

丹参川芎嗪联合尤瑞克林治疗对老年急性缺血性脑卒中患者脑血流动力学及 TLR4/NF-κB 信号通路的影响

杨云鹏, 郭刚, 张璐璐

西安市第四医院神经内科, 陕西 西安 710004

【摘要】目的 探讨丹参川芎嗪联合尤瑞克林治疗对老年急性缺血性脑卒中(ACI)患者脑血流动力学及 Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子- κ B (NF- κ B)信号通路的影响。**方法** 选取 2017 年 10 月至 2019 年 12 月西安市第四医院神经内科收治的 126 例老年 ACI 患者为研究对象,按随机数表法分为观察组、对照 A 组和对照 B 组,每组 42 例。在常规治疗基础上,对照 A 组给予丹参川芎嗪治疗,对照 B 组给予尤瑞克林治疗,观察组患者则给予丹参川芎嗪联合尤瑞克林治疗,均治疗两周。比较三组患者的临床疗效以及治疗前后的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、日常生活能力评分量表(ADL)、血清氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)]、细胞凋亡有关因子[B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、Livin、可溶性细胞凋亡因子(sFas)、可溶性细胞凋亡因子配体(sFasL)]、脑血流动力学指标[平均血流速度(V_{mean})、平均血流量(Q_{mean})、脑血管特征性阻抗(ZCV)、动态阻抗(DR)]和 TLR4/NF- κ B 信号通路水平。**结果** 观察组患者的治疗总有效率为 92.86%,明显高于对照 A 组的 74.43% 和对照 B 组的 73.81%,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗后的 NIHSS 评分明显低于对照 A 组、对照 B 组,ADL 评分明显高于对照 A 组、对照 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗后的血清 SOD 水平明显高于对照 A 组、对照 B 组,血清 MDA 水平明显低于对照 A 组、对照 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗后的血清 Bcl-2、Livin 水平明显高于对照 A 组、对照 B 组,血清 sFas、sFasL 水平明显低于对照 A 组、对照 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗后的 V_{mean} 、 Q_{mean} 水平明显高于对照 A 组、对照 B 组,ZCV、DR 水平明显低于对照 A 组、对照 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗后的 TLR4、NF- κ B 水平明显低于对照 A 组、对照 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);除 DR 外,对照 A 组和对照 B 组患者治疗后的上述各项指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 丹参川芎嗪联合尤瑞克林治疗老年 ACI 能改善患者脑血流动力学,抑制氧化应激,减少神经功能缺损,提高日常生活能力,疗效显著;抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路激活、调控凋亡分子可能是两者发挥疗效的一个作用机制。

【关键词】 老年;急性缺血性脑卒中;丹参川芎嗪;尤瑞克林;脑血流动力学;Toll 样受体 4;核因子- κ B

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)01—0026—05

Effects of salvia ligustrazine combined with urinary kallidinogenase on cerebral hemodynamics and TLR4/NF- κ B signal pathway level in elderly patients with acute ischemic stroke. YANG Yun-peng, GUO Gang, ZHANG Lu-lu.
Department of Neurology, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an 710004, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of salvia ligustrazine combined with urinary kallidinogenase on cerebral hemodynamics and Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway levels in elderly patients with acute ischemic stroke (ACI). **Methods** From October 2017 to December 2019, 126 elderly ACI patients admitted to the Department of Neurology, Xi'an Fourth Hospital were selected as the research subjects. They were divided into observation group, control group A, and control group B by random number table, with 42 patients in each group. On the basis of conventional treatment, the control group A was treated with salvia ligustrazine, the control group B was treated with urinary kallidinogenase, and the observation group was treated with salvia ligustrazine combined with urinary kallidinogenase, for 2 weeks. The clinical efficacy, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, and the ability of daily living scale (ADL), serum oxidative stress indicators (superoxide dismutase [SOD], malondialdehyde [MDA]), apoptosis-related factors (B lymphoma-2 [Bcl-2], Livin, soluble apoptosis factor [sFas], soluble apoptosis factor ligand [sFasL]), cerebral hemodynamic indicators (average blood flow velocity [V_{mean}], average blood flow [Q_{mean}], cerebrovascular characteristic impedance [ZCV], dynamic impedance [DR]), and TLR4/NF- κ B signal pathway levels before and after treatment of the three groups was compared. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group was 92.86%, which was significantly higher than 74.43% in the control group A and 73.81% in the control group B ($P<0.05$). The NIHSS score of the observation group after treatment was significantly lower than that of the control group A and control group B, and the ADL score was significantly higher than that of the control group A and control group B ($P<0.05$). The serum SOD level of patients in the observation group after treatment

