

谷红注射液对脑缺血再灌注损伤的临床疗效

沈英生 黄智伟 黄金武

(南京军区福州总医院第一附属医院,莆田,351100)

摘要 目的:观察谷红注射液对脑缺血再灌注损伤的临床疗效,及对肿瘤坏死因子(TNF- α)的影响。方法:随机选取 2011 年 2 月至 2016 年 6 月,于我院神经内科住院部就诊的脑缺血再灌注损伤患者 60 例,以就诊先后顺序编号,单盲随机数字表法分为观察组和对照组,每组 30 例。观察组患者中女 19 例,男 11 例;年龄 41~74 岁,平均年龄(56.04 $\pm$ 9.41)岁。对照组患者中女 17 例,男 13 例;年龄 42~73 岁,平均年龄(53.82 $\pm$ 8.26)岁。2 组性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。运动功能评定:治疗前后采用 Fugl-Mayer 评估量表(FMA)评估患者的偏瘫肢体运动功能;治疗前后采用改良 Barthel 指数(mBI)评估患者日常生活活动能力(ADL)包括独立生活的能力和技巧熟练程度。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。结果:2 组治疗后 FMA 评分均高于治疗前($P<0.05$);与对照组相比,观察组治疗后 FMA 评分均较高($P<0.05$)。治疗后,观察组 mBI 量表评分明显提高,与治疗前和对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。治疗后,2 组 TNF- α 表达水平明显下降,观察组治疗后与观察组治疗前、对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。将脑缺血再灌注患者 FMA、mBI 和 TNF- α 进行相关性分析,结果显示,与 FMA 相比, $r=-0.971$, $P=0.000<0.05$;与 mBI 相比, $r=-0.969$, $P=0.000<0.05$,两者均呈负相关。结论:谷红注射液能有效改善脑缺血再灌注损伤患者的肢体运动功能障碍,同时下调 TNF- α 表达水平,其疗效机制可能与下调 TNF- α 表达水平有关。

关键词 谷红注射液;脑缺血再灌注损伤;临床疗效

Clinical Effect of Guhong Injection on Cerebral Ischemia Reperfusion Injury

Shen Yingsheng, Huang Zhiwei, Huang Jinwu

(Fuzhou General Hospital First Affiliated Hospital of Nanjing Military Region, Putian 351100, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect of Guhong Injection on cerebral ischemia reperfusion injury and its effect on the tumor necrosis factor (TNF- α). **Methods:** A total of 60 cerebral ischemia reperfusion injury cases during February 2011 to June 2016 in the Department of Neurology in our hospital were randomly selected by the visiting sequence numbers, and single blind randomized digital table method was used to divide them into observation group and control group, each group with 30 cases. The observation group had 19 female and 11 male patients, aged 41-74, average age (56.04 $\pm$ 9.41). Control group, 17 cases female, 13 male cases; age 42-73, average age (53.82 $\pm$ 8.26). There were no significant differences in gender and age between the two groups ($P>0.05$). Motor function was evaluated before and after treatment with Fugl-Mayer assessment table in patients with hemiplegia limb motor function assessment (FMA). Activities of daily living (ADL) of patients was evaluated before and after treatment with Modified Barthel Index (MBI) assessment, including independent living skills proficiency. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** After treatment, the FMA scores of the two groups were higher than before the treatment ($P<0.05$); the FMA scores of the observation group were significantly higher ($P<0.05$) than the control group. After treatment, observation group's MBI questionnaire score improved significantly compared with before treatment and the control treatment group ($P<0.01$) after treatment, two groups' TNF- α expression levels decreased significantly. The observation group had a significant decrease compared with both observation group's results before the treatment, and control group after treatment, ($P<0.01$). As for the correlation analysis between FMA, mBI and TNF- α in patients with cerebral ischemia reperfusion, the results showed that compared with $r=-0.971$, FMA, $P=0.000<0.05$, and mBI compared with $r=-0.969$, $P=0.000<0.05$, both were negatively correlated. **Conclusion:** Guhong injection can effectively improve the limb motor dysfunction in patients with cerebral ischemia reperfusion injury, and help decrease the expression level of TNF- α . Its therapeutic mechanism may be related to the down-regulation of TNF- α expression level.

