

注射用丹参多酚酸对前循环急性脑梗死患者血清MMP-9的影响

徐晓玉, 朱亚涛, 张晓曼, 曹心慧*

郑州市第一人民医院 神经内科, 河南 郑州 450004

摘要: **目的** 观察注射用丹参多酚酸治疗前循环急性脑梗死对患者血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平的影响。**方法** 选取2017年1月—2018年12月郑州市第一人民医院治疗的112例前循环急性脑梗死患者, 按照1:1的比例随机分配到对照组和观察组。对照组给予缺血性脑血管病基础治疗, 观察组在对照组治疗的基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸, 将0.13 g注射用丹参多酚酸溶于250 mL 0.9%氯化钠注射液, 1次/d。两组均以14 d为1个疗程。比较两组患者治疗前、治疗7 d及治疗14 d后血清MMP-9水平变化情况。**结果** 治疗7、14 d后, 两组患者血清MMP-9水平均显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组患者血清MMP-9水平显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组患者治疗14 d后, 血清MMP-9水平较治疗7 d后有显著降低 ($P < 0.05$)。**结论** 注射用丹参多酚酸治疗前循环急性脑梗死患者能够持久、有效的降低患者血清MMP-9水平, 疗效确切。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 前循环; 急性脑梗死; 基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 03-0512-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.028

Effects of Salvianolic Acids for Injection on MMP-9 levels of anterior circulation acute cerebral infarction patients

XU Xiaoyu, ZHU Yatao, ZHANG Xiaoman, CAO Xinhui

Department of Neurology, the First People Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450004, China.

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of Salvianolic Acids for injection on MMP-9 levels of anterior circulation acute cerebral infarction patients. **Methods** A total of 112 patients with anterior circulation acute cerebral infarction in the First People Hospital of Zhengzhou City from January 2017 to December 2018 were randomly divided into control group and observation groups at the ratio of 1:1. Patients in the control group were received basic treatment, and patients in the observation group were iv administered with Salvianolic Acids for injection on the basis of control group, 0.13 g were added into 0.9% sodium chloride injection 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. The serum levels of MMP-9 of patients in two groups were detected at the beginning, 7 and 14 d after treatment, respectively. **Results** Compared to before treatment, the serum MMP-9 level were significantly decreased after treatment of 7 and 14 d after treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Comparing with the control group, the serum MMP-9 level in the observation group were decreased significantly at not only the 7th day but also the 14th day after admission, which was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Salvianolic Acids for Injection can reduce the serum mmp-9 level of patients with anterior circulation acute cerebral infarction for a long time, and the effect is definite.

Key words: Salvianolic acids for injection; anterior circulation; acute cerebral infarction; MMP-9

急性脑梗死是神经内科的常见病, 该病致残率极高, 严重影响患者生活质量, 给患者本人和家庭带来极大的负担^[1]。前循环脑梗死更因其较多累及语言、运动、感觉等功能而尤其受到重视。基质金

属蛋白酶-9 (MMP-9) 被认为能够损伤血脑屏障, 引起水肿, 干扰细胞-基质之间的动态平衡, 进而造成细胞凋亡, 参与到了实质损伤和神经元降解过程中^[2]。注射用丹参多酚酸可以起到抗炎、抗氧化应

收稿日期: 2019-10-05

第一作者: 徐晓玉(1987—), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为脑血管病。E-mail: xxyems@163.com

*通信作者: 曹心慧(1966—), 男, 博士研究生, 主任医师, 研究方向为脑血管病。E-mail: caoxinhui66@163.com

激的作用,并能促进神经再生,而被支持用于急性缺血性脑卒中^[3]。本研究选取112例前循环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血清MMP-9水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月—2018年12月在郑州市第一人民医院神经内科住院的前循环急性脑梗死患者112例,所有患者符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》的诊断标准^[4],均经头颅磁共振成像(MRI)检查确诊为急性脑梗死,并排除出血性梗死。其中男55例,女57例;平均年龄(59.11±11.13)

岁;吸烟史39例,饮酒史24例,高血压57例,糖尿病37例,高脂血症22例,房颤5例,既往卒中(包括MR发现陈旧性脑梗死)患者27例;患者NIHSS评分中位数12分,本次发病前mRS>2分者6人。将患者按照1:1比例随机分为观察组和对照组,每组各56例。观察组1人因家庭原因提前出院并拒绝接受随访,1人中止治疗转院,最终共54人接受完整治疗及随访;对照组1例患者脱访,最终55人接受完整治疗及随访。两组患者烟酒嗜好、高血压、糖尿病、高脂血症、房颤、既往卒中病史等均无显著差异,入组时基线NIHSS评分、发病前mRS评分比较差异无统计学意义,见表1。

表1 两组患者基线水平一般信息比较

Table 1 Comparison on baseline information between two groups

组别	n/例	性别/例		平均年龄/岁	吸烟史/例	饮酒史/例	高血压/例	糖尿病/例	高脂血症/例
		男	女						
对照	55	27	28	59.24±11.90	19	14	28	18	11
观察	54	28	26	58.61±12.70	20	10	27	18	10

组别	n/例	性别/例		房颤/例	卒中/例	NIHSS评分		mRS评分/例			
		男	女			中位值	四分位区间	0	1	2	>2
对照	55	27	28	3	14	12	9~14	44	2	6	3
观察	54	28	26	2	12	12	10~14	46	4	2	2

纳入标准:(1)患者年龄18~80岁;(2)患者就診事件为发病4.5 h之后、72 h之内;(3)患者NIHSS评分大于6分;(4)前循环脑梗死患者;(5)不适宜或不同意行血管内介入治疗患者;(6)同意接受观察及随访方案。

