

注射用丹参多酚酸对卒中后认知障碍患者血清细胞因子、A β 蛋白水平和MoCA评分的影响

方 建, 李晓晖, 陈文武

河南大学第一附属医院 神经内科, 河南 开封 475001

摘要: **目的** 观察注射用丹参多酚酸对卒中后认知障碍患者血清细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1)、 β -淀粉样蛋白 (A β) -42 水平和蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分的影响。**方法** 选取2018年1月—2019年4月河南大学第一附属医院住院的102例卒中后认知功能障碍患者作为研究对象。根据随机数字表方法, 将患者分为对照组和观察组, 每组各51例。对照组静脉滴注注射用血栓通, 400 mg加入生理盐水250 mL, 1次/d; 观察组静脉滴注注射用丹参多酚酸, 130 mg加入生理盐水250 mL, 1次/d。两组患者均治疗2周。比较治疗前后两组患者血清细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1)、 β -淀粉样蛋白 (A β) -42 水平和蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分。**结果** 与治疗前的水平相比, 对照组A β -42水平显著降低, 观察组的ICAM-1、VCAM-1和A β -42血清水平大幅下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组的ICAM-1、VCAM-1血清水平与对照组相比显著下降, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组MoCA评分显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后观察组MoCA量表评分显著高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 注射用丹参多酚酸对脑卒中后认知功能障碍患者的血清ICAM-1、VCAM-1水平有改善作用, 并能减少A β -42的生成, 提高其认知功能。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 卒中后认知障碍; 细胞间黏附分子-1; 血管细胞粘附分子-1; β -淀粉样蛋白-42

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 03-0482-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.020

Effects of Salvianolate for Injection on serum inflammatory cytokines, levels of A β protein and MoCA score in patients with post-stroke cognitive impairment

FANG Jian, LI Xiaohui, CHEN Wenwu

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475001, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of Salvianolate for injection on serum ICAM-1, VCAM-1, and A β -42 levels and MoCA score in patients with post-stroke cognitive impairment. **Methods** Patients (102 cases) with post-stroke cognitive impairment in the First Affiliated Hospital of Henan University from January 2018 to April 2019 were divided into control group and observation group according to random number table method, and each group had 51 cases. Patients in the control group were iv administered with Xuesaitong Injection, 400 mg were added into 250 mL saline, once daily. Patients in the observation group were iv administered with Salvianolate for injection, 130 mg were added into 250 mL saline, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. The levels of ICAM-1, VCAM-1, A β -42, and MoCA score in two groups before and after treatment were compared. **Results** Compared with the level of before treatment, A β -42 in the control group were decreased significantly, and the serum levels of ICAM-1, VCAM-1 and A β -42 in the observation group were decreased significantly, with significant difference before and after treatment in the same group ($P < 0.05$). The serum levels of ICAM-1 and VCAM-1 in the observation group were decreased significantly compared with those in the control group, and the difference between two groups was significant ($P < 0.05$). After treatment, the MoCA score in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the MoCA score in the observation group was significantly higher than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Salvianolate for injection can improve the serum levels of ICAM-1 and VCAM-1 in patients with post-stroke cognitive impairment, reduce the generation of A β -42, and improve its cognitive function.

Key words: Salvianolate for injection; post-stroke cognitive impairment; ICAM-1; VCAM-1; A β -42

收稿日期: 2019-10-05

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(2017T02048)

第一作者: 方 建, 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事认知障碍和痴呆的临床和基础研究。E-mail: fjdoctor2005@163.com

近年来,由于脑卒中发病率逐年上升,卒中后认知功能障碍的发病率也有所上升。研究表明,大约50%的认知障碍发生在卒中后1个月内,给患者家庭带来沉重负担^[1]。卒中后认知障碍指的是卒中后的认知功能损害程度和水平还没有达到痴呆诊断标准的患者。由于这类患者处于早期认知损害,因此卒中后认知障碍的诊断与早期干预可延缓卒中后痴呆过程,很大程度上改善患者的生活质量。卒中后非痴呆认知功能障碍是一系列认知损伤的综合,这些损伤在卒中后显而易见,直接和/或间接由不同程度或不同原因的脑卒中所造成。

