

注射用丹参多酚酸对缺血性脑卒中患者ICAM-1、胆红素及早期神经功能的影响

卢丹丹¹, 王 薇², 王 佩^{1*}, 魏书艳¹, 赵 婧¹, 李 轩¹, 齐丹丹¹, 万 莉¹, 王 欢¹

1. 保定市第一中心医院 神经内三科/保定市神经系统疾病研究重点实验室, 河北 保定 071000

2. 河北省保定市易县杏林医院, 河北 保定 071000

摘要: **目的** 观察注射用丹参多酚酸对急性缺血性脑卒中患者细胞间黏附因子-1 (ICAM-1)、胆红素及早期神经功能的影响, 探讨注射用丹参多酚酸可能的作用机制。 **方法** 回顾性以2020年1月—2020年10月在保定市第一中心医院神经内科住院的急性缺血性脑卒中患者100例为研究对象, 根据治疗措施不同分为对照组和试验组, 每组各50例。对照组为常规抗栓治疗, 试验组在对照组基础上加用注射用丹参多酚酸, 每次取0.13 g加入0.9%氯化钠注射液250 mL中稀释, 静脉滴注, 每天1次。两组均连续治疗14 d。在入院第1天、第14天分别收集患者血清, 测定ICAM-1、胆红素水平, 并应用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估患者的神经功能, 评定两组治疗疗效, 并观察治疗期间不良反应发生情况。 **结果** 两组治疗前ICAM-1、胆红素水平及NIHSS评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗后NIHSS评分均较本组治疗前显著降低 ($P<0.05$), 且试验组NIHSS评分明显低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 对照组胆红素水平较本组治疗前显著降低 ($P<0.05$), 但试验组胆红素水平较本组治疗前显著升高, 且高于对照组治疗后水平 ($P<0.05$); 两组ICAM-1水平均较本组治疗前显著降低 ($P<0.05$), 且试验组ICAM-1水平下降程度较对照组显著 ($P<0.05$)。试验组的治疗总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。 **结论** 注射用丹参多酚酸可能通过降低ICAM-1水平, 升高胆红素水平发挥神经保护作用, 改善缺血性脑卒中患者神经功能。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 急性缺血性脑卒中; 血管细胞黏附因子-1; 胆红素; 神经功能

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2023) 08-1703-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.012

Effects of Salvianolic Acid for Injection on ICAM-1, bilirubin and early neurological function of patients with ischemic stroke

LU Dandan¹, WANG Wei², WANG Pei¹, WEI Shuyan¹, ZHAO Jing¹, LI Xuan¹, QI Dandan¹, WAN Li¹, WANG Huan¹

1. Department of 3rd Neurology, Baoding NO.1 Central Hospital/Baoding Key Laboratory of Nervous System Diseases, Baoding 071000, China

2. Yixian Xinglin Hospital, Baoding 071000, China

Abstract: **Objective** To observe the effects of Salvianolic Acid for Injection on intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) bilirubin and early neurological function in patients with acute ischemic stroke, and to explore the possible mechanism of action of Salvianolic Acid for Injection. **Methods** A total of 100 patients with acute ischemic stroke hospitalized in Baoding NO.1 Central Hospital from January 2020 to October 2020 were retrospectively taken as the research objects. According to different treatment measures, they were divided into the control group and the experimental group, with 50 cases in each group. Patients in the control group received routine antithrombotic treatment, while patients in the experimental group received Salvianolic Acid for Injection on the basis of the control group. 0.13 g Salvianolic Acid for Injection was added to 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection and diluted intravenously once a day. Both groups were treated continuously for 14 days. On the first and 14th day of admission, serum samples were collected from patients, and ICAM-1 and bilirubin levels were measured. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to evaluate the patient's neurological function, the treatment efficacy of the two groups were evaluated, and the occurrence of adverse reactions were observed during the treatment period. **Results** There was no statistically significant difference in ICAM-1, bilirubin levels, and NIHSS scores between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the

收稿日期: 2023-04-12

基金项目: 河北省医学研究重点课题计划项目(20181487)

第一作者: 卢丹丹(1990—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向为脑血管疾病诊治。E-mail: ludandan0405@sina.com

*通信作者: 王 佩(1971—),女,博士研究生,教授,主任医师,研究方向为脑血管病诊治。E-mail: w_z_h_01@163.com

NIHSS score of both groups significantly decreased compared to before treatment in same group ($P < 0.05$), and the NIHSS score of the experimental group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the bilirubin level in the control group significantly decreased compared to before treatment in same group ($P < 0.05$), but the bilirubin level in the experimental group significantly increased compared to before treatment in same group, and was higher than the level in the control group after treatment ($P < 0.05$). The level of ICAM-1 in both groups were significantly reduced compared to before treatment in same group ($P < 0.05$), and the level of ICAM-1 in the experimental group decreased significantly compared to the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of treatment in the experimental group was higher than that in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Salvianolic Acid for Injection may exert neuroprotective effects by reducing ICAM-1 level and increasing bilirubin level, thereby improving neurological function in patients with ischemic stroke.

