

【临床评价】

## 注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中疗效与血清TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路因子水平相关性临床研究

李 伟, 马大伟, 李海洋, 张树青\*, 李 晓

安阳市第六人民医院 神经内科, 河南 安阳 455000

**摘要:** 目的 探讨血清Toll样受体4 (TLR4)/核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路因子水平与注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中疗效的关系, 并探讨TLR4和NF- $\kappa$ B预测注射用丹参多酚酸治疗效果的应用价值。方法 前瞻性纳入2017年5月—2020年4月安阳市第六人民医院收治的急性缺血性脑卒中患者500例为研究对象, 所有患者入院后予以吸氧、抗感染、降颅压等常规对症治疗, 同时给予注射用丹参多酚酸0.13 g溶于0.9%氯化钠注射液250 mL中静脉滴注, 滴速应 $\leq 40$ 滴/min, 1次/d; 连续治疗2周。治疗结束, 参照相关标准评估患者疗效, 根据疗效将患者分为有效组 ( $n=452$ ) 和无效组 ( $n=48$ ); 检测患者治疗前、治疗2周后血清TLR4、NF- $\kappa$ B水平, 采集患者基线资料, 采用Logistic回归分析血清TLR4、NF- $\kappa$ B水平与注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中疗效的关系, 绘制受试者工作曲线 (ROC), 并计算曲线下面积 (AUC) 值, 以检验血清TLR4、NF- $\kappa$ B水平预测注射用丹参多酚酸治疗缺血性脑卒中无效风险价值。结果 500例急性缺血性脑卒中患者经注射用丹参多酚酸治疗2周后血清TLR4、NF- $\kappa$ B水平较治疗前显著降低 ( $P<0.05$ ); 疗效评估结果显示, 500例急性缺血性脑卒中患者经注射用丹参多酚酸治疗后有效452例, 总有效率为90.4%, 无效48例, 无效率为9.6%; 无效组治疗后血清抑素C (Cys C)、TLR4、NF- $\kappa$ B水平均高于有效组 ( $P<0.05$ ); 经Logistic回归结果显示, Cys C、TLR4、NF- $\kappa$ B异常表达可能与急性缺血性脑卒中患者应用注射用丹参多酚酸治疗无效有关, 3者过表达可能是急性缺血性脑卒中患者应用注射用丹参多酚酸治疗无效的风险因子 ( $OR>1$ ,  $P<0.05$ ); 绘制ROC曲线发现, 血清TLR4、NF- $\kappa$ B单一及联合预测注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中无效风险的AUC $>0.80$ , 有一定预测价值, 且在二者cut-off值分别取3.955、121.103 ng/mL时, 预测价值最佳。结论 部分急性缺血性脑卒中患者经注射用丹参多酚酸治疗无效, 可能与患者血清TLR4、NF- $\kappa$ B过表达有关, 考虑可将TLR4、NF- $\kappa$ B作为辅助评估急性缺血性脑卒中患者应用注射用丹参多酚酸治疗无效风险的重要指标。

**关键词:** 注射用丹参多酚酸; 急性缺血性脑卒中; Toll样受体4; 核转录因子- $\kappa$ B; 疗效

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 11-2436-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.022

## Clinical study on correlation between therapeutic effect of Salvianolic Acids for Injection on acute ischemic stroke and serum factor level of TLR4/NF- $\kappa$ B signal pathway

LI Wei, MA Dawei, LI Haiyang, ZHANG Shuqing, LI Xiao

Department of Neurology, the Sixth People's Hospital of Anyang City, Anyang 455000, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum factors level of toll like receptor 4 (TLR4)/nuclear transcription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signal pathway and the efficacy of Salvianolic Acids for Injection in treatment of acute ischemic stroke, and to explore application value of TLR4 and NF- $\kappa$ B predicting the therapeutic effect of Salvianolic Acids for Injection. **Methods** Total 500 patients with acute ischemic stroke treated in Anyang Sixth People's Hospital from May 2017 to April 2020 were prospectively included. After admission, all patients were given routine symptomatic treatment such as oxygen inhalation, anti infection and intracranial pressure reduction. At the same time, 0.13 g of Salvianolic Acids for Injection was injected intravenously in 250 mL of 0.9% sodium chloride injection, and the drip rate should be  $\leq 40$  drops/min, once a day, continuous treatment for 2 weeks. At the end