丹参多酚酸具有显著的临床疗效和安全性。研究表明,它可以扩张脑部的血管,增加缺血区的血液供应,改善脑循环,降低缺血再灌注损伤,改善学习、记忆功能障碍^[2-3],但是机制尚不明确。本研究通过比较脑卒中后非痴呆性认知障碍患者血清细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)及 β -淀粉样蛋白($A\beta$)-42水平的变化,观察丹参多酚酸对其影响,探究脑卒中后认知障碍发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月—2019年4月河南大学第一附属医院住院的102例卒中后认知功能障碍患者作为研究对象。其中男61例,女41例;平均年龄(68.70 ± 8.12)。根据随机数字表方法,将患者分为对照组和观察组,每组各51例。对照组男30例,女21例;平均年龄(68.35 ± 8.02)岁;受教育年数(7.52 ± 2.96)年;蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分(21.91 ± 1.61)分。观察组男31例,女20例;平均年龄(69.05 ± 8.21)岁;受教育年限(7.42 ± 3.05)年;MoCA评分(21.82 ± 1.52)分。两组在年龄、性别、受教育年限和MoCA排名方面没有明显的统计差异。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)根据卒中后认知障碍管理专家共识的诊断标准^[4];(2)6个月内中风;(3)Hachinski评分 ≥ 7 ;(4)在正常范围内使用简单的精神病学检查仪(MMSE),出现临床认知缺陷症状,MoCA指数低于26;(5)视力和听力足以进行神经心理检查;(6)中文为母语,右手合作核查。

排除标准:(1)路易体痴呆、假痴呆等和其他可能导致痴呆和认知障碍的疾病;(2)不配合检查的患者;(3)如心脏、肝脏、肺、代谢和内分泌紊乱等患有严重身体疾病的患者;(4)敏感或严重营养不良

的患者,未接受治疗或未完成治疗者。

1.3 治疗方法

所有患者均接受常规指导。对照组静脉滴注注射用血栓通(哈尔滨珍宝岛有限制药公司,规格200 mg/支,批号F903019b3),400 mg加入生理盐水250 mL,1次/d;观察组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,批号:20170904,规格130 mg/支),130 mg加入生理盐水250 mL,1次/d。两组患者均治疗2周。

1.4 观察指标

所有患者在治疗前后空腹抽取血,血清离心冷冻至 80°C 。血清ICAM-1、VCAM-1和 $A\beta$ -42均采用酶吸附法(ELISA)测定。ICAM-1和VCAM-1试剂盒购自武汉华美生物公司; $A\beta$ -42试剂盒购自北京TAD。所有步骤均严格按照测试试剂盒的说明进行。采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分^[5]评估两组患者治疗前后的认知功能,量表总分为30分,分值越高,认知功能越好。

1.5 统计学方法

统计分析采用SPSS 22.0软件,测量数据 $\bar{x} \pm s$,组间比较采用分组设计的 t 试验,处理前后比较采用相关 t 试验。

2 结果

2.1 两组ICAM-1、VCAM-1和 $A\beta$ -42比较

与治疗前的水平相比,对照组 $A\beta$ -42水平显著降低,观察组的ICAM-1、VCAM-1和 $A\beta$ -42血清水平大幅下降,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组的ICAM-1、VCAM-1血清水平与对照组相比显著下降,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),而 $A\beta$ -42水平下降无统计学意义,见表1。

2.2 两组MoCA评分比较

治疗后,两组MoCA评分显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后观察组MoCA评分显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

3 讨论

卒中后认知障碍是血管认知障碍的重要但不同的组成部分。血管认知障碍是一系列症状,从轻微的认知损害到由脑血管疾病风险因素引起的痴呆,如明确的脑血管疾病(脑梗死、脑出血等)和非显性脑血管疾病(如白色骨质疏松和慢性脑缺血等)^[6]。虽然卒中后认知障碍和血管认知障碍在定义和范围上有所不同,但它们是密切相关的。卒中

表1 两组血清ICAM-1、VCAM-1和A β -42比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison on serum ICAM-1, VC-1 and A β -42 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ICAM-1/(ng·mL ⁻¹)		VCAM-1/(ng·mL ⁻¹)		A β -42/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	51	239.15±28.35	235.42±26.52	788.45±46.89	782.56±45.18	22.35±5.28	16.32±4.57*
观察	51	240.82±29.35	215.76±30.28 [#]	790.66±45.28	681.67±42.32 [#]	23.69±5.42	15.17±4.45*

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2 两组MoCA评分比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison on MoCA score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MoCA 评分
对照	51	治疗前	21.91±1.61
		治疗后	22.85±2.11*
观察	51	治疗前	21.82±1.52
		治疗后	24.13±2.36 [#]

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

后认知障碍强调血管事件是显而易见的, 大脑卒中和认知损伤之间的时间关系也是如此^[7]。卒中后认知功能障碍与脑卒中造成的脑局部损伤有关, 梗死部位在引发卒中后的认知障碍方面发挥着重要作用, 与认知障碍的程度相关。在一些重要的功能领域, 例如颞叶内侧、外皮质层、大脑中贯穿各领域的部分, 包括前额叶皮层、白质部分等, 梗死体积与MMSE变化和大脑后认知功能障碍有着很大的关联^[8]。

