

神经科学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000144

红花注射液对轻型急性脑梗死青年患者血清白细胞介素-6、10 的影响

骆彩珍¹, 高志琼¹, 江晋渝², 杨小艳², 汤建平², 罗 勇²

(1. 桂林医学院附属医院神经内科, 桂林 541001; 2. 贵州航天医院神经内科, 遵义 563003)

【摘要】目的:观察红花注射液治疗轻型急性脑梗死青年患者的疗效及其对患者血清白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-10 的影响。**方法:**选取住院的轻型急性脑梗死青年患者 52 例, 神经功能缺损程度评分(neurological severity scores, NSS)为 10~15 分, 年龄为 35~40 岁。随机分为对照组(常规治疗, 27 例)和治疗组(常规治疗+红花注射液治疗 20 ml/d, 25 例)。所有患者均于入院时及治疗后第 7、14 天清晨抽取静脉血, 以同龄健康人群为对照, 采用双抗体夹心酶联免疫法检测 IL-6、IL-10。**结果:**与治疗前比, 治疗组和对照组患者治疗 7 d 和 14 d 后的 NSS 均明显降低($P=0.000$); 其中, 治疗第 14 天, 治疗组的 NSS 低于对照组($P=0.040$)。与治疗前比, 对照组第 7 天的血清 IL-6 水平无变化($P=0.078$), 第 14 天的血清 IL-6 浓度明显降低($P=0.000$); 治疗组第 7 天和第 14 天的血清 IL-6 水平均明显下降($P=0.000$)。治疗组第 7 天和第 14 天的血清 IL-6 水平均低于对照组($P=0.042$, $P=0.000$)。与治疗前比, 对照组和治疗组第 7 天和第 14 天的血清 IL-10 水平均明显升高($P=0.000$), 且治疗组第 7 天和第 14 天的血清 IL-10 水平均高于对照组($P=0.001$, $P=0.038$)。对照组 IL-6/IL-10 比值与 NSS 的变化无相关性($r=0.962$, $P=0.177$); 治疗组 IL-6/IL-10 比值与 NSS 变化呈正相关($r=0.997$, $P=0.048$)。**结论:**红花注射液的早期应用对于改善青年轻型急性脑梗死患者病情具有一定的改善作用, 可能与其降低患者血清 IL-6 水平、升高 IL-10 水平, 进而降低 IL-6/IL-10 比值有关。

【关键词】红花注射液; 青年患者; 轻型急性脑梗死; 白细胞介素-6; 白细胞介素-10

【中图分类号】R969

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-06-10

作者介绍: 骆彩珍, Email: lcz2988835@126.com,

研究方向: 医院药学。

通信作者: 罗 勇, Email: luoyongtt@163.com。

基金项目: 中国航天科工集团医疗卫生科研资助项目(编号: 2010-JKBZ-010)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000144.html>

- [3] Hata K, Fujitani M, Yasuda Y, et al. RGMa inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury[J]. Cell Biol, 2006, 173(1): 47-58.
- [4] Yoshida J, Kubo T, Yamashita T. Inhibition of branching and spine maturation by repulsive guidance molecule in cultured cortical neurons[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 372(4): 725-729.
- [5] Liu XX, Hashimoto M, Horii H, et al. Repulsive guidance molecule b inhibits neurite growth and is increased after spinal cord injury[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2009, 382(4): 795-800.
- [6] Cafferty WB, Yang SH, Duffy PJ, et al. Functional axonal regeneration through astrocytic scar genetically modified to digest chondroitin sulfate proteoglycans[J]. J Neurosci, 2007, 27(9): 2176-2185.
- [7] Zhang JF, Zhao FS, Wu G, et al. Therapeutic effect of co-transplantation of neuregulin-1-transfected Schwann cells and bone marrow stromal cells on spinal cord hemisection syndrome[J]. Neuroscience, 2011, 497(2): 128-133.
- [8] Mimura F, Yamagishi S, Arimura N, et al. Myelin-associated glycoprotein inhibits microtubule assembly by a Rho-kinase-dependent mechanism[J]. Biol. Chem, 2006, 281(231): 15970-15979.