Key Words Guhong injection; Cerebral ischemia reperfusion injury; Clinical curative effect

中图分类号:R255.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.030

缺血性脑卒中患者脑组织因为缺血引起脑部微循环阻塞,血流下降,血供不足,代谢障碍的脑组织死亡^[1]。脑组织死亡威胁着患者的健康和功能,多数患者出现肢体运动功能障碍,如单侧偏瘫、共济失调^[2];部分患者存在认知功能障碍^[3]。针对脑缺血这一病理现象,其发生发展都极其复杂,目前相应治疗策略主要有^[4]:抗凝、溶栓、抗血小板、扩张血管等,以最快速度恢复缺血区域的微循环,最大限度保护脑神经。然而脑组织缺血后恢复血供,不仅能够恢复组织的功能,而且加重原本缺血的组织的功能和结构。缺血再灌注后损伤加剧,炎症反应因子、自由基的短时大量释放等都进一步损伤原本缺血的脑组织^[5-6],而目前临床脑缺血再灌注损伤可供选择的辅助抗炎、清除自由基和营养脑神经的治疗手段疗效不一,有待进一步的临床验证。谷红注射液是临床上用于治疗脑缺血再灌注损伤的药物之一,主要由乙酰谷酰胺和红花提取物组成,本研究旨在探讨谷红注射液对脑缺血再灌注损伤患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年2月至2016年6月,于我院神经科住院部就诊的脑缺血再灌注损伤患者60例,以就诊先后顺序编号,单盲随机数字表法分为观察组和对照组,每组30例。观察组患者中女19例,男11例;年龄41~74岁,平均年龄 (56.04 ± 9.41) 岁。对照组患者中女17例,男13例;年龄42~73岁,平均年龄 (53.82 ± 8.26) 岁。2组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 所有病例西医均参照2010年《中国脑血管病防治指南》的诊断标准中符合脑缺血再灌注损伤类型^[7];国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准》^[8]中符合中风的辨证标准。

1.3 纳入与排除标准 1)纳入标准:a.符合上述诊断标准的稳定脑缺血再灌注患者;b.缺血时间 ≤ 6 h,符合静脉溶栓的治疗标准;c.受试者自愿并签署知情同意书的患者;d.对临床实验研究意义有正确认识,对研究人员的观察和评价有良好的依从性;e.经CT或MRI证实无颅内出血。2)排除标准:a.不符合上述诊断标准和纳入标准的患者;b.出血性脑梗死;c.严重心脑血管疾病、糖尿病、肾病、精神病患者;d.脑缺血梗死伴昏迷,生命体征无稳定者。

1.4 治疗方法 1)基础治疗:静脉溶栓治疗,重组组织型纤溶酶原激活剂0.9 mg/kg,10%的剂量静脉推注,90%的剂量静脉滴注,滴注时间不得小于1 h。2)对照组:基础治疗后,依达奉拉注射液(河南省国

药医药集团有限公司生产,国药准字 H20080056,规格:20 mL)30 mg 溶入250 mL 葡萄糖液中静脉滴注,1次/d,疗程为21 d。3)观察组:基础治疗后,谷红注射液(通化谷红制药有限公司生产,国药准字 H22026637,规格:20 mL)20 mL 溶入250 mL 葡萄糖液中静脉滴注,1次/d,疗程为21 d。

1.5 观察指标

1.5.1 运动功能评定 治疗前后采用 Fugl-Mayer 评估量表(FMA)评估患者的偏瘫肢体运动功能,两个量表均是评分越高肢体运动功能越好。

1.5.2 生活能力评估 治疗前后采用改良 Barthel 指数(mBI)评估患者日常生活活动能力(ADL)包括独立生活的能力和技巧熟练程度。mBI 的分值为0~100分,分数越高表示患者的ADL越好,不需要他人帮助可独立完成日常所需的肢体运动动作。