通讯作者:张璐璐, E-mail:zhanglulu622@126.com

was significantly higher than that of the control group A and control group B, and the serum MDA level was significantly lower than that of the control group A and control group B, with statistically significant difference ($P<0.05$). Serum Bcl-2 and Livin levels of observation group were significantly higher than those of control group A and control group B, and serum sFas and sFasL levels were significantly lower than control group A and control group B, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the levels of V_{mean} and Q_{mean} in the observation group were significantly higher than those in the control group A and the control group B, and the ZCV and DR levels were significantly lower than those in the control group A and the control group B, with statistically significant differences ($P<0.05$). The levels of TLR4 and NF- κ B in the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group A and control group B, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Excluding DR, there was no statistically significant difference in the above-mentioned indicators after treatment between the control group A and the control group B ($P>0.05$). **Conclusion** Salvia ligustrazine combined with urinary kallidinogenase in the treatment of elderly ACI can improve the cerebral hemodynamics of patients, inhibit oxidative stress, reduce neurological deficits, improve the ability of daily life, and have a significant effect. Inhibiting the activation of TLR4/NF- κ B signaling pathway and regulating apoptosis molecules may be a mechanism for the two to play a therapeutic effect.

[Key words] Elderly; Acute ischemic stroke; Salvia ligustrazine; Urinary kallidinogenase; Cerebral hemodynamics; Toll-like receptor 4 (TLR4); Nuclear factor kappa B (NF- κ B)

急性缺血性脑卒中(acute cerebral infarction, ACI)好发于老年人群,致残率、致死率较高,严重危害患者生命健康^[1]。溶栓是治疗ACI的重要策略,能促进血栓溶解,恢复脑部血流供应,减轻神经功能缺损,但由于治疗时间窗的限制,部分患者可能会错失溶栓机会,且长期工作经验及既往研究发现,即使接受溶栓治疗,部分患者仍难以获得满意疗效^[2]。尤瑞克林为国家一类新药,具有扩张血管、改善局部脑血流量、神经修复、抗氧化等药理作用^[3]。丹参川芎嗪是一种复方制剂,具有活血化瘀的功效,在心血管疾病、ACI等方面应用广泛,具有较高的安全性。既往资料显示,丹参制剂联合尤瑞克林无明显不良反应,并能增加疗效,但丹参川芎嗪与尤瑞克林联合的报道较少^[4]。研究表明,ACI后的缺血缺氧可引起脑部炎症反应^[5]。Toll样受体4(Toll like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B(nuclear factor

kappa B, NF- κ B)信号通路是调控炎症反应的重要通路,在脑缺血动物模型中TLR4/NF- κ B被激活,并参与脑损伤^[6]。鉴于此,本研究从脑血流动力学、TLR4/NF- κ B信号通路等角度,探讨丹参川芎嗪联合尤瑞克林在老年ACI患者中的应用价值及分子水平的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年10月至2019年12月西安市第四医院神经内科收治的126例老年ACI患者为研究对象,以随机数表法分为观察组、对照A组和对照B组,每组42例。三组患者的性别、年龄、发病至入院时间、体质量指数、饮酒史、吸烟史、梗死部位、合并疾病等资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经我院医学伦理委员会审核通过,患者或家属均知晓本研究,自愿签署知情同意书。