- [9] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats[J]. J Neurotrauma, 1995, 12(1): 1-21.
- [10] Peace AG, Shewan DA. New perspectives in cyclic AMP-mediated axon growth and guidance: the emerging epoch of Epac[J]. Brain Res Bull, 2011, 84(4/5): 280-288.
- [11] Niederkofer V, Salie R, Sigrist M, et al. Repulsive guidance molecule (RGM) gene function is required for neural tube closure but not retinal topography in the mouse visual system[J]. Neurosci, 2004, 24(4): 808-818.
- [12] Ruff CA, Wilcox JT, Fehlings MG, et al. Cell-based transplantation strategies to promote plasticity following spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2012, 235(1): 78-90.
- [13] Wu B, Sun L, Li P, et al. Transplantation of oligodendrocyte precursor cells improves myelination and promotes functional recovery after spinal cord injury[J]. Injury, 2012, 43(6): 794-801.

(责任编辑: 关蕴良)

Effects of safflower injection on serum IL-6 and IL-10 level of young patients with mild acute cerebral infarction

Luo Caizhen¹, Gao Zhiqiong¹, Jiang Jinyu², Yang Xiaoyan², Tang Jianping², Luo Yong²

(1. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Guilin Medical College;

2. Department of Neurology, Guizhou Aerospace Hospital)

[Abstract] **Objective:** To observe the therapeutic effect of safflower injection on young patients with mild acute cerebral infarction and the effect of safflower injection on serum interleukin (IL)-6 and IL-10 level of these subjects. **Methods:** Totally 52 patients with mild acute cerebral infarction, aged 35–40 year-old with 10–15 neurological severity score (NSS) were randomly divided into control group (conventional treatment, 27 cases) and treatment group (conventional treatment combined with safflower injection 20 ml per day, 25 cases). Morning blood samples of all patients were monitored at three time points (before the treatment, on the 7th d and 14th d during the treatment) and were collected for IL-6 and IL-10 detection using a double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. Blood samples of healthy people aged 35–40 years were also obtained as controls. **Results:** NSS of control group and treatment group on the 7th d and 14th d were all significantly decreased compared with those before treatment (all $P=0.000$). On the 14th d, NSS of treatment group was lower than that of control group ($P=0.040$). Comparing with that before treatment, serum IL-6 level of control group was significantly decreased on the 14th d ($P=0.000$) but unchanged on the 7th d ($P=0.078$). Serum IL-6 levels of treatment group were markedly decreased on the 7th d and 14th d compared with those before treatment (all $P=0.000$) and control group respectively ($P=0.042$, $P=0.000$). Serum IL-10 levels of control group and treatment group were significantly increased after treating for 7 d and 14 d compared with those before treatment ($P=0.000$). On the 7th d and 14th d, serum IL-10 level was higher in treatment group than in control group ($P=0.001$, $P=0.038$). Positive correlation was observed between IL-6/IL-10 value and NSS in treatment group ($r=0.997$, $P=0.048$), but not in control group ($r=0.962$, $P=0.177$). **Conclusions:** Early application of safflower injection is benefit for young patients with mild acute cerebral infarction. The mechanism might be associated with lowering IL-6/IL-10 value through decreasing IL-6 level and increasing IL-10 level.

[Key words] safflower injection; young patients; mild acute cerebral infarction; interleukin-6; interleukin-10

脑梗死是神经内科常见病、多发病,具有高复发率、高死亡率、高致残率等特点,严重危害人类健康,是导致人类死亡的三大死因之一。目前,临床对脑梗死的治疗尚缺乏有效的手段,保护神经系统的功能、减轻神经功能受损是当前治疗脑梗死的主要目标之一。红花注射液具有活血化瘀的作用,是治疗脑梗死的药物之一。以往临床研究^[1-4]显示,红花注射液具有改善脑梗死患者神经功能缺损的作用。近年来,急性脑梗死的发病呈年轻化趋势,但尚未见红花注射液治疗青年轻型急性脑梗死临床疗效的研究报道。为此,本研究对红花注射液治疗青年轻型急性脑梗死临床疗效进行了初步观察,并通过检测患者血清白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-10 含量,以探索红花注射液治疗青年轻型急性脑梗死患者的可能机制。

1 资料和方法

1.1 病例及筛选

2010 年 1 月至 2012 年 7 月期间,在我院神经内科住院的首次发病的 52 例轻型急性脑梗死青年患者。病例筛选标准:①发病 48 h 内;②诊断符合全国第 4 届脑血管学术会议

修订的标准,并头部 CT 和(或)MRI 证实,且梗死灶均局限于 1 个脑叶内,横断面直径为 3~5 cm;③排除心血管疾病、代谢性疾病、近期感染史、自身免疫性疾病、肝肾功能障碍、肿瘤以及外科手术史;④入院后按照神经功能缺损程度评分(neurological severity scores, NSS)标准^[5],评分为轻型且评分为 10~15 分;⑤年龄 35~40 岁。

