

# 温通针法联合丹红注射液对血管性痴呆患者血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 的影响

孙赫楠<sup>1</sup> 朱曼迪<sup>2</sup> 张 威<sup>1</sup>

(1 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳, 110032; 2 辽宁医药职业学院, 沈阳, 110101)

**摘要** 目的:探讨温通针法联合丹红注射液对血管性痴呆(VD)患者血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  的影响。方法:选取2015年4月至2016年10月辽宁中医药大学附属医院收治VD患者132例,按照随机数表法分为对照组、温通组、丹红组及联合组,每组33例。对照组给予安慰剂,温通组给予温通针法治疗,丹红组给予丹红注射液治疗,联合组给予温通针法联合丹红注射液治疗。观察4组治疗前及治疗后(治疗6周)改良长谷川痴呆量表(HDS)评分变化,治疗前后血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  水平变化,并进行统计学分析。结果:治疗后,对照组HDS评分及血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  水平与治疗前差异无统计学意义( $P > 0.05$ );温通组、丹红组及联合组HDS评分与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且以联合组为最高,温通组、丹红组为其次,温通组、丹红组及联合组血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  水平与治疗前比较显著降低( $P < 0.05$ ),且均以丹红组为最高,丹红组次之,温通组为最低。相关性分析显示,温通组HDS评分与血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  水平无明显相关性( $P > 0.05$ ),丹红组HDS评分与血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  水平呈负相关( $P < 0.05$ ),丹红组HDS评分与血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  水平呈负相关( $P < 0.05$ )。结论:温通针法联合丹红注射液治疗VD具有较好的效果,降低血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  水平可能是其分子生物学机制之一。

**关键词** 白细胞介素-18;干扰素- $\gamma$ ;温通针法;丹红注射液;血管性痴呆

## Effects of WenTong Needling Combined with Danhong Injection on Serum of IL-18 and IFN- $\gamma$ of Patients with Vascular Dementia

Sun Henan<sup>1</sup>, Zhu Mandi<sup>2</sup>, Zhang Wei<sup>1</sup>

(1 Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China;

2 Liaoning Vocational College of Medicine, Shenyang 110101, China)

**Abstract Objective:** To discuss the effects of WenTong needling combined with Danhong injection on serum of IL-18 and IFN- $\gamma$  of patients with vascular dementia. **Methods:** A total of 132 patients with vascular dementia (VD) were selected from April 2015 to October 2016 in our hospitals, and randomly divided into control group, Wentong group, Danhong group, combination group according to the random number table method, with 33 cases in each group. The control group received placebo, and Wentong group received Wentong needling treatment. Danhong group received Danhong injection treatment, and combination group received Wentong needling combined with Danhong injection treatment. Changes in scores of revised Hasegawa dementia scale (HDS-R), serum levels of IL-18 and IFN- $\gamma$  of all groups were observed before and after treatment, and statistical analysis was performed. **Results:** After treatment, score of HDS and serum of IL-18 and IFN- $\gamma$  in control group was basically the same as compared with the conditions before treatment ( $P > 0.05$ ); Scores of HDS in Wentong group, Danhong group, combination group were significantly increased as compared with the conditions before treatment ( $P < 0.05$ ), and the highest was combination group, followed by the Wentong group and Danhong group; Serum of IL-18 and IFN- $\gamma$  of Wentong group, Danhong group, combination group were significantly reduced as compared with the conditions before treatment ( $P < 0.05$ ), and the highest was Wentong group, followed by the Danhong group, and the lowest was combination group; Correlation analysis showed that score of HDS in the Wentong group was not correlated with serum of IL-18 and IFN- $\gamma$  ( $P > 0.05$ ); Score of HDS in the Danhong group was negatively correlated with serum of IL-18 and IFN- $\gamma$  ( $P > 0.05$ ); Score of HDS in the combination group was significantly negatively correlated with serum of IL-18 and IFN- $\gamma$  ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** Wentong needling combined with Danhong injection treatment of VD has good effect, and lower levels of serum IL-18. IFN- $\gamma$  is probably one of the molecular biology mechanism.

