DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20181205.001
网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20181205.1616.002.html

# 大株红景天联合氧自由基清除剂对急性脑梗死患者神经功能及神经凋亡的影响

封建平
(陕西省西安市工会医院神经康复科,陕西 西安 710100)

[摘要] **目的**:探讨大株红景天联合氧自由基清除剂对急性脑梗死患者神经功能及神经凋亡的影响。**方法**:选取本院收治的急性脑梗死患者,经随机数表法分为对照组、大株红景天组。对照组在常规治疗同时加入氧自由基清除剂治疗,大株红景天组患者在常规治疗同时接受大株红景天联合氧自由基清除剂治疗。对比两组治疗前(T0)、治疗1周后(T1)、治疗2周后(T2)血清中神经营养指标、神经损伤指标、神经凋亡指标含量的差异。**结果**:T0时,两组血清中神经营养指标、神经损伤指标、神经凋亡指标含量的差异不显著。T1、T2时,大株红景天组血清中神经营养指标IGF-1、bFGF、BDNF、GDNF的含量高于对照组;血清中神经损伤指标RBP4、H-FABP、SAA、NPY的含量低于对照组;血清中神经凋亡指标Bcl-2的含量高于对照组,Bax、caspase-3的含量低于对照组。**结论**:急性脑梗死患者接受大株红景天联合氧自由基清除剂治疗,可有效优化患者的神经功能并抑制神经凋亡。

[关键词] 急性脑梗死;大株红景天;神经功能;神经凋亡
[中图分类号] R743.3 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2019)01-0065-05

## Effects of Sofren injection combined with oxygen free radical scavenger on neural function and apoptosis in patients with acute cerebral infarction

FENG Jian-ping
(*Department of Neurological Rehabilitation, Xi'an Union Hospital in Shaanxi Province, Xi'an, Shaanxi Province*, 710100, *China*)
[*Foundation Project*]:*This study was supported by Shaanxi Provincial Natural Science Foundation (Grant No. 2014D14).*
[*Author*]:*FENG Jianping*(1970), *Male, Associate Chief Physician, from Tongchuan Shaanxi, Tel*: 029-87910313, 02987910556, 15829063989, *E-mail*: *guanz325555@163.com*.
*Received*: 2018-10-31 *Revised*: 2018-11-16 *JHMC*, 2019;25(1):0065-0068

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

[ABSTRACT] Objective: To investigate the effects of Sofren injection combined with oxygen free radical scavenger on neural function and apoptosis in patients with acute cerebral infarction. Methods: The patients with acute cerebral infarction who received treatment in Xi'an Union Hospital between September 2016 and February 2018 were selected as the study subjects and divided into the control group and Sofren injection group by random number table method. Control group received both conventional treatment and oxygen free radical scavenger treatment, and Sofren injection group received both conventional treatment and Sofren injection combined with oxygen free radical scavenger treatment. The differences in serum levels of neurotrophy indexes, nerve injury indexes and neural apoptosis indexes were compared between the two groups before treatment (T0), after 1 week of treatment (T1), and after 2 weeks treatment (T2). Results: At T0, serum levels of neurotrophy indexes, nerve injury indexes and neural apoptosis indexes were not significantly different between the two groups. At T1 and T2, serum neurotrophy indexes IGF-1, bFGF, BDNF and GDNF levels of Sofren injection group were higher than those of control group; serum nerve injury indexes RBP4, H-FABP, SAA and NPY levels were lower than those of control group; serum neural apopto-

[基金项目] 陕西省自然科学基金(2014D14)
[作者简介] 封建平(1970-),男,陕西铜川人,副主任医师电话:029-87910313、02987910556、15829063989,E-mail: guanz325555@163.com。
[收稿日期] 2018-10-31 [修回日期] 2018-11-16 网络出版时间:2018-12-06 17:01:44

sis index Bcl-2 level was higher than that of control group whereas Bax and caspase-3 levels were lower than those of control group. Conclusion: Sofren injection combined with oxygen free radical scavenger therapy can effectively optimize the neural function and inhibit the neural apoptosis in patients with acute cerebral infarction.