1.2 治疗方案

实验分为对照组和治疗组,2 组治疗前在年龄、性别、梗死灶横断面直径、NSS 等方面均无统计学差异(表 1)。对照组 27 例患者,入院后,20%甘露醇静脉滴注降颅压、输液胞磷胆碱、口服阿司匹林,患者进行清淡饮食、平卧休息,病情稳定后配合康复治疗。治疗组 25 例患者,除上述治疗外,静脉滴注红花注射液,20 ml/d。于治疗前、治疗后第 7 天和治疗后第 14 天,进行 NSS 评价。同时,取各患者的静脉血 5 ml,于试管内 4 ℃冰箱置留 2 h 使血样凝固,1 500 r/min,取上清液,-70 ℃保存待检。

表 1 轻型急性脑梗死青年患者一般情况
Tab.1 Characteristics of young patients with mild acute cerebral infarction

组别	病例数 (n)	年龄 (岁)	性别 (男/女)	梗死灶横断面直径 (cm)	NSS
对照组	27	37.7 ± 1.2	17/10	4.2 ± 0.7	12.8 ± 1.5
治疗组	25	38.4 ± 1.3	16/9	4.1 ± 0.8	12.9 ± 1.7
$F\chi^2$ 值		1.174	0.006	1.306	0.021
P 值		0.688	0.938	0.505	0.885

表 2 红花注射液对轻型急性脑梗死青年患者 NSS 和血清 IL-6、IL-10 的影响

Tab.2 Effect of safflower injection on NSS, serum IL-6 and IL-10 level of young patients with mild acute cerebral infarction

组别		NSS	血清 IL-6 (pg/ml)	血清 IL-10 (pg/ml)	血清 IL-6/IL-10 比值
健康人群			12.8 ± 2.6	81.9 ± 11.7	
对照组	治疗前	12.8 ± 1.5	17.3 ± 2.2 ^a	51.6 ± 8.0 ^a	0.34 ± 0.04
	治疗 7 d	5.5 ± 2.4 ^a	16.0 ± 2.6	59.3 ± 5.0 ^b	0.27 ± 0.05
	治疗 14 d	2.0 ± 1.1 ^a	14.4 ± 1.4 ^b	76.7 ± 7.7 ^b	0.19 ± 0.02 ^b
治疗组	治疗前	12.9 ± 1.7	17.2 ± 2.5 ^a	50.8 ± 7.8 ^a	0.34 ± 0.03
	治疗 7 d	5.2 ± 2.2 ^a	15.0 ± 0.9 ^{bc}	64.4 ± 5.8 ^{bc}	0.23 ± 0.02 ^{bc}
	治疗 14 d	1.4 ± 1.0 ^{ab}	13.1 ± 1.2 ^{bc}	80.9 ± 6.4 ^{bc}	0.16 ± 0.02 ^b
时间因素	F 值	592.478	57.039	282.465	341.827
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000
分组因素	F 值	0.570	2.098	4.446	341.827
	P 值	0.567	0.128	0.040	0.004
交互作用	F 值	1.031	5.185	3.737	13.954
	P 值	0.315	0.027	0.027	0.000

注:a,与健康人群比, $P<0.01$;b,与治疗前比, $P<0.05$;c,与对照组比, $P<0.05$

1.3 血清 IL-6 和 IL-10 检测

收集同期 30 名在我院健康体检为健康人群(年龄为 35~40 岁)的空腹静脉血,制备血清,作为正常对照。收集患者的血清标本,采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法进行于 Thermo 全波长酶标仪(Thermo Scientific,美国)检测 IL-6、IL-10(试剂盒由上海麦约尔生物技术有限公司提供,美国 AD 公司生产)水平。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 15.0 软件,所有数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。重复测量数据采用重复测量方差分析;组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验;正态分布的 NSS 和 IL-6/IL-10 比值数据采用 Pearson 相关分析。检验水准定为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 红花注射液对轻型急性脑梗死患者 NSS 的影响

轻型急性脑梗死青年患者 NSS 显示(表 2);对照组和治疗组治疗前的 NSS 无统计学差异($F=1.198, P=0.651$)。治疗后,对照组和治疗组患者第 7 天($F=177.272, P=0.000; F=195.911, P=0.000$)和第 14 天($F=854.612, P=0.000; F=843.498, P=0.000$)的 NSS 均明显降低。治疗第 7 天后,2 组间的 NSS 无统计学差异($F=0.253, P=0.617$);治疗 14 d 后,治疗组患者的 NSS 低于对照组($F=4.449, P=0.040$)。