**Key Words** IL-18; IFN- $\gamma$ ; Wentong needling; Danhong injection; Vascular dementia

中图分类号:R245;R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.025

基金项目:辽宁省自然科学基金项目(201602507)

作者简介:孙赫楠(1979.11—),女,硕士研究生,副主任中医师,研究方向:针灸等中医药疗法治疗神经内科疾病, E-mail: violet\_nm79@163.com

血管性痴呆 (Vascular Dementia, VD) 是指因脑血管疾病所致的智能及认知功能障碍的临床综合征。目前, 临床治疗 VD 尚无特效药物, 而建基于藏象学说的中医学, 已取得丰硕成果, 充分发挥了中医学多靶点的优势<sup>[1-2]</sup>。可是其中的分子生物机制尚未明确, 有关这一方面的研究鲜有报道。为此, 我院开展本研究, 试图从分子生物学角度探讨温通针法联合丹红注射液治疗 VD 的作用机制, 为温通针法联合丹红注射液治疗 VD 的应用提供基础支持, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究已经伦理学委员会批准, 选取 2016 年 4 月至 2016 年 10 月我院收治 VD 患者 132 例, 按照随机数表法分为对照组、温通组、丹红组及联合组, 每组 33 例。对照组中男 20 例, 女 13 例; 年龄 (56 ~ 67) 岁, 平均年龄 (62.19 ± 7.31) 岁; 病程 (1 ~ 7) 个月, 平均病程 (4.26 ± 1.26) 个月。温通组男 19 例, 女 14 例; 年龄 (56 ~ 67) 岁, 平均年龄 (62.21 ± 7.35) 岁; 病程 (1 ~ 7) 个月, 平均病程 (4.22 ± 1.18) 个月。丹红组男 20 例, 女 13 例; 年龄 (55 ~ 66) 岁, 平均年龄 (62.20 ± 7.41) 岁; 病程 (1 ~ 6) 个月, 平均病程 (4.11 ± 1.31) 个月。联合组男 21 例, 女 12 例; 年龄 (57 ~ 67) 岁, 平均年龄 (62.50 ± 7.32) 岁; 病程 (1 ~ 7) 个月, 平均病程 (4.20 ± 1.26) 个月。4 组患者一般资料分布均衡 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.2 诊断标准 根据中华医学会神经病学分会 VD 的相关诊断标准<sup>[3]</sup>。

1.3 纳入标准 VD 患者; 知情并签署知情同意书。

1.4 排除标准 心、肝、肾等重要器官功能不全者; 抑郁症、脑卒中、健忘症、失语症及老年性痴呆病患者; 颅脑创伤、氰化物中毒、一氧化碳中毒史者。

1.5 脱落与剔除标准 违反方案操作等的任何情况; 没有完成临床试验全程访视等的任何情况; 死亡、对研究药物过敏或中途失访等符合脱落标准者。

1.6 治疗方法 对照组给予 5% 葡萄糖注射液 (浙江济民制药有限公司, 国药准字 H20023048) 50 mL, 静脉滴注, 1 次/d。温通组给予温通针法治疗, 取患者正坐位, 使用 75% 乙醇对百会、水沟、风池的主穴及内关、悬钟的配穴行常规消毒, 取 2 寸毫针, 参照郑魁山教授<sup>[4]</sup>的温通针法施展操作, 风池穴守气 1 min, 不留针, 余穴均留针 30 min, 1 次/d, 每治疗 5 d 间隔 2 d。丹红组给予丹红注射液 (菏泽步长制药有限公司, 国药准字 Z20026866) 30 mL, 配制 5% 葡萄

糖注射液稀释液, 静脉滴注, 1 次/d。联合组给予温通针法联合丹红注射液治疗, 治疗方法同温通组及丹红组。

1.7 观察指标 治疗前后使用 HDS 评价工具对 4 组患者进行智力评分<sup>[5]</sup>。观察 4 组治疗前后血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  水平变化。治疗前后昨晚所有病例禁食 12 h, 并于隔日 8:00 ~ 9:00 在空腹状态下抽取肘前静脉血 5 mL, 离心后取血清冻存, 待同一批次采用酶联免疫吸附试验双抗夹心法检测白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  的表达水平, 试剂盒由深圳子科生物科技有限公司提供, 严格按照说明书由专人操作。

