

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.17.014

文章编号: 1005-8982 (2019) 17-0075-04

## 丹参多酚酸对老年脑卒中患者血清半乳糖凝集素-3、超敏C反应蛋白水平的影响\*

王欢, 魏书艳, 杨凡, 齐丹丹, 李轩, 王佩

(保定市第一中心医院, 河北 保定 071000)

**摘要:目的** 观察注射用丹参多酚酸对大动脉粥样硬化型脑卒中患者半乳糖凝集素-3、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平的影响及近期临床疗效。**方法** 根据TOAST病因分型选取2017年1~12月于保定市第一中心医院就诊的大动脉粥样硬化型脑卒中患者202例。随机分为两组,对照组以注射用血栓通及常规治疗方式治疗;实验组以注射用丹参多酚酸及常规治疗方式治疗;同期健康对照者200例(健康组)。检测大动脉粥样硬化型脑卒中患者入院时及健康对照者清半乳糖凝集素-3、hs-CRP水平;检测大动脉粥样硬化型脑卒中患者入院时与治疗14d时血清半乳糖凝集素-3、hs-CRP水平和统计90d的采用改良RANKIN量表(mRS)评分。**结果** 治疗后,实验组血清半乳糖凝集素-3、hs-CRP水平、mRS评分均较对照组降低( $P < 0.05$ )。**结论** 注射用丹参多酚酸可降低LAA型脑卒中患者血清中半乳糖凝集素-3、hs-CRP水平,促进神经功能恢复。

**关键词:** 卒中;丹参多酚酸;半乳糖凝集素-3;超敏C反应蛋白

**中图分类号:** R543.5

**文献标识码:** A

## Effect of Salvianolate injection on plasma Galectin-3 and C-reactive protein in elderly patients with stroke\*

Huan Wang, Shu-yan Wei, Fan Yang, Dan-dan Qi, Xuan Li, Pei Wang

(The First Baoding Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China)

**Abstract: Objective** To observe effect of Salvianolate injection on plasma galectin-3 and C-reactive protein (CRP) in elderly patients with stroke. **Methods** According to the TOAST classification, 202 patients with LAA stroke and 200 healthy controls were enrolled. Patients with LAA stroke were randomly divided into control group and test group. All patients received standard treatment while patients in test group received additional Salvianolate injection. modified rankin scale (mRS), plasma galectin-3 and hs-CRP were recorded. **Results** Treatment of Salvianolate induced decreased levels of plasma galectin-3, hs-CRP and mRS score significantly when compared with those in control group or healthy group. **Conclusions** Salvianolate injection improves the clinical symptoms in patients with LAA stroke probably through modulating inflammatory response.

**Keywords:** stroke; Salvianolic acid; galectin-3; high-sensitivity C-reactive protein

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是临床上最常见的脑卒中类型。中老年人为主要发病人群。根据

类肝素药物治疗急性缺血性脑卒中试验(TOAST)分型,大动脉粥样硬化(large artery atherosclerosis, LAA)

收稿日期: 2019-02-12

\*基金项目: 河北省卫健委医学重点研究项目(No: 20181487)

[通信作者] 王佩, E-mail: w\_z\_h\_01@163.com

型脑卒中是其重要分型之一。动脉粥样硬化作为其主要的发病机制,是以动脉管壁脂质斑块持续累积为主要特征的慢性进展性炎症疾病<sup>[1]</sup>。多种炎症细胞、炎症因子参与了炎症反应过程。炎症反应可加重动脉粥样硬化,半乳糖凝集素-3 (galectin-3, GLA-3)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive3 C-reactive protein, hs-CRP) 作为重要的炎症指标,与动脉粥样硬化性卒中密切相关。注射用丹参多酚酸是一种根据中医理论制成的中药制剂,有活血通络的功效。本文采用注射用丹参多酚酸治疗大动脉粥样硬化型脑卒中,并观察患者血清 GLA-3、hs-CRP 的水平及近期疗效,为脑卒中的临床治疗提供更好的方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2017 年 1 ~ 12 月在保定市第一中心医院就诊的发病时间在 7 d 内的 IS 患者,根据 TOAST 分型,选取 LAA 型 202 例,对分型有疑问的患者予以剔除,以确保分型的准确性。年龄 ( $72.27 \pm 11.13$ ) 岁。纳入标准:①所有患者经过临床查体、病史及 MRI+MRA、心脏彩超、颈部血管彩超、TCD 确诊为 LAA 型脑卒中患者;②无明显的脑梗死后遗症。排除标准:①所有患者排除注射用丹参多酚酸过敏史;②所有患者排除心源性脑栓塞、其他明确原因型及不明原因型卒中患者,严重的心脏病及近期发生的急性心肌梗死、心绞痛,严重的肝、肾功能不全,严重感染、恶性肿瘤、血栓性疾病。根据随机数字表法将患者分为实验组和对照组,每组 101 例,两组患者在性别、年龄、病情等方面有可比性 ( $P > 0.05$ )。

