

• 论 著 •

丹红注射液对急性脑梗死患者内皮祖细胞、炎症因子及神经功能的影响研究*

刘子豪¹,王海霞²,刘林林²,冯晨芳²,刘颖²,刘晓军²(1. 河间市人民医院神经内二科,河北河间 062450;2. 沧州市人民医院医专院区
脑血管病介入科,河北沧州 061000)

摘要:目的 探讨丹红注射液对急性脑梗死患者内皮祖细胞、炎症因子及神经功能的影响。方法 选取河间市人民医院 2016 年 4 月至 2016 年 11 月收治的 116 例急性脑梗死患者进行研究,按随机数字表法将其分为研究组(丹红注射液+常规治疗)和对照组(常规治疗),治疗 30 d 后比较两组患者内皮祖细胞、神经功能、炎症指标变化情况。结果 治疗前两组患者外周血内皮祖细胞数量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者内皮祖细胞数量均明显增高,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 7、14、30 d 时研究组内皮祖细胞数量均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗前两组患者 NIHSS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者 NIHSS 评分均明显降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 7、14、30 d 时研究组 NIHSS 评分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前两组患者血清 IL-6 及 IL-10 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者 IL-6 及 IL-10 水平均降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 7、14 d 时研究组 IL-6 及 IL-10 水平较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 丹红注射液可明显改善急性脑梗死患者内皮祖细胞及炎症因子水平,促进神经功能恢复。

关键词:急性脑梗死; 丹红注射液; 神经功能; 内皮祖细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.23.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)23-3265-03

Influence of Danhong injection on endothelial progenitor cells, inflammatory factor and neural function in patients with acute cerebral infarction*

LIU Zihao¹, WANG Haixia², LIU Linlin², FENG Chenfang², LIU Ying², LIU Xiaojun²

(1. Department of Neurology, The People's Hospital of Hejian, Hejian, Hebei 062450, China; 2. Cerebrovascular Disease interventional Department, Medical College Center, The People's Hospital of Cangzhou, Cangzhou, Hebei 061000, China)

Abstract: Objective To evaluate the influence of Danhong injection on endothelial progenitor cells, inflammatory factor and neural function in patients with acute cerebral infarction. **Methods** 116 cases of patients with acute cerebral infarction in our hospital from April 2016 to November 2016 were chosen for the research, and were divided into research group (Danhong injection with routine treatment) and control group (routine treatment), the changes of endothelial progenitor cells, neural function and inflammatory factors between two group were compared 30 d after treatment. **Results** Endothelial progenitor cells in peripheral blood between two group had no statistically significant difference before treatment ($P>0.05$). After treatment, endothelial progenitor cells of two group all increased, and had a statistically significant difference compared with before ($P<0.05$). Endothelial progenitor cells at 7 d, 14 d and 30 d after treatment of research group were higher than those of control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). NIHSS score before treatment between two group had no statistically significant difference ($P>0.05$). After treatment, NIHSS score of two group all decreased, and had statistically significant difference compared with before ($P<0.05$). NIHSS score at 7 d, 14 d and 30 d after treatment of research group were higher than those of control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). IL-6 and IL-10 levels before treatment between two group had no statistically significant difference ($P>0.05$). After treatment, IL-6 and IL-10 levels of two group all decreased, and had a statistically significant difference compared with before ($P<0.05$). IL-6 and IL-10 levels at 7 d and 14 d after treatment of research group were higher than those of control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Danhong injection could effectively improve the level of endothelial progenitor cells and inflammatory, and promote the recovery of neural function.

