

辨证应用丹参注射液对急性脑梗死患者炎症细胞因子变化的影响

罗玉敏^{1a,2}, 高利^{1b,2}, 李宁^{1b}, 宋珏嫻^{1b}, 刘萍^{1b}, 王平平^{1b}, 刘倩^{1b}

(1. 首都医科大学宣武医院①脑血管病实验室, ②神经内科, 北京 100053; 2. 首都医科大学脑血管病研究所)

【摘要】 目的 观察辨证应用丹参注射液对急性脑梗死患者细胞因子的影响。方法 将入选的 40 例急性脑梗死患者随机分为辨证组(22 例)与非辨证组(18 例);辨证组辨证为热证者入组,两组均给予丹参冻干粉 400 mg 溶于 250 ml 生理盐水中静脉滴注,每日 1 次,14 d 为 1 个疗程。于治疗前后采用放射免疫分析法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 的含量。结果 辨证组治疗后可降低患者血清 TNF- α ($P=0.087$)、IL-1 β ($P=0.043$)、IL-6 ($P=0.619$) 的含量;而非辨证组治疗后血清 TNF- α ($P=0.393$)、IL-1 β ($P=0.741$)、IL-6 ($P=0.470$) 的含量并未降低,反而有所升高。结论 尽管治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 含量差异无统计学意义,但总的趋势是降低的,提示中药注射液的辨证应用极其重要,可以直接影响药物的疗效。

【关键词】 丹参注射液;急性脑梗死;细胞因子

中图分类号:R285.6;R241.3 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2009.03.001

The effects of administration of injection of salvia miltiorrhiza (丹参注射液) with differentiation of symptoms and signs on the levels of serum cytokine of patients with acute cerebral infarction LUO Yu-min*, GAO Li, LI Ning, SONG Jue-xian, LIU Ping, WANG Ping-ping, LIU Qian. *Cerebrovascular Diseases Research Laboratory, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China Corresponding author: GAO Li, Email: xuanwugaoli@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of the administration of injection of salvia miltiorrhiza (丹参注射液) with differentiation of symptoms and signs on the levels of serum cytokines of patients with acute cerebral infarction. **Methods** Forty enrolled patients were randomly divided into two groups: administration of injection of salvia miltiorrhiza with differentiation of symptoms and signs (A group, 22 patients) and administration of injection of salvia miltiorrhiza without differentiation of symptoms and signs (B group, 18 patients). After being differentiated, the patients with fever signs and symptoms (热证) were enrolled. Patients in both groups received the injection of salvia miltiorrhiza 400 mg in 250 ml normal saline once every day for 14 days, one therapeutic course. The other treatments were the same. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-6 in serum were measured by radioimmunoassays. **Results** The levels of TNF- α ($P=0.087$), IL-1 β ($P=0.043$), IL-6 ($P=0.619$) in patients of group A treated with differentiation of symptoms and signs were decreased in the therapeutic course of 14 days, while those levels in group B without differentiation of symptoms and signs were not decreased in the same period ($P_1=0.393$, $P_2=0.741$, $P_3=0.470$). **Conclusion** Although the decreased levels of serum TNF- α and IL-6 before and after treatment in A group are not significant, their general tendency is to decrease, suggesting that the administration of traditional Chinese medicine injection with differentiation of symptoms and signs be very important that may directly affect the therapeutic effect.

【Key words】 salvia miltiorrhiza; acute cerebral infarction; cytokine

随着中药注射剂不断上市,近年来,几乎每个脑血管病患者在不同阶段均有使用。临床观察发现,这些被几乎任意使用的药物临床疗效并不理想,是药

物本身的问题还是使用方法不当?针对这一问题,本研究中通过对比观察辨证与非辨证应用丹参注射液对缺血性中风患者血清细胞因子的影响,以评价辨证应用丹参注射液对脑血管病患者抗炎反应的作用,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例入选及排除标准

基金项目:北京市中医管理局基金项目(2004 I-17)

通信作者:高利,Email:xuanwugaoli@126.com

作者简介:罗玉敏(1965-),女(汉族),辽宁省人,副主任医师,

Email:yumin111@ccmu.edu.cn.

1.1.1 纳入标准:颈内动脉系统或椎基底动脉系统脑梗死患者,年龄 35~80 岁(性别不限);发病 72 h 内,6 h 后不能溶栓者;符合西医急性脑梗死诊断及中医中风病诊断;按美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 7~20 分。

1.1.2 病例排除标准:80 岁以上,35 岁以下;发病超过 72 h;短暂性脑缺血发作(TIA);经检查证实由脑肿瘤、脑外伤、血液病等引起的中风患者;患有精神病及骨关节病影响神经系统功能评价者;合并感染、高热及肝、肾、造血、内分泌系统等严重疾病者。