表1 三组患者的临床资料比较

观察指标	观察组(n=42)	对照A组(n=42)	对照B组(n=42)	F/ χ^2 值	P值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	66.52±3.19	66.27±3.06	66.40±3.10	0.068	0.935
发病至入院时间($\bar{x}\pm s$,h)	2.26±0.34	2.31±0.42	2.36±0.38	0.730	0.484
体质量指数(,kg/m ²)	22.36±1.77	22.40±1.86	22.43±1.59	0.017	0.983
男/女(例)	22/20	25/17	19/23	2.007	0.367
饮酒史[例(%)]	23 (54.76)	19 (45.24)	20 (47.62)	0.881	0.644
吸烟史[例(%)]	16 (38.10)	12 (28.57)	15 (35.71)		
梗死部位[例(%)]				1.675	0.795
基底节区	24 (57.14)	25 (59.52)	26 (61.90)		
丘脑梗死	13 (30.95)	15 (35.71)	13 (30.95)		
脑干梗死	5 (11.90)	2 (4.76)	3 (7.14)		
合并疾病[例(%)]					
高脂血症	16 (38.10)	20 (47.62)	18 (42.86)	0.791	0.673
糖尿病	22 (52.38)	19 (45.24)	23 (54.76)	0.678	0.713
心脏病	6 (14.29)	3 (7.14)	4 (9.52)	1.228	0.541
高血压	9 (21.43)	5 (11.90)	6 (14.29)	1.593	0.451

1.2 病例选取 (1)纳入标准:符合 ACI 诊断标准^[7];年龄≥60岁;无急性感染类疾病;入组前无相关治疗史;首次发病;无先天或后天肢体残疾。(2)排除标准:存在相关药物过敏史者;同时合并急性心肌梗死者;合并颅内占位性病变者;脑出血患者;有严重的凝血功能障碍者;有出血倾向者;主动放弃治疗者。

1.3 治疗方法 三组患者根据病情给予吸氧、溶栓、抗凝、纠正水电解质平衡治疗,并给予降脂、降糖等对症治疗。三组均治疗两周。

1.3.1 对照 A 组 在常规治疗的基础上给予丹参川芎嗪(贵州拜特制药有限公司,国药准字 H52020959) 5 mL,与 250 mL 生理盐水混合后静滴,1 次/d。

1.3.2 对照 B 组 在常规治疗的基础上给予尤瑞克林(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字 H20052065) 0.15 PNA,与 250 mL 生理盐水混合后静滴,1 次/d。

1.3.3 观察组 在常规治疗的基础上予以丹参川芎嗪联合尤瑞克林,丹参川芎嗪给药方法参考对照 A 组,尤瑞克林给药方法参照对照 B 组。

1.4 标本采集与检测 (1)主要试剂:超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒(南京诺尔曼生物);丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒(上海仁捷生物);B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)试剂盒(艾美捷生物科技有限公司);Livin 试剂盒[研域(上海)化学试剂有限公司];可溶性细胞凋亡因子(soluble Fas, sFas)试剂盒(上海远慕生物科技);可溶性细胞凋亡因子配体(soluble FasL, sFasL)试剂盒(上海远慕生物科技);TLR4 试剂盒(上海康朗生物科技有限公司);NF-κB 试剂盒(上海赛默生物科技发展有限公司)。(2)检测方法:治疗前后分别采集肘部静脉血 5 mL,以 3 000 r/min、15 cm 半径离心 10 min,采用比色法检测血清 SOD,采用酶联免疫吸附法检测血清 MDA、Bcl-2、Livin、sFas、sFasL、TLR4、NF-κB 表达。

1.5 观察指标 (1)临床治疗效果。(2) NIHSS 评分、日常生活能力评分量表(ability of daily living scale, ADL)评分:NIHSS 评分 0~42 分,分值与神经缺损呈正相关;ADL 评分 0~100 分,分值与日常生活能力呈正相关。(3)血清氧化应激指标:SOD、MDA。(4)血清细胞凋亡有关因子:Bcl-2、Livin、sFas、sFasL 水平。(5)脑血流动力学指标:平均血流速度(V_{mean})、平均血流量(Q_{mean})、脑血管特征性阻抗(ZCV)、动态阻抗(DR),采用脑血管血液动力学分析仪(CBACV-300)检测。(6) TLR4/NF-κB 信号通路:TLR4、NF-κB 表达。

1.6 疗效评估^[8] 根据治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分变化评估,NIHSS 评分减少 91%~100%、

46%~90%、18%~45%、<18% 依次为基本治愈、显效、有效、无效,总有效率=(基本治愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.7 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计学软件分析数据,计量资料符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者的治疗效果比较 观察组患者的治疗总有效率为 92.86%,明显高于对照 A 组的 71.43% 和对照 B 组的 73.81%,差异有统计学意义($\chi^2=7.476$, $P=0.024 < 0.05$),见表 2。

