

醒脑静对自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 sICAM-1, TNF- α 和 IL-1 β 的影响

易继龙¹, 卢志刚¹, 蔡志平²

(1. 湖北省荆门市第一人民医院神经内科, 湖北 荆门 448000;
2. 内蒙古包头市包头医学院基础医学院解剖教研室, 内蒙 包头 014060)

[摘要] **目的:**观察醒脑静对自发性蛛网膜下腔出血(SAH)后脑血管痉挛(CVS)可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、肿瘤坏死因子(TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的影响。**方法:**选择 SAH 患者 62 例,随机分为治疗组 32 例以及对照组 30 例,两组进行常规治疗,治疗组加用醒脑静 30 mL 加入 5% 生理盐水注射液 250 mL,静脉滴注,每天 1 次,从发病后立即开始使用,连用 14 d。比较两组治疗前后外周血 hs-CRP, sICAM-1, TNF- α 和 IL-1 β 水平,观察经颅超生彩色多普勒(TCD)、比较两组出院时 Glasgow 预后评分。**结果:**与对照组比较,治疗组血清 hs-CRP, sICAM-1, TNF- α 和 IL-1 β 含量降低($P < 0.05$);大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)及大脑后动脉(PCA)血流速度下降($P < 0.05$);出院时 GOS 评分升高($P < 0.05$)。**结论:**醒脑静是可能通过降低 SAH 后 CVS 患者 sICAM-1, TNF- α 和 IL-1 β 含量,同时降低脑血流速度,缓解脑血管痉挛,起到改善患者脑功能以及预后的作用,是一种防治 SAH 后 CVS 的有效药物。

[关键词] 自发性蛛网膜下腔出血; 脑血管痉挛; 醒脑静; 炎症因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)07-0195-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfix.2014070195

Effects of Xingnaojing on sICAM-1, TNF- α and IL-1 β in Patients with Cerebral Vasospasm after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage

YI Ji-long¹, LU Zhi-gang¹, CAI Zhi-ping^{2*}

(1. Neurology Department of Jingmen No. 1 People's Hospital, Jingmen 448000, China; 2. Department of Anatomy and Brain Research, Basic Medical College, Baotou Medical College, Baotou 014060, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Xingnaojing (xnjj) on the Pathogenesis of the soluble intercellular adhesion molecule1 (sICAM-1), tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) in the patients with cerebral vasospasm (CVS) after spontaneous subarachnoid hemorrhage (SAH). **Method:** Sixty-two patients with SAH were randomly assigned to the puerarin group (32 cases) and the control group (30 cases) by lot. On the basis of routine treatment, the patients in the xnjj group were intravenously dripped with 30 mL puerarin by adding in 250 mL normal saline injection once daily. The injection was given starting from beginning the disease course, for 14 successive days. The serum levels of sICAM-1, TNF- α and IL-1 β were compared between the two groups pre and post treatment. The incidence of CVS was observed using TCD. The glasgow outcome scale (GOS) were compared between the two groups. **Result:** Compared with the control group, the serum levels of hs-CRP, sICAM-1, TNF- α and IL-1 β decreased in the xnjj group ($P < 0.05$), the mean middle cerebral artery (MCA), anterior cerebral artery (ACA) and posterior cerebral arteries (PCA) velocity decreased ($P < 0.05$), and the GOS increased ($P < 0.05$). **Conclusion:** The Pathogenesis of Xingnaojing on the patients

[收稿日期] 20130729(001)

[基金项目] 内蒙古自然科学基金项目(2012MS1103)

[第一作者] 易继龙, 硕士, 主治医师, 从事神经疾病的基础以及临床研究, Tel: 13597928373, E-mail: 602195413@qq.com

[通讯作者] * 蔡志平, 博士, 硕士生导师, 副教授, 从事神经解剖及神经分子免疫研究, E-mail: luzg7501@sina.com

with CVS after SAH might were decreased the levels of sICAM-1, TNF- α and IL-1 β , decreased the cerebral blood flow, and decelerate cerebral blood velocity, absolve cerebral vascular convulsion. It was an effective agent for treatment of the CVS in patients after SAH.

