

黄芩抗栓胶囊对急性脑梗死患者炎症因子的影响

曹仕健 刘妮 黄为 陈永华 李亚军 张波 江婷战 谢道俊

230031 安徽合肥, 安徽中医药大学第一附属医院

通讯作者: 谢道俊, Email: daojunxie81@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.03.006

【摘要】目的 观察黄芩抗栓胶囊对急性脑梗死患者血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)及白细胞介素-6(IL-6)水平的影响。**方法** 将 2013 年 7 月至 2016 年 12 月在安徽中医药大学第一附属医院住院治疗的 92 例急性脑梗死患者按随机数字表法分为观察组(47 例)和对照组(45 例)。对照组患者按缺血性脑血管病进行常规治疗;观察组在常规治疗基础上加用黄芩抗栓胶囊口服,每次 3 粒(每粒 0.4 g),每日 3 次;两组治疗时间均为 2 周。治疗 2 周后,观察两组临床疗效及血清 hs-CRP 和 IL-6 水平的变化。**结果** 两组治疗后血清 hs-CRP 及 IL-6 水平均较治疗前明显下降[观察组:hs-CRP(mg/L)为 6.18 ± 2.17 比 14.11 ± 3.01 , IL-6 (ng/L): 28.10 ± 11.47 比 120.83 ± 24.51 ;对照组:hs-CRP(mg/L)为 8.89 ± 2.46 比 13.97 ± 2.69 , IL-6 (ng/L)为 49.48 ± 16.43 比 115.25 ± 24.05],且以观察组的下降程度较对照组更显著[hs-CRP(mg/L): 6.18 ± 2.17 比 8.89 ± 2.46 , IL-6 (ng/L): 28.10 ± 11.47 比 49.48 ± 16.43 , 均 $P < 0.01$];观察组总有效率明显高于对照组[87.2% (41/47) 比 71.1% (32/45), $P < 0.05$]。**结论** 黄芩抗栓胶囊可降低急性脑梗死患者血清 hs-CRP 及 IL-6 水平,具有脑保护和改善神经功能缺损的作用。

【关键词】 黄芩抗栓胶囊; 脑梗死,急性; 超敏 C-反应蛋白; 白细胞介素-6

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2100202);安徽中医药大学自然基金项目(2012LC₁-036B)

Effect of Huangxiong Kangshuan capsule on inflammatory factors in patients with acute cerebral infarction

Cao Shijian, Liu Ni, Huang Wei, Chen Yonghua, Li Yajun, Zhang Bo, Jiang Tingzhan, Xie Daojun

The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Hefei 230031, Anhui, China

Corresponding author: Xie Daojun, Email: daojunxie@163.com

【Abstract】Objective To observe the effect of Huangxiong Kangshuan capsule on serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6) levels in patients with acute cerebral infarction. **Methods** Ninety-two patients with acute cerebral infarction admitted to the First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine from July 2013 to December 2016 were enrolled, and they were divided into an observation group (47 cases) and a control group (45 cases) by random number table. The control group was given conventional treatment of ischemic cerebrovascular disease, while the observation group was additionally treated by Huangxiong Kangshuan capsule orally taken, once 3 tablets, 3 times a day, on the basis of routine treatment; the duration of treatment was 2 weeks in both groups. After 2 weeks of treatment, the clinical effects of the two groups and the changes of serum hs-CRP and IL-6 levels were observed. **Results** After treatment, the levels of serum hs-CRP and IL-6 were decreased significantly compared with those before treatment in the two groups [observation group: hs-CRP (mg/L) was 6.18 ± 2.17 vs. 14.11 ± 3.01 , IL-6 (ng/L): 28.10 ± 11.47 vs. 120.83 ± 24.51 ; control group: hs-CRP (mg/L) was 8.89 ± 2.46 vs. 13.97 ± 2.69 , IL-6 (ng/L) was 49.48 ± 16.43 vs. 115.25 ± 24.05], and the degree of decline in the observation group was more significant than that in the control group [hs-CRP (mg/L): 6.18 ± 2.17 vs. 8.89 ± 2.46 , IL-6 (ng/L): 28.10 ± 11.47 vs. 49.48 ± 16.43 , both $P < 0.01$]; the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group [87.2% (41/47) vs. 71.1% (32/45), $P < 0.05$]. **Conclusion** Huangxiong Kangshuan capsule can decrease the serum hs-CRP and IL-6 levels in patients with acute cerebral infarction, and has a role in brain protection and nerve function defect improvement.

