

醒脑静联用生脉注射液对脑出血患者 CD62P 和炎症因子表达的影响及其临床作用

武丽芳, 杜剑峰

延安大学附属医院神经内科, 陕西省延安市 716000

摘 要:目的 探讨醒脑静联用生脉注射液对脑出血患者循环中 CD62P 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 表达的影响及其临床作用。方法 纳入 2014 年 4 月至 2015 年 10 月我院神经内科经症状、体征和辅助检查确诊为脑出血的患者 152 例, 随机分为治疗组 78 例, 对照组 74 例。对照组采用常规治疗方法, 治疗组在常规治疗方法的基础上加用醒脑静联用生脉注射液, 观察两组患者治疗前后循环中 CD62P、TNF- α 、IL-6 水平的变化, 以及美国国立卫生研究院脑卒中量表 (NIHSS)、日常生活能力评估量表 (ADL) 评分的变化。结果 经过治疗 7 d 和 14 d 后, 治疗组循环中 CD62P、TNF- α 、IL-6 的水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。经过治疗 7 d 和 14 d 后, 治疗组 NIHSS 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组 ADL 评分显著高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 醒脑静联用生脉注射液可能通过降低体内血小板激活水平, 减少炎症因子表达, 从而达到保护脑出血患者神经系统功能的效果。

关键词: 脑出血; 醒脑静注射液; 生脉注射液; CD62P; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6; 美国国立卫生研究院脑卒中量表; 日常生活能力评估量表

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.03.006

Effect of Xingnaojing combined with Shengmai injection on expression of CD62P and inflammatory cytokines in cerebral hemorrhage patients and its clinical efficacy

WU Li-Fang, DU Jian-Feng. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yanan University, Yanan, Shanxi 716000, China

Corresponding author: WU Li-Fang, E-mail: wulifang1980125@126.com

Abstract: Objective To investigate the effect of Xingnaojing combined with Shengmai injection on the expression of CD62P, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) in cerebral hemorrhage patients and its clinical efficacy. **Methods** A total of 152 patients, who were diagnosed with cerebral hemorrhage by symptoms and laboratory tests and admitted to the Department of Neurology of our hospital between April 2014 and October 2015, were randomly divided into treatment ($n = 78$) and control ($n = 74$) groups. Both groups were subjected to conventional therapy, with the addition of Xingnaojing combined with Shengmai injection for the treatment group. Changes in circulating CD62P, TNF- α , and IL-6 levels, as well as changes in the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and Activity of Daily Living Scale (ADL) scores, were compared between the treatment and control groups after 7 and 14 days of treatment. **Results** Circulating CD62P, TNF- α , and IL-6 were significantly lower in the treatment group than in the control group after 7 and 14 days of treatment (all $P < 0.05$). However, NIHSS scores were significantly lower and ADL scores were significantly higher in the treatment group than in the control group after 7 and 14 days of treatment ($P < 0.05$). **Conclusions** Xingnaojing combined with Shengmai injection may protect the function of the nervous system in cerebral hemorrhage patients, probably by reducing platelet activation (CD62P) and TNF- α and IL-6 expression.

Key words: cerebral hemorrhage; Xingnaojing injection; Shengmai injection; CD62P; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6; National Institute of Health Stroke Scale; Activity of Daily Living Scale

脑出血是神经内科常见和多发的疾病, 主要以水肿和血肿占位的病理生理改变为主。在脑出

血继发性损伤中, 主要涉及炎性反应、细胞凋亡和自由基损伤等机制, 这些机制引起的瀑布反应加重

收稿日期: 2016-01-12; 修回日期: 2016-06-04

作者简介: 武丽芳 (1980-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事脑血管病、痴呆、帕金森等方面的研究。E-mail: wulifang1980125@126.com。