[**Key words**] spontaneous subarachnoid hemorrhage; cerebral vasospasm; Xingnaojing; inflammatory factors

自发性蛛网膜下腔出血 (spontaneous subarachnoid hemorrhage, SAH) 是临床神经科常见病,其中脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 是本病重要的并发症之一,是导致患者致死致残的重要因素,目前其发病机制尚未完全明确。近年研究表明炎性因子在 SAH 出现后 CVS 的病理过程中发挥了重要作用,其中细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 和白细胞介素-1 β (IL-1 β) 是参与本疾病炎症反应的重要炎性因子之一^[1]。醒脑静在脑出血治疗方面有较多报道,但目前采用醒脑静防治 SAH 后 CVS 的报道鲜见,本研究旨在探讨醒脑静注射液控制 SAH 后 CVS 患者炎症反应以及脑血流速度可能的内在发病机制,为临床 SAH 后 CVS 的防治提供新方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 7 月-2013 年 3 月在本院神经内科住院的符合自发性蛛网膜下腔出血 (SAH) 诊断标准的患者,西医诊断标准按照全国第四届脑血管病学术会议《各类脑血管疾病诊断要点》^[2] 的制定,均经头颅 CT 或者 CT 阴性后腰穿脑脊液检测证实。中医诊断标准按照国家中医药管理局医政司修订的《中风病诊断与疗效评定标准 (试行)》^[3] 的制定。其中 62 例符合脑血管痉挛 (CVS) 标准,随机分为治疗组 32 例,其中男 18 例,女 14 例;年龄 32 ~ 75 岁,平均 (49.7 \pm 9.8) 岁。按 Fisher CT 分级区分出血量, I 级 3 例、II 级 13 例、III 级 11 例、IV 级 5 例。对照组为 30 例,其中男 17 例,女 15 例;年龄 35 ~ 70 岁,平均 (51.2 \pm 10.7) 岁。Fisher CT 分级, I 级 4 例、II 级 12 例、III 级 10 例、IV 级 4 例。排除标准:无免疫系统疾病、各种感染、恶性肿瘤、血液疾病、严重心、肝、肾疾病、神经系统其他疾病以及服用免疫方面药物。本研究患者均签署知情同意书且家属同意,同时经我院伦理委员会审查通过。两组患者在性别、年龄、出血量分级等方面均无统计学差异。

1.2 CVS 诊断标准 ①SAH 发病后 5 ~ 14 d 内出现局灶性神经功能缺损或者意识能力下降;②CT 平扫排除颅内再出血或者脑积水;③排除导致神经功

能下降的其他因素,如机体代谢紊乱、缺氧等;
④TCD 检测血流速度:大脑中动脉 (MCA) 及大脑前动脉 (ACA) ≥ 120 cm \cdot s⁻¹, 大脑后动脉 (PCA) ≥ 90 cm \cdot s⁻¹^[4]。

1.3 治疗方法 患者入院后均行常规治疗:监测生命体征、意识、瞳孔,绝对卧床,给以脱水降低颅内压、抗纤溶、3H 疗法 (高血容量、升高血压、血液稀释) 防治血管痉挛以及控制血压、维持内环境稳定等。所有患者在发病 3 d 内均行 DSA 检查,如发现动脉瘤行血管内介入栓塞或手术夹闭治疗。对照组在常规治疗基础上采用尼莫地平片 (郑州瑞康制药有限公司,批号 H41022175,40 mg 口服,3 次/d,连用 21 d。治疗组在对照组治疗基础上加用醒脑静注射液 (无锡济民可信山禾药业股份有限公司,批号 Z32020563) 30 mL 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,每天 1 次,连用 14 d 为 1 个疗程。治疗过程中,如果病情恶化,出现瘫痪、失语、意识障碍程度加深等情况,立即行头部 CT 扫描,加强脱水、防止脑血管痉挛或者拟外科处理。

1.4 观察项目

1.4.1 炎性因子的检测 分别在病人入院时和不同时间点 (1, 3, 7, 14 d) 静脉采血、抗凝,离心后分离保存 -70 $^{\circ}$ C 冰箱待检,采用 ELISA 法检测 sICAM-1, TNF- α , IL-1 β 水平,试剂由上海森雄科技实业有限公司提供,严格按实验操作说明进行。外周血 hs-CRP 采用透射免疫比浊法检测,上海复星长征医学科学有限公司提供。