Key words: acute cerebral infarction; Danhong injection; neural function; endothelial progenitor cells

急性脑梗死预后较差,除较高的致死率外,严重的神经功能损伤对患者生存质量影响极大。丹红注射液是临床常用的中成药制剂,该药由红花和丹参提取物制成,在脑梗死、缺血性心脏病等疾病的临床救治中均有较好的治疗效果。有研究指

出,丹红注射液通过扩张血管改善微循环发挥作用,对脑缺血有较好的改善作用^[1]。内皮祖细胞在预测缺血性疾病及保护血管等方面有较大应用价值。有研究证实内皮祖细胞能促进缺血部位血供,进而促进神经功能的恢复,炎症被认为是影响

* 基金项目:河北沧州市科技支撑计划项目(162302050)。

作者简介:刘子豪,男,主治医师,主要从事脑血管病方向研究。

神经功能的重要因素^[2]。有研究认为炎症因子得到快速控制后,急性脑梗死患者预后可得到显著改善^[3]。本次研究中,选取内皮祖细胞、炎症因子作为观察指标,观察丹红注射液对急性脑梗死患者神经功能的改善作用,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 4—11 月收治的 116 例急性脑梗死患者进行研究,所有患者均按《第四届脑血管病学术会议》制定的脑梗死诊断标准^[4]确诊,发病时间均低于 24 h,经头颅 CT 与头部 MRI 确诊为脑梗死。排除标准:(1)合并心房纤颤、心肌梗死及冠心病等严重心脏疾病者;(2)合并肝肾功能不全者;(3)合并自身免疫性疾病者;(4)合并恶性肿瘤者;(5)合并急慢性感染性疾病者;(6)半年内合并免疫抑制剂或糖皮质激素使用史者。按随机数字表法将患者分为研究组和对照组,每组各 58 例。研究组患者 58 例,男性患者 23 例,女性患者 35 例,年龄 49~72 岁,平均年龄(56.83±7.16)岁,按 NIHSS 评分分为神经功能缺损轻型 18 例,中型 27 例,重型 13 例。对照组患者 58 例,男性患者 26 例,女性患者 32 例,年龄 47~73 岁,平均年龄(56.94±7.20)岁,神经功能缺损包括轻型 19 例,中型 26 例,重型 13 例。所有人组患者家属均签署知情同意书,研究经本院医学伦理委员会批准。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组患者采用常规治疗,根据患者病情,给予依达拉奉抗自由基损伤、肠溶阿司匹林抗血小板聚集、甘露醇治疗颅内高压等对症治疗措施。研究组在对照组基础上采用丹红注射液(菏泽步长制药有限公司,国药准字 Z20026866,规格 20 mL/支)治疗,1 支丹红注射液+0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,每天 1 次,2 周为 1 个疗程。

1.3 观察指标 (1)内皮祖细胞:在治疗前(入院 24 h)、治疗后 7、14、30 d 时,抽取患者 10 mL 外周静脉血,置于 EDTA 抗凝管。采用免疫荧光标记,而后进行流式细胞检测,CD133、CD34 与 KDR 均阳性的细胞即为内皮祖细胞,对其计数。(2)炎症因子:在治疗前(入院 24 h)、治疗后 7、14、30 d 时,抽取患者 3 mL 外周静脉血,离心后待检测,包括白细胞介素-6(IL-6)与白细胞介素-10(IL-10)两个指标,采用上海羽朵生物科技有限公司提供的 ELISA 试剂盒进行检测,按说明书进行检测及判定。(3)神经功能:采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)进行测定,分别在治疗前(入院 24 h)、治疗后 7、14、30 d 时测定,116 例患者均由同一组医师进行评定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件分析数据,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 共 109 例患者完成观察,共 7 例患者失访,其中对照组 3 例,研究组 4 例。1 例患者因经济条件差转院治疗,3 例患者因早期恢复提前出院,3 例患者因提前出院脱离观察,失访率为 6.03%。