1.5.3 酶联免疫吸附试验(ELISA)相关指标分析

于安静清醒状态下、上午8~9时取血测定,采用ELISA,应用全自动生化分析仪(日立7180型)取待测血液,根据购自上海谷研实业有限公司ELISA试剂盒说明进行操作,检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。

1.6 统计学方法 采用SPSS 17.0 分析软件进行统计学处理,计量资料以(均数 $\pm$ 标准差)表示,组间比较当方差齐时采用方差分析或 t 检验,不齐采用秩和检验;组内用配对 t 检验进行组间分析。计数资料采用非参数 χ^2 等检验。相关性分析采用Pearson 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组对脑缺血再灌注患者运动功能的影响 2组治疗后FMA评分均高于治疗前($P < 0.05$);于对照组相比,观察组治疗后FMA评分均较高($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组治疗前后FMA评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FMA		t	P
		治疗前	治疗后		
观察组	30	37.51 $\pm$ 10.69	78.20 $\pm$ 0.33 ^{*Δ}	69.063	0.000
对照组	30	35.44 $\pm$ 12.52	70.16 $\pm$ 0.47 [*]	47.811	0.000

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较, ^{Δ} $P < 0.05$ 。

2.2 2组对脑缺血再灌注患者ADL的影响 治疗后,观察组mBI量表评分明显提高,与治疗前和对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

2.3 2组对TNF- α 表达水平的影响 治疗后,2组TNF- α 表达水平明显下降,观察组治疗后与对照组

治疗前、对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 3。

表 2 2 组对脑缺血再灌注患者 ADL 治疗前后比较

组别	例数	mBI		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后		
观察组	30	26.25 ± 12.56	69.82 ± 16.13 * [△]	36.530	0.000
对照组	30	27.03 ± 13.05	61.13 ± 18.16 *	29.746	0.000

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, [△] $P < 0.05$ 。

表 3 2 组对脑缺血再灌注患者 TNF-α 治疗前后比较

组别	例数	TNF-α (pg/mL)		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后		
观察组	30	42.57 ± 8.03	29.33 ± 10.20 * [△]	16.982	0.000
对照组	30	43.19 ± 10.05	31.64 ± 9.23 *	14.656	0.000

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, [△] $P < 0.05$ 。

2.4 FMA、mBI 和 TNF-α 的相关性分析 将脑缺血再灌注患者 FMA、mBI 和 TNF-α 进行相关性分析,结果显示,与 FMA 相比, $r = -0.971, P = 0.000 < 0.05$;与 mBI 相比, $r = -0.969, P = 0.000 < 0.05$,两者均呈负相关。

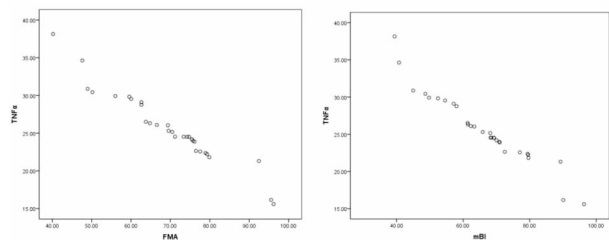


图 1 FMA、mBI 和 TNF-α 的相关性分析

3 讨论

脑卒中是一系列以脑部缺血及出血性损伤症状为主要表现的疾病^[9],临床上缺血性脑卒中约占脑卒中总数的 60% ~ 70%^[10]。脑缺血目前的临床治疗主要是早期溶栓恢复血供,脑缺血组织的梗死灶、半暗带和远隔脑区恢复再灌注^[11],治疗的同时亦会发生进一步缺血再灌注损伤加重现象^[12]。缺血再灌注损伤由一系列复杂的病理反应引起,其中包括兴奋性氨基酸中毒,细胞炎症反应和氧化应激反应,损伤造成细胞凋亡甚至死亡^[13]。对氧需求程度较高的脑部,在缺血状态后,血流恢复极易发生缺血再灌注损伤^[14],因细胞内钙超载,钙进入线粒体的数量增加无数个量级,破坏线粒体功能,则再灌注后脑组织能量代谢异常^[15]。脑组织中黄嘌呤氧化酶在缺血状态时形成增多,当再灌注时,病灶重新获得氧,黄嘌呤氧化酶催化次黄嘌呤产生黄嘌呤,并进一步将其催化形成尿酸,在这一过程中又产生大量的氧自由基,对脑组织中的膜磷脂和细胞外基质形成破坏,使基质疏松,蛋白质丧失功能^[16]。