健康组为本院同期健康体检者 200 例,其性别、年龄与 LAA 型脑卒中组相匹配。纳入标准:既往无脑卒中病史,颅脑 CT 或 MRI 证实无脑卒中病灶或明显脑缺血,经颈部血管彩超、TCD、心脏彩超、颅脑 MRA 等检查证实无脑血管病变及心脏病变。排除标准同 LAA 型脑卒中组。本研究获得本院伦理委员会批准。所有受试者签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 治疗方法** 对照组给予血栓通注射液静脉输液,1 次 300 mg,以 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 稀释后使用,1 次/d;实验组给予注射用丹参多酚酸静脉输液,1 次 0.13 g,以 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 稀释后使用,1 次/d;治疗共 14 d。其余治疗方法基本相同,

主要包括抗血小板聚集,神经营养,调控血压、血脂、血糖,维持水电解质平衡及康复治疗等。

**1.2.2 标本采集与检测方法** 健康组于体检日清晨抽取空腹静脉血 4 ml。LAA 型脑卒中患者入院第 1 天(治疗前)、第 14 天抽取静脉血 4 ml,30 min 内分离血清,置入  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱低温保存待测。采用 ELISA 法检测,试剂盒购自美国 R&D System 公司。操作严格按说明书步骤进行。此外,实验组与对照组入院第 1 天、第 14 天均抽血检测,血常规、尿规及肝、肾功能、血脂、心肌酶学、hs-CRP 等。

**1.2.3 临床神经评分** 采用改良 RANKIN 量表(modified rankin scale, mRS)。由经过正规培训的神经专科医师负责评分并录入。治疗前(入院第 1 天)、治疗 90 d 后分别评分 1 次。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清 hs-CRP、GLA-3 水平

LAA 型脑卒中患者治疗前血清 hs-CRP ( $6.28 \pm 1.91$ ) mg/L,血清 GLA-3 ( $13.55 \pm 3.13$ ) ng/ml;健康组血清 hs-CRP ( $2.75 \pm 1.39$ ) mg/L,血清 GLA-3 ( $10.13 \pm 2.31$ ) ng/ml。LAA 型脑卒中患者组血清 hs-CRP、GLA-3 水平均较健康组升高 ( $t = 21.169$  和  $12.455$ ,  $P = 0.000$ )。

### 2.2 对照组与实验组治疗前后血清 hs-CRP 水平

对照组治疗前血清 hs-CRP ( $6.13 \pm 1.49$ ) mg/L,治疗后 ( $5.01 \pm 1.33$ ) mg/L;实验组治疗前血清 hs-CRP ( $6.49 \pm 1.41$ ) mg/L,治疗后 ( $3.87 \pm 1.15$ ) mg/L。治疗前,两组患者血清 hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义 ( $t = 1.763$ ,  $P = 0.222$ );治疗后两组患者血清 hs-CRP 水平比较,差异有统计学意义 ( $t = -6.520$ ,  $P = 0.000$ ),实验组低于对照组。

### 2.3 对照组与实验组治疗前后血清 GLA-3 水平

血清 GLA-3 水平,对照组治疗前 ( $13.49 \pm 3.02$ ) ng/ml,治疗后 ( $10.31 \pm 3.24$ ) ng/ml;实验组治疗前 ( $13.58 \pm 3.13$ ) ng/ml,治疗后 ( $8.87 \pm 2.95$ ) ng/ml。治疗 14 d 后,两组患者血清 GLA-3 水平均较治疗前均降低 ( $t = 1.763$  和  $-6.520$ ,  $P = 0.222$  和  $0.000$ ),治疗