当脑损伤发生后, 人体内的炎症反应显著增加, 炎性因子的表达也大大增加。急性脑梗死发病后, 机体神经功能会明显受损, 认知功能也会大幅降低。在脑梗死后的病理改变中, 梗死灶的周围有许多活性胶质细胞和许多炎症因子, 其与疾病关系的病理机制是: 激活胶质细胞会导致大脑中的慢性炎症反应。IL-6、TNF- α 、补体等参与炎症反应^[9]。其中2个炎症因子在炎症反应中起着重要作用, 包括ICAM-1和VCAM-1。ICAM-1和VCAM-1属于免疫球蛋白超家族, 对血管内皮的黏附、浸润有重要作用, 参与细胞信号转导活化及特异性参与血栓形成的进程中^[10]。然而, 对在炎症反应中ICAM-1和VCAM-1的具体作用的研究相对较少。本研究通过观察卒中后非痴呆性认知功能障碍患者的血清ICAM-1、VCAM-1水平, 进一步明确其是否参与到卒中后认知障碍的发病当中。卒中后认知障碍和痴呆患者可见小胶质细胞和 β 淀粉沉积的活化程度有所提高^[11]。研究表明, 50%的痴呆症患者同时

有脑血管损伤和阿尔茨海默病病理改变(神经节和神经纤维化)^[12], 这种病态变化的混合物涉及到了卒中后认知障碍的出现。A β -42是阿尔茨海默病患者大脑神经损伤最显著的生物标记物, 是阿尔茨海默病和轻度认知障碍的独立危险因素^[13]。丹参多酚酸是新一代中药注射剂, 对大脑有神经保护作用, 是几种可以相互协调的酚醛化合物的混合物。实验研究提示, 其能够促进内源性神经营养因子的生成, 具有抗炎、抗氧化作用^[14]。本研究拟通过实验观察丹参多酚酸对卒中后认知功能障碍患者血清炎症细胞因子ICAM-1和VCAM-1水平的影响。实验表明, 对于脑卒中后有认知障碍的患者来说, 丹参多酚酸是一种更好的改善MoCA评分的药物, 可以在一定程度上改善卒中患者的认知障碍, 并可能对脑卒中后有认知障碍的患者的血清ICAM-1、VCAM-1和A β -42的大幅下降产生影响。

综上所述, 注射用丹参多酚酸对卒中后认知功能障碍患者的血清ICAM-1、VCAM-1水平有改善作用, 并能减少A β -42的生成, 提高其认知功能。

参考文献

- [1] Gottesman R F, Hillis A E. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke [J]. Lancet Neurol, 2010, 9(9): 895-905.
- [2] 白蓉, 王淑. 注射用丹参多酚酸对脑缺血大鼠VEGF、IL-10的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(5): 411-416.
- [3] 王伟芳. 注射用丹参多酚酸治疗进展性脑梗死的疗效

- 观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(7): 107-108.
- [4] 中国卒中学会, 卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识 [J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(6): 519-531.
- [5] 王 炜, 王鲁宁. "蒙特利尔认知评估量表"在轻度认知损伤患者筛查中的应用 [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(5): 414-416.
- [6] van Rooij F G, Kessels R P, Richard E, et al. Cognitive impairment in transient ischemic attack patients: A systematic review [J]. Cerebrovasc Dis, 2016, 42(1/2): 1-9.
- [7] 解恒革. 认知损害应成为卒中后综合管理的重点 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(2): 89-91.
- [8] Dregan A, Wolfe C D, Gulliford M C. Does the influence of stroke on dementia vary by different levels of prestroke cognitive functioning? a cohort study [J]. Stroke, 2013, 44(12): 3445-3451.
- [9] 王光胜, 王元伟, 陈孝东, 等. 急性脑梗死患者血清炎症因子的变化及其与近期预后的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(6): 538-540.
- [10] Hoyte L C, Brooks K J, Nagel S, et al. Molecular magnetic resonance imaging of acute vascular cell adhesion molecule-1 expression in a mouse model of cerebral ischemia [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2010, 30(6): 1178-1187.
- [11] Thiel A, Cechetto D F, Heiss W D, et al. Amyloid burden, neuroinflammation, and links to cognitive decline after ischemic stroke [J]. Stroke, 2014, 45(9): 2825-2829.
- [12] Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Aged Study (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales [J]. Lancet, 2001, 357(9251): 169-175.
- [13] 赵荷剑, 李郭飞, 郭 亚, 等. 脑脊液 Tau 蛋白及 β 淀粉样蛋白水平对阿尔茨海默病和轻度认知障碍诊断的意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(11): 26-28.
- [14] 刘红军, 谭 亮, 饶容丽, 等. 注射用丹参多酚酸辅助治疗脑梗死后神经功能及认知功能的疗效分析 [J]. 现代实用医学, 2017, 29(8): 1009-1010, 1113.