脑缺血再灌注损伤在中医学中属于“中风”范畴,临床上以突然昏仆、半身不遂、口舌喎斜、舌强语謇、半身偏枯为主要表现。最早在《黄帝内经》中虽未明确提出中风病名,但所记述的“偏枯”“风痲”等与脑卒中的临床表现相类似,对其病因病机也有一定的认识。如《灵枢·刺节真邪》:“虚邪偏客于身半,……邪气独留,发为偏枯”,《素问,通评虚实论》明确指出:“仆击、偏枯……肥贵人则膏粱之疾也。”还明确指出了中风的病变部位在于头部,是由气血逆而不降所致,如《素问·调经论》说:“血之与气,并走于上,则为大厥,厥则暴死。目前对其病因病机,多数学者认为^[17-18]是由气血亏虚,心、肝、肾三脏阴阳失调,加之忧思恼怒,或外邪侵袭等诱因,故归纳为:虚、火、气、血、风、痰。治疗上离不开活血祛瘀,如红花。谷红注射液主要由乙酰谷酰胺和红花提取液组成,红花是传统医学中常用的活血化瘀中药之一^[19],有研究表明谷红注射液通过对血管的扩张,增加脑缺血再灌注损伤的血液灌注^[20],改善缺血灶的血液供应和再灌注损伤的病理改变^[21];同时清除氧自由基,进而降低缺血再灌注损伤大鼠的脑组织内钙离子含量^[22]。

本研究结果显示:2 组治疗后 FMA 评分均高于治疗前($P < 0.05$);于对照组相比,观察组治疗后 FMA 评分均较高($P < 0.05$)。治疗后,观察组 mBI 量表评分明显提高,与治疗前和对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。提示谷红注射液能提高脑缺血再灌注损伤患者的肢体运动功能。治疗后,2 组 TNF-α 表达水平明显下降,观察组治疗后与观察组治疗前、对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。提示谷红注射液通过降低 TNF-α 表达水平,减轻患者的炎症反应,进而改善缺血再灌注损伤患者的脑损伤。将脑缺血再灌注患者 FMA、mBI 和 TNF-α 进行相关性分析,结果显示,与 FMA 相比, $r = -0.971, P = 0.000 < 0.05$;与 mBI 相比, $r = -0.969, P = 0.000 < 0.05$,两者均呈负相关。

由此,谷红注射液能有效改善脑缺血再灌注损伤患者的肢体运动功能障碍,同时下调 TNF-α 表达水平。谷红注射液对脑缺血再灌注损伤患者的疗效机制可能与下调 TNF-α 表达水平有关。

参考文献

[1]Chen X,Fang J,Shang Y,et al. Acupuncture combined with western medication for mild cognitive disorder after stroke: a rando-mized controlled trial[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion,2016,36(4): 337-341.
[2]Feng S,Cao S,Du S,et al. Acuuncure combined with swallowing