收稿日期: 2021-08-09

第一作者: 李 伟, 男, 主治医师, 研究方向为神经内科学。E-mail: 153204989@qq.com

\*通信作者: 张树青, 男, 主治医师, 研究方向为神经内科学。E-mail: 383425626@qq.com

of treatment, the efficacy of the patients was evaluated according to relevant standards. According to the efficacy, the patients were divided into effective group ( $n = 452$ ) and ineffective group ( $n = 48$ ). Serum TLR4 and NF- $\kappa$ B were measured before and two weeks after treatment. The baseline data of patients were collected, and the relationship between the level of serum TLR4 and NF- $\kappa$ B and the efficacy of Salvianolic Acids for Injection in treatment of acute ischemic stroke the serum TLR4 and NF- $\kappa$ B were analyzed by logistic regression. The subject working curve (ROC) was drawn, and the area under the curve (AUC) was calculated to test serum TLR4 and NF- $\kappa$ B level predicts the ineffective risk value of Salvianolic Acids for Injection in treatment of acute ischemic stroke.

**Results** After treatment with Salvianolic Acids for Injection for two weeks, the level of TLR4 and NF- $\kappa$ B in serum of 500 patients were significantly lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ). The results of curative effect evaluation showed that after treated with Salvianolic Acids for Injection, there were 452 cases were effective, the total effective rate was 90.4%, and 48 cases were ineffective, and the ineffective rate was 9.6%. In the ineffective group, the level of serum cystatin C (Cys C), TLR4, NF- $\kappa$ B was higher than that in the effective group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression showed that the abnormal expression of Cys C, TLR4 and NF- $\kappa$ B may be related to the ineffective treatment of Salvianolic Acids for Injection in patients with acute ischemic stroke. The overexpression of the three factors may be a risk factor for the ineffective treatment of Salvianolic Acids for Injection in patients with acute ischemic stroke ( $OR > 1$ ,  $P < 0.05$ ). The ROC curve showed that the AUC of is  $> 0.80$  when serum TLR4 and NF- $\kappa$ B were used single and combined to predict the ineffective risk of Salvianolic Acids for Injection in treatment of acute ischemic stroke, which has a certain predictive value, and the predictive value is the best when the cut-off values of the two are 3.955 and 121.103 ng/mL respectively.

**Conclusion** Salvianolic Acids for Injection is ineffective in some patients with acute ischemic stroke, which may be related to serum TLR4 and NF- $\kappa$ B is related to overexpression. It is considered that TLR4 and NF- $\kappa$ B can be used in the future is an important index to assist in evaluating the risk of ineffective treatment with Salvianolic Acids for Injection in patients with acute ischemic stroke.

**Key words:** Salvianolic Acids for Injection; acute ischemic stroke; Toll like receptor 4; nuclear transcription factor- $\kappa$ B; curative effect