表 2 三组患者的治疗效果比较(例)

组别	例数	无效	有效	显效	基本治愈	总有效率(%)
观察组	42	3	8	18	13	92.86
对照 A 组	42	12	11	11	8	71.43 ^a
对照 B 组	42	11	9	13	9	73.81 ^a

注:与观察组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 三组患者治疗前后的 NIHSS、ADL 评分比较 三组患者治疗前的 NIHSS、ADL 评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);三组患者治疗后的 NIHSS 评分较治疗前下降,且观察组明显低于对照 A 组、对照 B 组,ADL 评分较治疗前提高,且观察组明显高于对照 A 组、对照 B 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 三组患者治疗前后的 NIHSS、ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	NIHSS 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗两周后	治疗前	治疗两周后
观察组	42	12.75±2.62	5.39±1.25 ^{ab}	39.28±4.71	68.87±8.20 ^{ab}
对照 A 组	42	13.48±2.54	8.76±1.72 ^a	38.71±4.35	60.16±7.04 ^a
对照 B 组	42	13.06±2.36	7.95±1.49 ^a	39.05±4.62	62.04±7.67 ^a
F 值		0.897	57.921	0.166	15.094
P 值		0.411	<0.01	0.847	<0.01

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照 A 组和对照 B 组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 三组患者治疗前后的血清氧化应激指标水平比较 三组患者治疗前的血清 SOD、MDA 水平间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);三组患者治疗后的血清 SOD 水平较治疗前提高,且观察组明显高于对照 A 组、对照 B 组,血清 MDA 水平较治疗前降低,且观察组明显低于对照 A 组、对照 B 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 三组患者治疗前后的血清氧化应激指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SOD (U/mL)		MDA (nmol/L)	
		治疗前	治疗两周后	治疗前	治疗两周后
观察组	42	174.25±25.72	351.40±31.27 ^{ab}	14.94±2.63	3.96±1.08 ^{ab}
对照 A 组	42	177.41±22.64	283.05±27.46 ^a	15.23±2.24	7.29±1.47 ^a
对照 B 组	42	175.63±24.28	297.16±29.35 ^a	15.06±2.37	6.52±1.35 ^a
F 值		0.179	63.371	0.153	74.427
P 值		0.836	<0.01	0.859	<0.01

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照 A 组的对照 B 组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 三组患者治疗前后的血清细胞凋亡有关因子水平比较 三组患者治疗前的血清 Bcl-2、Livin、sFas、sFasL 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)；三组患者治疗后的血清 Bcl-2、Livin 水平较治疗前提高，且观察组明显高于对照 A 组、对照 B 组，血清 sFas、sFasL 水平较治疗前降低，且观察组明显低于对照 A 组、对照 B 组，差异均有统计学意义($P<0.05$)，见表 5。

表 5 三组患者治疗前后的血清细胞凋亡有关因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Bcl-2 (ng/mL)		Livin ($\mu\text{mol/L}$)		sFas (ng/mL)		sFasL (ng/mL)	
		治疗前	治疗两周后	治疗前	治疗两周后	治疗前	治疗两周后	治疗前	治疗两周后
观察组	42	4.17 \pm 0.69	9.07 \pm 1.15 ^{ab}	5.68 \pm 0.73	9.62 \pm 1.29 ^{ab}	9.74 \pm 1.42	3.58 \pm 0.46 ^{ab}	8.05 \pm 1.02	2.28 \pm 0.47 ^{ab}
对照 A 组	42	4.39 \pm 0.53	7.36 \pm 1.04 ^a	5.80 \pm 0.65	7.57 \pm 1.12 ^a	9.92 \pm 1.63	6.29 \pm 0.70 ^a	8.21 \pm 1.13	5.37 \pm 0.64 ^a
对照 B 组	42	4.28 \pm 0.61	6.92 \pm 0.87 ^a	5.72 \pm 0.69	7.06 \pm 1.04 ^a	9.69 \pm 1.35	6.62 \pm 0.86 ^a	8.14 \pm 1.08	5.95 \pm 0.76 ^a
F 值		1.350	51.891	0.329	58.312	0.286	243.504	0.233	406.991
P 值		0.263	<0.01	0.720	<0.01	0.752	<0.01	0.793	<0.01