[KEY WORDS] Acute cerebral infarction; Sofren injection; Neural function; Neural apoptosis

急性脑梗死是临床最多见的脑血管病变，也是导致患者猝死的最严重疾病之一[1,2]。早期氧自由基清除治疗已经在急性脑梗死治疗中获得成功应用，在减轻神经元损伤及继发性脑水肿方面的作用备受肯定，但部分患者仍存在明显神经功能障碍，与具体脑梗死部位、范围等均相关。大株红景天具有活血化瘀等功效，已经有诸多研究证实其可改善冠心病稳定性心绞痛患者的血瘀症状，脑梗死的中医发病机制也是血液瘀滞于脑血管[3,4]，故有学者推荐将该药用于临床急性脑梗死患者的治疗，但相关研究开展不多。本次研究将大株红景天联合氧自由基清除方案用于急性脑梗死患者的治疗，从神经功能、神经凋亡等方面探讨其应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取陕西省西安市工会医院 2016 年 9 月～2018 年 2 月间收治的急性脑梗死患者，共 210 例，经随机数表法分为对照组、大株红景天组各 105 例。对照组中男性 57 例，女性 48 例，年龄 58～76 岁；大株红景天组中男性 55 例，女性 50 例，年龄 59～73 岁。两组间性别及年龄分布无显著差异，本院伦理委员会审核批准本次研究计划书。

### 1.2 入组及排除标准

入组标准：(1)符合临床脑梗死诊断；(2)首次急性发作脑梗死；(3)发病至入院时间间隔≤6 h；(4)家属签署知情同意书。排除标准：(1)既往脑梗死、脑外伤病史；(2)合并阿尔兹海默症、帕金森病等可影响神经功能的指标；(3)既往大株红景天应用史；(4)治疗期间严重药物过敏反应，导致治疗中断；(5)合并全身感染性疾病；(6)合并严重心肝肾功能不全。

### 1.3 治疗方法

两组入院后进行降颅压、神经营养、维持水电解质平衡等常规治疗，同时根据患者的个体化情况进行降压、降糖治疗。对照组在上述治疗的基础上加用氧自由基清除剂：依达拉奉注射液 30 mg＋生理盐水 250 mL，静滴，2 次/d。大株红景天组患者在上述治疗的基础上加用氧自由基清除剂及大株红景天：依达拉奉给药方式同对照组，大株红景天注射液 10 mL＋生理盐水 250 mL 中、静滴、1 次/d。两组均持续治疗 2 周。

### 1.4 神经功能指标

分别以治疗前、治疗后 1 周、治疗后 2 周为 T0、T1、T2 时间点，在各个时间点留取外周静脉血标本，采用放射免疫法检测胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、视黄醇结合蛋白 4(RBP4)、心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、淀粉样酶 A(SAA)、神经肽 Y(NPY)的含量。

### 1.5 神经凋亡指标

T0、T1、T2 时，同样获取两组患者的血清标本，采用酶联免疫吸附法检测其中神经凋亡指标 Bcl-2、Bax、caspase-3 的含量。

### 1.6 统计学处理

所有数据采用 SPSS24.0 统计学软件进行分析处理，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 神经营养指标 IGF-1、bFGF、BDNF、GDNF 的比较

T0 时，两组血清中 IGF-1、bFGF、BDNF、GDNF 含量的差异不显著($P>0.05$)；T1、T2 时，两组血清中 IGF-1、bFGF、BDNF、GDNF 的含量高于 T0 时($P<0.05$)。T1、T2 时，大株红景天组血清中 IGF-1、bFGF、BDNF、GDNF 的含量高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

**表 1 两组血清中 IGF-1、bFGF、BDNF、GDNF 的比较($n=105, \bar{x}\pm s$)**

Table 1 Comparison of serum IGF-1, bFGF, BDNF and GDNF between the two groups ($n=105, \bar{x}\pm s$)

| 组别 | 时间 | IGF-1 (μg/L) | bFGF (μg/mL) | BDNF (ng/mL) | GDNF (μg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | T0 | 19.37±2.05 | 46.16±5.06 | 9.47±1.32 | 12.58±1.64 |
| | T1 | 24.71±3.20[a] | 54.31±6.42[a] | 12.59±1.61[a] | 16.03±2.12[a] |
| | T2 | 27.84±3.45[a] | 60.72±6.58 | 15.47±1.82[a] | 22.17±2.56[a] |
| 大株红景天组 | T0 | 19.46±2.19 | 45.88±6.41 | 9.51±1.06 | 12.63±1.28 |
| | T1 | 29.82±3.56[ab] | 63.28±7.94[ab] | 18.05±2.11[ab] | 20.74±2.91[ab] |
| | T2 | 35.67±4.19[ac] | 71.64±8.62[ac] | 26.81±3.52[ac] | 31.05±2.46[ac] |