神经细胞损伤,对患者的恢复造成不良影响^[1]。脑出血后脑神经保护以及症状恢复一直是临床工作者研究的重点和难点。醒脑静联用生脉注射液具有抗凝、增强组织细胞耐缺氧的能力,同时对中枢神经微环境的动态平衡具有调节作用,从而起到保护脑组织损伤的作用^[2,3]。已有文献报道脑出血患者循环中存在 CD62P 表达升高^[4],CD62P 反映了血小板激活水平,而血小板激活与炎症反应密切相关。本研究旨在研究醒脑静联用生脉注射液对脑出血患者循环中 CD62P、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等因子的影响,探讨它们之间的可能关系,以及它们所起到的神经保护作用。

1 资料及方法

1.1 临床资料

本研究纳入 2014 年 4 月至 2015 年 10 月我院神经内科经症状、体征和辅助检查确诊为脑出血的患者 152 例,其中男性 80 例,女性 72 例,年龄 45 ~ 73 岁,平均年龄 (61.4 ± 14.3) 岁。均排除植物状态、免疫抑制性疾病患者。

通过随机数表法将纳入的患者随机分为治疗组 78 例,男 42 例,女 36 例,年龄 51 ~ 73 岁,平均年龄 (58.2 ± 14.6) 岁。对照组 74 例,男 40 例,女 34 例,年龄 45 ~ 67 岁,平均年龄 (57.3 ± 13.8) 岁。两组患者一般临床资料无明显差异,具有可比性。

本研究经我院伦理委员会审查通过,纳入患者前均经患者本人及家属知情同意,并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者纳入后均接受他汀类药物、抗氧自由基、控制血糖等常规治疗,两组患者采用的常规治疗方法一致。根据患者特殊情况适当应用降颅压药物治疗。治疗组在上述基础上加用醒脑静注射液 20 ml 静脉滴注,一天一次;以及生脉注射液 100 ml 静脉滴注,一天一次。治疗周期为 14 d,分别于 7 d 和 14 d 评价比较两组患者循环中各因子的表达水平及量表评分情况。

1.3 CD62P、TNF- α 和 IL-6 的检测方法

每个时间点采集的静脉血,15 min 内进行全血流式细胞术检测,其中血小板采用 PE-CD41 标记(美国 BD 公司);血小板 CD62P 采用 FITC-CD62P (美国 BD 公司)标记,最后利用血小板表达

CD62P 阳性率表示循环 CD62P 水平。此外,将每个时间点采集的静脉血 5 ml,经高速离心 15 min (3000 rpm/min) 后获取血清,存于 -80°C 冰箱中,一月内送检。利用 TNF- α 和 IL-6 ELISA 试剂盒(武汉博士德科技公司)检测其血清表达水平。

1.4 疗效评估

应用美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)和日常生活能力评定量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)评分评估患者功能恢复情况。

1.5 统计学分析

采用 EpiData 3.0 软件录入数据,SPSS 16.0 软件(SPSS 16.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)分析数据。所有计量资料数据均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组数据比较前行方差齐性检验,如方差齐则进一步行 t 检验,如方差不齐则行变量变换再行 t 检验。计数资料的构成差异进行 χ^2 检验,检验水准为 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 CD62P 水平比较

两组患者治疗前循环中 CD62P 水平差异无统计学意义,具有可比性。经过治疗 7 d 后,治疗组和对对照组循环中 CD62P 水平均有下降,治疗组循环中 CD62P 水平显著低于对照组($P < 0.05$);经过治疗 14 d 后,治疗组和对对照组循环中 CD62P 水平进一步下降,治疗组仍显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 CD62P 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD62P (%)		
		治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d
治疗组	78	24.70 \pm 3.89	14.43 \pm 1.92	11.39 \pm 1.76
对照组	74	25.04 \pm 3.64	18.37 \pm 1.53	16.17 \pm 1.23
t 值		0.628	3.395	6.294
P 值		0.834	0.021	<0.001

