

## 注射用丹参多酚酸对急性脑梗死的疗效及对患者血清NSE及S-100 $\beta$ 蛋白的影响

卢军栋\*, 苏 鹏, 王 峥, 崔艺浓, 王 森

保定市第一中心医院神经内二科, 河北 保定 071000

**摘要:** **目的** 探讨注射用丹参多酚酸对脑梗死的疗效及对血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100 $\beta$ 蛋白的影响。**方法** 选择2016年1月—2018年1月保定市第一中心医院接诊的急性脑梗死患者100例,按照入院时间先后顺序分为对照组和观察组,每组50例。对照组在常规治疗基础上加用银杏叶提取物注射液(舒血宁)静脉滴注,观察组在常规治疗基础上加用注射用丹参多酚酸静脉滴注。疗程均为14 d。比较两组疗效,治疗前后血清NSE、S-100 $\beta$ 蛋白的变化及不良反应发生情况。**结果** 观察组和对照组在治疗前NIHSS评分无显著差异;在治疗14 d后,两组NIHSS评分水平均显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。且观察组NIHSS下降值明显大于对照组,观察组NIHSS水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前NSE、S-100 $\beta$ 水平在观察组和对照组间均无显著差异;在治疗14 d后,两组NSE、S-100 $\beta$ 水平均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组NSE、S-100 $\beta$ 水平下降值大于对照组,下降后NSE、S-100 $\beta$ 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 注射用丹参多酚酸治疗脑梗死效果良好,能有效降低NSE、S-100 $\beta$ 蛋白水平。

**关键词:** 脑梗死; NSE; S-100 $\beta$ 蛋白; 注射用丹参多酚酸

**中图分类号:** R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)02-0283-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.02.012

## Effect of Salvianolic Acids for Injection on NSE cytokines, S-100 $\beta$ protein and its curative effect in treatment of cerebral infarction

LU Jundong, SU Peng, WANG Zheng, CUI Yinong, WANG Sen

Department of Neurology, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of Salvianolic Acids for Injection on neuron-specific enolase (NSE) cytokines, S-100 $\beta$  protein and its curative effect in treatment of cerebral infarction. **Methods** A total of 100 patients with cerebral infarction admitted during January 2016 and January 2017 were divided into control group ( $n = 50$ ) and observation group ( $n = 50$ ) according to admission time. Based on conventional therapy, the control group was injected with extract of *Ginkgo Biloba* leaf intravenously, while the observation group was injected with Salvianolic Acids for Injection intravenously. The course of treatment in the two groups was 14 d. The curative effect, changes of serum NSE and S-100 $\beta$  protein, and incidence rate of adverse reactions were compared in the two groups before and after the treatment. **Results** There was no significant difference in NIHSS score between the observation group and the control group before treatment. After 14 days of treatment, the NIHSS score level of the two groups was significantly lower than that before treatment, and there was significant difference between the same group before and after treatment ( $P < 0.05$ ). The decrease of NIHSS in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the level of NIHSS in the observation group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Before treatment, the levels of NSE and S-100 $\beta$  had no significant difference between salvianolic acid group and control group. After 14 days of treatment, the levels of NSE and S-100 $\beta$  in both groups decreased significantly, and there was significant difference before and after treatment in the same group ( $P < 0.05$ ). The levels of NSE and S-100 $\beta$  in observation group were lower than those in control group, and the levels of NSE and S-100 $\beta$  in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Salvianolic Acids for Injection in treatment of cerebral infarction has good curative effect. It can effectively and

收稿日期: 2018-09-13

\*通信作者: 卢军栋(1980—),男,河北保定人,副主任医师,硕士,主要从事神经内科工作。E-mail: lujundong-99@163.com

reduce NSE and S-100 $\beta$  protein levels.