注：与组内 T0 时比较，[a]$P<0.05$；与对照组 T1 时比较，[b]$P<0.05$；与对照组 T2 时比较，[c]$P<0.05$。

### 2.2 神经损伤指标 RBP4、H-FABP、SAA、NPY 的比较

T0 时，两组血清中 RBP4、H-FABP、SAA、NPY 含量的差异不显著($P>0.05$)；T1、T2 时，两组血清中 RBP4、H-FABP、SAA、NPY 的含量低于 T0 时($P<0.05$)。T1、T2 时，大株红景天组血清中 RBP4、H-FABP、SAA、NPY 的含量低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清中 RBP4、H-FABP、SAA、NPY 的比较($n=105, \bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum RBP4, H-FABP, SAA and NPY between the two groups($n=105, \bar{x}\pm s$)

| 组别 | 时间 | RBP4 (μg/L) | H-FABP (pg/mL) | SAA (mg/L) | NPY (pg/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | T0 | 45.83±5.10 | 29.61±4.35 | 18.23±2.11 | 193.57±24.84 |
| | T1 | 30.41±3.59[a] | 18.34±2.47[a] | 11.09±1.64[a] | 128.46±15.73[a] |
| | T2 | 22.71±2.56[a] | 15.30±1.63[a] | 8.56±0.92[a] | 112.54±13.42[a] |
| 大株红景天组 | T0 | 45.96±6.21 | 29.47±4.16 | 18.19±2.05 | 192.10±22.53 |
| | T1 | 21.84±2.59[ab] | 12.57±1.69[ab] | 8.34±0.91[ab] | 109.54±12.71[ab] |
| | T2 | 12.05±1.61[ac] | 6.19±0.75[ac] | 4.65±0.58[ac] | 74.27±0.91[ac] |

注:与组内 T0 时比较,[a]$P<0.05$;与对照组 T1 时比较,[b]$P<0.05$;与对照组 T2 时比较,[c]$P<0.05$。

### 2.3 神经凋亡指标 Bcl-2、Bax、caspase-3 的比较

T0 时,两组血清中 Bcl-2、Bax、caspase-3 含量的差异不显著($P>0.05$);T1、T2 时,两组血清中 Bcl-2 的含量高于 T0 时,Bax、caspase-3 的含量低于 T0 时($P<0.05$)。T1、T2 时,大株红景天组血清中 Bcl-2 的含量高于对照组,Bax、caspase-3 的含量低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清中 Bcl-2、Bax、caspase-3 的比较($n=105$,ng/mL,$\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum Bcl-2, Bax and caspase-3 between the two groups ($n=105$, ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 时间 | Bcl-2 | Bax | caspase-3 |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | T0 | 40.27±5.16 | 28.34±3.51 | 11.81±1.53 |
| | T1 | 51.28±5.64[a] | 20.71±2.54[a] | 7.93±0.82[a] |
| | T2 | 60.19±6.42[a] | 12.46±1.50[a] | 6.11±0.65[a] |
| 大株红景天组 | T0 | 40.71±4.58 | 28.19±3.58 | 11.62±1.64 |
| | T1 | 74.81±9.05[ab] | 12.36±1.73[ab] | 5.12±0.56[ab] |
| | T2 | 92.36±10.12[ac] | 7.49±0.84[ac] | 2.73±0.29[ac] |

注:与组内 T0 时比较,[a]$P<0.05$;与对照组 T1 时比较,[b]$P<0.05$;与对照组 T2 时比较,[c]$P<0.05$。

## 3 讨论

脑梗死属于中医“卒中”、“中风”范畴,由肝肾不足、阳亢化风等致气血内虚、血脉不畅、风夹痰瘀、扰于脑窍[5,6]。西医治疗急性脑梗死的方法已经较为成熟,但部分患者仍遗留严重神经功能障碍,加入不同作用机制的中药以扩大疗效是目前该病治疗的新思路。大株红景天的主要成分为红景天苷、红景天素,既往药理学证实其可有效降低全血黏度、抑制动脉粥样斑块破裂、减轻缺血再灌注损伤,在心肌梗死的治疗中获得卓越疗效。急性脑梗死多由体循环栓子脱落或者脑血管血栓形成等所致,发病的中医学机制基本与心肌梗死相同,故有学者认为大株红景天也可用于临床急性脑梗死的治疗。文中在急性脑梗死患者的治疗中加入大株红景天与氧自由基清除剂等西药联合,探讨该治疗方案对患者神经营养、神经损伤、神经凋亡等方面的作用。

