

舒血宁注射液对急性脑梗死患者血清 VEGF, vWF 和 MMP-9 的影响

王红联^{1*}, 刘立杰¹, 赵淑清²

(1. 北京市昌平区医院神经内科, 北京 102200; 2. 北京大学第三医院神经内科, 北京 100083)

[摘要] 目的: 探讨舒血宁注射液对急性脑梗死患者 (ACI) 血清血管内皮生长因子 (VEGF)、血浆血管性血友病因子 (vWF) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的影响。方法: 80 例 ACI 患者随机分为观察组和对照组各 40 例。两组均采用常规基础治疗, 对照组采用依达拉奉 30 mg, iv gtt, bid; 观察组采用舒血宁注射液 25 mg, iv gtt, qd, 疗程均为 14 d。于治疗 1, 7, 14 d, 采用酶联免疫吸附试验测定血清 VEGF, vWF, MMP-9 水平; 并按卒中量表 (NIHSS) 对神经功能进行评价。结果: 治疗后两组 NIHSS 评分均呈下降趋势, 14 d 观察组 NIHSS 评分低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后观察组神经功能评价优于对照组 ($P < 0.05$); 14 d 观察组血清 VEGF 高于对照组 ($P < 0.05$), 观察组 vWF 和 MMP-9 水平低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: 舒血宁注射液能改善 ACI 患者神经缺损功能, 其作用机制可能与其调节 VEGF, vWF, MMP-9 水平有关。

[关键词] 脑梗死; 舒血宁注射液; 血管内皮生长因子; 血浆血管性血友病因子; 基质金属蛋白酶-9

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)10-0343-03

[doi] 10.11653/syfy2013100343

Effect of Shuxuening Injection on VEGF, vWF and MMP-9 in Patients with Acute Cerebral Infarction

WANG Hong-lian^{1*}, LIU Li-jie¹, ZHAO Shu-qing²

(1. Internal Neurology Department, Beijing Changping Hospital, Beijing 102200, China;

2. Neurology of the Third People's Hospital of Peking University, Beijing 100083, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Shuxuening injection on serum vascular endothelial growth factor (VEGF), plasma von Willebrand factor (vWF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Method:** Eighty subjects with ACI were randomly divided into observation group ($n = 40$) and control group ($n = 40$). Both groups were received conventional treatment. The control group was given edaravone 30 mg ivgtt, bid; the observation group was given Shuxuening injection 25 mL ivgtt. qd, all for 14 days. The level of VEGF, vWF and MMP-9 were observed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and neurologic function was evaluated. **Result:** The post-treatment NIHSS scores of both groups showed a declining curve, the NIHSS score of the observation group at 14 day was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The post-treatment neurological function evaluation of the observation group was superior to the control group ($P < 0.05$). The level of serum VEGF of the observation group at 14 day was higher than the control group ($P < 0.05$), the level of vWF and MMP-9 in the observation group was lower than those in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Shuxuening injection can improve neurologic impairment of patients with ACI, the mechanism may be related to the levels of VEGF, vWF and MMP-9.

[Key words] cerebral infarction; Shuxuening injection; VEGF; vWF; MMP-9

[收稿日期] 20121217(644)

[通讯作者] * 王红联, 副主任医师, 从事神内临床工作, Tel:

13901221295, E-mail: wanghl_688@163.com

舒血宁的有效成分是银杏叶提取物, 其主要成份包括银杏黄酮苷类和二萜类化合物, 能扩张血管、改善微循环, 广泛用于急性脑梗死 (ACI) 的治疗, 能

促进急性脑梗死患者神经缺损功能的恢复,改善患者的生活质量,其作用机制包括提高血管内皮细胞功能、调节血脂、清除氧自由基、拮抗血小板凝集、降低血液黏度、防止血栓形成、扩张冠状血管、改善血液循环等^[1-2]。血管内皮生长因子(VEGF)与脑缺血边缘带新生血管形成密切相关,能上调调节脑梗死中心和半暗带新生血管和侧支循环的形成,促进脑血流,改善脑梗死周边区脑代谢^[3];血浆血管性血友病因子(vWF)参与凝血,促进血小板黏附,反映血管内皮损伤的程度;基质金属蛋白酶-9(MMP-9)与脑水肿关系密切。笔者观察了舒血宁注射液对急性脑梗死患者血清 VEGF, vWF 和 MMP-9 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 80 例为本院神经内科 2011 年 1 月-2012 年 6 月收治的急性脑梗死患者,随机分为观察组和对照组各 40 例。观察组男性 22 例,女性 18 例;年龄(66.7 ± 8.5)岁;病程 6~72 h,平均(19.1 ± 10.6)h;头 CT 或 MRI 示基底节区脑梗死 16 例,腔隙性脑梗死 12 例,多发性脑梗死 10 例,小脑梗死 2 例;并发高血压 12 例,并发糖尿病 7 例。对照组男性 23 例,女性 17 例;年龄(67.4 ± 9.1)岁;病程 8~67 h,平均(18.6 ± 9.9)h;头 CT 或 MRI 示基底节区脑梗死 15 例,腔隙性脑梗死 13 例,多发性脑梗死 11 例,小脑梗死 1 例;并发高血压 13 例,并发糖尿病 7 例。两组患者一般资料比较无统计学差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照中华医学会全国第四次脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》^[4]制定,均经 CT 或 MRI 证实为脑梗死。