【Key words】 Huangxiong kangshuan capsule; Acute cerebral infarction; High-sensitivity C-reactive protein; Interleukin-6

Fund program: National Clinical Key Specialty Construction Project of China (2100202); Natural Science Foundation of Anhui University of Traditional Chinese Medicine (2012LC₁-036B)

脑梗死具有发病率高、复发率高和致残率高的特点,约占脑血管疾病的 80%^[1]。本课题组前期研究表明,黄芩抗栓胶囊(原名通脑精胶囊)具有对抗脑梗死急性期胰岛素抵抗,清除自由基,从而改善脑梗死患者神经功能缺损等作用^[2]。本研究进一步观察黄芩抗栓胶囊对急性脑梗死患者血清炎症因子的干预作用,并探讨其作用机制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择: 选择 2013 年 7 月至 2016 年 12 月在安徽中医药大学第一附属医院住院治疗的急性脑梗死患者 92 例,其中男性 51 例,女性 41 例;年龄 49~88 岁,平均 (67.88 ± 8.90) 岁。

1.1.1 诊断标准: 诊断符合 1995 年全国第四次脑血管病学术会议制定的脑梗死标准^[3],且经头颅 CT

或磁共振成像(MRI)确诊,发病时间在 1 周内。

1.1.2 排除标准:① 短暂性脑缺血发作及由于心脏疾病或其他原因导致的脑栓塞;② 有明确自身免疫系统疾病导致的血管炎引起的脑梗死;③ 脑部原发性或转移肿瘤、脑寄生虫导致的脑梗死;④ 出血性脑梗死;⑤ 合并意识障碍,病情危重的脑梗死;⑥ 合并严重心肺功能不全和肝、肾疾病;⑦ 脑梗死急性期采取溶栓、取栓、支架植入及抗凝治疗;⑧ 不能坚持本方案或接受其他治疗方法影响疗效观察者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院医学伦理委员会批准,所有检测和治疗方法取得患者家属知情同意。

1.2 研究分组:将 92 例患者按随机数字表法分为观察组(47 例)和对照组(45 例)。两组患者性别、年龄、病程及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1),说明两组资料均衡,有可比性。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	NIHSS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			
对照组	45	25	20	68.33 ± 8.66	17.22 ± 2.44	10.91 ± 2.66
观察组	47	26	21	67.40 ± 9.20	17.32 ± 2.89	10.79 ± 3.13

1.3 治疗方法:对照组针对基础疾病行稳定血压、降低血糖(给予磺脲类、糖苷酶抑制剂、双胍类、胰岛素等)、血同型半胱氨酸(服用叶酸、维生素 B6、维生素 B12 等)、血黏度(给予阿司匹林、蚓激酶等)以及改善脑循环等常规治疗。观察组在上述治疗基础上加用黄芩抗栓胶囊(规格:0.4 g × 24 粒,由安徽中医药大学第一附属医院制剂室制,主要由大黄、石菖蒲、川芎、郁金等组成,每粒胶囊中含中药浸出物 0.5 g)口服,每次 3 粒,每日 3 次。两组治疗时间均为 2 周。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 两组治疗前后炎症因子水平测定:于入院 24 h 内及治疗 2 周后取患者空腹静脉血分离血清,2000 ~ 3000 r/min(离心半径 6.5 cm)离心 20 min,保存于 -20 ℃ 冰箱待检。用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素-6(IL-6)水平,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.4.2 临床疗效:治疗 2 周后观察两组临床疗效。

1.5 疗效判定标准:依据《中风病诊断与疗效评

定标准(试行)》(二代标准)^[4]:治疗后证候评分降低 ≥ 81%,且最终 6 分以下为基本恢复;56% ~ 81% 为显著进步;36% ~ 56% 为进步;11% ~ 36% 为稍进步; < 11% 为无变化。

1.6 统计学方法:使用 SPSS 17.0 统计软件处理数据,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以例表示,采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后炎症因子水平比较(表 2):两组治疗后血清炎症因子水平均较治疗前明显降低,且以观察组的降低程度更显著(均 $P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	hs-CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)
对照组	治疗前	45	13.97 ± 2.69	115.25 ± 24.05
	治疗后	45	8.89 ± 2.46 ^a	49.48 ± 16.43 ^a
观察组	治疗前	47	14.11 ± 3.01	120.83 ± 24.51
	治疗后	47	6.18 ± 2.17 ^{ab}	28.10 ± 11.47 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组比较,^b $P < 0.01$