生理状态下多种神经营养相关因子稳定表达,维持多种神经细胞的正常结构及功能,当急性脑梗死发生后,梗死区域及周围水肿区域的神经元发生缺血缺氧性损伤,可直接导致多种神经营养因子的表达量发生改变,是患者最终神经功能异常出现的根本原因之一[7,8]。IGF-1 与胰岛素原具有 50% 的相同序列,具有诱导神经营养因子释放、增加脑血流量等作用[9];bFGF 具有强大的神经元营养作用,同时参与损伤神经元的修复[10,11];BDNF 参与神经元再生及突触可塑性调节[12];GDNF 可促进运动神经元、多巴胺神经元、丘脑、海马神经元等存活并增加其营养,同时在脑成熟及可塑性变化中也发挥重要作用[13]。文中结果发现,大株红景天组患者治疗后不同时间点血清中上述神经营养因子的含量均较对照组增高,说明大株红景天加入整体治疗可进一步增加神经营养因子的表达并发挥积极的神经营养作用,为患者神经功能修复等奠定基础。

与神经营养相对应的概念是神经损伤,缺血缺氧、炎症及氧化应激等诸多学说参与急性脑梗死患者的神经损伤过程,减轻患者的神经损伤程度是临床治疗的最终目的,也可衡量临床治疗方案的有效性。RBP4 是一个与胰岛素抵抗及糖尿病关系密切的脂肪因子,最新研究认为其参与糖尿病患者的脑梗发生,可加剧患者脑梗病情;H-FABP 主要调节细胞内脂肪浓度,在脑组织及心肌细胞中呈高表达,在细胞损伤或者死亡后迅速从胞内释放进入循环血[14];SAA 是一种急性时相蛋白,研究证实其可转移胆固醇酯至巨噬细胞中,增加粥样斑块中游离胆固醇浓度、增加斑块不稳定性,加速斑块破裂并促进血栓形成,在脑梗死患者其含量大幅升高[15,16];NPY 是具有强烈缩血管作用的肽类物质,当脑损伤发生后由于交感神经系统兴奋损伤神经元可大量释放 NPY 并加重脑血管阻力、加剧脑组织缺氧。文中结果发现,大株红景天组治疗后不同时间点血清中上述神经损伤指标的含量均较对照组低,说明大株红景天加入整体治疗可进一步减轻急性脑梗死患者的神经损伤程度,再一次证实了其治疗的有效性。

急性脑梗死发生后早期即可出现梗死区域神经元损伤,当损伤持续甚至发生脑水肿等继发性改变时,损伤神经元可出现不可逆性凋亡、患者将出现永久性神经功能丧失甚至死亡[17,18]。评估脑梗死患者的神经凋亡程度是判断其病情严重程度、治疗有效

程度的最可靠手段。Bcl-2 是目前研究最为透彻的抗凋亡分子，与凋亡分子 Bax 的功能相反，两者平衡状态将直接决定细胞的凋亡趋势[19,20]。caspase-3 是重要的凋亡执行分子，其高表达可促进细胞凋亡[21,22]。文中结果显示，大株红景天组患者治疗后不同时间点血清中 Bcl-2 的含量较对照组高，Bax、caspase-3 的含量较对照组低，说明大株红景天加入治疗可有效抑制急性脑梗死患者的神经凋亡，这与上文中该药物增加神经营养、减轻神经损伤的结果相吻合，再次强调了大株红景天的神经保护机制。

综上所述，急性脑梗死患者接受大株红景天联合氧自由基清除剂治疗，可有效增加神经营养并减轻神经损伤的程度，同时也能抑制神经细胞的凋亡，是值得在日后临床实践中推广应用的中西医结合治疗方案。

## 参考文献


1 Xu W, Xie N, Zhang C, et al. Imaging characteristics and pathogenesis of intracranial artery stenosis in patients with acute cerebral infarction [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(5): 4564-4570.