14 d 时, 两组 GLA-3 水平比较, 差异有统计学意义 ( $t = -3.301, P = 0.000$ ), 实验组低于对照组。

## 2.4 对照组与实验组 mRS 评分比较

mRS 评分, 对照组治疗前 ( $3.78 \pm 0.73$ ), 治疗 90 d 后 ( $1.32 \pm 0.61$ ); 实验组治疗前 ( $3.98 \pm 1.71$ ), 治疗 90 d 后 ( $0.85 \pm 0.42$ )。治疗 90 d 后 mRS 评分均较治疗前降低 ( $t = 1.972$  和  $-4.641, P = 0.165$  和  $0.000$ ), 治疗 90 d 时, 两组 mRS 评分比较, 差异有统计学意义 ( $t = -4.641, P = 0.000$ ), 实验组低于对照组。

## 3 讨论

GLA-3 作为强大的炎症因子, 可以通过促进活化炎症细胞、释放炎症因子以及抑制炎症细胞凋亡等过程, 增强机体炎症反应<sup>[2]</sup>。最新研究发现, GLA-3 参与动脉粥样硬化斑块的形成、发展, 并与斑块的不稳定性密切相关<sup>[3-4]</sup>。MACKINNON 等<sup>[5]</sup>通过动物实验发现, GLA-3、载脂蛋白 E (ApoE) 基因双敲除的小鼠与单纯 ApoE 敲除的小鼠均经高胆固醇喂养后, 前者动脉粥样硬化斑块的面积及体积均小于后者, 且应用 GLA-3 抑制剂可减小斑块面积。血浆 GLA-3 水平对 LAA 型脑卒中患者预后具有预测性价值<sup>[6]</sup>。MADRIGAL-MATUTE 等发现, 动脉粥样硬化患者外周血中 GLA-3 水平, 与健康对照组相比是升高的<sup>[7]</sup>。国内也有临床研究显示, GLA-3 可能参与 LAA 型脑卒中中脑动脉粥样硬化的炎症发病机制及发展过程<sup>[6]</sup>。炎症反应在动脉粥样硬化的发生与发展过程中起重要作用<sup>[8]</sup>。GLA-3 作为炎症因子, 在细胞增殖、巨噬细胞趋化、中性粒细胞渗出、氧化应激等过程中发挥重要作用, 与动脉粥样硬化性疾病相关<sup>[7]</sup>。

HERMIDA 等<sup>[9]</sup>发现, CRP 是非特异性炎症标志物, 并具有代表性意义。hs-CRP 是利用对血清 CRP 含量高度敏感的检验技术而测得, 能更精确地反映机体炎症因子的水平并揭示炎症反应的严重程度。hs-CRP 的升高提示机体内存在炎症反应, 可造成血管壁硬化, 动脉斑块形成。hs-CRP 可以诱导组织因子表达激活凝血因子, 使组织纤溶失衡, 激活补体系统, 从而促进血栓形成。血清 hs-CRP 浓度的升高与动脉硬化斑块的不稳定性息息相关, 并与脑梗死的严重程度、颅内动脉的狭窄程度有关, 在心脑血管预测方面意义重大<sup>[10]</sup>。血清 hs-CRP 反映急性期脑梗死的严重程度, 与脑梗死的体积和神经功能缺损程度呈正相关, 对评价其预后有一定的价值。脑梗死患者血清 hs-

CRP 浓度与 NIHSS 评分呈正相关, hs-CRP 与急性脑卒中患者的临床转归和预后关系紧密<sup>[11]</sup>。hs-CRP 升高对脑血管的危害有以下几点: ① hs-CRP 参与动脉内膜的局部炎症反应, 引起内膜的增厚、斑块破裂, 导致脑血管疾病的发生; ② hs-CRP 可激活补体系统, 参与炎症反应、组织损伤, 促进血栓的形成; ③ hs-CRP 水平的升高可以影响凝血纤溶机制, 引起缺血性脑血管病发生<sup>[11-12]</sup>。有效的降低 hs-CRP, 对脑梗死的治疗有重要意义。

