

• 临床研究 •

醒脑静对急性重症脑出血致全身炎症反应综合征的早期干预研究

王蕾 郭洪志 相守武 姬琳

【摘要】 目的 探讨醒脑静对急性重症脑出血致全身炎症反应综合征(SIRS)患者的早期干预治疗效果,观察用药前后血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素-1(IL-1)的含量变化及意义。方法 将60例急性重症脑出血致SIRS患者随机分为醒脑静治疗组和乙酰谷酰胺治疗组,每组30例。应用ELISA法测定患者用药前(发病48h内)、用药后第3、7、14天血清TNF- α 、IL-1含量变化,并与正常对照组(28名同期健康体检者)比较。结果 (1)两组急性重症脑出血致SIRS患者用药前血清TNF- α 、IL-1较正常对照组显著升高($P<0.01$)。(2)醒脑静治疗组血清TNF- α 、IL-1用药后较用药前下降明显,用药后3d开始下降($P<0.05$),用药后7d下降最明显($P<0.01$),用药后14d恢复正常。乙酰谷酰胺治疗组血清TNF- α 、IL-1用药后第3天继续上升($P<0.05$),用药后7d开始下降($P<0.05$),用药后14d仍高于正常($P<0.05$)。(3)醒脑静治疗组多器官功能障碍综合征(MODS)发生率为6.7%;乙酰谷酰胺治疗组MODS发生率为36.7%。结论 醒脑静能显著抑制急性脑出血后炎症细胞因子的释放,能明显干预急性脑出血致全身炎症反应及MODS的发生。

【关键词】 脑出血;全身炎症反应综合征;肿瘤坏死因子- α ;白细胞介素-1;醒脑静

Early intervention with Xingnaojing injection in acute severe cerebral hemorrhage leading to systemic inflammatory reaction syndrome

WANG Lei*, GUO Hongzhi, XIANG Shouwu, et al

* The Second Affiliated Hospital of the Traditional Chinese Medicine University of Shandong, Jinan 250001, China

【Abstract】 Objectives To study the early intervention efficacy of Xingnaojing injection in treatment of systemic inflammatory reaction syndrome caused by acute severe cerebral hemorrhage, and to observe the changes of serum TNF- α and IL-1 contents before and after treatment with Xingnaojing injection. Methods Sixty cases were randomized into two groups, Xingnaojing injection group (30 cases) and aceglutamide group (30 cases). The serum TNF- α and IL-1 levels were measured by ELISA method before (within 48 h of onset of acute severe cerebral hemorrhage) and 3 d, 7 d and 14 d after treatment, and compared with normal controls (28 healthy examination person). Results (1) The serum TNF- α and IL-1 levels were significantly higher in the two patient groups than in normal control group before treatment ($P<0.01$). (2) In Xingnaojing injection group, the serum TNF- α and IL-1 levels were significantly decreased after treatment for 3 d ($P<0.05$), and was decreased most obviously after treatment for 7 d ($P<0.01$). The serum TNF- α and IL-1 levels returned to normal after treatment for 14 d. In aceglutamide group, the serum TNF- α and IL-1 levels continued to rise after treatment for 3 d ($P<0.05$), began to decrease after treatment for 7 d ($P<0.05$), and was still significantly higher than normal after treatment for 14 d ($P<0.05$). (3) The incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) was 6.7% in Xingnaojing injection group and 36.7% in aceglutamide group. Conclusion Xingnaojing injection can significantly inhibit the release of inflammatory cytokines after acute severe cerebral hemorrhage and decrease the incidence of MODS.