注：与本组治疗前比较，^a $P<0.05$ ；与对照 A 组和对照 B 组比较，^b $P<0.05$ 。

表 6 三组患者治疗前后的脑血流动力学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	V _{mean} (cm/s)		Q _{mean} (mL/s)		ZCV [(kPa·s)/m]		DR [(kPa·s)/m]	
		治疗前	治疗两周后	治疗前	治疗两周后	治疗前	治疗两周后	治疗前	治疗两周后
观察组	42	10.63 \pm 3.68	17.62 \pm 4.96 ^{ab}	5.57 \pm 1.61	9.69 \pm 2.46 ^{ab}	23.59 \pm 6.86	14.31 \pm 3.40 ^{ab}	46.25 \pm 12.47	32.42 \pm 3.53 ^{ab}
对照 A 组	42	11.16 \pm 3.29	14.75 \pm 4.25 ^a	5.92 \pm 1.40	7.05 \pm 1.98 ^a	24.65 \pm 7.52	17.96 \pm 4.27 ^a	47.37 \pm 11.68	38.59 \pm 4.67 ^a
对照 B 组	42	11.05 \pm 3.45	15.43 \pm 4.09 ^a	5.74 \pm 1.56	7.61 \pm 2.25 ^a	24.17 \pm 7.24	16.86 \pm 3.83 ^a	47.09 \pm 12.83	36.27 \pm 4.49 ^a
F 值		0.272	4.784	0.552	16.240	1.335	9.944	0.094	22.470
P 值		0.762	<0.01	0.577	<0.01	0.267	<0.01	0.911	<0.01

注：与本组治疗前比较，^a $P<0.05$ ；与对照 A 组和对照 B 组比较，^b $P<0.05$ 。

2.6 三组患者治疗前后的 TLR4/NF- κ B 水平比较 三组患者治疗前的 TLR4、NF- κ B 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)；三组患者治疗后的 TLR4、NF- κ B 水平较治疗前降低，且观察组明显低于对照 A 组、对照 B 组，差异均有统计学意义($P<0.05$)，见表 7。

表 7 三组患者治疗前后的 TLR4、NF- κ B 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	例数	TLR4		NF- κ B	
		治疗前	治疗两周后	治疗前	治疗两周后
观察组	42	4.68 \pm 0.72	3.69 \pm 0.38 ^{abc}	149.29 \pm 28.06	117.42 \pm 12.67 ^{abc}
对照 A 组	42	4.80 \pm 0.64	4.15 \pm 0.46 ^a	154.62 \pm 24.73	134.86 \pm 16.24 ^a
对照 B 组	42	4.73 \pm 0.68	3.96 \pm 0.52 ^a	152.41 \pm 26.25	128.54 \pm 14.38 ^a
F 值		0.329	10.724	0.433	15.574
P 值		0.720	<0.01	0.650	<0.01

注：与本组治疗前比较，^a $P<0.05$ ；与同期对照 B 组比较，^b $P<0.05$ ；与同期对照 A 组比较，^c $P<0.05$ 。

3 讨论

目前 ACI 治疗原则是改善缺血脑组织血液和氧气供给，控制脑水肿，减少梗死面积的扩大，防止神经功能缺损，最大程度改善患者预后。本研究结果显示，观察组治疗两周后总有效率、ADL 评分、V_{mean}、Q_{mean} 较对照 A 组、对照 B 组高，NIHSS 评分、ZCV、DR 低于对照 A 组、对照 B 组，表明丹参川芎嗪联合尤瑞克林治疗老年 ACI，能改善患者脑血流动力学，减少神经功能缺损，疗效显著。尤瑞克林系组织型激肽释放酶 1，可促使激肽原向激肽的转化，并与受体结合，刺激舒张

血管物质一氧化氮、前列腺素 E2 等的合成和释放，从而起到降低血管外周阻力、扩张血管、增加脑部血流量的作用^[9]。尤瑞克林可诱导产生九肽类物质，靶向作用于 ACI 患者缺血部位，选择性提高患侧脑半球的脑血流调节功能，避免梗死灶的扩大^[10]。丹参川芎嗪主要成分为丹参素及川芎嗪，能抑制血小板聚集、抗氧化应激、清除自由基、扩张小动脉、改善微循环、加快红细胞流速等，可从多靶点、多途径发挥抗 ACI 的效果^[11-12]。因此丹参川芎嗪联合尤瑞克林疗效良好。