1.3 纳入标准 ①符合西医诊断标准;②发病 < 72 h;③年龄 < 80 岁;④取得患者或家属知情同意。

1.4 排除标准 ①发病时间超过 < 72 h;②合并有严重心、肝、肾、造血系统和内分泌系统等原发病;③短暂性脑缺血发作,蛛网膜下腔出血和脑出血;④经检查证实由脑肿瘤、脑外伤、脑寄生虫病、风湿性心脏病等引起脑栓塞者。

1.5 治疗方法 两组均视入院时情况酌情给予脱水剂、补液及补充电解质等处理;给予控制血糖、血压,调节血脂等基础治疗;均给予阿司匹林肠溶片抗血小板聚集。对照组采用依达拉奉(河北医科大学生物医学工程中心,批号 120701)30 mg 加入 250 mL 生理盐水静脉滴注, bid。观察组采用舒血宁注射液(黑龙江珍宝岛药业股份有限公司,批号

B20120621)20 mg 用 5% 的葡萄糖注射液 250 mL 静脉滴注, qd, 疗程均 14 d。

1.6 观察指标 于治疗 1, 7, 14 d, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 VEGF, vWF, MMP-9 水平, 试剂由深圳晶美生物工程有限公司提供, 批号 CF042。

1.7 疗效标准 神经功能评价采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS 评分)^[5], 基本痊愈:NIHSS 减少 90%, 病残程度为 0 级;显著进步:NIHSS 减少 46%~89%, 病残程度为 1~3 级;进步:NIHSS 减少 18%~45%;无变化:NIHSS 减少或增加 < 18%;恶化:NIHSS 增加 > 18%。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后神经功能评价比较 经有序资料的 χ^2 检验, 治疗后观察组神经功能评价优于对照组 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组治疗后神经功能评价比较 (*n* = 40) 例

组别	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化
观察	14	19	4	3	0
对照	11	14	4	10	1

2.2 两组治疗后 NIHSS 评分比较 两组治疗后 NIHSS 评分均呈下降趋势, 7 d 时两组 NIHSS 评分差异不明显, 14 d 时观察组 NIHSS 评分低于对照组, 差异显著 (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 两组治疗后和 1, 7, 14 d NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$) 分

组别	1 d	7 d	14 d
观察	9.77 ± 1.72	8.26 ± 1.48	6.61 ± 1.24 ¹⁾
对照	9.72 ± 1.68	8.91 ± 1.53	7.36 ± 1.31

注:与对照组比较¹⁾*P* < 0.05。

2.3 两组治疗后不同时点血 VEGF, vWF, MMP-9 水平比较 两组治疗后血清 VEGF 水平均呈上升趋势。7 d 时, 两组清 VEGF 水平差异不明显; 14 d 时观察组血清 VEGF 高于对照组 (*P* < 0.05), 见表 3。

两组治疗后 vWF, MMP-9 呈上升趋势, 在治疗后 7 d 时达到高峰之后呈下降趋势, 观察组上升幅度略小于对照组, 但无统计学差异; 14 d 时观察组 vWF, MMP-9 水平低于对照组 (*P* < 0.05, *P* < 0.01), 见表 3。

表3 两组治疗后不同时间点 VEGF, vWF 和 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	时间 /d	VEGF / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	vWF / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-9 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
观察	1	576.8 ± 147.2	212.4 ± 57.8	219.4 ± 105.5
	7	692.1 ± 144.3	272.3 ± 62.5	294.5 ± 91.6
	14	820.4 ± 131.7 ¹⁾	154.2 ± 48.6 ²⁾	227.5 ± 94.1 ¹⁾
对照	1	580.2 ± 150.5	210.9 ± 61.1	224.6 ± 110.7
	7	669.5 ± 145.6	295.4 ± 58.7	317.2 ± 112.8
	14	745.7 ± 139.5	192.6 ± 55.9	275.9 ± 104.3