1.4.2 脑血流指标的测定 于治疗 1, 3, 7, 14 d 行 TCD 检测,观察 MCA, ACA, PCA 血流速度。

1.4.3 观察格拉斯哥预后评分 (glasgow outcome scale, GOS) 记录出院时的 GOS。

1.4.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组内比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后炎性因子含量比较 与对照组比较,治疗组第 1 天 sICAM-1, TNF- α , IL-1 β 和

hs-CRP 差异无统计学意义,第 3 天 ICAM-1 和 IL-1 β 显著性下降 ($P < 0.05$),第 7,14 天 ICAM-1, TNF- α , IL-1 β 和 hs-CRP 含量明显减低 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 TCD 血流参数比较 与对照组比较,治疗组第 1 天 MCA,ACA 和 PCA 差异无统计学意义,第 3 天 MCA 和 ACA 显著降低 ($P < 0.05$),第 7,14 天 MCA,ACA 和 PCA 显著下降 ($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者发病后不同时间点血清炎症因子水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	sICAM-1/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	TNF- α / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	IL-1 β / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$	hs-CRP/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	第 1 天	32	329.83 \pm 115.68	48.58 \pm 9.07	10.39 \pm 4.52	19.45 \pm 5.06
	第 3 天		460.58 \pm 120.37	61.27 \pm 10.35	38.37 \pm 4.76	23.37 \pm 3.69
	第 7 天		602.35 \pm 110.62	87.05 \pm 11.25	42.56 \pm 5.43	37.37 \pm 4.59
	第 14 天		252.76 \pm 109.29	58.35 \pm 9.87	7.28 \pm 2.29	12.53 \pm 3.42
治疗	第 1 天	30	331.85 \pm 122.53	46.39 \pm 13.51	11.27 \pm 2.68	17.56 \pm 2.73
	第 3 天		407.93 \pm 98.67 ¹⁾	63.64 \pm 11.16	22.39 \pm 3.49 ¹⁾	20.17 \pm 3.87
	第 7 天		545.52 \pm 115.38 ¹⁾	69.87 \pm 10.73 ¹⁾	30.07 \pm 4.53 ¹⁾	28.18 \pm 3.66 ¹⁾
	第 14 天		198.81 \pm 117.36 ¹⁾	32.19 \pm 9.56 ¹⁾	4.19 \pm 3.61 ¹⁾	8.26 \pm 3.72 ¹⁾

注:与同时时间点对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 两组患者发病后不同时间点 TCD 检测血流速度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	MCA	ACA	PCA
对照	第 1 天	32	110.39 \pm 19.67	107.08 \pm 24.58	82.42 \pm 25.43
	第 3 天		132.55 \pm 25.56	129.67 \pm 19.92	98.31 \pm 30.18
	第 7 天		151.68 \pm 31.86	146.39 \pm 21.37	115.66 \pm 35.58
	第 14 天		119.42 \pm 22.81	112.32 \pm 20.39	85.75 \pm 29.35
治疗	第 1 天	30	109.32 \pm 17.75	108.61 \pm 18.83	80.65 \pm 18.45
	第 3 天		123.37 \pm 25.63 ¹⁾	121.15 \pm 23.83 ¹⁾	92.77 \pm 21.29
	第 7 天		133.35 \pm 19.96 ¹⁾	129.56 \pm 30.19 ¹⁾	102.58 \pm 26.61 ¹⁾
	第 14 天		103.37 \pm 20.52 ¹⁾	98.30 \pm 20.15 ¹⁾	72.18 \pm 19.72 ¹⁾

2.3 两组患者 GOS 评分比较 出院时治疗组 GOS 评分为 (4.86 \pm 0.65) 分,较对照组 [(4.12 \pm 0.73) 分] 升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

SAH 患者大约 20% ~ 30% 较易发生迟发性脑血管痉挛 (CVS),多发生在 SAH 后 3 ~ 5 d,多在 2 ~ 4 周内缓解,CVS 一旦出现,不容易出现逆转,可引起严重的脑组织缺血性损伤,炎症反应在 SAH 后 CVS 的发病机制中的作用目前成为研究的热点。现有研究发现,SAH 后 CVS 释放的 ICAM-1, TNF- α 和 IL-1 β 含量的紊乱在本病的发生发展过程中起到不可忽视的作用。ICAM-1 是免疫球蛋白超家族的重要成分,可介导血管内皮细胞间与白细胞之间的黏附,透过血脑屏障,促进局部脑组织中白细胞的浸润,是造成炎症损害的重要分子^[5],它作为一种关键的炎症介质,在 SAH 继发的 CVS 以及发生发展过程中起到重要作用^[6]。ASH 后迟发性 CVS 时血

管局部附近的炎症因子被激活,通过释放大量致炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 触发炎症反应的发生,它们与其他炎性代谢产物一起激活白细胞,让它迁移至脑损伤区域,动脉壁被浸润致使 CVS 加重^[7]。IL-1 β 参与了脑出血急性期的炎症病理生理过程,主要是通过阻塞微血管以及激活补体系统造成细胞的损伤^[8]。CRP 目前是机体炎症反应和组织受损程度较敏感的指标。因此对于 SAH 后 CVS 患者,如能降低 CRP, ICAM-1, TNF- α , IL-1 β 的水平将得到较好的临床效果。