Key words: Salvianolic Acid for Injection; acute ischemic stroke; intercellular cell adhesion molecule-1; bilirubin; neurological function

注射用丹参多酚酸是由丹参提取的主要成分制成的中药注射液,临床可用于缺血性脑卒中的治疗^[1]。缺血性脑卒中损伤主要是由于脑组织缺氧和兴奋性氨基酸、自由基等中间因子的过度表达,它们协同作用导致脑细胞死亡,加重脑组织的氧化应激反应,导致早期的神经功能恶化及神经功能预后不良的结局^[2]。细胞间黏附因子-1(ICAM-1),是细胞膜表面糖蛋白,介导细胞与细胞外基质之间、细胞之间的结合,在机体炎性反应以及免疫过程中起到重要作用,可反映血管的内皮功能,其表达的增加会加重脑组织损伤^[3-4]。近年来研究表明,胆红素具有抗氧化活性,在缺血性脑卒中早期可以通过其抗氧化作用,改善脑卒中患者早期神经功能恶化的风险并改善患者的预后^[5]。注射用丹参多酚酸通过抗炎、抑制氧化应激、抑制神经细胞凋亡、拮抗缺血再灌注损伤、稳定斑块、改善认知功能等发挥对神经系统疾病的改善治疗作用^[6],本研究主要观察注射用丹参多酚酸对急性缺血性脑卒中患者ICAM-1及胆红素等炎症反应标志物的影响,进一步探讨注射用丹参多酚酸对急性缺血性脑卒中患者早期神经功能恢复及恶化的影响,为注射用丹参多酚酸的临床治疗效果及作用机制研究提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选择2020年1月—2020年10月在保定市第一中心医院神经内科住院的急性缺血性脑卒中患者100例为研究对象,其中女性49例,男性51例;年龄37~75岁,平均年龄(62.17 ± 9.26)岁;病程均 < 48 h。

同时收集患者人口统计学资料(性别、年龄)、脑血管病危险因素(高血压、冠心病、糖尿病、饮酒、吸烟)、常规实验室检查生化指标(三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇、空腹血糖、胆红素)等指标的基线水平。

醇、空腹血糖、胆红素)等指标的基线水平。

1.2 纳入标准和排除标准

所有研究对象均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》的诊断标准^[1]。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁,性别不限;②首次发生脑卒中的患者;③发病48 h内入院;④发病后72 h内完成头颅磁共振成像(MRI)检查,经MRI确诊为缺血性脑卒中;⑤发病前改良Rankin量表(mRS)评分 ≤ 1 分。排除标准:①临床资料不完整者;②治疗过程中出现梗死后出血的患者;③发病后接受动静脉溶栓及血管内介入治疗的患者;④住院期间因各种原因导致发热,体温超过 38.0°C 者;⑤合并风湿、类风湿等风湿免疫系统疾病者;⑥住院期间出现胆囊炎或发现合并胆囊结石者;⑦用药期间出现药物过敏、肝肾功能不全等不良反应者。

1.3 治疗方法

根据患者采取的治疗措施不同,分为对照组和试验组。对照组患者予以常规治疗[包括抗血小板聚集(阿司匹林肠溶片,拜耳医药保健有限公司,国药准字J20080078,规格:每片100 mg,生产批号BJ42558,每次100 mg,晨起空腹温水服用,每天1次)、调脂稳定斑块、营养神经及降压、降糖等],试验组在对照组基础上加用注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,国药准字Z20110011,规格:每支0.13 g,生产批号20190524),每次取0.13 g加入0.9%氯化钠注射液250 mL中稀释,静脉滴注,每天1次。两组且均未应用其他口服或静脉途径的中成药,两组均连续治疗14 d。

