

三七总皂甙对急性脑梗死患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平的影响*

蒙兰青¹ 韦叶生² 韦世革¹ 黄瑞雅³ 李雪斌³ 黄建敏¹

摘要 目的:观察三七总皂甙(PNS)对急性脑梗死患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平的影响,探讨三七总皂甙的脑保护机制。方法:选择发病 7d 内的脑梗死患者 62 例,随机分为 PNS 干预组(常规药物治疗加三七总皂甙)32 例,对照组(常规药物治疗)30 例。采用放射免疫分析法测定血清细胞因子 TNF- α , IL-6 含量,观察两组治疗前后血清细胞因子 TNF- α , IL-6 活性水平;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)及 Barthel 指数评分法分别评估两组治疗前后神经功能缺损评分及日常生活活动能力评分。结果:治疗前, PNS 组和对照组血清 TNF- α , IL-6 活性水平相比差异无显著性 ($P>0.05$), 两组 NIHSS 评分、Barthel 指数评分之间差异无显著性意义 ($P>0.05$); 治疗 3 周后, PNS 组血清 TNF- α , IL-6 活性水平比对照组显著降低 ($P<0.05$), NIHSS 评分比对照组显著改善 ($P<0.01$), Barthel 指数评分则明显比对照组高 ($P<0.01$)。PNS 组的血清 TNF- α , IL-6 活性水平与 NIHSS 评分呈明显正相关(分别为 $r=0.741, P<0.05$; $r=0.732, P<0.05$), 与 Barthel 指数评分显著负相关(分别为 $r=-0.767, P<0.05$; $r=-0.809, P<0.05$)。结论:三七总皂甙可能通过抑制脑梗死后 TNF- α , IL-6 介导的炎症反应, 促进功能恢复。

关键词 三七总皂甙; 脑梗死; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6; Barthel 指数; 美国国立卫生研究院卒中量表
中图分类号: R743, R49 文献标识码: A 文章编号: 1001-1242(2008)-03-0205-03

Effects of panax notoginseng saponins on serum TNF- α and IL-6 levels in patients with acute cerebral infarction/MENG Lanqing, WEI Yesheng, WEI Shige, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2008,23(3):205-207

Abstract Objective: To observe the effects of panax notoginseng saponins (PNS) on serum TNF- α and IL-6 levels in patients with acute cerebral infarction, and investigate the neuroprotection of PNS in acute cerebral infarction. **Method:** Sixty-two patients with acute cerebral infarction were randomly divided into two groups: PNS group (n=32, treated by PNS for 3 weeks in addition to the routine medications) and control group (n=30, treated by routine medications). The serum levels of TNF- α and IL-6 was determined by radioimmunoassay, the scores of neurological dysfunction and activities of daily living were evaluated by the NIHSS and BI. The levels of serum TNF- α and IL-6 and scores of NIHSS and BI were assessed before and after PNS treatment, respectively. **Result:** Before treatment, there were no significant difference in the content of serum TNF- α and IL-6 and scores of NIHSS and BI between PNS group and control group. However, after 3 weeks of treatment, the levels of TNF- α and IL-6 and scores of NIHSS in PNS group were significantly lower than those of control group ($P<0.05$), while scores of BI in PNS group were significantly higher than that of control ($P<0.05$). The levels of TNF- α and IL-6 showed a positive correlation with the scores of NIHSS ($r=0.741, P<0.05$; $r=0.732, P<0.05$), and showed a negative correlation with the scores of BI ($r=-0.767, P<0.05$; $r=-0.809, P<0.05$). **Conclusion:** PNS has an anti-inflammatory effect and can promotes rehabilitation in patients with acute cerebral infarction.

Author's address Department of Neurology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise, Guangxi, 533000

Key words panax notoginseng saponins; cerebral infarction; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6; Barthel index; NIH stroke scale

脑梗死后的炎症反应是造成脑损伤的重要原因之一,抑制炎症反应成为脑保护的重要措施。细胞因子是一类在机体免疫及炎症反应中起重要作用的分泌性低分子蛋白质,在脑缺血后的炎症反应中起关键作用,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin, IL-6)为两种重要的

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30660159),广西教育厅课题项目,右江民族医学院重点课题项目