2.2 两组患者外周血内皮祖细胞数量比较 治疗前两组患者外周血内皮祖细胞数量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者内皮祖细胞数量均明显增高,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 7、14、30 d 时研究组内皮祖细胞数量均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者外周血内皮祖细胞数量比较 (个/百万个细胞, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗后 30 d
研究组	54	21.37±3.09	31.82±3.15*	38.52±2.14*	37.20±3.16*
对照组	55	21.34±3.48	27.54±2.21*	32.41±3.18*	34.29±4.25*
<i>t</i>		0.048	8.198	11.788	4.062
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组患者 NIHSS 评分比较 治疗前两组患者 NIHSS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者 NIHSS 评分均明显降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 7、14、30 d 时研究组 NIHSS 评分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 NIHSS 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗后 30 d
研究组	54	27.34±3.15	25.76±2.36*	20.13±2.32*	16.43±2.86*
对照组	55	27.41±3.27	27.08±3.43	23.54±2.81*	20.29±2.07*
<i>t</i>		0.114	2.344	6.902	8.060
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 两组患者血清 IL-6 水平比较 治疗前两组患者血清 IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者 IL-6 水平均降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 7、14 d 时研究组 IL-6 水平较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者血清 IL-6 水平比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗后 30 d
研究组	54	63.12±2.09	33.24±5.28*	24.41±1.38*	18.94±2.25*
对照组	55	63.31±1.98	42.36±7.16*	29.37±6.85*	19.06±2.73*
<i>t</i>		0.487	7.578	5.262	0.250
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.5 两组患者血清 IL-10 水平比较 治疗前两组患者血清 IL-10 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者 IL-10 水平均降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 7 d 及 14 d 时研究组 IL-10 水平较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 4 两组患者血清 IL-10 水平比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗后 30 d
研究组	54	98.67±6.34	71.39±6.86*	58.59±5.47*	53.81±7.24*
对照组	55	98.59±6.25	84.75±7.32*	63.85±6.35*	54.09±6.92*
<i>t</i>		0.066	9.828	4.630	0.206
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

丹红注射液是采用现代制药技术制成的中成药,成分中包

含红花酚苷、丹参酚酸、丹参酮、儿茶酚、红花黄色素、丹参酸等。现代药理学证实,丹红注射液中的成分多具有促进纤维蛋白溶解,改善微循环及血液动力学,抗血栓及保护心肌损伤等作用^[5]。刘金虹等^[6]的研究还发现其具有抗动脉粥样硬化及血小板黏附的作用。本次研究中发现,治疗后两组患者外周血内皮祖细胞数量均有明显增高,但在治疗后 7、14、30 d 时研究组内皮祖细胞数量均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。该结果表明丹红注射液可改善急性脑梗死患者外周血内皮祖细胞数量。黄涛等^[7]的研究认为,丹红注射液可通过提高内皮祖细胞水平以保护心脑血管。但目前关于丹红注射液对内皮祖细胞的具体作用机制尚不明确,有待进一步研究。

内皮祖细胞存在于外周血,可分化成血管内皮细胞进而形成新生血管。随着研究的深入,内皮祖细胞被证实缺血性疾病的发生和发展中均发挥着重要作用。还有研究发现,内皮祖细胞可用于判定缺血性疾病的治疗效果及预后^[8]。谢宸宸等^[9]的研究发现,内皮祖细胞数量是缺血性疾病发生的危险因素,数量越低时缺血性疾病发生风险越大。还有研究发现,急性脑梗死患者中内皮祖细胞数量先降低,后增高,表明其积极参与了血管的修复与新生^[10]。在一项针对缺血性大鼠的研究中发现,早期干预质量提升内皮祖细胞数量可促进心血管的生成,进而加速侧支循环的重建^[11],这有利于神经功能的维持和恢复。对于内皮祖细胞促进神经功能恢复的机制,一方面可能是新生血管保证了血供,另一方面可能是分泌神经营养因子促进神经元再生^[12]。本次研究中,治疗后 7、14、30 d 时研究组 NIHSS 评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明丹红注射液可促进急性脑梗死患者神经功能的改善,这也与文献^[13]报道相符。