1.4 神经功能及疗效判定

临床疗效判定时为双盲判定(判定者对患者的治疗方案不知情),主要判定者为2位神经内科副主任医师。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[7]评估神经功能缺损情况;分别于发病

第1天和第14天进行评估,二者评分不一致时由主任医师再次进行评定。

疗效判定^[8]:NIHSS评分减少 $\geq 91\%$,为基本痊愈;46% $\leq$ NIHSS评分减少 $< 91\%$,为显著进步;18% $\leq$ NIHSS评分减少 $< 46\%$,为进步;NIHSS评分减少 $< 18\%$ 为无变化;NIHSS评分增加或死亡为恶化。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)例数/总例数

疾病进展率=(恶化+死亡)例数/总例数

1.5 观察指标

分别于治疗前及治疗后取两组患者空腹静脉血4 mL,低温3 000 r·min⁻¹离心15 min,取血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清ICAM-1水平,试剂盒由北京达科为生物试剂有限公司提供。应用日立7600全自动生化分析仪(宁波瑞源生物科技有限公司)应用化学氧化法测定血清胆红素水平。

1.6 不良反应观察

观察试验组和对照组患者在治疗前后有无血常规、肝肾功能的损害(丙氨酸氨基转移酶 > 100 U·L⁻¹,肌酐 > 200 μ mol·L⁻¹),有无头痛、头晕、腹痛、腹泻、皮疹等不良反应发生。

1.7 统计学处理

所有数据均采用SPSS 19.0统计学软件进行分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两

组间均数的比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

患者根据治疗措施不同分为对照组和试验组,每组50例。对照组女性25例,男性25例;年龄55~72岁,平均年龄(63.63 $\pm$ 8.03)岁;NIHSS评分3~10分,平均值(6.08 $\pm$ 3.21)分;病程14~40 h,平均病程(28.68 $\pm$ 8.29)h。试验组女性24例,男性26例;年龄50~74岁,平均年龄(60.81 $\pm$ 9.58)岁;NIHSS评分2~11分,平均值(5.58 $\pm$ 3.85)分,病程20~38 h,平均病程(30.21 $\pm$ 6.76)h。两组患者 in 高血压病、糖尿病、心房颤动、糖尿病等病史方面资料均衡可比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。见表1。

2.2 两组NIHSS评分比较

治疗前两组NIHSS评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后NIHSS评分均较本组治疗前显著降低($P < 0.05$),且试验组NIHSS评分明显低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组临床疗效比较

试验组治疗总有效率为84%,对照组治疗总有

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

项目	对照组($n=50$)	试验组($n=50$)
女性/例(占比/%)	25(50)	24(48)
高血压/例(占比/%)	37(74)	34(68)
糖尿病/例(占比/%)	30(60)	35(70)
心房颤动/例(占比/%)	3(6)	2(4)
既往卒中或TIA史/例(占比/%)	19(38)	14(28)
吸烟/例(占比/%)	15(30)	12(24)
饮酒/例(占比/%)	10(20)	7(14)
年龄/岁($\bar{x} \pm s$)	63.63 $\pm$ 8.03	60.81 $\pm$ 9.58
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	4.82 $\pm$ 0.99	4.96 $\pm$ 0.86
三酰甘油/(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	1.47 $\pm$ 0.12	1.63 $\pm$ 0.30
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	2.76 $\pm$ 0.79	2.88 $\pm$ 0.64
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	1.47 $\pm$ 0.20	1.61 $\pm$ 0.29
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	11.67 $\pm$ 2.23	10.82 $\pm$ 2.66
糖化血红蛋白/%($\bar{x} \pm s$)	8.04 $\pm$ 2.85	7.53 $\pm$ 1.31
尿酸/(μ mol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	295.51 $\pm$ 66.11	277.76 $\pm$ 73.93
载脂蛋白/(g·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	424.94 $\pm$ 366.70	460.99 $\pm$ 378.42
胆红素/(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	13.35 $\pm$ 5.30	12.82 $\pm$ 5.63
ICAM-1/(ng·mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	208.25 $\pm$ 23.18	213.05 $\pm$ 20.86

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

组别	n/例	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	50	5.58±3.85	3.16±2.96*
试验	50	6.08±3.21	2.08±1.63**