2.2 红花注射液对轻型急性脑梗死患者血清 IL-6 的影响

治疗前,对照组和治疗组轻型急性脑梗死青年患者的 IL-6 水平无统计学差异($F=0.015, P=0.903$),且均明显高于健康人群($q=9.863, P=0.000; q=9.491, P=0.001$)(表 2)。与治疗前比,对照组第 7 天的血清 IL-6 水平无变化($F=3.231, P=0.078$),第 14 天的血清 IL-6 水平明显下降($F=34.609, P=0.000$)。与治疗前比,红花注射液治疗组治疗第 7 天($F=17.815, P=0.000$)和第 14 天($F=54.913, P=0.000$)的血清 IL-6

水平均下降。与对照组比,治疗组第 7 天($F=4.346, P=0.042$)和第 14 天($F=13.664, P=0.001$)的血清 IL-6 水平均降低。

2.3 红花注射液对轻型急性脑梗死患者血清 IL-10 的影响

治疗前,对照组和治疗组患者的 IL-10 水平无统计学差异($F=0.136, P=0.714$),且均明显低于健康人群($q=17.011, P=0.000; q=17.110, P=0.000$)(表 2)。与治疗前比,对照组和红花注射液治疗组第 7 天($F=17.802, P=0.000; F=49.256, P=0.000$)和 14 d($F=137.745, P=0.000; F=221.870, P=0.000$)的血清 IL-10 水平均明显升高。与对照组比,治疗组治疗 7 d($F=11.820, P=0.001$)和 14 d($F=4.552, P=0.038$)的血清 IL-10 水平均升高。

2.4 NSS 与血清 IL-6/IL-10 比值

Pearson 分析显示:对照组 IL-6/IL-10 比值与 NSS 的变化无相关性($r=0.962, P=0.177$);治疗组 IL-6/IL-10 比值与 NSS 变化呈正相关($r=0.997, P=0.048$)。提示,红花注射液改善患者 NSS 可能与其降低患者血清 IL-6/IL-10 比值有关。

3 讨 论

目前,急性脑梗死的病因复杂,发病过程尚不完全明了,临床上发病呈年轻化趋势,其临床治疗尚不理想。近年来的研究显示,红花注射液具有降低脑梗死患者神经缺损的作用^[1-4],与其改善线粒体能量代谢^[2]和血液流变学^[6-8]、抑制神经元凋亡^[9]等有关,但其作用机制尚不完全清楚。本研究结果显示,与常规治疗组比,常规治疗配合红花注射液治疗 14 d 后,青年轻型急性脑梗死患者的 NSS 降低。提示,红花注射液对于改善青年轻型急性脑梗死预后具有一定的促进作用。

在任何器官中,损伤均伴随炎症反应。脑梗塞后,脑部继发的炎症反应是导致脑缺血再灌注损伤

的主要原因之一^[10],其中细胞因子发挥了重要的作用^[11]。以往研究报道,红花注射液具有抗大鼠溃疡性结肠炎的作用,可能与其促进抗炎因子 IL-4 的释放、抑制促炎因子 IL-1 β 的表达有关。此外,红花注射液还能通过降低家兔血清 IL-8 水平,减轻脑缺血/再灌注损伤。在 IL 家族中,IL-6 和 IL-10 分别具有炎症刺激作用和抗炎作用,红花注射液是否能影响脑梗死患者血清 IL-6 和 IL-10,尚未见报道。急性脑梗死时,核因子 κ B 激活,促进 IL-6 的产生^[12],从而引起急性脑梗死患者血清 IL-6 浓度升高^[13]。IL-6 能通过增加血脑屏障的通透性、诱导免疫球蛋白生成,最终引起急性脑梗死早期的脑损伤^[10]。本研究结果显示,青年轻型急性脑梗死患者血清 IL-6 水平高于健康人群,常规治疗 14 d 后,患者血清 IL-6 浓度显著降低;红花注射液治疗组第 7 天和第 14 天的血清 IL-6 水平明显低于治疗前,且均低于常规治疗的对照组。提示,降低患者血清 IL-6 水平,从而减轻炎症反应,可能是红花注射液减轻患者脑损伤的作用机制之一。

IL-10 是一种抗炎因子,具有促进神经细胞再生、改善和保护神经系统功能的作用^[14-18]。IL-10 缺乏时,神经受损加重^[19],可能与其抑制前凋亡基因 Fas L 和 caspase-3 的表达有关^[15]。本研究显示,青年轻型急性脑梗死患者血清 IL-10 水平明显低于正常人群。经过治疗后,对照组和红花注射液治疗组第 7 天和第 14 天的血清 IL-10 水平均显著升高;且治疗组第 7 天和第 14 天患者的血清 IL-10 水平均高于对照组。这一结果提示,红花注射液改善患者神经功能损伤可能与其提高患者血清 IL-10 的水平、抑制神经细胞凋亡有关。