目前,急性缺血性脑卒中(脑梗死)的治疗主要以溶栓、抗血小板聚集等为主,其中溶栓治疗有严格时间窗限制,部分患者就诊时已错失最佳溶栓时间<sup>[1]</sup>。注射用丹参多酚酸是一种中药制剂,可阻滞血小板聚集,改善组织缺血,且能够缩小梗死中心面积,促进神经功能恢复<sup>[2-3]</sup>。但研究发现,部分急性缺血性脑卒中患者应用注射用丹参多酚酸治疗后仍有治疗无效的情况发生<sup>[4]</sup>。现阶段,临床评估急性缺血性脑卒中患者治疗效果多根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)变化进行,此法虽可明确患者神经功能改善情况,指导后续治疗方案调整,但无法评估患者治疗风险,应用存有局限<sup>[5]</sup>。Toll样受体4(TLR4)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)是参与机体炎症反应的2种重要细胞因子,其中TLR4可调节炎症应答,促进炎症介质释放,而NF- $\kappa$ B是TLR4反应通路重要转录因子,具有加速促炎细胞分泌作用<sup>[6]</sup>。动物实验研究显示,TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路与急性缺血性脑卒中的发生、发展存在密切联系<sup>[7]</sup>。结合上述研究推测,TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路因子水平可能与注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中疗效有关,但目前相关研究较少。鉴于此,本研究旨在探讨血清TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路因子水平与注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中疗效的关系及其预测治疗效果的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究的实施获得安阳市第六人民医院伦理委员会批准。前瞻性纳入2017年5月—2020年4月安阳市第六人民医院收治的急性缺血性脑卒中患者500例为研究对象,这些患者全部接受注射用丹参多酚酸治疗,全部患者及家属对本研究的实施知情,并签署知情同意书。500例患者中男性278例,女性222例;年龄46~67岁,平均 $(56.82 \pm 3.21)$ 岁;发病至入院时间8~26 h,平均 $(17.65 \pm 2.37)$ h;入院时NIHSS<sup>[8]</sup>评分4~21分,平均 $(12.31 \pm 2.31)$ 分;发病部位:基底节区285例,小脑59例,脑叶113例,其他43例。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** 符合急性缺血性脑卒中相关诊断标准<sup>[9]</sup>,且经CT、MRI等影像学检查确诊;均为首次发病;单侧脑梗死;发病至入院时间 $\leq 72$  h。

**1.2.2 排除标准** 脑出血或腔隙性脑梗死;合并动脉瘤、脑炎等其他脑部疾病;合并心肌炎、肾衰竭等重要脏器不全;合并感染性肺炎、乙型病毒性肝炎等感染性疾病;近2个月使用免疫抑制剂或抗炎药物。

### 1.3 治疗方法

参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》<sup>[10]</sup>在所有患者入院后予以吸氧、抗感染、降颅压等常规对症治疗,同时给予注射用丹参多酚酸

[天津天士力之骄药业有限公司, 国药准字 Z20110011, 规格: 0.13 g/支(含丹参多酚酸 100 mg), 批号: 20170324、20190511] 0.13 g 溶于 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中静脉滴注, 1 次/d; 治疗期间注意控制滴速, 滴速  $\leq 40$  滴/min; 连续治疗 2 周。

#### 1.4 疗效评估及分组

治疗结束, 参照相关标准<sup>[11]</sup>根据 NIHSS 评分变化评估患者疗效, 基本痊愈: NIHSS 评分相比治疗前减少  $\geq 91\%$ ; 显著进步: NIHSS 评分相比治疗前减少 46%~90%; 进步: NIHSS 评分相比治疗前减少 18%~45%; 无变化: NIHSS 评分相比治疗前减少  $< 18\%$ , 或增加  $< 17\%$ ; 恶化: NIHSS 评分相比治疗前增加  $\geq 17\%$ ; 将疗效评价为基本痊愈、显著进步、进步的患者纳为有效组, 将疗效评价为无变化和恶化的患者纳为无效组。

#### 1.5 血清 TLR4、NF- $\kappa$ B 水平检测

分别于治疗前、治疗 2 周后采集患者空腹肘静脉血 5 mL, 用 TD5A 型低速离心机(常州金坛良友仪器有限公司)以 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清, 用酶联免疫吸附试验法测定血清 TLR4、NF- $\kappa$ B 水平, 检测试剂盒均购自上海研辉生物科技有限公司, 检测流程严格按照试剂盒说明书进行。

#### 1.6 其他实验室指标检测

治疗 2 周后采集患者空腹肘静脉血 5 mL, 分别置于 2 支肝素抗凝管内, 1 支以 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清, 用乳胶增强免疫比浊法测定胱抑素 C(Cys C)水平; 另 1 支用 PUN-2048A 血凝分析仪(北京普朗新技术有限公司)测定血浆纤维蛋白原(FIB)含量。

#### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件处理数据, 计数资料以百分数和例数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验, 符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 偏态分布的计量资料用中分位数间距  $[M(P25, P75)]$  表示, 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验, 组内比较采用 Wilcoxon 符号秩检验; 经 Logistic 回归分析, 检验各主要指标与注射用丹参多酚酸疗效间的相关关系; 绘制受试者工作曲线(ROC), 并计算曲线下面积(AUC)值, 以检验血清 TLR4、NF- $\kappa$ B 水平预测注射用丹参多酚酸治疗缺血性脑卒中无效风险价值, AUC 值  $> 0.90$  表示预测性能较高, 0.71~0.90 表示有一定预测性能, 0.50~0.70 表示预测性能较差; 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 所有患者治疗前后血清 TLR4、NF- $\kappa$ B 水平比较

500 例患者治疗 2 周后血清 TLR4、NF- $\kappa$ B 水平均较治疗前显著降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 500 例患者治疗前后血清 TLR4、NF- $\kappa$ B 水平比较  
Table 1 Comparison of serum TLR4 and NF- $\kappa$ B levels in 500 case of patients before and after treatment

| 时间      | TLR4/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | NF- $\kappa$ B/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |
|---------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 治疗前     | 4.90(4.22, 5.56)            | 162.49(157.33, 167.22)                |
| 治疗 2 周后 | 2.51(1.78, 3.23)*           | 103.92(96.94, 109.81)*                |

与治疗前比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs before treatment

### 2.2 注射用丹参多酚酸治疗疗效情况

500 例患者经注射用丹参多酚酸治疗后 452 例有效, 总有效率为 90.4%, 其中基本痊愈 83 例, 占 16.6%, 显著进步 231 例, 占 46.2%, 进步 138 例, 占 27.6%; 治疗后无效 48 例, 无效率为 9.6%, 其中无变化 40 例, 占 8.0%, 恶化 8 例, 占 1.6%。

### 2.3 有效组与无效组患者相关资料比较

根据应用注射用丹参多酚酸治疗是否有效将患者分为有效组和无效组, 比较两组患者的一般基线资料及治疗后血清 TLR4、NF- $\kappa$ B、Cys C、FIB 水平, 结果无效组治疗后血清 TLR4、NF- $\kappa$ B、Cys C 水平均高于有效组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组间其他基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 治疗后血清 TLR4、NF- $\kappa$ B、Cys C 水平与注射用丹参多酚酸疗效相关性分析

将“2.3”项中比较得出的有效组与无效组间有显著差异的指标, 即治疗后血清 TLR4、NF- $\kappa$ B、Cys C 水平作为自变量, 将患者疗效情况作为因变量(1=无效, 0=有效), 经 Logistic 回归分析, 结果显示, Cys C、TLR4、NF- $\kappa$ B 异常表达可能与急性缺血性脑卒中患者应用注射用丹参多酚酸治疗无效有关, 3 者过表达可能是急性缺血性脑卒中患者注射用丹参多酚酸治疗无效的风险因子( $OR > 1$ ,  $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 血清 TLR4、NF- $\kappa$ B 水平预测注射用丹参多酚酸治疗缺血性脑卒中无效风险价值分析

绘制 ROC 曲线, 结果(图 1)发现, 血清 TLR4、NF- $\kappa$ B 单一及联合预测注射用丹参多酚酸治疗缺血

表2 两组基线资料及治疗后TLR4、NF-κB、Cys C、FIB水平比较

Table 2 Comparison of baseline data and TLR4, NF-κB, Cys C, and FIB levels after treatment of two groups

| 比较项目                         |      | 有效组( $n=452$ )         | 无效组( $n=48$ )                       |
|------------------------------|------|------------------------|-------------------------------------|
| 性别/例(占比/%)                   | 男    | 26(5.17)               | 252(55.75)                          |
|                              | 女    | 22(4.83)               | 200(44.25)                          |
| 年龄/岁                         |      | 56.83±3.22             | 56.79±3.24                          |
| 发病至入院时间/h                    |      | 17.57±2.36             | 17.63±2.35                          |
| 入院时NIHSS评分                   |      | 12.33±2.32             | 12.30±2.29                          |
| 发病部位/例(占比/%)                 | 基底节区 | 25(5.20)               | 260(57.52)                          |
|                              | 小脑   | 8(1.67)                | 51(11.28)                           |
|                              | 脑叶   | 11(2.29)               | 102(22.57)                          |
|                              | 其他   | 4(0.83)                | 39(8.63)                            |
| Cys C/(mg·L <sup>-1</sup> )  |      | 1.02(0.83, 1.24)       | 1.27(1.02, 1.65) <sup>#</sup>       |
| FIB/(g·L <sup>-1</sup> )     |      | 7.31(6.79, 7.82)       | 7.34(6.59, 7.77)                    |
| TLR4/(ng·mL <sup>-1</sup> )  |      | 3.42(2.95, 3.95)       | 4.56(3.76, 5.15) <sup>#</sup>       |
| NF-κB/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |      | 113.61(106.66, 118.98) | 138.07(115.52, 150.37) <sup>#</sup> |