2.2 两组患者治疗前后 TNF- α 和 IL-6 水平比较

从表 2 可见,两组患者治疗前循环 TNF- α 、IL-6 水平无统计学差异,具有可比性。经过治疗 7 d 后,治疗组循环 TNF- α 、IL-6 水平显著低于对照组($P < 0.05$);经过治疗 14 d 后,治疗组和对对照组 TNF- α 、IL-6 水平进一步下降,治疗组仍显著低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 TNF-α、IL-6 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF-α (pg/ml)			IL-6 (pg/ml)		
		治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d
治疗组	78	24.87 ± 5.83	14.93 ± 3.34	11.12 ± 2.15	74.38 ± 16.48	50.19 ± 7.90	41.98 ± 13.43
对照组	74	25.38 ± 5.49	21.48 ± 5.90	16.37 ± 3.29	75.87 ± 13.92	63.23 ± 11.63	55.33 ± 14.76
t 值		0.482	3.278	4.392	0.621	3.284	3.782
P 值		0.632	0.021	0.012	0.538	0.004	0.010

2.3 两组患者治疗前后 NIHSS、ADL 评分比较

从表 3 可见,两组患者治疗前 NIHSS、ADL 评分无统计学差异,具有可比性。经过治疗 7 d 和 14 d

后,治疗组 NIHSS 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$)、ADL 评分显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后 NIHSS、ADL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NIHSS			ADL		
		治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d
治疗组	78	15.89 ± 1.83	11.46 ± 1.30	5.12 ± 0.65	32.38 ± 10.41	52.09 ± 17.93	65.28 ± 15.62
对照组	74	16.74 ± 2.09	15.38 ± 1.91	10.17 ± 1.24	33.59 ± 11.14	43.23 ± 11.83	53.34 ± 13.64
t 值		0.583	2.576	4.498	0.428	2.688	2.683
P 值		0.733	0.034	0.010	0.449	0.014	0.032

3 讨论

脑出血起病急、病情进展快,为脑血管疾病中病死率和致残率较高的疾病,也是我国中老年人死亡的主要原因^[5]。脑出血早期形成的血肿会压迫正常脑组织,导致周围脑组织缺血缺氧,以及缺血再灌注引起的自由基释放,导致神经系统功能受到损伤^[1]。鉴于脑出血对罹患者工作和生活的巨大影响,寻找一种针对保护脑出血神经系统损伤的有效治疗方法已迫在眉睫。

醒脑静联用生脉注射液由麝香、栀子、郁金、冰片等药物组成,其组分中麝香具有较强的开窍通闭功用,冰片能通窍散淤火,栀子能泻散焦之火,郁金具有化瘀止痛的功效^[6]。几种成分组成的复方制剂对脑组织的缺血再灌注损伤具有保护作用,同时可以清除脑组织中的氧自由基,降低脑组织中脂质过氧化程度,从而对脑组织和脑细胞起到保护作用。生脉注射液是生脉的水溶制剂,方中人参甘平补肺,大扶元气,麦冬甘寒养阴生津,清虚热除烦。两方同用,益气养阴以治本,醒脑开窍、凉血解毒以治标。

CD62P 是血小板膜表面受体,静息血小板表面表达量少,当血小板激活后其表达显著上调,所以 CD62P 水平高低可反映血小板激活程度^[7]。本研究发现,醒脑静联用生脉注射液治疗组患者 CD62P 水平较对照组出现显著下降,说明醒脑静联用生脉注射液降低了脑出血患者血小板激活程

度。同时,本研究还发现醒脑静联用生脉注射液也能降低脑出血患者 TNF-α 和 IL-6 表达水平。已有的研究发现,激活的血小板可释放 IL-6 和 IL-1β^[8],IL-1β 可以诱导单核细胞细胞黏附分子-1 的表达,促进其黏附到内皮细胞上,从而合成 TNF-α 和 IL-6。所以,醒脑静联用生脉注射液可能是通过抑制血小板激活,从而降低血清中炎症因子释放。