【Key words】 cerebral hemorrhage; systemic inflammatory reaction syndrome; tumor necrosis factor- α ; interleukin-1; Xingnaojing injection

收稿日期:2006-06-16

作者单位:250001 济南市, 山东中医药大学第二附属医院神经内科(王蕾、相守武、姬琳); 250012 济南市, 山东大学齐鲁医院神经内科(郭洪志)

作者简介:王蕾,女,1971年11月生,河北省枣强县人,医学硕士,副主任医师。E-mail: wangjiayi201@163.com

通讯作者:郭洪志, Tel: 13553161111, E-mail: guohongzhi8051@yahoo.com.cn

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是急性脑血管病主要致死原因之一。最近2年,有足够实验室及临床证据显示,以失控性炎症因子的瀑布样释放为特征的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)是急性重症脑血管病导致 MODS 的必由之路^[1~5]。故尽早干预炎症细胞因子的过度释放是防治 MODS 的关键。笔者采用中药醒脑静注射液治疗急性重症脑出血诱发的 SIRS 患者,观察该阶段重要细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 1(interleukin-1, IL-1)的变化规律及其临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象 60例急性重症脑出血致 SIRS 患者均为 2004 年 3 月至 2005 年 10 月在山东中医药大学第二附属医院神经内科住院的患者,符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准,并经头颅 CT 证实。入选标准:(1)发病 48h 内入院;(2)年龄 40~70 岁;(3)急性基底节、丘脑、脑叶出血;(4)符合以下情况被认定为重症脑出血:出血量 25~35ml;并伴有不同程度的意识障碍;(5)排除既往心、肝、肾、肺疾病患者;两周内内有感染疾病史或使用免疫抑制剂、糖皮质激素的患者。同时符合 SIRS 诊断标准:依据 1991 年美国胸科学会/危重病医学会联席会议提出的标准:(1)体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$;(2)心率 >90 次/min;(3)呼吸 >20 次/min, $\text{PCO}_2 <32\text{mmHg}$;(4) $\text{WBC} >12 \times 10^9/\text{L}$,幼稚细胞 $>10\%$;具备上述两项或 2 项以上者。

1.2 分组 60 例患者按随机数字表分为醒脑静治疗组和乙酰谷酰胺治疗组,每组各 30 例,神经功能缺损评分采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)。醒脑静治疗组男 18 例,女 12 例,年龄 40~69 岁,平均 (59.5 ± 9.9) 岁。出血位于基底节区 11 例,丘脑 12 例,脑叶 7 例。乙酰谷酰胺治疗组男 17 例,女 13 例,年龄 41~70 岁,平均 (59.8 ± 10.3) 岁。出血位于基底节区 12 例,丘脑 10 例,脑叶 8 例。另设正常对照组:28 名同期健康体检者,男 15 例,女 13 例,年龄 40~68 岁,平均 (59.2 ± 9.3) 岁。均无心、脑、肾、肺、内分泌病史。各组的年龄、性别、神经功能缺损程度均无统计学差异。

1.3 治疗方法 (1)两组急性重症脑出血致 SIRS 患者应用 20%甘露醇 125ml 脱水降颅压,必要时加用呋塞米;吸氧、对症、支持治疗。(2)醒脑静治疗组在以上常规治疗基础上给予醒脑静注射液(无锡山禾药业

股份有限公司生产,040618)40ml 加入生理盐水 250ml 中静脉点滴,每日 1 次。14d 为一疗程。(3)乙酰谷酰胺治疗组在以上常规治疗基础上给予乙酰谷酰胺注射液 0.5g(上海复星朝晖药业有限公司生产,040702)加入生理盐水 250ml 中静脉点滴,每日 1 次。14d 为一疗程。

1.4 细胞因子(TNF- α 、IL-1)检测方法 入组患者在使用药前、用药后第 3、7、14 天分别采集晨起空腹静脉血 6ml。3ml 用于肝功能、肾功能、血糖、心肌酶学的检测,另外 3ml 离心后取上清液, -20°C 低温冰箱保存待测。应用 ELISA 法,于酶标仪 450nm 处读取 OD 值,绘制标准曲线后推算出血清 TNF- α 、IL-1 值,按试剂盒(北京邦定生物医学公司)说明书操作。