2.2 两组临床疗效比较(表 3):观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。

表 3 两组临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效[例(%)]					总有效率 [% (例)]
		痊愈	显著进步	进步	稍进步	无效	
对照组	45	7(15.56)	11(24.44)	9(20.00)	5(11.11)	13(28.89)	71.11(32)
观察组	47	11(23.40)	16(34.04)	10(21.28)	4(8.51)	6(12.77)	87.23(41) ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

3 讨论

脑梗死属中医“中风”范畴,中风一词首见于《内经》,且有中风病症的描述。常富业等^[5]认为,中风病的病理过程是动态变化的,其发病机制为各种毒邪大量留滞于血脉、经络,阻碍脑窍、心神,引起中风病的发生。李京等^[6]通过中医证候学研究发现,风、痰、火等病理因素对急性脑梗死患者的神经功能缺损有较大的影响。

现代研究表明,脑梗死急性期患者血清 hs-CRP 水平升高,hs-CRP 通过激活补体参与炎症反应的发生,通过调节血管通透性而影响神经元的能量供应从而加重神经元及神经组织的损伤^[7]。hs-CRP 通过多途径、多层次参与了急性脑梗死发生发展的病理生理过程^[8]。血清 hs-CRP 水平升高对脑梗死的发生有重要作用^[9],且与脑梗死的病情及神经功能缺损严重程度呈正相关^[10];最近的研究

表明,hs-CRP 参与了动脉粥样硬化病理变化过程中的各个环节,起到了促进动脉粥样硬化的作用^[11]; hs-CRP 类似于高胆固醇血症、高血压,可作为脑卒中发生的独立危险因素^[12]。

此外,急性脑梗死时脑组织中 IL-6 水平迅速升高,活性增强,导致或加重脑水肿或脑细胞坏死,血清 IL-6 介导的炎症反应参与了脑梗死急性期神经细胞损伤的病理过程^[13]。血清 IL-6 表达水平与 CRP 成正相关。因此,干预急性脑梗死患者血清 hs-CRP 及 IL-6 水平不仅可以减轻脑梗死的程度,同时也可以改善预后。

黄芩抗栓胶囊是本院特色制剂,主要由大黄、石菖蒲、川芎、郁金等组成,具有行气化痰、活血解毒的功效,是根据脑梗死患者瘀血、痰浊、腑实、邪毒的病理机制而组方。本课题组前期的研究表明,黄芩抗栓胶囊具有改善胰岛素抵抗及神经功能缺损,减少脑组织一氧化氮(NO)、丙二醛(MDA)含量及内皮素(ET-1)的合成,降低一氧化氮合酶(NOS)活性,下调 TNF- α 水平,增加血浆组织型纤溶酶原激活物(t-PA)含量和活性及脑组织超氧化物歧化酶(SOD)活性等的作用^[14-16]。

本研究显示,黄芩抗栓胶囊在改善急性脑梗死患者神经功能缺损的同时,还可以明显降低观察组患者血清 hs-CRP 及 IL-6 的水平,说明黄芩抗栓胶囊能抑制上述炎症因子的表达,从而起到脑保护、帮助神经功能恢复的作用。