1 右江民族医学院附属医院神经内科,广西,533000

2 右江民族医学院附属医院检验科

3 右江民族医学院脑血病研究所

作者简介:蒙兰青,男,硕士,主治医师

收稿日期:2007-3-27

细胞因子。三七总皂甙(panax notoginseng saponins, PNS)是三七主要药理活性成分,已广泛用于脑梗死的研究和临床治疗,并被证实具有多治疗作用靶点。然而,三七总皂甙对脑梗死后炎症反应的干预作用,目前尚未见有关报道。本研究对脑梗死患者在常规治疗的基础上给予 PNS 治疗,观察 PNS 对急性脑梗死患者的血清细胞因子 TNF- α 和 IL-6 水平及神经功能恢复的影响,进一步探讨 PNS 对脑梗死的脑保护机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2005—2006 年在我科住院予确诊的急性脑梗死患者 62 例,均符合第 4 届全国脑血管病会议制订的脑出血诊断标准^[1],并经头颅 CT 证实,男 37 例,女 25 例,发病年龄 45—70 岁,病程 <7d,系首次发病。其中梗死灶位于皮质 12 例,基底核 29 例,半卵圆区 10 例,丘脑 11 例。排除急性心肌梗死、凝血功能异常、急性感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、严重心肝肾疾病。按入院日期把入选患者随机分为 PNS 组(32 例)和对照组(30 例)。按 Pullicino 提出的公式:脑梗死灶体积=(长×宽×CT 扫描阳性层数÷2)计算脑梗死灶体积(cm^3)^[2],将其分为大梗死灶(>10 cm^3)、中梗死灶(5—10 cm^3)、小梗死灶(<5 cm^3)三型。见表 1、2。

表 1 两组急性脑梗死患者一般资料比较

组别	例数	男(例)	女(例)	平均年龄(岁)	发病到入院时间(d)
PNS 组	32	19	13	54±8.5	5±1.4
对照组	30	18	12	53±9.3	5±1.6

两组间比较 $P>0.05$

表 2 两组急性脑梗死患者梗死灶部位及大小比较

组别	例数	梗死灶部位(例)				梗死灶大小分型(例)			梗死灶平均体积(cm^3)
		皮质	基底核	半卵圆区	丘脑	大	中	小	
PNS 组	32	7	14	5	6	7	14	11	8.12±2.46
对照组	30	5	15	5	5	8	12	10	7.96±3.21

两组间比较 $P>0.05$

1.2 方法

1.2.1 治疗方法:两组脑梗死患者均采用 20% 甘露醇、补液、胞二磷胆碱、肠溶阿司匹林等脑梗死的治疗常规,PNS 组加用血塞通注射液(主要成分是 PNS,浓度 25mg/ml,批号:20051102)20ml/d,加入生理盐水或 5% 葡萄糖 250ml 中静脉滴注,1 次/天,疗程 21d。

1.2.2 血清 TNF- α 和 IL-6 测定:两组分别于入院时和治疗 3 周后清晨空腹抽取静脉血 3—5 ml,以 3000 r/min 离心 10 min,然后于 -20℃ 下保存至标本收集完成时检测(注意剔除溶血标本)。采用放射免

疫分析法测定血清细胞因子 TNF- α , 血清 IL-6 含量,试剂盒购自北京科美东雅生物技术有限公司。

1.2.3 神经功能的评定:分别对两组患者入院时和治疗 3 周后采用 Barthel 指数 (Barthel index, BI)评分法测定日常生活活动能力,满分 100 分,分数越高表示预后越好,采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIH stroke scale,NIHSS)评估神经功能缺损情况。

1.3 统计学分析

应用 SPSS11.5 统计软件处理,各组数据以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验和直线相关分析。

2 结果

2.1 治疗前后 NIHSS、BI、TNF- α 和 IL-6

治疗 3 周后,PNS 组和对照组 NIHSS 评分显著降低($P<0.01$),但 PNS 组 NIHSS 评分显著低于对照组($P<0.01$);两组 BI 显著增高($P<0.01$),PNS 组 BI 明显高于对照组 ($P<0.01$)。PNS 组和对照组血清 TNF- α 和 IL-6 水平显著降低($P<0.05$),且 PNS 组的血清 TNF- α 和 IL-6 水平显著低于对照组 ($P<0.05$),见表 3。

2.2 量表评分与细胞因子的相关分析

急性脑梗死患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平与 NIHSS 评分之间呈正相关(分别为 $r=0.741, P<0.05$; $r=0.732, P<0.05$),与 BI 呈明显负相关(分别为 $r=-0.767, P<0.05$; $r=-0.809, P<0.05$)。

表 3 两组急性脑梗死患者评分和细胞因子比较 ($\bar{x}\pm s$)

	PNS 组(n=32)	对照组(n=30)
NIHSS 评分		
治疗前	29.3±3.39	28.3±4.01
治疗后	13.8±2.95 ^{①③}	17.9±2.01 ^③
BI		
治疗前	34.1±2.93	35.7±3.11
治疗后	64.1±3.96 ^{①③}	45.6±3.32 ^③
TNF-α(ng/ml)		
治疗前	1.75±0.163	1.81±0.173
治疗后	1.06±0.181 ^{①②}	1.41±0.113 ^④
IL-6(pg/ml)		
治疗前	226.49±53.258	229.82±54.926
治疗后	162.27±26.801 ^{②③}	191.46±42.653 ^④

与对照组比较:① $P<0.01$,② $P<0.05$;本组治疗前后比较:③ $P<0.01$,④ $P<0.05$

3 讨论

研究证实,炎症反应是急性脑梗死后的主要病理变化,而大多数炎症反应是由细胞因子所介导^[3]。脑梗死后巨噬细胞、T 细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞产生的促炎性细胞因子与靶细胞特异性受体结合,诱导白细胞黏附于内皮细胞,使白细胞从血管向缺血脑组织迁移,活化的白细胞可释放多种毒性物质,与细胞因子一起损害局部血管,增加血脑屏障的