与有效组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$ <sup>#</sup> $P<0.05$  vs effective group

表3 治疗后血清TLR4、NF-κB、Cys C水平与注射用丹参多酚酸疗效关系的回归分析结果

Table 3 Regression analysis results of relationship between TLR4, NF-κB, and Cys C levels after treatment and therapeutic effect of Salvianolic Acids for Injection

| 项目    | B       | SE    | Wals   | P      | OR     | 95%CI          |
|-------|---------|-------|--------|--------|--------|----------------|
| 常量    | -28.755 | 3.667 | 61.487 | <0.001 | —      | —              |
| Cys C | 0.179   | 0.025 | 51.824 | <0.001 | 1.196  | 1.139~1.256    |
| TLR4  | 2.953   | 0.394 | 56.316 | <0.001 | 19.173 | 8.865~41.466   |
| NF-κB | 4.251   | 0.929 | 20.944 | <0.001 | 70.178 | 11.364~433.381 |

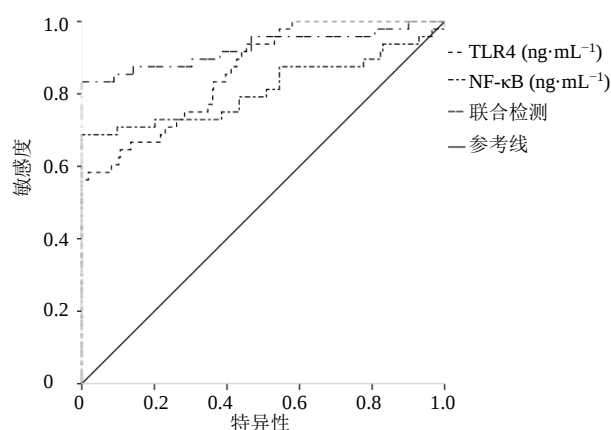


图1 血清TLR4、NF-κB预测注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中无效风险值的ROC曲线

Fig. 1 ROC curve of serum TLR4 and NF-κB for predicting value of risk of ineffective treatment of Salvianolic Acids for Injection in treatment acute ischemic stroke

性脑卒中无效风险的AUC分别为0.861、0.812、0.926,均>0.80,有一定预测价值,且在二者cut-off

值分别取3.955、121.103 ng/mL时,预测价值最佳。相关参数见表4。

### 3 讨论

急性缺血性脑卒中作为神经内科常见疾病,其发生率占全部脑血管疾病的75%左右,且近年来急性缺血性脑卒中发生率逐年升高<sup>[12]</sup>。随着中西医结合理念的发展,多种中成药制剂或中药汤剂与常规西医方案联合应用可有效提高急性缺血性脑卒中患者整体获益<sup>[13]</sup>,但仍有部分患者治疗效果欠佳,导致预后不良<sup>[14]</sup>。因此,探索与急性缺血性脑卒中患者治疗疗效相关的指标,对指导早期干预有一定积极意义。

急性缺血性脑卒中发病机制复杂,多认为与炎症反应、血管损伤存在密切联系<sup>[15]</sup>。TLR4是首个被发现的哺乳动物Toll受体,广泛存在于血管内皮细胞、中枢神经系统中,具有炎症介导作用<sup>[16]</sup>。研究发现,急性缺血性脑卒中发生后脑组织氧供不足,脑血管内皮通透性改变,会导致巨噬细胞、淋巴