参考文献

- [1] 宋彦丽,蔡金乐,潘岳松,等.缺血性卒中的遗传流行病学研究[J].中国卒中杂志,2014,9(3):246-251. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2014.03.014.
- [2] Song YL, Cai JL, Pan YS, et al. Progress of genetic epidemiology of ischemic stroke [J]. Chin J Stroke, 2014, 9 (3): 246-251. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2014.03.014.
- [3] 谢道俊,江停战,邵正斌,等.通脑精胶囊对胰岛素抵抗大鼠局灶性脑缺血后脑组织自由基的影响[J].临床中老保健,2002,5(1):32-34. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2002.01.016.
- [4] Xie DJ, Jiang TZ, Shao ZB, et al. Effect of tongnaojing capsule on of free radicals of cerebral tissue in rats with insulin resistance after local cerebral ischemia [J]. J Clin Healthcare, 2002, 5 (1): 32-34. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2002.01.016.
- [5] 中华医学会神经病学分会.全国第四届脑血管病学术会议标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):376-381.
- [6] Chinese Society of Neurology. The Fourth National Conference on cerebrovascular diseases (1995) [J]. Chin J Neurol, 1996, 29 (6): 376-381.
- [7] 任占利,王顺道,王永炎,任继学.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):55-56.
- [8] Ren ZL, Wang SD, Wang YY, Ren JX. Criteria for diagnosis and curative effect evaluation of apoplexia [J]. J Beijing Univ TCM, 1996, 19 (1): 55-56.
- [9] 常富业,王永炎.中风病毒邪论[J].北京中医药大学学报,2004,27(1):3-6.
- [10] Chang FY, Wang YY. Toxic pathogen theory of apoplexy [J]. J Beijing Univ TCM, 2004, 27 (1): 3-6.
- [11] 李京,曹锐,朱宏勋,等.急性脑梗死患者中医证候与神经功能及凝血功能的相关性研究[J].中华危重病急救医学,2011,23(6):329-332. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.06.003.
- [12] Li J, Cao R, Zhu HX, et al. A study of traditional Chinese medicine syndromes correlated to neurologic function or to coagulation function in patients with acute cerebral infarction [J]. Chin Crit Care Med, 2011, 23 (6): 329-332. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.06.003.
- [13] Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor [J]. Stroke, 2001, 32 (4): 917-924.
- [14] 高亮. C 反应蛋白在急性脑梗死发病中作用机制的探讨[J].山西医药杂志,2004,33(6):475-477. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2004.06.007.
- [15] Gao L. The action mechanism of C-reactive protein in acute cerebral infarction [J]. Shanxi Med J, 2004, 33 (6): 475-477. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2004.06.007.
- [16] 周平,李迎秋,李卫东,等.急性脑梗死患者血清高迁移率族蛋白 B1 和超敏 C-反应蛋白水平的变化及其临床意义[J].中华危重病急救医学,2012,24(5):265-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.05.003.
- [17] Zhou P, Li YQ, Li WD, et al. Changes in serum high mobility group box-1 protein and high-sensitivity C-reactive protein in patients with acute cerebral infarction and their clinical significance [J]. Chin Crit Care Med, 2012, 24 (5): 265-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.05.003.
- [18] Wang L, Jiang J, Du L, et al. The prognostic value of serum pregnancy-associated plasma protein A, S100 and high sensitivity C-reactive protein in acute ischemic stroke patients without heparin administration [J]. Clin Biochem, 2014, 47 (16-17): 187-191. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.08.001.
- [19] 王海东,朱晓燕. CRP 构象与动脉粥样硬化作用机制研究进展[J].实用检验医师杂志,2014,6(3):185-186,175. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.03.21.
- [20] Wang HD, Zhu XY. Research progress of CRP conformation and mechanism of atherosclerosis [J]. Chin J Lab Pathol, 2014, 6 (3): 185-186,175. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.03.21.
- [21] Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49 (21): 2129-2138. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.052.
- [22] 顾卫,谭峰,吴海科,等.急性脑梗死辨证分型与细胞因子的关系[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9(5):302-304. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2002.05.019.
- [23] Gu W, Tan F, Wu HK, et al. Relationship between cytokines and traditional Chinese medical syndrome differentiation and typing in patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2002, 9 (5): 302-304. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2002.05.019.
- [24] 江停战,谢道俊,邵正斌,等.通脑精胶囊对胰岛素抵抗大鼠局灶性脑缺血组织 NO 及 NOS 的影响[J].中国中医基础医学杂志,2002,8(6):24-25. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3250.2002.06.011.
- [25] Jang TZ, Xie DJ, Shao ZB, et al. Effect of Tong Jing Capsule on NO and NOS in focal cerebral ischemia rats with insulin resistance [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2002, 8 (6): 24-25. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3250.2002.06.011.
- [26] 谢道俊,江停战,刘妮,等.通脑精胶囊对胰岛素抵抗大鼠急性局灶性脑缺血内皮素及肿瘤坏死因子的影响[J].中国中医药科技,2002,9(5):267-269. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7072.2002.05.005.
- [27] Xie DJ, Jiang TZ, Liu N, et al. Effect of Tongnaojing capsule on plasma endothelin and serum tumor necrosis factor in rats with insulin resistance after local cerebral ischemia [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2002, 9 (5): 267-269. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7072.2002.05.005.
- [28] 汪远金,方正清,雷黎,等.通脑精胶囊对急性局灶性脑缺血胰岛素抵抗大鼠 NO 和 TNF α 的影响[J].安徽中医学院学报,2002,21(3):39-41. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2219.2002.03.023.
- [29] Wang YJ, Fang ZQ, Lei L, et al. Influences of tongnaojing capsule on the contents of nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha in insulin resistance rats after local cerebral ischemia [J]. J Anhui Tradit Chin Med Coll, 2002, 21 (3): 39-41. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2219.2002.03.023.

(收稿日期:2017-05-02)