- training for post-stroke dysphagia: a randomized controlled trial[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2016, 36(4): 347-350.
- [3] Yamashita T, Abe K. Regenerative therapy for post-stroke patients[J]. Nihon Rinsho, 2016, 74(4): 661-665.
- [4] Arimura K, Iihara K. New evidences of neuroendovascular therapy for acute ischemic stroke[J]. Nihon Rinsho, 2016, 74(4): 621-626.
- [5] 曾靖, 袁娟, 肖海, 等. 3-’大豆苷元磺酸钠对脑缺血/再灌注损伤基因表达谱的影响[J]. 赣南医学院学报, 2015, 35(1): 9-13.
- [6] Wang B, Cao H, Shen T, et al. Mechanism of Musk and Borneol on Inflammatory of Cerebral Ischemia and Reperfusion Injury at Different Time Points of Acute Phase in Rats[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2015, 38(10): 2139-2143.
- [7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[S]. 中国全科医学, 2011, 14(35): 4013-4017.
- [8] 湖北中医杂志社. 中医内科病证诊断疗效标准(一)[J]. 湖北中医杂志, 2002, 24(2): 封三.
- [9] Sahara N, Kuwashiro T, Okada Y. Cerebral infarction and transient ischemic attack[J]. Nihon Rinsho, 2016, 74(4): 666-670.
- [10] Liu F, Jiang YJ, Zhao HJ, et al. Electroacupuncture ameliorates cognitive impairment and regulates the expression of apoptosis-related genes Bcl-2 and Bax in rats with cerebral ischaemia-reperfusion injury[J]. Acupunct Med, 2015, 33(6): 478-484.
- [11] Li XX, Lu SF, Zhu BM, et al. Ischemic Stroke, Excitatory Amino Acids Toxicity and the Adjustment of Acupuncture Intervention[J]. Acupuncture Research, 2016, 41(2): 180-185.
- [12] Bereczki D. Pregnancy and acute ischemic stroke[J]. Orv Hetil, 2016, 157(20): 763-766.
- [13] 沈菁, 雷晓明, 宋洋, 等. 电针内关、百会穴对脑缺血/再灌注大鼠 GRP78 和 Caspase-12 基因表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(2): 54-57.
- [14] Wang X, Xing Y, Sun J, et al. Prevalence, Associated Factors, and Impact on Quality of Life of Migraine in a Community in Northeast China[J]. J Oral Facial Pain Headache, 2016, 30(2): 139-149.
- [15] 蔡定芳, 余忠海, 蔡敏. 通心络对脑缺血再灌注损伤大鼠的神经保护作用及其机制研究[Z]. 中国河北承德, 2015-7.
- [16] Rowat P, Erpicum P, Detry O, et al. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Ischemia/Reperfusion Injury[J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 602597.
- [17] 史文心, 周郦楠. 补阳还五汤对短暂性脑缺血再灌注大鼠海马神经元细胞及 5-HT 的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(4): 1-3.
- [18] 路畅, 杜肖, 贺晓丽, 等. 小续命汤有效成分组对局灶性脑缺血/再灌注大鼠恢复早期的神经保护作用研究[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(7): 938-944.
- [19] 张蕊, 范思远, 梁珍, 等. 谷红注射液对脑缺血再灌注损伤大鼠运动功能障碍的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(1): 12-16.
- [20] 张蕊. 乙酰谷酰胺及谷红注射液抗脑缺血再灌注损伤的作用机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [21] 施笑晖, 唐映红, 陈建真, 等. 谷红注射液中羟基红花黄色素 A 在大鼠体内的药动学研究[J]. 中成药, 2015, 37(11): 2387-2391.
- [22] 舒明春, 万海同, 周惠芬, 等. 谷红注射液抗脑缺血性再灌注损伤的作用及其机制[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4829-4833.

(2016-08-12 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 2636 页)

- [15] 董竞成, 张红英, 段晓虹, 等. 论支气管哮喘“发时治肺兼顾肾, 平时治肾兼顾肺”[J]. 世界中医药, 2013, 8(7): 725-731.
- [16] 张蕾, 高文远, 满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(21): 3203-3207.
- [17] 彭益书, 陈蓉, 杨瑞东, 等. 乌当区太子参环肽 B 含量及其与元素含量的相关性[J]. 西南农业学报, 2015, 28(1): 274-278.
- [18] 李惠华, 张弛, 刘洪. 参麦注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者免疫功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(20): 3-4.

(2015-12-23 收稿 责任编辑: 王明)