1.1.3 病例剔除标准:治疗不满 1 周,因病情加重或其他原因不能按要求继续进行治疗者;纳入辨证组患者符合使用丹参注射液者保留,不符合者予以剔除。

1.2 一般资料:选择 2006 年 1—12 月首都医科大学宣武医院神经科收治的急性脑梗死患者,急性脑梗死西医诊断标准参照 1995 年中华医学会第四届全国脑血管病学术会议通过的《各类脑血管疾病诊断要点》;中医诊断标准参照国家中医药管理局全国中医脑病急症科研协作组 1995 年制定的《中风病诊断疗效评定标准》。采用随机、平行对照临床研究设计方案,按照 SAS 8.0 软件制作随机化方案将患者分为辨证组及非辨证组。辨证组患者经简单辨证后,热证者入组;非辨证组不予辨证直接用药。最终 40 例患者纳入本研究。其中辨证组 22 例,男 12 例,女 10 例;年龄 39~80 岁,平均(61.8±8.7)岁。非辨证组 18 例,男 10 例,女 8 例;年龄 40~78 岁,平均(60.7±9.0)岁。

1.3 治疗方法:两组患者按设计方案均用丹参冻干粉(中国哈药集团中药二厂出品,批准文号:国药准字 Z10970093)400 mg 溶于生理盐水 250 ml 中静脉滴注,每日 1 次,基础用药相同,14 d 为 1 个疗程,治疗中禁止使用其他中药注射剂或中成药。

1.4 观察指标:治疗前后采集患者肘静脉血,离心取血清,-20℃保存备用。采用放射免疫分析法测定血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、IL-6 的含量。TNF-α 放射免疫药盒由解放军

总医院科技开发中心放射免疫所提供;IL-1β、IL-6 放射免疫分析药盒由北京北方生物技术研究所提供,均严格按药盒操作说明书测定。

1.5 统计学处理:应用 SPSS 11.0 软件处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布数据采用两独立样本 *t* 检验,非正态分布数据采用两样本秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 TNF-α 的变化(表 1):血清 TNF-α 数据符合正态分布,因此采用 *t* 检验。辨证组治疗后血清 TNF-α 降低($P = 0.087$);非辨证组治疗后血清 TNF-α 水平未降低反而升高($P = 0.393$)。

2.2 两组血清 IL-1β 的变化(表 1):血清 IL-1β 数据为非正态分布,用秩和检验。辨证组治疗后血清 IL-1β 显著降低($P = 0.043$);非辨证组治疗后血清 IL-1β 有升高,但差异无统计学意义($P = 0.741$)。

2.3 两组血清 IL-6 的变化(表 1):血清 IL-6 数据符合正态分布,因此采用 *t* 检验。辨证组治疗后血清 IL-6 有所降低($P = 0.619$);非辨证组治疗后血清 IL-6 有所升高($P = 0.470$)。

3 讨论

在治疗缺血性脑卒中诸多的药物中,丹参注射液是应用历史最长且作用最为广泛的中药制剂之一^[1]。有文章检索了 Cochrane 卒中组试验资料库后发现,复方丹参制剂能够显著增加转归患者的数量〔相对比值比(OR):2.72;95%可信区间(95%CI)=1.10~6.72〕,治疗前 2 周或整个随访期间(2 128 d)均未报道有患者死亡^[2]。另外一个 Meta 分析结果亦显示,丹参制剂具有改善缺血性中风急性期患者神经功能缺损状况的趋势^[3],但其是否具有抗炎作用尚不清楚。

由于中药的特殊性(药性和多组有效成分),本研究中主要观察了药物治疗作用是否与辨证应用有关,丹参对脑缺血的治疗作用是否与抗炎有关,以及是否影响患者血清细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 含量。结果显示,辨证组治疗 14 d 后患者血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 含量均降低,但只有 IL-1β 具有统计学

表 1 辨证与非辨证两组患者治疗前后血清炎症细胞因子水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF-α(μg/L)		IL-1β(μg/L)		IL-6(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
辨证组	22	1.54±0.67	1.42±0.62	0.51±1.16	0.37±0.22*	0.20±0.15	0.15±0.08
非辨证组	18	0.84±0.91	1.19±1.08	0.17±0.11	0.24±0.45	0.61±0.56	0.69±0.40

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

意义, 尽管血清 TNF- α 、IL-6 治疗前后未出现统计学差异, 这可能与入组病例数量不足有关。值得注意的是, 非辨证组治疗 14 d 后血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量不降反升, 虽无统计学意义, 但幅度较大, 且目前丹参注射液多数被西医医院的临床医师依据药物说明书使用, 并未辨证应用, 患者相继出现了不良反应, 其原因很多^[4-5]。这足以说明中药注射液的辨证应用极为重要, 可直接影响药物的疗效。