1.5 MODS 诊断标准 依据王今达、王宝恩提出的多器官功能失常综合征病情分期诊断及严重程度评分标准,积分 <9 分为轻型 MODS 患者;积分 ≥ 9 分为重型 MODS 患者。

1.6 统计学处理 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS10.0 统计软件包进行处理,数据间差异统计学意义检验采用 χ^2 检验、方差分析、 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 结果表明,两组急性重症脑出血致 SIRS 患者用药前血清 TNF- α 、IL-1 较正常对照组显著升高($P < 0.01$),醒脑静治疗组血清 TNF- α 、IL-1 用药后较用药前下降明显,用药后 3d 开始下降($P < 0.05$),用药后 7d 下降最明显($P < 0.01$),用药后 14d 恢复至正常。乙酰谷酰胺治疗组血清 TNF- α 、IL-1 在用药后第 3 天较用药前继续升高($P < 0.05$),在用药后第 7 天

表 1 各组用药前后 TNF- α 、IL-1 变化规律($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (ng/L)	IL-1(mg/L)
正常对照组	12.05 $\pm$ 2.69	2.76 $\pm$ 0.47
醒脑静组		
用药前	24.05 $\pm$ 7.51 [△]	5.68 $\pm$ 0.34 [△]
用药后 3d	19.37 $\pm$ 5.78*	4.27 $\pm$ 0.29*
用药后 7d	16.23 $\pm$ 4.19*	3.81 $\pm$ 0.32*
用药后 14d	11.85 $\pm$ 2.36	2.45 $\pm$ 0.21
乙酰谷酰胺组		
用药前	23.33 $\pm$ 7.46 [△]	5.59 $\pm$ 0.33 [△]
用药后 3d	25.17 $\pm$ 6.08*	6.14 $\pm$ 0.26*
用药后 7d	22.54 $\pm$ 5.53*	5.38 $\pm$ 0.29*
用药后 14d	16.29 $\pm$ 4.11*	4.01 $\pm$ 0.24*

注:治疗组用药前与正常对照组比较,[△] $P < 0.01$;治疗组用药后 3、7d 与用药前比较,* $P < 0.01$,* $P < 0.05$;治疗组用药后 14d 与正常对照组比较,* $P < 0.05$

开始下降($P<0.05$),但在用药后第 14 天仍明显高于正常对照组($P<0.05$)。

在观察治疗期内乙酰谷酰胺治疗组发生轻型 MODS 比率为 16.7%,发生重型 MODS 比率为 20%;醒脑静治疗组发生轻型 MODS 比率为 6.7%,无一例发生重型 MODS(表 2)。

表 2 两治疗组 MODS 发生率比较

组别	例数	轻型 MODS	重型 MODS
醒脑静组	30	2*	0*
乙酰谷酰胺组	30	5	6

注: * 与乙酰谷酰胺组比较, $P<0.05$, * $P<0.01$

3 讨论

作者通过成功建立系列脑缺血、脑出血致 MODS 的动物模型^[2,3]证实急性脑血管病导致的 MODS 100% 经历 SIRS 过程,这为临床通过控制 SIRS 来有效干预脑源性 MODS 发生提供了理论依据。本文选择参与 SIRS 发生的重要细胞因子 TNF- α 、IL-1 作为实验室指标,观察醒脑静注射液对急性重症脑出血致 MODS 的干预治疗作用。

急性重症脑出血后可引起脑组织局部和机体一系列病理性反应,主要为血肿局部压迫、血肿分解产物和脑组织直接损伤释放血管活性物质,导致神经内分泌免疫功能失调,通过下丘脑-垂体-靶腺轴、肾素-血管紧张素-醛固酮系统及其他应激激素引起炎症细胞因子和黏附分子的过度释放,进一步介导继发性脑损害,若脑组织损害足以引起神经免疫调节中枢延髓内脏带的功能失调,瀑布样释放的炎症因子得不到有效控制,可发展至周围器官如肺、心、胃肠等的功能损害。TNF- α 作为机体炎症反应的重要启动物质^[6],具有广泛的生物学效应,主要通过(1)诱导免疫瀑布,诱导其他炎症细胞因子(IL-1、IL-6 等)的释放;(2)上调了血浆细胞间黏附分子-1 的表达,使血管内皮黏附大量的中性粒细胞,引起血管的炎性损害;(3)增加血管内皮细胞的组织因子的合成释放,诱导纤溶酶原激活物抑制剂的分泌而抑制纤溶反应,诱导产生大量 NO,导致微循环障碍,加重各组织器官微血栓的形成和发展;(4)通过激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴使糖皮质激素分泌增加,激活交感-肾上腺髓质系统使儿茶酚胺分泌增加,促进多种血管活性物质的释放,加剧全身微循环障碍,促进了 MODS 的发生和发展。