通透性, 脑组织水肿, 加重脑缺血损伤, 造成脑缺血后的继发性脑损伤。因此, 抑制细胞因子所介导炎症反应成为了减轻急性脑缺血损伤的治疗靶点, 一种有效的脑保护措施。

在大鼠大脑中动脉栓塞的实验中发现, 脑梗死后 1h 大脑皮质促炎性细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α 表达增多, 脑室内注射 IL-1、TNF- α 后脑梗死体积增大, 脑水肿加重, 相反脑室内注射 IL-1、TNF- α 的抗体后脑损伤减轻^[4-5]; 临床实验也发现, 脑梗死患者血浆或脑脊液 TNF- α 、IL-6 含量增加并与病情恶化程度相一致^[6]。以上研究提示 IL-6、TNF- α 参与了缺血后脑组织的损害过程, 临床和研究中可测定血清中 TNF- α 、IL-6 含量可对脑梗死预后或药物治疗效果做出判断。

三七用于治疗血管性疾病, 历史悠久, 《本草纲目》中记载, 三七“主治止血、散血、定痛”。PNS 是从三七中提纯的有效活性成分, 为三七主要药理活性成分。研究表明, 三七总皂甙可通过抑制脑缺血再灌注后 Caspase-1、Caspase-3 蛋白的表达, 上调 BDNF 蛋白的表达等途径促进脑缺血后神经元存活及损伤后修复^[7-8]。然而, 从炎症角度探讨 PNS 对脑缺血性损伤的脑保护作用尚未见有关报道。

NIHSS 是美国国立卫生研究院卒中量表, 由意识、凝视、视野、面瘫、上下肢运动、肢体共济失调、感觉、言语、构音障碍、忽视等 11 个项目组成。该量表主要用于脑卒中患者神经功能缺损的评定, 具有很好的信度和效度, 广泛用于脑卒中急性期的评定, 并能很好地评价急性脑卒中患者药物治疗效果^[9]。

本研究中采用的是双盲法, 对不知情的脑梗死患者在 PNS 治疗前, 由熟练掌握评定工具且不知道患者分组情况的医师进行神经功能缺损评分和日常生活活动能力评定以及抽血送检验科行血清 IL-6、TNF- α 含量的测定, 结果显示: PNS 组和对照组的血清 IL-6、TNF- α 含量、NIHSS 评分、Barthel 指数评分之间差异无显著性, 说明 PNS 组和对照组具有可比性。PNS 组在与对照组进行相同治疗方案(脱水、支持、对症等)的基础上, 病情稳定后给予 PNS 治疗

3 周, 再由同一个医师进行神经功能缺损评分和日常生活活动能力评定以及抽血送检验科测定血清 IL-6、TNF- α , 结果提示: 两组 NIHSS 评分、血清 IL-6、TNF- α 含量均比入院时明显降低, 而 Barthel 指数评分则较入院时明显增高, 且 PNS 组的 NIHSS 评分和血清 IL-6、TNF- α 含量较对照组降低更为明显, Barthel 指数评分则比对照组明显增高, 说明两组经过常规脱水、支持、对症等治疗后脑受损程度减轻, 病情缓解, 神经功能改善, 但 PNS 组患者脑缺血受损程度更轻, 神经功能恢复更明显。同时, 直线分析发现血清 IL-6、TNF- α 含量与 NIHSS 评分之间呈正相关, 与 Barthel 指数评分呈负相关, 提示 PNS 可能通过抑制 IL-6、TNF- α 表达减轻脑梗死后的炎症反应而促进神经功能恢复。但 PNS 对脑梗死后 IL-6、TNF- α 异常表达抑制作用的多种药理效应间的相关性, 以及对脑缺血后 IL-6、TNF- α 具体表达信号传导途径的影响, 还有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 中华神经科学会中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379—380.
- [2] Pullicino P. Small deep infarcts diagnosed on computed tomography[J]. Neurology, 1980, 30:1090—1096.
- [3] Clark WM. Cytokines and reperfusion injury[J]. Neurology, 1997 (5 Suppl 4), 49:10—14.
- [4] Yamasaki Y, Matsuura N, Shozuhara H, et al. Interleukin-1 as a pathogenic mediator of ischemic brain damage in rats[J]. Stroke, 1995, 26: 676—681.
- [5] Barone FC, Arvin B, White RF, et al. Tumor necrosis factor- α : a mediator of focal ischemic brain injury [J]. Stroke, 1997, 28: 1233—1244.
- [6] Nicolás Vila, José Castillo, Antonio Dávalos, et al. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke[J]. Stroke, 2000, 31:2325—2329.
- [7] 李花, 邓常清, 陈北阳. 三七总皂苷对大鼠脑缺血再灌注后 Caspase 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(2): 189—193.
- [8] 吴兰鸥, 詹合琴, 闫俊岭. 三七皂苷 Rg1 对大鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用及机制探讨[J]. 中草药, 2006, 37(2): 229—233.
- [9] Young FB, Weir CJ, Lees KR, et al. Comparison of the national institutes of health stroke scale with disability outcome measures in acute stroke trials[J]. Stroke, 2005, 36:2187—2192.