2 Song TJ, Chang Y, Chun MY, et al. High dietary glycemic load is associated with poor functional outcome in patients with acute cerebral infarction [J]. J Clin Neurol, 2018, 14(2): 165-173.

3 Liu S, Wu JR, Zhang D, et al. Comparative efficacy of Chinese herbal injections for treating acute cerebral infarction: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 120.

4 Wang J, Zhang Y, Xu F. Function and mechanism of microRNA-210 in acute cerebral infarction [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 1263-1268.

5 Zhang X, Li Y, Liang Y, et al. Distinguishing intracerebral hemorrhage from acute cerebral infarction through metabolomics [J]. Rev Invest Clin, 2017, 69(6): 319-328.

6 Wei L, Ke Z, Zhao Y, et al. The elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with the occurrence and recurrence of acute cerebral infarction [J]. Neuroreport, 2017, 28(6): 325-330.

7 Yu YJ, Xiong W. Tirofiban combined with rt-PA intraarterial thrombolysis improves the recanalization rate of acute middle cerebral artery occlusion in rabbits [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(9): 2888-2895.

8 王有科. 脑源性神经营养因子和血管内皮生长因子及基质金属蛋白酶-9 与脑梗死关系研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(1): 95-97.

9 Okoreeh AK, Bake S, Sohrabji F. Astrocyte-specific insulin-like growth factor-1 gene transfer in aging female rats improves stroke outcomes [J]. Glia, 2017, 65(7): 1043-1058.

10 Tang SC, Luo CJ, Zhang KH, et al. Effects of dl-3-n-butylphthalide on serum VEGF and bFGF levels in acute cerebral infarction [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(19): 4431-4436.

11 Toyoshima A, Yasuhara T, Kameda M, et al. Intra-arterial transplantation of allogeneic mesenchymal stem cells mounts neuroprotective effects in a transient ischemic stroke model in rats: Analyses of therapeutic time window and its mechanisms [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0127302.

12 Zhang G, Zhang T, Li N, et al. Tetramethylpyrazine nitrone activates the BDNF/Akt/CREB pathway to promote post-ischaemic neuroregeneration and recovery of neurological functions in rats [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(3): 517-531.

13 Wang YC, Sanchez-Mendoza EH, Doeppner TR, et al. Post-acute delivery of memantine promotes post-ischemic neurological recovery, peri-infarct tissue remodeling, and contralesional brain plasticity [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(3): 980-993.

14 Park SY, Kim J, Kim OJ, et al. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood markers profiling study [J]. Crit Care, 2013, 17(2): R45.

15 Zhang XD, Liu YX, Yan XW, et al. Cerebral embolism secondary to cardiac amyloidosis: A case report and literature review [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(6): 6077-6083.

16 Eriguchi M, Yakushiji Y, Tanaka J, et al. thrombolysis-related multiple lobar hemorrhaging in cerebral amyloid angiopathy with extensive strictly lobar cerebral microbleeding [J]. Intern Med, 2017, 56(14): 1907-1910.

17 Dong T, Chen N, Ma X, et al. The protective roles of L-borneolum, D-borneolum and synthetic borneol in cerebral ischaemia via modulation of the neurovascular unit [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102(19): 874-883.

18 Piao JM, Wu W, Yang ZX, et al. MicroRNA-381 favors repair of nerve injury through regulation of the SDF-1/CXCR4 signaling pathway via lrrc4 in acute cerebral ischemia after cerebral lymphatic blockage [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(3): 890-906.

19 Zhang G, Zhang T, Wu L, et al. Neuroprotective effect and mechanism of action of tetramethylpyrazine nitrone for ischemic stroke therapy [J]. Neuromolecular Med, 2018, 20(1): 97-111.

20 Liu QS, Deng R, Li S, et al. Ellagic acid protects against neuron damage in ischemic stroke through regulating the ratio of Bcl-2/Bax expression [J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2017, 42(8): 855-860.

21 Li W, Suwanwela NC, Patumraj S. Curcumin prevents reperfusion injury following ischemic stroke in rats via inhibition of NF κB, ICAM-1, MMP-9 and caspase-3 expression [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 4710-4720.

22 Altintas O, Altintas MO, Aydin MS, et al. Neuroprotective effects of chronic fenofibrate treatment via modulating the immunoreactivity of cleaved caspase-3 in stroke induced by transient middle cerebral artery occlusion rat model [J]. Turk Neurosurg, 2017, 27(4): 522-529.