本研究显示, LAA 型脑卒中患者血浆中 GLA-3、hs-CRP 水平较健康组均升高, 提示 GLA-3、hs-CRP 与动脉粥样硬化、LAA 型脑梗死相关。

改善循环药物对 IS 的治疗有重要作用, 而注射用丹参多酚酸作为改善循环的中成药的一种, 在治疗 IS 得到广泛的应用。而其在治疗老年 LAA 型脑卒中的疗效与机制报道较少。本研究中, 实验组中患者血清 GLA-3、hs-CRP 水平降低趋势较对照组有差异, 提示注射用丹参多酚酸对 GLA-3、hs-CRP 的表达水平有一定的抑制作用。LAA 型脑卒中患者在规范抗血小板聚集等综合治疗的基础上, 神经功能可得到部分改善, 而丹参多酚酸治疗组可能得到更进一步的改善, 且 GLA-3、hs-CRP 的表达水平与此有关, 从而推断出丹参多酚酸的治疗作用与降低 GLA-3、hs-CRP 的表达水平有关, 进而达到保护血管、改善神经损伤的作用。本研究显示, 注射用丹参多酚酸较血栓通注射液, 能更有效地降低患者的 mRS 评分; 治疗 IS 方面, 注射用丹参多酚酸较血栓通注射液治疗效果更好; 可更好地改善神经功能缺损, 促进神经系统功能的恢复, 降低 LAA 型脑卒中患者致残率, 提高患者生存质量, 为临床治疗提供更好的治疗方案, 减轻社会负担。但本研究对注射用丹参多酚酸的治疗机制的研究不够深入, 仍需更深层次的临床研究。

## 参考文献:

- [1] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29-e322.
- [2] MISHRA B B, LI Q, STEICHEN A L, et al. Galectin-3 functions as an alarmin: pathogenic role for sepsis development in murine respiratory tularemia[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59616.
- [3] EDSFELDT A, BENGTSSON E, ASCIUTTO G, et al. High plasma levels of Galectin-3 are associated with increased risk for stroke after carotid endarterectomy[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 41(3/4): 199-203.

- [4] FALCONE C, LUCIBELLO S, MAZZUCHELLI I, et al. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(4): 905-913.
- [5] MAC KINNON A C, LIU X, HADOKI P W, et al. Inhibition of galectin-3 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Glycobiology*, 2013, 23(6): 654-663.
- [6] 卢克红, 潘旭东, 马爱军, 等. 半乳糖凝集素-3 与脑动脉粥样硬化广泛程度及大动脉粥样硬化型脑卒中预后的关系[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(7): 531-535.
- [7] MADRIGAL-MATUTE J, LINDHOLT J S, FERNANDEZ-GARCIA C E, et al. Galectin-3, a biomarker linking oxidative stress and inflammation with the clinical outcomes of patients with atherothrombosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4): e000785. DOI: 10.1161/JAHA.114.000785.
- [8] GREGERSEN I, HOLM S, DAHL T B, et al. A focus on inflammation as a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(3): 391-403.
- [9] HERMIDA J, LOPEZ F L, MONTES R, et al. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein to predict mortality in patients with atrial fibrillation (from the atherosclerosis risk in communities [ARIC] study)[J]. *Am J Cardio1*, 2012, 109(1): 95-99.
- [10] YOUNG C S, CHOI S P, KIM S H, et al. Serum highly sensitive C-reactive protein concentration is associated with the volume of ischemic tissue in acute ischemic stroke[J]. *Am J Emerg Med*, 2012, 30(1): 124-128.
- [11] KABLACK ZIEMBICKA A, PRZEWLOCKI T, STENPIEN E, et al. Relationship between carotid intima-media thickness, cytokines, atherosclerosis extent and a two-year cardiovascular risk in patients with arteriosclerosis[J]. *Kardiol Pol*, 2011, 69(10): 1024-1031.
- [12] SHIMIZU M, ISHIKAWA J, YANO Y, et al. The relationship between the morning blood pressure surge and low-grade inflammation on silent cerebral infarct and clinical stroke events[J]. *Atheros Clero Sis*, 2011, 219(1): 316-321.

(王荣兵 编辑)