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

效率为60%, 试验组显著高于对照组($P < 0.05$)。试验组的疾病进展率4%, 显著低于对照组的18%($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	死亡/例	总有效率/%	疾病进展率/%
对照	50	10	13	7	11	8	1	60	18
试验	50	14	18	10	6	2	0	84*	4*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表4 两组胆红素和ICAM-1水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of bilirubin and ICAM-1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	胆红素/(mmol·L ⁻¹)		ICAM-1/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	13.35±5.30	11.15±4.70*	208.25±23.18	187.32±24.82*
试验	50	12.82±5.63	13.16±4.99**	213.05±20.86	172.77±18.93**

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

3 讨论

缺血性脑卒中是我国的常见病、多发病, 随着人口老龄化的加剧, 发病率逐年增高, 加重了家庭及社会的负担。由于其致残率及致死率较高^[1], 在缺血性脑卒中发生后, 减轻神经组织损伤, 最大程度改善患者预后成为治疗的重点。目前缺血性脑卒中最有效地治疗是恢复缺血区脑组织灌注。但脑组织再灌注后的炎症及氧化级联反应使得治疗会加重脑组织的损伤, 影响患者的早期神经功能恢复。

注射用丹参多酚酸是常用的活血化瘀药, 其主要的成分包括丹酚酸B、D、E等, 其中丹酚酸B作为丹参中含量最高的水溶性酚酸成分^[9], 在丹参的药理作用中发挥主要作用。注射用丹参多酚酸可能的作用机制包括: ①保护血管内皮细胞: 通过上调血管内皮细胞生长因子(VEGF) mRNA的水

2.4 两组胆红素和ICAM-1水平比较

治疗前, 两组患者胆红素和ICAM-1水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗14 d后, 对照组胆红素水平较本组治疗前显著降低($P < 0.05$), 但试验组胆红素水平较本组治疗前显著升高, 且高于对照组治疗后水平, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组ICAM-1水平均较本组治疗前显著降低($P < 0.05$), 且试验组ICAM-1水平下降程度较对照组显著($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组不良反应发生情况

治疗期间, 试验组和对照组均未发生严重的肝肾功能损害, 无皮疹、腹泻等明显的不良反应发生。

平, 增加血VEGF表达, 促进血管增生, 增加受累组织的血流灌注和供氧量, 减少神经元的凋亡和死亡, 减轻脑损伤的程度^[10]; ②抗氧化及清除自由基作用: 通过发挥清除氧自由基、抑制脂质过氧化反应, 产生抗氧化作用^[11]; ③通过减少细胞凋亡, 从而发挥神经保护作用^[12-13]; ④抗血小板聚集作用: 可通过抑制磷酸二酯酶(PDE)发挥抗血小板作用^[14]。

ICAM-1是表达于血管内皮细胞表面糖蛋白的免疫球蛋白超家族成员, 是白细胞功能相关抗原-1(LFA-1)的主要配体。它在包括内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和活化淋巴细胞等多种细胞上表达, 一般在静止条件下表达水平较低^[15-16], 但在缺血性脑卒中发生后, 在组织再灌注的过程中, 脑内ICAM-1表达增加, 可溶性ICAM-1和脑脊液ICAM-1循环水平升高^[17]。动物实验表明, 脑缺血再灌注大鼠模型中梗死

面积增大、脑组织水肿、神经功能障碍等表现与ICAM-1、MMP-9、半胱天冬酶-3、核因子- κ B表达上调有关,提示ICAM-1可能通过介导炎症反应和细胞凋亡协同加重脑损伤^[18-19]。此外,ICAM-1基因敲除小鼠在脑缺血和再灌注后表现出白细胞黏附减少、梗死体积减小、脑血流改善和死亡率降低^[20]。

ICAM-1参与白细胞黏附和聚集^[21],参与脂质代谢,影响胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇水平^[22-23]。当再灌注损伤时,ICAM-1通过调节白细胞与血管内皮细胞^[2]的相互作用,促进白细胞向受损脑组织区域浸润而发挥作用,进而导致微血管紊乱(“无血流”现象)^[24]。因此,在缺血性脑卒中患者中,ICAM-1与缺血性再灌注损伤有关,并且ICAM-1的高表达会进一步加重脑组织损伤,降低ICAM-1水平可以降低缺血再灌注损伤,对早期神经功能进展有治疗作用。这与本研究结果相同,试验组ICAM-1水平较对照组明显偏低,提示注射用丹参多酚酸可以通过降低ICAM-1水平而减少缺血再灌注损伤,改善脑细胞功能。