ACI 发生后，脑部缺血缺氧可造成线粒体损伤，介导自由基、活性氧迅速、大量分泌，作用于细胞膜及亚细胞器膜上的多不饱和脂肪酸使其发生脂质过氧化反应，破坏细胞膜完整性、流动性等，引起细胞内外或细胞器内外物质和信息交换障碍，加重神经功能缺损^[13-14]。MDA 是脂质过氧化反应产物，具有细胞毒性，可反映氧化应激程度^[15]。SOD 可清除对机体有害的超氧阴离子自由基，保护神经细胞免受氧化应激损伤^[16]。在 ACI 动物模型中，靶向 Nrf2 信号通路，提高 SOD，降低 MDA，抑制氧化应激反应，能改善 ACI 诱导的神经功能障碍^[17]。本研究显示，丹参川芎嗪联合尤瑞克林能降低 ACI 患者血清 MDA 水平，提高血清 SOD 水平，起到抗氧化应激的作用，有利于保护神经细胞，减轻神经缺损程度。Bcl-2、Livin 具有抑制细胞凋亡的作用，前者可通过减少细胞色素 C 的释放抑

制细胞凋亡,后者能直接结合 caspase,阻碍凋亡反应的进程^[18]。sFas、sFasL 是神经元凋亡途径中关键调控分子,两者结合后,可通过级联放大反应促进神经细胞凋亡^[19]。在缺血性脑血管疾病中,sFas、sFasL 合成增多,并以可溶性形式释放入血^[20]。本研究发现,丹参川芎嗪联合尤瑞克林能提高 Bcl-2、Livin,降低 sFas、sFasL,提示两种药物能拮抗脑缺血后神经细胞的凋亡,这可能是两者一个分子水平的作用机制。

ACI 后,白细胞在血管内聚集,并向周围脑组织浸润,造成缺血脑组织明显的炎症反应,且脑缺血再灌注后,被激活的炎性细胞在短时间内穿出血管壁,浸润脑实质,又可引起缺血脑组织的炎症损伤^[21-22]。TLR4 可识别纤连蛋白、热休克蛋白、透明质酸等内源性分子,这些分子作为配体结合 TLR4 后,逐步活化 NF-κB,从而参与机体炎症反应、细胞凋亡等。抑制 TLR4/NF-κB 信号通路传导,可减轻脑梗塞后脑组织炎症损伤,保护神经功能^[23-24]。本研究显示,丹参川芎嗪联合尤瑞克林能降低 TLR4、NF-κB,改善脑缺血与脑缺血再灌注后炎症损伤,有利于减轻患者神经缺损,这可能是两者联合的另一作用机制。本研究发现,ACI 后,采用丹参川芎嗪联合尤瑞克林治疗可获得满意效果,并推测抑制炎症反应、调控凋亡分子可能是两种药物联合的作用机制,但不足之处在于,受限于伦理学要求,未能提供丹参川芎嗪联合尤瑞克林靶向凋亡分子、炎症反应的直接证据,仍有待后续基础研究的进一步印证。

综上所述,丹参川芎嗪联合尤瑞克林治疗老年 ACI 能改善患者脑血流动力学,抑制氧化应激,减少神经功能缺损,提高日常生活能力,疗效显著,而抑制 TLR4/NF-κB 信号通路激活、调控凋亡分子可能是两者发挥疗效的一个作用机制。