本研究还发现,醒脑静联用生脉注射液治疗组患者 NIHSS 和 ADL 评分均较对照组出现显著下降,这说明醒脑静联用生脉注射液改善了脑出血患者预后水平。脑出血后期损伤区域出现明显的炎症因子(包括 TNF-α 和 IL-6)升高现象,升高的炎症因子可促进炎症细胞从血管向脑组织迁移,导致中性粒细胞等炎症细胞激活,释放大量的活性氧和蛋白酶,直接损伤脑组织结构,导致神经功能损伤情况出现^[9]。醒脑静降低炎症因子水平可能是其缓解脑出血患者症状的重要原因。

综上,本研究发现醒脑静联用生脉注射液可能通过降低血小板激活水平,从而减少炎症因子释放,最后起到保护神经系统功能的作用,具有一定的临床推广价值。但目前我们对醒脑静在脑出血患者中的具体作用机制尚不清楚,这需要进一步的基础研究来加以探讨。

参 考 文 献

[1] Wilson D, Adams ME, Robertson F, et al. Investigating in-

tracerebral haemorrhage. BMJ, 2015, 350: h2484.

- [2] 朱春然,徐重白. 醒脑静注射液对急性脑出血患者血清 hs-CRP、IL-6 的影响. 南京中医药大学学报, 2013, 29(3): 280-282.
- [3] 徐敬田,马承泰. 醒脑静生脉注射液对脑出血急性期患者 PAg、CD62P 的影响. 山东中医杂志, 2002, 21(4): 207-208.
- [4] 刘庆新,张苏明. 高血压脑出血患者血小板 CD62p 和 CD42b 的表达及其与脑水肿形成的关系. 中华急诊医学杂志, 2004, 3(3): 186-188.
- [5] 张荣军,王晓峰,唐宗椿,等. 6374 例高血压脑出血患者临床特点的分析及治疗方法的选择. 中华神经医学

杂志, 2013, 12(1): 57-61.

- [6] 张路晗,向金莲,程睿,等. 醒脑静注射液的药效学研究. 华西药理学杂志, 2001, 16(6): 429-431.
- [7] Semple JW, Italiano JE, Jr Freedman J. Platelets and the immune continuum. Nat Rev Immunol, 2011, 11(4): 264-274.
- [8] Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1 beta synthesis. J Cell Biol, 2001, 154(3): 485-490.
- [9] Mouchtouris N, Jabbour PM, Starke RM, et al. Biology of cerebral arteriovenous malformations with a focus on inflammation. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35(2): 167-175.

《国际神经病学神经外科学杂志》征稿、征订启事

《国际神经病学神经外科学杂志》创刊于 1974 年,由教育部主管,中南大学主办,中南大学湘雅医院承办。是目前国内唯一一本同时涵盖神经病学和神经外科学两个相联学科的专业学术期刊。本刊被收录为“北京大学图书馆中文核心期刊”和“中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”。

《国际神经病学神经外科学杂志》现主要栏目有论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道、专家论坛和综述等。杂志立足于国内神经病学、神经外科学领域的前沿研究,及时报道国内外神经科学领域最新的学术动态和信息。促进国内外学术的双向交流,为中国神经科学走向世界搭建新的平台。

我们热忱欢迎国内外神经科学工作者踊跃来稿,通过本刊介绍自己的研究成果和临床经验。对于论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道等类型的文章将优先发表。

《国际神经病学神经外科学杂志》刊号为 CN 43-1456/R,ISSN 1673-2642,邮发代号 42-11,全国公开发行。读者对象主要为国内外从事神经病学、神经外科专业及相关专业的医务人员。杂志为双月刊,每期定价 13 元,全年定价 78 元。欢迎各级医师到当地邮局订购。杂志社也可办理邮购。

为更好地筹集办刊资金,保证刊物的健康发展,本刊将竭诚为药品厂商、医疗器械厂商和广告公司提供优质服务,并长期向各级医疗单位征集协办单位,具体事宜请与本刊编辑部联系。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路 87 号(中南大学湘雅医院内)《国际神经病学神经外科学杂志》编辑部,邮编:410008,电话/传真:0731-84327401,E-mail 地址:jinn@vip.163.com,网址: <http://www.jinn.org.cn/>。