胆红素是体内铁卟啉类化合物的代谢产物,参与体内多种疾病的发生发展过程。胆红素作为体内强抗氧化剂,是血清中具有抗氧化活性的主要成分之一,可以清除超氧化物和过氧化物自由基,起到阻止动脉粥样硬化及脑保护作用^[25-26]。此外,脑组织中含有丰富的血红素氧合酶2(HO-2),当脑组织发生缺血缺氧后,HO-2还可以通过促进胆红素的生成,增加脑组织对糖的利用,保证脑组织的能量供应,起到脑保护作用。有研究表明,缺血性脑卒中不良后果的发生率随胆红素水平的升高而降低^[27]。也就是说,在缺血性脑卒中发生后,胆红素水平的升高可以减少缺血再灌注对脑组织的损伤。此外,胆红素是一种有效的抗氧化剂,可有效阻断由内皮血管细胞黏附分子1(VCAM-1)及ICAM-1交联诱导的细胞活性氧的产生。还能通过清除活性氧信号中介破坏内皮VCAM-1和ICAM-1介导的白细胞迁移,抑制小鼠动脉粥样硬化斑块的形成^[28],这些均表明胆红素不仅有潜在的神经保护机制,还能降低ICAM-1水平,从而进一步降低缺血再灌注损伤。

本研究中,试验组ICAM-1水平下降程度高于对照组,胆红素水平高于对照组。此外,试验组治疗的总有效率优于对照组,神经功能恢复程度优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明注射用丹参多酚酸可以通过降低ICAM-1水平,增加胆红

素的水平,并通过二者的协同作用从而进一步改善缺血性脑卒中患者的缺血再灌注损伤,改善患者的早期神经功能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682. Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [2] Zhong P, Wu D H, Ye X F, et al. Association of circulating total bilirubin level with ischemic stroke: A systemic review and meta-analysis of observational evidence [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(14): 335.
- [3] Wang T T, Wang X M, Zhang X L. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1): Relationship with carotid artery elasticity in patients with impaired glucose regulation (IGR) [J]. Ann D'endocrinologie, 2019, 80(2): 72-76.
- [4] 张波, 何祥英, 黄丹, 等. 急性缺血性脑卒中并发脑微出血的危险因素及血清sICAM-1、Hcy、IL-6水平分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(12): 772-776. Zhang B, He X Y, Huang D, et al. Risk factors analysis of acute ischemic stroke complicated with cerebral microbleeds and changes in levels of sICAM-1, Hcy, IL-6 [J]. J Brain Nerv Dis, 2020, 28(12): 772-776.
- [5] 许清波, 王文云, 沈冲, 等. 血清总胆红素高水平与缺血性脑卒中发病风险降低关系的前瞻性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(3): 196-200. Xu Q B, Wang W Y, Shen C, et al. A prospective study of serum bilirubin levels and risk of ischemic stroke [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2018, 35(3): 196-200.
- [6] 顾文, 王荔. 注射用丹参多酚酸对神经系统疾病药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2020, 43(6): 1183-1188. Gu W, Wang L. Research progress on pharmacological effects of Salvianolic Acid for Injection in neurological diseases [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(6): 1183-1188.
- [7] 张磊, 刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(1): 79. Zhang L, Liu J M. National Institutes of Health Stroke Scale [J]. Chin J Neurosurg, 2014, 30(1): 79.
- [8] 卫家芬, 徐雪明, 邓小玲, 等. 龙生蛭胶囊联合丁苯酞治疗脑梗死的临床疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(16): 1954-1957.