1.8 疗效判定标准 HDS, 总分  $\geq 30$  分纳入智能正常, 总分  $< 30$  分纳入认知功能障碍, 总分  $< 15$  分纳入痴呆, 得分越高表示智能水平越高。

1.9 统计学方法 所有数据均经 SPSS 20.00 软件包进行统计学处理。计量资料若呈正态分布组间比较采用配对资料  $t$  检验, 以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 的形式表示; 计数资料采用配对资料卡方检验; 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。采用 Pearson 相关分析方法分析 HDS 评分与血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  水平的相关性, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 4 组 HDS 评分变化比较 治疗后, 对照组 HDS 评分与治疗前比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 温通组、丹红组及联合组 HDS 评分与治疗前比较显著增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且以联合组为最高, 温通组、丹红组为其次。见表 1。

表 1 4 组 HDS 评、白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	HDS 评分(分)	白细胞介素-18 (pg/mL)	干扰素- $\gamma$ (pg/mL)
对照组 ( $n = 33$ )			
治疗前	15.31 $\pm$ 2.31	62.73 $\pm$ 6.14	191.55 $\pm$ 13.10
治疗后	15.08 $\pm$ 2.47	63.24 $\pm$ 6.64	192.45 $\pm$ 13.02
温通组 ( $n = 33$ )			
治疗前	15.18 $\pm$ 2.24	63.01 $\pm$ 5.96	192.24 $\pm$ 12.66
治疗后	19.68 $\pm$ 1.89 * $\Delta$	61.21 $\pm$ 4.10 * $\Delta$	185.30 $\pm$ 15.11 * $\Delta$
丹红组 ( $n = 33$ )			
治疗前	15.26 $\pm$ 2.32	62.82 $\pm$ 6.04	190.20 $\pm$ 11.42
治疗后	19.50 $\pm$ 1.78 * $\Delta$	55.33 $\pm$ 4.97 * $\Delta$ $\blacktriangle$	159.19 $\pm$ 13.881 $\Delta$ $\blacktriangle$
联合组 ( $n = 33$ )			
治疗前	15.42 $\pm$ 2.19	62.91 $\pm$ 6.12	191.98 $\pm$ 12.71
治疗后	23.46 $\pm$ 2.01 * $\Delta$ $\square$	48.16 $\pm$ 5.15 * $\Delta$ $\square$	139.07 $\pm$ 11.36 * $\Delta$ $\square$

注: 与同组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与温通组治疗后比较,  $\blacktriangle P < 0.05$ ; 与丹红组治疗后比较,  $\square P < 0.05$

2.2 4 组血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  水平比较 治疗后, 对照组血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$  水平与治疗前比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 温通组、丹红组及联合组血清白细胞介素-18、干扰

素- $\gamma$ 水平与治疗前比较显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且均以丹红组为最高,丹红组次之,温通组为最低。见表1。

2.3 HDS评分与血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 水平的相关性分析 温通组HDS评分与血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 水平无相关( $P > 0.05$ ),丹红组HDS评分与血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 水平负相关( $P < 0.05$ ),联合组HDS评分与血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 水平负相关( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 HDS评分与血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 水平的相关性比较

组别	血清 IL-18		血清 IFN- $\gamma$	
	r	P	r	P
温通组	0.132	>0.05	0.116	>0.05
丹红组	0.541	<0.05	0.566	<0.05
联合组	0.841	<0.05	0.812	<0.05

### 3 讨论

血管性痴呆(VD)是指因一系列脑血管因素(缺血或出血及急慢性缺氧性脑血管病)所致的智能损害综合征,其临床症状或特征与阿尔茨海默病尤为相似,主要表现为记忆力、认知能力减退,抽象、具象思维缺损及人格障碍等<sup>[6-7]</sup>。中医学并无VD的病名或是相关记载,但根据其病因、证候及病机,史料及文献记载<sup>[8-9]</sup>。诸如:《景岳全书》曰:“或以郁结,或以不遂,或以思虑,或以惊恐而渐至痴呆”。《医林改错》曰:“瘀血也令人善忘”。故VD范属“中风”“文呆”“武呆”“健忘”“郁证”为其病证,“口眼歪斜、情志失调、半身不遂”为其病征。《血证论》曰:“血在上,则浊蔽而不明矣”。认为瘀血阻络与VD的发病密切相关。王四平等<sup>[10]</sup>研究者同样发表过类似观点,其指VD者中医辨证多见痰瘀互结,瘀血与痰浊阻滞脑络为该病的病机。本研究亦持有相同观点,认为VD为年老体衰而肾虚髓空,加之痰、瘀上蒙窍窍故瘀血阻络,最终灵机失用,故补肾益髓、活血化瘀为该病的治疗思路。