有研究显示, TNF- α 是由细胞分泌的蛋白, 属前炎症细胞因子, 在缺血后脑组织中会很快升高^[6]。TNF- α 的表达具有明显的神经毒性作用^[7], 在缺血前向脑实质内注射 TNF- α 可引起局灶性微血管损伤、毛细血管周围水肿以及白细胞黏附; 如缺血前在脑室系统中应用, 可引起脑组织损伤以及神经功能缺损。基础研究表明, 抗炎治疗能减少脑缺血损伤^[8]。脑缺血后应用 TNF- α 中和抗体可明显减轻皮质和皮质下的损伤, 提高再灌注时脑血流, 同时改善神经功能; 在大鼠脑室内注射 TNF- α 抗体, 可明显减轻梗死体积。有研究发现急性脑损伤与 TNF- α 表达增加有关^[9-10]。亦有研究发现 TNF- α 参与了脑损伤发生时早期炎症反应、血管损伤及脑脊液屏障功能的调节^[11]。IL-1 β 和 TNF- α 参与了某些脑损伤的早期病理过程, 且可能是由于脑内由星型细胞、小胶质细胞和神经元产生的 IL-1 β 、TNF- α 可加强内皮细胞的渗透性, 增加中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞与血管内皮细胞表面的黏附功能^[12]。

有文献报道, 检测 231 例缺血性卒中患者发病后 24 h 内血和脑脊液中 IL-6 的水平, 发现血清中 IL-6 水平与体温、血糖、纤维蛋白原以及梗死体积高度相关, 回归分析表明, 血清中 IL-6 水平为早期临床症状加重的独立因素^[13], 提示 IL-6 参与局灶性脑缺血后的急性反应, 并且与早期临床症状的加重有关。临床研究中也发现, IL-1 β 、TNF- α 水平与急性脑梗死患者的临床神经功能缺损症状相关^[14]。因此, 寻找能够降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的中药具有重要的临床意义。

丹参注射液是饮片丹参的复合提取物, 对人体血液流变学有改善作用, 可降低血黏度, 增加血流量^[15]。丹参有养血活血之功效, 有“一味丹参功同四物”之美称, 因其药性偏于寒凉, 故又能凉血散瘀。从中西医结合的角度进行分析, 可以把现代医学的“炎”, 理解为传统中医学理论的“火”, 根据“热者寒之”理论, 对辨证组患者使用药性偏于寒凉的丹参注射液取得了较明显的抗炎作用, 这与其凉血散瘀之

药性极为相符, 是中药药性存在的有力佐证。

近年来研究发现, 脑缺血区常伴有各种炎症介质生成, 脑微血管内皮功能障碍, 白细胞黏附活化, 并出现以白细胞浸润、多种细胞因子形成为标志的急性炎症的发生^[16], 这提示脑血管病早期的抗炎治疗极为重要。而丹参注射液治疗脑血管病的有效性可能与其较明显的抗炎作用密切相关。

参考文献

- [1] 吴波, 刘鸣. 丹参类药物治疗急性缺血性脑卒中的研究进展[J]. 中国临床康复, 2004, 8(10): 1925-1927.
- [2] Wu B, Liu M, Zhang S. Dan Shen agents for acute ischaemic stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 18(2): CD004295.
- [3] 李可建. 丹参制剂治疗缺血性中风急性期随机对照试验的系统评价[J]. 中医药学刊, 2006, 24(9): 1640-1642.
- [4] 高利. 从清开灵的不良反应该辨证使用中药注射剂[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(2): 116.
- [5] 钟祥斌, 高利. 论中药注射剂的不良反应该[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(3): 187.
- [6] Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies; integrating mammalian biology[J]. Cell, 2001, 104(4): 487-501.
- [7] Zaremba J. Contribution of tumor necrosis factor alpha to the pathogenesis of stroke[J]. Folia Morphol (Warsz), 2000, 59(3): 137-143.
- [8] Lavine SD, Hofman FM, Zlokovic BV, et al. Circulating antibody against tumor necrosis factor-alpha protects rat brain from reperfusion injury[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1998, 18(1): 52-58.
- [9] 李建生, 高剑峰, 周友龙, 等. 老年脑缺血/再灌注大鼠炎症级联反应变化及其意义[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(5): 278-281.
- [10] 肖国民, 危静. 急性脑损伤大鼠脑组织核转录因子- κ B 活性及肿瘤坏死因子- α 表达的变化[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(5): 307-308.
- [11] 彭瑞云, 高亚兵, 肖兴义, 等. 肿瘤坏死因子- α 和细胞间黏附分子-1 在大鼠实验性脑震荡脑组织中的表达研究[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(11): 662-664.
- [12] 毛定安, 虞佩兰, 杨于嘉. 热休克蛋白 70 对感染性脑水肿大鼠白介素和肿瘤坏死因子的影响及意义[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(10): 593-595.
- [13] Vila N, Castillo J, Dávalos A, et al. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke[J]. Stroke, 2000, 31(10): 2325-2329.
- [14] 宋景贵, 刘卫芳. 急性脑梗死患者 S100 蛋白 B 及炎症介质的变化[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(6): 371-372.
- [15] 罗绪林, 王传波, 李国均, 等. 中药三联疗法对急性脑梗死患者血液流变学的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2005, 27(11): 12-14.
- [16] Emsley HC, Tyrrell PJ. Inflammation and infection in clinical stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22(12): 1399-1419.

(收稿日期: 2008-07-28)

(本文编辑: 李银平)