表4 血清TLR4、NF- $\kappa$ B水平预测注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中无效风险价值分析结果  
Table 4 Results of analysis of serum TLR4 and NF- $\kappa$ B levels in predicting value of risk of ineffective treatment of Salvianolic Acids for Injection in treatment acute ischemic stroke

| 指标             | AUC   | 95%CI       | P      | cut-off值                    | 特异性   | 敏感度   | 约登指数  |
|----------------|-------|-------------|--------|-----------------------------|-------|-------|-------|
| TLR4           | 0.861 | 0.806~0.917 | <0.001 | 3.955 ng·mL <sup>-1</sup>   | 0.639 | 0.813 | 0.506 |
| NF- $\kappa$ B | 0.812 | 0.722~0.902 | <0.001 | 121.103 ng·mL <sup>-1</sup> | 0.615 | 0.750 | 0.365 |
| 联合检测           | 0.926 | 0.869~0.982 | <0.001 | —                           | 0.533 | 0.958 | 0.491 |

细胞等聚集,而此类细胞会大量释放TLR4<sup>[17]</sup>。另有研究指出,TLR4对炎症细胞内转导有启动作用,且可通过NF- $\kappa$ B途径刺激炎症细胞,促进炎症因子与黏性因子产生,加剧机体炎症程度<sup>[18]</sup>。王辰等<sup>[19]</sup>研究显示,在急性缺血性脑血管病发展过程中,TLR4会连接PI3K/Akt信号通路,利用GSK-3 $\beta$ 下游信号与C-反应蛋白相互作用,加重血管内皮损伤,推进疾病发展。NF- $\kappa$ B是脑组织多种信号通路的核转录因子,研究发现,急性缺血性脑卒中患者机体NF- $\kappa$ B出现活化反应,而NF- $\kappa$ B活化会造成TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路下游多种促炎细胞因子分泌,加重机体炎症反应<sup>[20]</sup>。此外,动物研究指出,急性缺血性脑卒中小鼠NF- $\kappa$ B活化会造成脑组织细胞功能异常,损伤脑动脉血管内皮细胞,减少脑组织血流灌注,加重脑缺血、缺氧程度<sup>[21]</sup>。而炎症反应严重可能会加重脑组织损伤,从而影响急性缺血性脑卒中患者整体治疗获益,增加治疗无效风险<sup>[22]</sup>。结合上述研究及TLR4、NF- $\kappa$ B作用机制猜测,TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路表达可能与注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中疗效有关。

本研究结果显示,500例急性缺血性脑卒中患者治疗2周后血清TLR4、NF- $\kappa$ B水平均较治疗前降低,说明TLR4、NF- $\kappa$ B可能与急性缺血性脑卒中有关;初步比较不同疗效急性缺血性脑卒中患者相关基线资料后,经Logistic回归分析结果显示,TLR4、NF- $\kappa$ B过表达可能是急性缺血性脑卒中患者应用注射用丹参多酚酸治疗无效的风险因子;进一步绘制ROC曲线发现,血清TLR4、NF- $\kappa$ B单一及联合预测注射用丹参多酚酸治疗急性缺血性脑卒中无效风险有理想价值,在二者cut-off值分别取3.955、121.103 ng/mL时,可获得最佳预测价值,且随着二者表达增加,治疗无效风险增加,证实猜测。针对此结果提出建议,对于注射用丹参多酚酸治疗前TLR4、NF- $\kappa$ B过表达的急性缺血性脑卒中患者,临床应重视抗炎治疗,并于治疗期间定期检测TLR4、NF- $\kappa$ B水平,合理调整治疗方案。但TLR4、NF- $\kappa$ B