SAH 在中医学中属“中风”、“真头痛”、“厥证”及“头风”等范畴,其发病与风阳、血热、瘀血、痰浊等病因病机有关。中医认为,风动则阳升,阳升则血热,或可挟痰浊等邪妄行,最后可形成瘀血,起病急骤,头痛剧烈,甚则风阳痰浊蒙蔽清阳而成。醒脑静注射液主要成分是由人工麝香、栀子、冰片、郁金等组成,具有醒神开窍、止痉熄风、清热解痉、凉血止痛

等功效,在中风病急性期有广泛的应用^[9]。动物实验发现,其对 SAH 后 CVS 的脑保护作用可能是通过抑制神经元凋亡实现的^[10],醒脑静对缺血性脑血管病的保护作用也可能与降低大鼠血清中 TNF- α 水平与 ICAM-1 的含量,减轻炎症反应有关^[11]。醒脑静能够有效抑制大鼠脑出血后 AQP4 蛋白的表达,减轻脑水肿,对脑出血后脑组织发挥保护作用^[12]。醒脑静也能清除脑损害后氧自由基、抑制炎症因子、减轻脑水肿的作用^[13]。

本研究发现,应用醒脑静注射液 1 个疗程后 SAH 后 CVS 患者在第 3,7,14 天的炎症因子 CRP,ICAM-1, TNF- α 和 IL-1 β 水平明显低于对照组($P < 0.05$),说明醒脑静可能通过降低 ICAM-1, TNF- α , IL-1 β 等致炎因子,防治迟发性 CVS 的发生。

本研究还发现,治疗组在第 3,7,14 天 MCA, ACA 和 PCA 的血流速度较对照组明显下降($P < 0.05$),出院时 GOS 较对照组明显升高($P < 0.05$),说明醒脑静可降低显著改善 SAH 后出现的迟发性 CVS,降低脑血流速度并能有效改善患者的预后。另外,本研究还发现炎症因子升高降低和脑血流速度变化的时间点基本相对应,说明炎症因子 ICAM-1, TNF- α 和 IL-1 β 可能是引起脑血管痉挛的因素,醒脑静注射液对 SAH 后 CVS 的作用机制可能是通过降低 ICAM-1, TNF- α 和 IL-1 β 等致炎因子,减轻炎症反应,同时降低脑血流的速度,控制血管痉挛而起到脑保护以及改善临床预后作用的。

[参考文献]

[1] Provencio J J, Vora N. Subarachnoid hemorrhage and inflammation: bench to bedside and back [J]. Semin Neurol, 2005, 25(4): 435.
[2] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 全国第四届脑血管病学术会议: 各类脑血管疾病诊断要点 (1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.
[3] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与

疗效评定标准(试行) [J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 55.
[4] Qureshi A I, Sung G Y, Razumovsky A Y, et al. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Crit Care Med, 2000, 28(4): 984.
[5] Lindsberg P J, Carpen O, Paetau A, et al. Endothelial ICAM1 expression associated with inflammatory cell response in ischemic stroke [J]. Circulation, 1996, 94(5): 939.
[6] Witkowska A M, Borawska M H, Socha K, et al. TNF-alpha and sICAM-1 in intracranial aneurysmal rupture [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2009, 57(2): 137.
[7] 李聪慧, 张庆俊, 叶建亚. 蛛网膜下腔出血后迟发性血管痉挛的炎症机制 [J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 2004, 12(9): 686.
[8] 周涛, 祝春燕, 赵超贤, 等. 白细胞介素-1 β 在脑出血患者血清中的表达 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 270.
[9] 孙岩, 陈眉, 黄晓明, 等. 醒脑静注射液为主治疗椎基底动脉供血不足 46 例 [J]. 浙江中医学院学报, 2000, 24(2): 281.
[10] 郭晋辉, 姜勇. 醒脑静注射液对蛛网膜下腔出血后海马神经元凋亡的影响 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2011, 49(7): 57.
[11] 高秀芬, 吴玉生. 醒脑静注射液对大鼠急性脑缺血炎症损伤的保护作用 [J]. 实用医药杂志, 2008, 25(7): 847.
[12] 张青, 谢晓丽, 王其新, 等. 醒脑静合生脉注射液对大鼠脑出血后脑组织内水通道蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 243.
[13] 刘洪章, 马志伟, 刘毅, 等. 醒脑静注射液对急性脑损伤患者 MDA, SOD, TNF- α , IL-8 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 225.

[责任编辑 邹晓翠]