另有研究报道,降低患者 IL-6/IL-10 比值有利于脑外伤患者内环境稳态的恢复^[20]。本研究显示,对照组和红花注射液治疗组 IL-6/IL-10 比值的变化与 NSS 的改变均呈正相关。其中,对照组 IL-6/IL-10 比值与 NSS 变化的斜率间无统计学差异,但在治疗组有统计学差异。提示,红花注射液改善 NSS 可能与其降低 IL-6/IL-10 比值有关。

综上所述,红花注射液早期应用对于改善青年轻型急性脑梗死患者病情具有一定的促进作用,可能与其降低患者血清 IL-6/IL-10 比值有关,有待通过细胞学等实验进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 张永成,高丽丽.红花注射液联合动脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效评价[J].中国老年学杂志,2010,30(23):3578-3579.
- [2] 徐开蕾,范华昌,刘龙民,等.红花注射液颈动脉灌注治疗脑梗死的疗效及对大鼠脑线粒体影响的研究[J].中成药,2010,32(9):1472-1476.
- [3] 徐开蕾,范华昌,沈文英,等.颈动脉灌注红花注射液治疗脑梗死的临床研究[J].中成药,2005,27(6):678-681.
- [4] 秦松苗.红花注射液治疗急性脑梗死疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2011,14(12):86-87.
- [5] Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale[J]. Stroke, 1989, 20(7): 864-870.
- [6] 赵欣欣,黄 兰,唐发宝.红花注射液对脑梗死血液流变学影响的 Meta 分析[J].中国药房,2011,22(15):1413-1415.
- [7] 崔军莉,李元生,袁甫军.红花注射液治疗急性脑梗死 80 例疗效观察[J].陕西医学杂志,2011,40(1):96-97,101.
- [8] 于德春.红花注射液对脑梗死患者血流动力学的影响[J].吉林医学,2009,30(23):2987-2988.
- [9] 罗 嘉,方治平,周黎明,等.红花注射液对大鼠局灶性脑缺血后梗死体积和神经元凋亡相关蛋白 bcl-2, caspase-3 表达的影响[J].中国中药杂志,2004,29(10):52-55.
- [10] Kim HM, Shin HY, Jeong HJ, et al. Reduced IL-2 but elevated IL-4, IL-6, and IgE serum levels in patients with cerebral infarction during the acute stage[J]. J Mol Neurosci, 2000, 14(3): 191-196.
- [11] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone: I. definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. J Immunol, 1986, 136(7): 2348-2357.
- [12] Akira S. TLR signaling[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2006, 311: 1-16.
- [13] Wang JL, Gu W, Tan F. Effect of erigeron injection on platelet level of CD62p and serum content of TNF- α and IL-6 in patients with acute cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2005, 25(4): 324-326.
- [14] Liu N, Chen R, Du H, et al. Expression of IL-10 and TNF- α in rats with cerebral infarction after transplantation with mesenchymal stem cells[J]. Cell Mol Immunol, 2009, 6(3): 207-213.
- [15] 刘 楠,杜厚伟,陈荣华,等.白介素 10 对脑缺血大鼠神经细胞凋亡的作用研究[J].细胞与分子免疫学杂志,2007,23(6):498-500.
- [16] Woiciechowsky C, Schoning B, Stoltenberg-Didinger G, et al. Brain-IL-1 triggers astrogliosis through induction of IL-6; inhibition by propranolol and IL-10[J]. Med Sci Monit, 2004, 10(9): BR325-330.
- [17] Dietrich WD, Busto R, Bethea JR. Postischemic hypothermia and IL-10 treatment provide long-lasting neuroprotection of CA1 hippocampus following transient global ischemia in rats[J]. Exp Neurol, 1999, 158(2): 444-450.
- [18] Vila N, Castillo J, Davalos A, et al. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2003, 34(3): 671-675.
- [19] Perini F, Morra M, Alecci M. Temporal profile of serum anti-inflammatory and pro-inflammatory interleukins in acute ischemic stroke patients[J]. Neurol Sci, 2001, 22(4): 289-296.
- [20] 陈 军,王玉兰,张玉坤,等.严格控制血糖对多发伤合并严重脑外伤患者 IL-6/IL-10 的影响[J].山东医药,2008,48(32):118-119.

(责任编辑:冉明会)