排除标准:(1)后循环梗死患者;(2)合并严重心、肝、肾功能不全者;(3)因合并意识障碍或精神异常而不能配合查体者;(4)近期有活动性出血病史者;(5)血液病患者或有严重出血倾向者;(6)妊娠和哺乳期女性患者;(7)有药物过敏史而不能接受注射用丹参多酚酸治疗者;(8)不签署观察及随访知情同意书者。

1.2 治疗方法

依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[4],对照组患者均接受规范的抗血小板聚集、他汀类药物、脑保护治疗及神经康复等基础治疗,观察组患者在对照组治疗的基础上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,规格0.13 g/支,产品批号20170103),将0.13 g注射用丹参多酚酸溶于250 mL 0.9%氯化钠注射液中,1次/d。两组均以14 d为1个疗程。

1.3 观察指标

将患者静脉血样5 mL置于乙二胺四乙酸(EDTA)3.6 mg抗凝管中,高速离心分离血浆(3 000 r/min, 15 min)冷藏备用。将患者入院后24 h内血清MMP-9水平作为初始MMP-9水平,在治疗后第7天、第14天分别抽血送检,采用酶联免疫吸附法测定两组患者血浆中MMP-9的水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0对数据做统计分析。MMP-9水平均为计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料的比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组MMP-9水平比较

治疗7、14 d后,两组血清MMP-9水平均显著低于治疗前,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且观察组血清MMP-9水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

观察组患者治疗14 d后,血清MMP-9水平较治疗7 d后有显著降低($P<0.05$),但对照组患者治疗14 d后,与第7天血清MMP-9水平比较无显著差异,见表2。

表2 两组MMP-9水平比较
Table 2 Comparison on MMP-9 levels between two groups

组别	n/例	MMP-9/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		
		治疗前	治疗7 d后	治疗14 d后
对照	55	462.24±101.37	240.43±83.53 [*]	200.72±80.14 [*]
观察	54	461.09±99.70	194.19±78.07 [#]	102.31±67.41 ^{*#&}

与同组治疗前比较:^{*} $P<0.05$;与对照组治疗同期比较:[#] $P<0.05$;与同组治疗7 d后比较:[&] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after the same period of treatment; [&] $P<0.05$ vs same group after 7 d of treatment

3 讨论

急性脑梗死因其极高的发病率、病残率及死亡率而带给患者及家属极大的心理负担和社会负担。在急性脑梗死的超早期治疗措施中,抢救缺血半暗带、尽快恢复或改善梗死区域的血液循环以控制炎症反应、减轻或避免继发性的神经元损伤已经成为治疗共识^[4]。注射用丹参多酚酸是包含丹酚酸B、D、E及紫草酸、迷迭香酸等多种酚酸类的丹参水溶性化合物,采用现代工艺提取,各成分组成比例适宜^[5];注射用丹参多酚酸的抗炎作用能够有效改善急性脑梗死患者的血液炎症指标,起到抗氧化的作用,从而全面保护脑神经^[6]。血清中MMP-9水平的升高能够降解细胞外基质,造成斑块的不稳定,促进血栓的形成。脑缺血发生后,MMP-9表达在缺血后3~4 h开始迅速增加,这被认为与脑梗死面积和缺血脑神经神经细胞的恢复密切相关^[7],并有人认为MMP-9水平与美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分有关,且可持续达3月之久^[8-9]。本课题小组在多年前即开始关注急性脑梗死患者诊疗、转归、预后与血清MMP-9水平及MMP-9相关基因多态性研究,探索控制血清MMP-9水平的临床诊疗方法^[10]。

本研究中,两组患者初始MMP-9水平无显著差异。在治疗7 d后,两组患者血清MMP-9水平均较治疗前有显著下降,而且观察组较对照组更低,差异有统计学意义($P<0.05$),提示丹参多酚酸治疗急性脑梗死患者在疗程第1周降低MMP-9是确切的。在治疗14 d后,观察组患者MMP-9水平仍显著较低,且与治疗7 d比较,观察组患者MMP-9水平呈持续显著下降,对照组MMP-9水平较治疗后7 d比较却无显著差异,提示丹参多酚酸降低MMP-9的能力较对照组更持久有效。

综上所述,注射用丹参多酚酸治疗前循环急性

脑梗死患者能够持久、有效的降低患者血清MMP-9水平。

参考文献

- [1] Wang Y, Cui L, Ji X, et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events: design, rationale, and baseline patient characteristics [J]. Int J Stroke, 2011, 6(4): 355-361.
- [2] 薛莉,张睿智,杨华林,等.基质金属蛋白酶-9与缺血性脑损伤的研究进展[J].安徽医科大学学报,2017, 52(11): 1744-1746.
- [3] 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.
- [4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J].中华神经科杂志,2015, 48(4): 246-257.
- [5] 田介峰,阎红,王瑞静,等.丹参多酚酸提取物化学成分的分离与鉴定[J].中草药,2018, 49(21): 5024-5028.
- [6] 刘媛,彭建伟,孟改,等.丹参多酚酸对急性缺血性脑卒中患者脑灌注影响的临床观察[J].中华老年心脑血管病杂志,2017, 19(7): 738-744.
- [7] Romanic A M, White R F, Arleth A J, et al. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size [J]. Stroke, 1998, 29(5): 1020-1030.
- [8] Ramos-Fernandez M, Bellolio M F, Stead L G. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011, 20(1): 47-54.
- [9] Sotgiu S, Zanda B, Marchetti B, et al. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia [J]. Eur J Neurol, 2006, 13(5): 505-513.
- [10] 张晓曼,曹心慧,徐晓玉,等.基质金属蛋白酶-9基因-1562C/T多态性与河南汉族人缺血性脑卒中出血转化的关系[J].中华老年医学杂志,2015, 34(8): 845-848.