参考文献

- [1] KIM SH, LEE H, KIM SB, et al. Hybrid mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke using an intermediate aspiration catheter and Trevo stent simultaneously [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 76: 9-14.
- [2] 龚立, 费智敏, 王明哲, 等. 活血化瘀类中药对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(5): 17-21.
- [3] 孙洲, 向栩莹, 晏桂林, 等. 尤瑞克林对大鼠缺血-再灌注后缓激肽受体 B1 和 B2 表达的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2019, 16(12): 653-657.
- [4] 陶珍, 崔连奇, 高丽, 等. 丹参注射液联合尤瑞克林对急性脑梗死患者血清 miR-146a、miR-128b 表达的影响[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(7): 928-932.
- [5] LI X, SU L, ZHANG X, et al. Ulinastatin downregulates TLR4 and NF-κB expression and protects mouse brains against ischemia/reperfusion injury [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(4): 367-373.
- [6] 李扬, 李旭, 叶卫娜, 等. 血管紧张素 I-7 通过 TLR4/NF-κB 信号通路拮抗大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 国际生物医学工程杂志, 2018, 41(6): 499-503.
- [7] 中华医学会神经病学分会. 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.
- [8] 董智强, 过岚, 洪媛, 等. 复方麝香注射液联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3128-3132.
- [9] 葛纪, 薛忠元, 崔莉, 等. 尤瑞克林联合阿司匹林对老年缺血性脑卒中病人血清 NSE 和 MCP-1 的影响[J]. 实用老年医学, 2018, 32(6): 531-534.
- [10] 李艳艳, 任贺庄, 邹爱民. 氯吡格雷联合尤瑞克林对脑梗死患者肽素及 N 末端脑钠素原的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(6): 157-158.
- [11] 谢保城, 陈世春, 王清辉, 等. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗急性脑梗死疗效与安全性的系统评价[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(17): 3573-3581.
- [12] 董庆海, 刘慧, 王涵, 等. 丹参川芎嗪注射液对急性血瘀模型大鼠血流变学及血浆中 GMP-140、vWF 的影响[J]. 中南药学, 2019, 17(7): 1044-1046.
- [13] ZHU H, ZHAO T, LIU J. Role of paraoxonase 1 activity and oxidative/antioxidative stress markers in Patients with acute cerebral infarction [J]. *Clin Lab*, 2018, 64(6): 1049-1053.
- [14] WU X, LIU X, HUANG H, et al. Effects of major ozonated autohemotherapy on functional recovery, ischemic brain tissue apoptosis and oxygen free radical damage in the rat model of cerebral ischemia [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 6772-6780.
- [15] WANG FJ, WANG SX, CHAI LJ, et al. Xueshuantong injection (lyophilized) combined with salvianolate lyophilized injection protects against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats through attenuation of oxidative stress [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(6): 998-1011.
- [16] 杜帅, 刘佳, 刘婷, 等. 基于 PI3K/AKT/NF-κB 信号通路探讨益母草碱对缺血性脑卒中大鼠脑组织病理变化的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(10): 853-861.
- [17] BIAN KY, JIN HF, SUN W, et al. DCA can improve the ACI-induced neurological impairment through negative regulation of Nrf2 signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1): 343-351.
- [18] LIPHAUS BL, SALLUM AEM, AIKAWA NE, et al. Increased soluble cytoplasmic Bcl-2 protein serum levels and expression and decreased fas expression in lymphocytes and monocytes in juvenile dermatomyositis [J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(11): 1577-1580.
- [19] ISLAM Z, JAHAN I, AHAMMAD RU, et al. FAS promoter polymorphisms and serum sFas level are associated with increased risk of nerve damage in Bangladeshi patients with Guillain-Barré syndrome [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192703.
- [20] LIANG SP, CHEN Q, CHENG YB, et al. Comparative effects of monosialoganglioside versus citicoline on apoptotic factor, neurological function and oxidative stress in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(4): 324-327.
- [21] GONG Z, PAN J, LI X, et al. Hydroxysafflor yellow A reprograms TLR9 signalling pathway in ischaemic cortex after cerebral ischaemia and reperfusion [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(5): 370-382.
- [22] THAMMISETTY SS, PEDRAGOSA J, WENG YC, et al. Age-related deregulation of TDP-43 after stroke enhances NF-κB-mediated inflammation and neuronal damage [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 312.
- [23] WANG Q, HUANG W, WU HY. Acupuncture reduces acute cerebral ischemia by suppressing local and peripheral inflammation and regulating expression of cerebral protein silent information regulator factor 2-related enzyme 1 and nuclear factor-κB in rats [J]. *Acupuncture Research*, 2018, 43(3): 146-151.
- [24] SUI X. Inhibition of the NF-κB 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.

(收稿日期:2020-06-15)