑梗死的临床疗效观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(23): 14-15.
- [17] 李正仪, 刘鹤, 苗常青. 丹参多酚酸盐对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤NGFF、BDNF表达的影响 [A]. 中华医学会神经病学分会. 第十一届全国神经病学学术会议论文汇编 [C]. 长春, 2008.