本研究采用随机对照试验,探讨了温通针法与丹红注射液单一用药及联合用药的疗效。由本研究结果可见,温通针法及丹红注射液均有效改善VD患者的智能水平,且两者联合效果更佳。1)丹红注射液是丹参、红花的中药注射剂,其主要成分有丹参酚、丹参酮和红花黄色素,具有活血化瘀,通脉舒络的功<sup>[11]</sup>。2)温通针法为郑魁山教授所创的针刺手法,该针法以“温”“通”为特点。“温”即振奋阳气,“通”即疏通经络,温通结合即振奋阳气、疏通经络、

消散壅滞。本研究参照郑魁山教授的温通针法施展操作,选取百会、大椎、水沟、风池为主穴,选取内关、悬钟为配穴。百会穴为“三阳五会”,大椎穴为“总督诸阳”,针刺之拟振奋周身之阳气;水沟穴为“手足阳明之会”,针刺之拟醒脑开窍;风池穴为“阳维之会”,内关为八脉交会穴之一,通于阴维脉,针刺之拟疏通经络;悬钟为髓海,针刺之拟补肾益髓;温通针法与诸穴共奏,培补正气、益髓醒脑、活血通络。但两者联合可增进疗效的机制尚未明确,本研究尝试从分子生物学的角度探讨其作用机制。

IL-18是一种主要由单核-巨噬细胞产生的促炎性细胞因子,其在体内与IL-18R结合可增强CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞的细胞毒性作用,其与IL-12的协同作用可上调IFN- $\gamma$ 基因表达,活化NK细胞<sup>[12-13]</sup>。IFN- $\gamma$ 是一种主要由NK细胞、T辅助淋巴细胞产生的小分子多肽,其具有调节细胞作用,可介导T细胞对巨噬细胞的激活,促进T细胞分化,进而促进细胞毒性T细胞分化,继而抑制Th2细胞的增殖<sup>[14-15]</sup>。既往研究表明,白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 共同参与了VD的发生发展,两者的关系可能是IFN- $\gamma$ 促进炎症反应,上调IL-18、IL-12、IL-6等促炎性细胞因子表达,促炎性细胞因子继续上调IFN- $\gamma$ 基因表达,如此循环,而始动因素为VD后的应激反应<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,温通组、丹红组及联合组血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 水平与治疗前比较显著降低( $P < 0.05$ ),且均以丹红组为最高,丹红组次之,温通组为最低。为此,本研究选择血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 水平来探讨温通针法联合丹红注射液治疗VD的分子生物学机制。本研究相关性分析显示,温通组HDS评分与血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 水平无明显相关性( $P > 0.05$ ),但温通组血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 水平与治疗前比较显著降低( $P < 0.05$ ),本研究认为,温通针法可治疗VD可改善VD后应激反应,引起良性循环,进而血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 表达有所下降<sup>[17]</sup>,而温通针法的靶点可能并不直接作用于白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 。与此同时,丹红组HDS评分与血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 水平呈负相关( $P < 0.05$ ),丹红组HDS评分与血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 水平呈显著负相关( $P < 0.05$ ),故本研究认为温通针法联合丹红注射液治疗VD存在相辅相成在关系,可显著降低血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 水平。