有研究认为炎症因子是急性脑梗死发病的关键介质^[14]。炎症因子可分为抗炎细胞因子和促炎细胞因子两种。本次研究中选取 IL-6 和 IL-10 两种炎症因子进行研究,其中 IL-6 是促炎细胞因子,IL-10 是抗炎细胞因子。这两种因子间被认为存在正相关的动态平衡关系,且该关系与机体的免疫状态紧密相关。有研究指出,机体受到刺激时,抗炎及促炎系统同时启动,共同调节炎症反应^[15]。本次研究中发现,治疗后两组患者 IL-6 及 IL-10 水平均降低,在治疗后 7、14 d 时研究组 IL-6 及 IL-10 水平较对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而在治疗后 30 d 时,两组患者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。该结果表明丹红注射液在早期时对急性脑梗死患者的炎症反应控制效果更佳,但远期而言控制水平与常规治疗相当。但本次研究中,治疗后研究组 NIHSS 评分均低于对照组,这也可能与炎症因子的早期改善有关。炎症反应早期得到控制,减少了对脑组织的损伤,维持或促进了神经功能的改善。

综上所述,丹红注射液可明显改善急性脑梗死患者内皮祖

细胞及炎症因子水平,促进神经功能恢复。

参考文献

- [1] 王硕,何俗非,翟静波,等.丹红注射液药理作用及临床应用研究进展[J].中国中医药信息杂志,2014,21(3):128-131.
- [2] 孙艺玮,姜维良.内皮祖细胞与肢体缺血疾病的研究现状[J].基础医学与临床,2014,34(2):266-269.
- [3] 曹红元,刘雨辉,李惠允,等.急性脑梗死后炎症因子的动态变化及其与神经功能的相关性研究[J].解放军医药杂志,2014,26(3):51-54.
- [4] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管病诊断要点[J].中华神经科杂志,2008,29(16):379-380.
- [5] 邵明辉,刘兰梅,马仁强,等.丹红注射液一般药理学实验研究[J].第一军医大学学报,2005,25(3):335-338.
- [6] 刘金虹.丹红注射液的临床应用进展[J].中国药房,2014,12(23):2189-2191.
- [7] 黄涛,杨小虎.丹红注射液对心脑血管疾病的药理作用研究进展[J].天津中医药,2014,12(9):573-576.
- [8] 龚如.内皮祖细胞在缺血性脑血管疾病治疗中的研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2014,41(2):130-133.
- [9] 谢宸宸,罗勇.内皮祖细胞在缺血性卒中后血管再生中的作用[J].中国卒中杂志,2014,9(10):869-873.
- [10] 张贺敏,陈晓虹,何秋,等.内皮祖细胞在缺血性卒中治疗中的应用[J].国际脑血管病杂志,2015,13(2):134-138.
- [11] 朱艳含,罗勇,胥虹贝,等.大鼠局灶缺血/再灌注后骨髓内皮祖细胞动员轨迹的追踪[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2015,24(3):229-235.
- [12] 张释双,孔晓冬,夏颖华,等.循环内皮祖细胞在老年人缺血性脑血管病不良事件中的影响[J].中华老年医学杂志,2016,35(7):697-701.
- [13] 傅江,杨越,赵轲,等.丹红注射液对急性脑梗死患者神经功能及血清白细胞介素-6-10 水平的的影响[J].中国药物与临床,2014,14(2):157-159.
- [14] 张瑛,戴启荷,陈立.急性脑梗死患者神经功能恢复情况与炎症因子水平的相关性分析[J].安徽医学,2016,37(5):578-581.
- [15] 孙立光,欧阳慧,蔡海敏,等.疏血通注射液对急性脑梗死患者神经功能及血清炎症因子水平的影响[J].实用临床医药杂志,2015,19(19):13-15.

(收稿日期:2017-06-25 修回日期:2017-09-14)

(上接第 3264 页)

- [12] 郑定容,周伟,杨庆珣.儿童支气管哮喘患者血清 IL-8、IL-4 和 IL-9 检测的临床分析[J].热带医学杂志,2012(12):1490-1492.
- [13] 黄璇,姜东林,潘宇红,等.支气管哮喘患者外周血循环 Tfh 及 Th9 细胞的变化及临床意义[J].现代免疫学,2015,35(1):21-25.

- [14] Kim M S, Cho K, Cho Y J, et al. Effects of Interleukin-9 Blockade on Chronic Airway Inflammation in Murine Asthma Models[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2013, 5(4):197-206.

(收稿日期:2017-07-03 修回日期:2017-08-28)