- Wei J F, Xu X M, Deng X L, et al. Clinical efficacy of Longshengzhi capsule combined with butylphthalide in the treatment of cerebral infarction and its effect on serum inflammatory factors [J]. Shanxi Med J, 2019, 48 (16): 1954-1957.
- [9] 赵蕊. 丹参多酚酸对脑缺血的药理研究进展 [J]. 天津药学, 2018, 30(6): 53-57.
- Zhao C. Pharmacological research progress of salvianolic acid on cerebral ischemia [J]. Tianjin Pharm, 2018, 30(6): 53-57.
- [10] Yang Z J, Bao W L, Qiu M H, et al. Role of vascular endothelial growth factor in neuronal DNA damage and repair in rat brain following a transient cerebral ischemia [J]. J Neurosci Res, 2002, 70(2): 140-149.
- [11] Petersen M, Simmonds M S J. Rosmarinic acid [J]. Phytochemistry, 2003, 62(2): 121-125.
- [12] 李富强, 王伟, 冯涛, 等. 注射用丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注线粒体ATP酶活性的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(9): 23-26.
- Li F Q, Wang W, Feng T, et al. Effect of salvianolate injection on ATPase activity of mitochondria in rats with cerebral ischemia reperfusion [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2017, 20(9): 23-26.
- [13] 张雯琪, 李东娜, 马萌萌, 等. 注射用丹参多酚酸通过调节Akt/mTOR通路介导的自噬对氧糖剥夺/再灌注Neuro-2a细胞凋亡的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2706-2714.
- Zhang W Q, Li D N, Ma M M, et al. Salvianolate Lyophilized Injection induced autophagy against neuronal apoptosis through Akt/mTOR pathway in Neuro-2a cells [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2022, 53(9): 2706-2714.
- [14] Liu L, Li J, Zhang Y, et al. Salvianolic acid B inhibits platelets as a P2Y₁₂ antagonist and PDE inhibitor: Evidence from clinic to laboratory [J]. Thromb Res, 2014, 134(4): 866-876.
- [15] Wee H, Oh H M, Jo J H, et al. ICAM-1/LFA-1 interaction contributes to the induction of endothelial cell-cell separation: Implication for enhanced leukocyte diapedesis [J]. Exp Mol Med, 2009, 41(5): 341-348.
- [16] Nepal G, Yadav J K, Kong Y H. Association between K469E polymorphism of ICAM-1 gene and susceptibility of ischemic stroke: An updated Meta-analysis [J]. Mol Genet Genom Med, 2019, 7(7): e00784.
- [17] Love S, Barber R. Expression of P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 in human brain after focal infarction or cardiac arrest [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2001, 27(6): 465-473.
- [18] 赵芳芳, 常娜, 赵胜楠, 等. 注射用丹参多酚酸治疗急性期脑梗死的临床观察 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 342-345.
- Zhao F F, Chang N, Zhao S N, et al. Clinical observation on treatment of acute cerebral infarction with Salvianolic Acid for Injection [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 342-345.
- [19] 方蕾, 杨美娟, 蒋玉凤. 丹酚酸B对脑缺血再灌注损伤小鼠血管保护作用 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 3060-3062.
- Fang L, Yang M J, Jiang Y F. Effects of salvianolic acid B on vascular function in mice with cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2016, 34(12): 3060-3062.
- [20] Wanrooy B J, Wen S W, Shim R, et al. Brain-associated innate leukocytes display diverse inflammatory states following experimental stroke [J]. Immunol Cell Biol, 2022, 100(7): 482-496.
- [21] Yang J X, Pan Y Y, Ge J H, et al. Tanshinone II A attenuates TNF- α -induced expression of VCAM-1 and ICAM-1 in endothelial progenitor cells by blocking activation of NF- κ B [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40 (1/2): 195-206.
- [22] 赖志珍, 季春莲, 许秀娟, 等. 通腑益气汤对脓毒症模型大鼠TNF- α 、IL-1 β 及ICAM-1水平的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(6): 511-514, 505.
- Lai Z Z, Ji C L, Xu X J, et al. Effect of tongfu Yiqi Decoction on TNF- α , IL-1 β and ICAM-1 in rats with sepsis [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2016, 26(6): 511-514, 505.
- [23] Wu T, Shi J X, Geng S, et al. The MK2/HuR signaling pathway regulates TNF- α -induced ICAM-1 expression by promoting the stabilization of ICAM-1 mRNA [J]. BMC Pulm Med, 2016, 16(1): 84.
- [24] del Zoppo G J. Acute anti-inflammatory approaches to ischemic stroke [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1207: 143-148.
- [25] Liao S L. The role of bilirubin and phototherapy in the oxidative/antioxidant balance [J]. Pediatr Neonatol, 2015, 56(2): 77-78.
- [26] Balta S, Balta I, Mikhailidis DP, et al. Bilirubin levels and their association with carotid intima media thickness and high-sensitivity C-reactive protein in patients with psoriasis Vulgaris [J]. Am J Clin Dermatol, 2014, 15(2): 137-142.
- [27] Perlstein T S, Pande R L, Creager M A, et al. Serum total bilirubin level, prevalent stroke, and stroke outcomes: NHANES 1999-2004 [J]. Am J Med, 2008, 121(9): 781-788.
- [28] Vogel M E, Idelman G, Konanias E S, et al. Bilirubin prevents atherosclerotic lesion formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice by inhibiting endothelial VCAM-1 and ICAM-1 signaling [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(4): e004820.

[责任编辑 刘东博]