**Key words:** cerebral Infarction; NSE; S-100 $\beta$  protein; Salvianolic Acids for Injection

脑梗死为目前威胁人类健康的常见病、多发病,其致残率和死亡率均很高,已经严重影响人类的身体健康及幸福指数<sup>[1]</sup>。研究表明脑梗死发生后,许多因素均参与了机体缺血后损伤的病理过程,如C反应蛋白、自由基、一氧化氮、钙超载等。众所周知神经生长因子(NGF)在脑损伤中起到了神经保护作用,而神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100 $\beta$ 蛋白亦能够反映神经元的损伤程度<sup>[2]</sup>。注射用丹参多酚酸是以丹参为原料,可抑制血小板聚集,促使血液循环。本研究重点观察注射用丹参多酚酸对脑梗死的疗效及对患者血清NSE及S-100 $\beta$ 蛋白的影响。

## 1 材料及方法

### 1.1 临床资料

2016年1月—2017年1月保定市第一中心医院诊治的脑梗死患者100例,其中脑干梗死15例,基底节区及放射冠区梗死85例。本研究经河北省保定市第一中心医院伦理委员会审核批准,所有患者或其家属对研究内容知情并签署知情同意书。

纳入标准:(1)所有患者诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》;(2)年龄35~75岁;(3)发病时间<72 h;(4)经头CT或MRI证实梗死灶,缺血症状持续存在;(5)超过溶栓时间窗;(6)未应用免疫抑制剂。

排除标准:(1)发病前生活不能自理者、伴认知功能障碍、记忆功能障碍或昏迷等无法配合试验者;(2)合并严重肝、肾功能障碍者;(3)入院后经头CT或MRI检查证实为出血性卒中者;(4)严重感染。

采用随机数字表法按入组顺序编号随机分为两组,对照组和观察组,每组50例。对观察组和对照组患者性别、年龄、体重、基础疾病、不良生活习惯等社会人口学资料和临床特征进行比较,差异均无统计学意义(表1),均衡可比。

### 1.2 方法

两组均给予常规脑梗死治疗,包括阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,规格100 mg/片,国药准字H20120236,批号BJ41355)100 mg口服,1次/d;阿托伐他汀钙(辉瑞制药有限公司,规格20 mg/片,国药准字H20051408,批号X47649)20 mg口服,1次/d。在此基础上,观察组给予注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,规格0.13 g/支,批号20151002),0.13 g加入0.9%生理盐水250 mL静脉滴注,1次/d。对照组给予银杏叶提取物注射液(黑龙江省珍宝岛制药有限公司,规格5 mL,批号20150808)20 mL加入250 mL生理盐水静脉滴注,1次/d。两组疗程均为14 d。

### 1.3 观察指标

疗程结束比较两组疗效,并于治疗前后检测血清NSE、S-100 $\beta$ 水平。

**1.3.1 神经功能评定** 于入院后第1和14天采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价所有患者神经功能,评分<3分为神经功能恢复良好,评分越高、神经功能缺损程度越重。

**1.3.2 血清NSE、S-100 $\beta$ 检测方法** 在清晨空腹条件下采集患者5 mL外周血,在-4℃条件下离心30 min,取上清储存在-20℃冰箱中,采用电化学发光免疫法检测血清NSE、S-100 $\beta$ 蛋白含量,检测使用德国罗氏公司全自动电化学发光酶免疫分析仪及其配套的测定试剂盒,均严格按试剂盒说明书操作。

### 1.4 统计分析

应用SPSS20.0对数据进行统计分析,计量资料的统计描述,应用 $\bar{x} \pm s$ 差进行表示,观察组和对照组两个组别进行差异性分析,对比采用独立样本 $t$ 检验,而组别内治疗前、治疗后的两个时间点的差异对比采用配对 $t$ 检验分析;计数资料对比采用卡方检验,结果用例数表示。