联合预测价值高于各项单一应用,临床可将二者结合观察,以提高患者治疗获益。

本研究还发现,Cys C过表达也与急性缺血性脑卒中注射用丹参多酚酸治疗无效有关。Cys C是临床评估肾脏过滤功能常用指标之一,但研究发现,Cys C异常表达与急性缺血性脑卒中严重程度及近期预后有关<sup>[23]</sup>。据报道,高水平的Cys C会降低组织蛋白酶活性,参与细胞外基质降解过程,同时会影响中性粒细胞趋化作用,参与机体炎症反应,从而引发动脉粥样硬化,增加急性缺血性脑卒中、心肌梗死等心脑血管疾病发生风险<sup>[24]</sup>。此外,急性缺血性脑卒中患者多伴有血流动力学异常情况,而此情况会影响肾脏血供,导致Cys C进一步升高,从而加重急性缺血性脑卒中严重程度,影响患者治疗获益<sup>[25]</sup>。但本研究发现,Cys C对急性缺血性脑卒中患者应用注射用丹参多酚酸治疗疗效的影响不及TLR4、NF- $\kappa$ B明显,因此并未将其作为主要分析指标,未来仍需进一步研究加以验证。

本研究结果表明,部分急性缺血性脑卒中患者经注射用丹参多酚酸治疗无效,可能与患者血清TLR4、NF- $\kappa$ B过表达有关,建议未来可将TLR4、NF- $\kappa$ B作为辅助评估急性缺血性脑卒中患者应用注射用丹参多酚酸治疗无效风险的重要指标。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Peng X, Wan Y, Liu W, et al. Protective roles of intra-arterial mild hypothermia and arterial thrombolysis in acute cerebral infarction [J]. Springer Plus, 2016, 5(1): 1988.
- [2] Huang D D, Wei X H, Mu H N, et al. Total Salvianolic Acid Injection prevents ischemia/reperfusion-induced myocardial injury via antioxidant mechanism involving mitochondrial respiratory chain through the upregulation of Sirtuin1 and Sirtuin3 [J]. Shock, 2019, 51(6): 745-756.
- [3] 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.
- Wang F J, Li R L, Jia Z Z, et al. Effect and mechanism of Salvianolate Lyophilized Injection combined with Xueshuantong Injection on expression of astrocytes and microglia on focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(19): 4029-4036.
- [4] Peng J W, Liu Y, Meng G, et al. Effects of salvianolic acid on cerebral perfusion in patients after acute stroke: A singlecenter randomized controlled trial [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(3): 2600-2614.
- [5] 孙珊珊, 徐俊芳, 王治霞. 高压氧治疗急性脑梗死的疗效及对神经功能和相关细胞因子的影响研究 [J]. 河北医药, 2019, 41(4): 539-542.
- Sun S S, Xu J F, Wang Z X. Study on the curative effect of hyperbaric oxygen in the treatment of acute cerebral infarction and its influence on neurological function and related cytokines [J]. Hebei Med J, 2019, 41(4): 539-542
- [6] 杜晓鹏, 李学军, 李素婷, 等. IL-6 调控 TLR4/NF- $\kappa$ B 炎症信号促进人胰腺癌细胞增殖的实验研究 [J]. 现代预防医学, 2019, 46(15): 128-133.
- Du X J, Li X J, Li S T, et al. Experimental study on sIL-6 regulates TLR4/NF- $\kappa$ B inflammatory signal in promoting the proliferation of human pancreatic cancer cells [J]. Mod Preven Med, 2019, 46(15): 128-133.
- [7] Pan N, Lu L Y, Li M, et al. Xylometazoline B alleviates cerebral infarction and neurologic deficits in a mouse stroke model by suppressing the ROS/TLR4/NF- $\kappa$ B inflammatory signaling pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(9): 1236-1247.
- [8] Naess H, Kurtz M, Thomassen L, et al. Serial NIHSS scores in patients with acute cerebral infarction [J]. Acta Neurol Scand, 2016, 133(6): 415-420.
- [9] 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.
- Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China, 2014 [J]. Chin J Neurol, 2015, 48(4): 246.
- [10] Görtler M, Oldag A, Brejova A, et al. Ischemic stroke-diagnosis and treatment [J]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2014, 49(6): 388-394.
- [11] Rivera-Nava S C, Miranda-Medrano L I, Pérez-Rojas J E, et al. Clinical guideline for the prevention, diagnosis and treatment of ischemic cerebral disease [J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2012, 50(3): 335-346.
- [12] Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives [J]. Rev Neurol, 2016, 172(1): 59-68.
- [13] 于超男, 李 渊, 于风景, 等. 注射用丹参多酚酸联合肝素治疗进展性脑卒中的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 477-481.
- Yu C N, Li Y, Yu F J, et al. Clinical study of Salvianolic Acids for Injection combined with heparin in treatment of acute progressive stroke [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(3): 477-481.
- [14] 赵丽艳, 龙海霞, 赵 健, 等. 丹参多酚酸盐联合丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效及对血液流变学的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(18): 161-163.
- Zhao L Y, Long H X, Zhao J, et al. Efficacy of salvianolate combined with butylphthalide in the treatment of acute cerebral infarction and its influence on hemorheology [J]. J Cardio Cerebrovas Disca Integrat Tradit Chin West Med, 2018, 16(18): 161-163
- [15] Xu W, Xie N, Zhang C, et al. Imaging characteristics and pathogenesis of intracranial artery stenosis in patients with acute cerebral infarction [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(5): 4564-4570.
- [16] 季正香, 方 琪, 俞立强. 静脉溶栓后急性脑梗死患者侧支循环代偿与 TLR4 水平的相关性 [J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(5): 123-128.
- Ji Z X, Fang Q, Yu L Q. Correlation between collateral circulation compensation and TLR4 level in patients with acute cerebral infarction after intravenous thrombolysis [J]. J South Med Univ, 2019, 39(5): 123-128
- [17] 孟卫东, 刘信成, 张云平, 等. Toll 样受体 4 在急性脑梗死的作用及其与 TTP, FN 的相关性 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(2): 91-93.
- Meng W D, Liu X C, Zhang Y P, et al. The role of Toll like receptor 4 in acute cerebral infarction and its correlation with TPP, FN [J]. Labor Med Clin, 2019, 16(2): 91-93
- [18] Ma C, Jiang Y, Zhang X, et al. Isoquercetin ameliorates myocardial infarction through anti-inflammation and anti-apoptosis factor and regulating TLR4-NF- $\kappa$ B signal pathway [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 6675-6680.
- [19] 王 辰, 秦丽微, 秦丽红, 等. TLR4 的表达在急性缺血性脑血管病中作用的研究 [J]. 中风与神经疾病, 2018, 35(10): 54-56.
- Wang C, Qin L W, Qin L H, et al. Study on the role of TLR4 expression in acute ischemic cerebrovascular disease [J]. Strok Neurol Dis, 2018, 35(10): 54-56
- [20] 顾红梅, 邵 阳. 急性脑梗死患者 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路水平与脑血流量的相关性研究 [J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(3): 197-199, 213.
- Gu H M, Shao Y. Correlation between TLR4/NF- $\kappa$ B