醒脑静注射液是依照我国著名中成药安宫牛黄丸的组方精制而成,主要有效成分为麝香、冰片、郁

金和栀子等。其数药相配,具有醒脑开窍、清热凉血、行气活血和解毒止痛之功效。动物实验及临床研究均证实醒脑静能保护神经及血管内皮细胞,增加 NO 合成及清除氧自由基,同时减少内皮素合成发挥脑组织保护作用,醒脑静可通过抑制神经细胞凋亡,使脑组织水肿减轻、梗死面积减少、病理损害减轻。另外动物实验^[7]显示醒脑静注射液能显著抑制 TNF- α 、IL-1 的释放和缺血再灌注损伤,并且可通过抑制下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的激活减轻机体应激反应和炎性损伤。

本研究发现在两组急性重症脑出血用药前即发病 48h 后 TNF- α 、IL-1 即明显升高,较正常对照组有显著统计学差异(均 $P<0.01$),提示炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 在脑出血后迅速大量表达。有研究表明,细胞因子介导的免疫损伤在脑出血后继发脑缺血、细胞凋亡和炎症反应过程中起着重要作用。在常规治疗即乙酰谷酰胺组炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 在用药后第 3 天较用药前继续升高,在用药后第 7 天开始下降,但在用药后第 14 天仍明显高于正常对照组($P<0.05$),表明乙酰谷酰胺不能有效干预炎症细胞因子的过度表达。依据 MODS 诊断评分标准,在观察期内乙酰谷酰胺治疗组发生轻型 MODS 比率为 16.7%,发生重型 MODS 比率为 20%。

本研究显示,醒脑静治疗组炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 在用药后第 3 天较用药前显著下降($P<0.05$),于用药后 7d 下降最明显($P<0.01$),用药后 14d 恢复正常。在观察治疗期醒脑静治疗组仅有 2 例发生轻型 MODS,无一例重型 MODS 发生,证实醒脑静能明显抑制急性重症脑出血患者的炎症细胞因子的释放,能够抑制急性重症脑出血后的全身炎症反应,从而有效阻止了向 MODS 方向发展。在动物及临床实验中曾开展大量研究寻找能有效控制炎症因子瀑布样释放的有效药物,如抗生素、炎症介质拮抗剂甚至血浆置换和清洗术,因抗生素有明显的抗菌谱及耐药性和明显的毒副作用在临床受到严格限制,并且抗生素在非感染性 SIRS 应用则有百害无一利。而各种细胞因子受体阻滞剂如 TNF- α 、IL-1 及内毒素受体阻滞剂在临床应用效果不定且用药时机不好把握、价格昂贵等特点不能推广。本研究证实醒脑静注射液通过其复合成分,有效干预炎症细胞因子的瀑布样释放,明显改善脑出血患者的预后且无任何毒副作用,值得在临床推广使用。

(下转第 395 页)

笔者通过前瞻性研究沈阳军区总医院 231 例老年 ASTEMI 患者,发现在老年患者进行冠状动脉急诊介入治疗的同时早期联合静脉应用替罗非班,对于成熟的术者提高 PCI 成功率没有太大帮助,但术中 TIMI3 级血流获得率及术后 90minST 段回落的比例,替罗非班治疗组明显高于对照组;说明替罗非班具有很好的抑制微小冠状动脉内血栓形成的作用,能够更好地改善梗死区域心肌的微循环,对梗死心肌的再灌注治疗具有显著的疗效,这一作用对于后期减少心血管事件的发生也具有非常显著的帮助。同时,术后 30d 缺血事件(心绞痛、再次心肌梗死)发生率、心源性死亡,治疗组明显少于对照组,而治疗组术后 30d 的 EF 值明显优于对照组;说明心肌梗死早期联合静脉应用替罗非班可以缩小心肌梗死的范围,对于远期心功能的保护和减少心源性死亡具有显著疗效。上述结论均支持国外的相关研究。