表1 基本信息比较

Table 1 Basic information comparison

| 组别 | n/例 | 性别(男/女) | 体质量指数/(kg·m <sup>-2</sup> ) | 吸烟/例 | 饮酒/例 | 糖尿病/例 | 高血压/例 | 高血脂/例 |
|----|-----|---------|-----------------------------|------|------|-------|-------|-------|
| 对照 | 50  | 27/23   | 25.52±2.56                  | 8    | 9    | 10    | 12    | 10    |
| 观察 | 50  | 25/25   | 25.62±2.87                  | 9    | 7    | 11    | 11    | 9     |

## 2 结果

### 2.1 神经功能比较

观察组和对照组在治疗前NIHSS评分无显著差异;在治疗14 d后,两组NIHSS评分水平均显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。且观察组NIHSS下降值明显大于对照组,观察组NIHSS水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组NIHSS评分比较

Table 2 Comparison on NIHSS scores between two groups

| 组别 | n/例 | NIHSS 评分   |             |            |
|----|-----|------------|-------------|------------|
|    |     | 治疗前        | 治疗 14 d     | 下降值        |
| 对照 | 50  | 15.24±1.44 | 8.08±1.86*  | 7.16±2.08  |
| 观察 | 50  | 15.40±1.78 | 6.26±1.34*# | 9.14±2.19# |

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 血清NSE、S-100β比较

治疗前NSE、S-100β水平在丹参多酚酸组和对照组间均无显著差异;在治疗14 d后,两组NSE、S-100β水平均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组NSE、S-100β水平下降值大于对照组,下降后NSE、S-100β水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

## 3 讨论

丹参的有效成分是脂溶性的非醌色素类化合物和水溶性的酚酸类,丹参多酚酸为水溶性有机酸,报道显示丹参多酚酸主要通过抗血小板聚集作用,抗氧化、清除自由基作用,保护线粒体,参与调节细胞内钙浓度,抑制细胞凋亡等机制增加缺血区脑血流量,改善脑梗死预后,保护缺血半暗带<sup>[3]</sup>。而关于丹参多酚酸对NSE及S-100β蛋白的影响尚未见报道。

银杏叶提取物治疗脑梗死的机制主要是通过其主要成分银杏黄酮苷清除氧自由基,抑制细胞膜

脂质过氧化反应,达到保护细胞膜、保护脑细胞的作用。本研究进一步表明银杏叶治疗脑梗死可以达到一定的效果,但疗效并不优于丹参多酚酸<sup>[4]</sup>。本研究显示观察组临床治疗效果优于银杏叶治疗组( $P<0.01$ )。

S-100β蛋白又叫中枢神经特异蛋白,是存在于星形胶质细胞内的一种酸性钙结合蛋白,缺血缺氧时,可使细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度增高,发挥保护作用<sup>[5]</sup>。但过度表达将导致神经细胞死亡。脑组织损伤后S-100β蛋白大量释放,S-100β蛋白的多少可以反映神经损伤的严重程度。研究表明S-100β蛋白是神经胶质细胞的标记蛋白,在梗死周围区继发梗死扩大与延迟的神经功能恢复扮演着极其重要的作用<sup>[6]</sup>。本研究显示治疗前S-100β水平在观察组和对照组间无显著差异,在治疗14 d后,指标水平在丹参多酚酸组和对照组有显著性差异,且丹参多酚酸组水平低于对照组水平。

NSE是神经元的标志酶,是神经细胞糖酵解途径中的关键酶。NSE主要存在于神经内分泌细胞及神经元轴突的胞浆中<sup>[7]</sup>。神经系统出现损伤后,血-脑屏障通透性将增高,神经元胞体膜的完整性亦遭到破坏,且NSE在血液中的浓度与脑损伤的程度成正相关<sup>[8]</sup>。本研究显示治疗前NSE水平在观察组和对照组间无显著差异,在治疗14 d后,NSE水平在丹参多酚酸组和对照组有显著性差异,且观察组水平低于对照组水平。显示两种药物均有效,但丹参多酚酸治疗效果更明显。急性脑梗死患者可出现明显的脑损伤,促进神经元细胞释放NSE,而血脑屏障损伤可导致S100β蛋白进入血液,患者血液NSE/S100β蛋白浓度均可出现明显的升高<sup>[9]</sup>。Beems等<sup>[10]</sup>研究显示,通过测定血清中S100β蛋白水平及NSE水平可早期诊断急性脑梗死,判断病情,评估预后,全面评估神经元、胶质细胞结构有无损伤及严重程度。