- signaling pathway and cerebral blood flow in patients with acute cerebral infarction [J]. *Stroke Neurol Dis*, 2017, 24(3): 197-199, 213
- [21] Sui X. Inhibition of the NF- $\kappa$ B signaling pathway on endothelial cell function and angiogenesis in mice with acute cerebral infarction [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(2): 375-384.
- [22] 邱晓雪, 李世文, 于鹭, 等. 炎症反应与缺血性卒中 [J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(1): 108-114.
- Qiu X X, Li S W, Yu L, et al. Inflammatory response and ischemic stroke [J]. *Chin J Stroke*, 2020, 15(1): 108-114
- [23] 肖雅娟, 冯利东, 宁海波, 等. 血尿酸、胱抑素C与急性脑梗死病人病情严重程度和近期预后的相关性分析 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2017, 39(3): 257-260.
- Xiao Y J, Feng L D, Ning H B, et al. Correlation analysis of serum uric acid and cystatin C with severity and short-term prognosis of patients with acute cerebral infarction [J]. *J Inner Mongolia Med Univ*, 2017, 39(3): 257-260.
- [24] Zhang A W, Han X S, Xu X T, et al. Acute phase serum cathepsin S level and cathepsin S/cystatin C ratio are the associated factors with cerebral infarction and their diagnostic value for cerebral infarction [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(2): 95-101.
- [25] Zeng Q, Huang Z, Wei L, et al. Correlations of serum cystatin C level and gene polymorphism with vascular cognitive impairment after acute cerebral infarction [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(5): 1049-1054.

[责任编辑 刘东博]