综上所述,温通针法联合丹红注射液能够降低

血清白细胞介素-18、干扰素- $\gamma$ 水平,可能是其治疗VD的分子生物学机制之一。

#### 参考文献

- [1] Paul R H, Cohen R A, Moser D J, et al. Clinical correlates of cognitive decline in vascular dementia [J]. *Cognitive & Behavioral Neurology Official Journal of the Society for Behavioral & Cognitive Neurology*, 2003, 16(1):40-6.
- [2] Hall J R, Johnson L, Wiechmann A, et al. Depressive Symptom Endorsement among Alzheimer's Disease, Vascular Dementia and Mild Cognitive Impairment [J]. *Open Journal of Medical Psychology*, 2012, 1(3):32-37.
- [3] 中华医学会神经病学分会. 血管性痴呆诊断标准草案 [J]. *中华神经科杂志*, 2002, 35(4):246-246.
- [4] 方晓丽, 郑俊江, 郑俊武. 郑魁山教授“温通针法”临证运用规律总结 [J]. *中国针灸*, 2007, 27(4):287-290.
- [5] 沈彩虹, 苗春鸿, 苗九龄, 等. 应用改良长谷川痴呆量表评估实施康复护理前后脑梗死患者的智能障碍 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(2):157-157.
- [6] O'Rourke M F, Safar M E. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy [J]. *Hypertension*, 2005, 46(1):200-200.
- [7] Lim, Andrew S P, Yu, et al. Modification of the Relationship of the Apolipoprotein E epsilon 4; Allele to the Risk of Alzheimer Disease and Neurofibrillary Tangle; Density by Sleep [J]. *Jama Neurology*, 2013, 70(12):1544-1551.
- [8] 张海燕, 唐农, 廖君, 等. 从五脏失调论治血管性痴呆 [J]. *云南中医学院学报*, 2013, 36(2):30-32.
- [9] 高丽红. 血管性痴呆中医证候及治疗效果研究 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(3):445-447.
- [10] 王四平, 王文智, 李士懋. 试论痰瘀是血管性痴呆的基本病机 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2004, 10(10):1-2.
- [11] 张倩, 居文政, 郭建明, 等. 2013—2014年南京中医药大学附属医院丹红注射液临床用药合理性分析 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 42(4):748-754.
- [12] Bellora F, Yokoyama W M. The interaction of human natural killer cells with either unpolarized or polarized macrophages results in different functional outcomes [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(50):21659-64.
- [13] Lee SW, Park HJ, Jeon SH, et al. Ubiquitous Over-Expression of Chromatin Remodeling Factor SRG3 Ameliorates the T Cell-Mediated Exacerbation of EAE by Modulating the Phenotypes of both Dendritic Cells and Macrophages [J]. *PLoS One*. 2015 Jul 6; 10(7):e0132329.
- [14] Li C Y, Wu X Y, Tong J B, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2015, 6(1):55-55.
- [15] Kim SM1, Moon SH, Lee Y, et al. Alternative xeno-free biomaterials derived from human umbilical cord for the self-renewal ex-vivo expansion of mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells Dev*. 2013 Nov 15; 22(22):3025-38.
- [16] Soares H, Waechter H N, Glaichenhaus N, et al. A subset of dendritic cells induces CD4<sup>+</sup> T cells to produce IFN- $\gamma$  by an IL-12-independent but CD70-dependent mechanism in vivo [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2007, 204(5):1095-1106.
- [17] 郑先丽, 田永萍, 雒海燕, 赵耀东, 刘翔毅, 姜影, 马承旭, 王明娟, 刘敏. 温通针法对过敏性鼻炎大鼠血清免疫球蛋白 E、白介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 含量的影响 [J]. *针刺研究*, 2018, 43(1):34-37.

(2017-06-12 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 1151 页)

- [12] Cote C, Zilberberg M D, Mody S H, et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD [J]. *European Respiratory Journal*, 2007, 29(5):923.
- [13] Shorr A F, Doyle J, Stern L, et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications [J]. *Current Medical Research & Opinion*, 2008, 24(4):1123-1130.
- [14] 武文娟, 张国俊, 胡俊祥, 等. 血清 hepcidin、GDF15、Epo、sTfR 与 COPD 伴贫血的关系 [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(20):1545-1548.
- [15] 梁毅, 鲁新华, 刘新月. 健脾生血冲剂治疗成人缺铁性贫血 169 例 [J]. *中国新药杂志*, 1999, 8(11):762-764.

(2018-04-03 收稿 责任编辑:徐颖)