笔者的结果还提示,应用替罗非班是安全的,研究期间未发生大出血,无需输注红细胞的病例,也未发生严重的血小板减少症,对于 96 h ACT 时间无明显影响。虽然替罗非班组患者小量出血的发生率高于常规治疗组,但差异无统计学意义,且经过对症治疗均能好转,未发生严重出血事件。笔者认为,在老年 STEMI 患者直接 PCI 早期联合应用替罗非班抗血小板治疗,不会增加老年患者术区和重要脏器的出血几率,因此,在老年 ASTEMI 患者行直接 PCI 的同时,早期联合应用替罗非班行抗血小板治疗安全可靠。

替罗非班在国人 AMI 患者,尤其是老年患者急

诊 PCI 治疗中的确切临床作用,以及合适的用药剂量,更合理的用药时机等,尚需深入研究,更需扩大研究规模和进行更详细的亚组分析。

参考文献

- [1] Brandl U, Erhardt M, Joeckle H, et al. Combining the hDAF transgene with the GP IIb/IIIa inhibitor tirofiban improves heart performance and reduces myocardial damage following hyperacute rejection in an *ex vivo* perfusion model. Transplant Proc, 2005, 37: 491-492.
- [2] Tolleson TR, Newby LK, Hanington RA, et al. Frequency of stent thrombosis after acute coronary syndromes (from the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY trials). Am J Cardiol, 2003, 92: 330-333.
- [3] Hamon M, Richardeau Y, Lecluse E, et al. Direct coronary stenting without balloon predilation in acute coronary syndromes. Am Heart J, 1999, 138: 55-59.
- [4] Kimmelstiel C, Badar J, Covic L, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the platelet GP IIb/IIIa inhibitor tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention; implications for adjustment of tirofiban and clopidogrel dosage. Thromb Res, 2005, 116: 55-66.
- [5] Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med, 2001, 344: 1895-1903.
- [6] Jeong JH, Chun KJ, Park YH, et al. Safety of tirofiban therapy in Korean patients with acute coronary syndrome. Circ J, 2005, 69: 650-653.

(上接第 391 页)

参考文献

- [1] 郭洪志, 屈传强. 急性前脑缺血致多器官功能障碍综合征动物模型的建立及内毒素受体 CD14 的表达. 中国脑血管病杂志, 2004, 1: 85-90.
- [2] 郭洪志, 王蕾, 齐新, 等. 脑出血致多器官功能障碍综合征动物模型的建立及其发病机制的研究. 中国脑血管病杂志, 2004, 1: 461-464.
- [3] 郭洪志, 张侠, 彭华, 等. 局灶性脑缺血再灌注致大鼠多器官功能障碍综合征模型的建立. 中风与神经疾病杂志, 2005, 22: 41-44.
- [4] 王松, 郭洪志. 急性脑梗死诱发全身炎症反应综合征致多器官功能障碍综合征的临床研究. 临床神经病学杂志, 2004, 17: 411-413.
- [5] 李丽, 郭洪志. 急性脑出血诱发全身炎症反应综合征致多器官功能障碍综合征的临床研究. 中风与神经疾病杂志, 2004, 21: 362-364.
- [6] Johnson GB, Brunn GJ, Samstein B, et al. New insight into the pathogenesis of sepsis and the sepsis syndrome. Surgery, 2005, 137: 393-395.
- [7] 陈寿权, 王万铁, 王明山, 等. 醒脑静对家兔脑缺血再灌注时 TNF、IL-1 β 、IL-6 水平及脑超微结构影响的实验研究. 中国急救医学, 2000, 20: 637-639.