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

急性脑梗死(ACI)是由于局部脑血管突然中断引起局部脑组织缺血坏死的相应神经功能缺损,具有发病率高、病程长、致残率高三大特点^[6-7]。溶栓治疗被认为是治疗急性脑梗死的有效方法之一,但由于受治疗时间窗的限制,大多数患者失去了溶栓治疗的机会,中医学对急性脑梗死有独到认识和理论基础,临床不乏有效的治疗措施^[2]。本组资料显示急性脑梗死采用舒血宁注射治疗,其NIHSS评分呈明显下降趋势,能明显改善神经功能评价。

血管新生是缺血区组织的抗损伤和神经元修复的结构基础,脑缺血后缺血区和周边组织毛细血管密度增高,微血管形成和侧支循环建立,可改善局部血流,有助于脑梗死患者缺血的神经功能修复^[8]。VEGF是目前发现的作用最强的促血管生长因子,具有促进内皮细胞增殖、移动和抑制其凋亡,诱导血管的形成,调整血管渗透性等生物特性。有研究显示,应用依达拉奉后第14天ACI患者血VEGF水平高于对照组,说明依达拉奉有促进VEGF的生物活性^[9]。本组资料显示观察组在治疗14d时VEGF水平高于依达拉奉组,提示了舒血宁促进了VEGF表达,提高了其在血清中的含量,这有利ACI患者增强血管修复功能,发挥神经保护作用。

vWF主要由内皮细胞和巨核细胞合成,在血小板的颗粒中也有储存,当内皮细胞和血小板在受刺激或损伤时能迅速释放到血浆或血管内皮下,因此,vWF是反映血管内皮细胞损伤的分子标志物之一^[10]。MMP-9在血脑屏障的损伤中扮演着重要作用,MMP-9的表达与血脑屏障的通透性增加一致^[11]。研究显示ACI早期患者血清vWF, MMP-9水平明显升高与梗死病灶的大小有关^[12]。本组资料结果显示,在治疗14d时观察组血清vWF, MMP-9水平明显低于对照组,提示了舒血宁能改善脑

缺血区域再灌注,改善了微循环,减轻了炎症反应,保护了血管内皮功能,起到了神经保护作用。

综上,舒血宁注射能改善急性脑梗死神经功能,其作用机制可能与其调节血清VEGF, vWF和MMP-9水平有关。

[参考文献]

- [1] 蔡少雄,向海燕,兰国斌,等.舒血宁注射液与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J].中华中医药杂志,2008,23(1):77.
- [2] 张洪,周敏,章军建.舒血宁注射液治疗急性脑梗死的疗效及其作用机制[J].中华中医药杂志,2009,24(1):81.
- [3] 吴远华,曹丽平,朱广旗,等.通窍化栓汤对急性脑梗死患者血清中VEGF、Ang-2的影响[J].时珍国医国药,2012,33(9):2202.
- [4] 中华神经科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379.
- [5] 蔡业峰,贾真,张新春,等.美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究——附537例缺血性中风多中心多时点临床测评研究[J].北京中医药大学学报,2008,31(7):494.
- [6] 周超杰.益气活血通络汤治疗缺血性脑中风64例[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(7):237.
- [7] 韩玲.清热化痰汤对缺血性中风急性期患者血压、血脂、凝血功能、同型半胱氨酸、C反应蛋白水平及日常生活水平的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(7):267.
- [8] 潘江,章薇,严洁,等.电针手厥阴心包经穴对大鼠脑梗死大鼠血清、脑组织中血管内皮生长因子的影响[J].针刺研究,2012,37(3):197.
- [9] 韩凡,刘吉昌.依达拉奉对急性脑梗死患者血清血管内皮生长因子、脑源性神经生长因子水平的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(14):2940.
- [10] Souto J C, Almasy L, Soria J M, et al. Genome-wide linkage analysis of von Willebrand factor plasma levels: results from the GAIT project [J]. Thromb Haemost, 2003,89(3):468.
- [11] Ding Y H, Li J, Rafols J A, et al. Reduced brain edema and matrix metalloproteinase (MMP) expression by pre-perfusion infusion into ischemic territory in rat [J]. Neurosci Lett, 2004,372(11):35.
- [12] 高宝山,白新学,金点石,等.脑梗死患者血浆血管性血友病因子等三种因子的测定及其临床意义[J].中国脑血管病杂志,2006,3(8):365.

[责任编辑 何伟]