NSE和S-100β蛋白是被广泛研究的脑损伤早期诊断和评价预后的血清生化指标<sup>[11]</sup>,本研究显

表3 两组血清NSE、S-100β比较

Table 3 Comparison on serum NSE and S-100β between two groups

| 组别 | n/例 | S-100β/(μg·L <sup>-1</sup> ) |             |            | NSE/(μg·L <sup>-1</sup> ) |              |            |
|----|-----|------------------------------|-------------|------------|---------------------------|--------------|------------|
|    |     | 治疗前                          | 治疗 14 d     | 下降值        | 治疗前                       | 治疗 14 d      | 下降值        |
| 对照 | 50  | 0.30±0.07                    | 0.19±0.04*  | 0.12±0.05  | 20.64±2.22                | 18.65±2.14*  | 1.99±2.14  |
| 观察 | 50  | 0.28±0.06                    | 0.13±0.04*# | 0.15±0.06# | 21.01±3.96                | 14.83±2.70*# | 6.18±3.87# |

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

示,治疗前NIHSS评分在观察组和对照组间无显著差异,在治疗14 d后,指标水平在观察组和对照组有显著性差异,且观察组水平低于对照组水平;观察组和对照组治疗前后对比发现,治疗14 d后NIHSS评分水平显著低于治疗前。表明注射用丹参多酚酸治疗脑梗死效果明显。本研究的局限性时样本量尚小,需要进一步观察,可对不同梗死面积的脑梗死进行组间比较,进一步研究中医药的价值。

#### 参考文献

- [1] Camerlingo M, Tudose V, Tognozzi M, et al. Predictors of recanalisation in acute cerebral infarction from occlusion of the terminal internal carotid artery or of the middle cerebral artery mainstem treated with thrombolysis [J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(3): 199-203.
- [2] Oh S H, Lee J G, Na S J, et al. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior circulation infarction using the initial serum neuron specific enolase level [J]. *Arch Neurol*, 2009, 60(6): 3741.
- [3] Al-Samadi A, Kouri V P, Salem A, et al. IL-17C and its receptor IL-17RA/IL-17RE identify human oral epithelial cell as an inflammatory cell in recurrent aphthous ulcer [J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(2): 117-124.
- [4] Karakosta P, Alexopoulos A H, Kiparissides C. Computational model of particle deposition in the nasal cavity under steady and dynamic flow [J]. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2015, 18(5): 514-526.
- [5] Petito C K, Morgell S, Felix J C. The two patterns of reactive astrocytosis in post ischemic rat brain [J]. *Cere Blood Flow Metab*, 1990, 10: 850-911.
- [6] Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, et al. Protein S-100: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2001, 39(4): 319-323.
- [7] Marangos P J, Schmechel D, Parma A M, et al. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue [J]. *Neuro-chem*, 1979, 33: 319-329.
- [8] Georgiadis D, Berger A, Kowatschev E, et al. Predictive value of S-100 $\beta$  and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 119(1): 138-147.
- [9] Alatas O D, Gurger M, Atescelik M, et al. Neuron-specific enolase, S100 calcium-binding protein B, and heat shock protein 70 levels in patients with intracranial hemorrhage [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(45): e2007.
- [10] Beems T, Simons K S, Yah W J, et al. Serum and CSF concentrations of brain specific protein in hydrocephalus [J]. *Acta Neurochir (wien)*, 2008, 145(23): 3743-3745.
- [11] Loy D N, Sroufe A E, Pelt J L, et al. Serum biomarkers for experimental acute spinal cord injury: rapid elevation of neuron-specific enolase and S-100 $\beta$  [J]. *Neurosurgery*, 2005, 56(2): 391-397.