

· 临床研究 ·

马来酸桂哌齐特对急性脑梗死患者血清 IL-1 β 、IL-6 及神经功能缺损程度的影响

黄艳玲, 张敏, 余宏

(重庆市急救医疗中心神经内科 400014)

摘要:目的 探讨马来酸桂哌齐特(CM)治疗急性脑梗死的临床疗效及对血清中白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)含量的影响。方法 选择2009年10月至2010年10月该院急性脑梗死患者82例,随机分为治疗组42例和对照组40例。治疗组在常规治疗基础上予CM注射液,对照组用盐酸丁咯地尔注射液。在治疗前及治疗后第2、7、14天记录两组患者神经功能积分值,并用ELISA测定血清IL-1 β 、IL-6含量。结果 治疗组第2、7、14天血清IL-1 β 、IL-6水平较相同时间点的对照明显降低且明显低于治疗前($P < 0.01$);两组治疗后第7、14天的卒中量表(NIHSS)评分均较治疗前有显著改善($P < 0.05$),但两组患者在治疗后第2、7、14天的NIHSS评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 CM治疗急性脑梗死疗效可靠且可降低血清IL-1 β 、IL-6对脑细胞的致炎作用。

关键词:马来酸桂哌齐特;脑梗死;IL-1 β ;IL-6

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.25.015

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)25-2532-02

Effects of cinepazide maleate on serum IL-1 β , IL-6 and neural function scoring of patients with acute cerebral infarction

Huang Yanling, Zhang Min, Yu Hong

(Department of Neurology, Emergency Medical Center of Chongqing, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To study the effects of cinepazide maleate on serum IL-1 β , IL-6 and neural function scoring of patients with acute cerebral infarction. **Methods** 82 patients with acute cerebral infarction were randomly divided into treatment group ($n=42$) and control group ($n=40$). Patients in the treatment group were administered with cinepazide maleate while these in the control group were given buflomedil hydrochloride. The neural function scoring were evaluated and the levels of serum IL-1 β , IL-6 were detected before treatment and 2, 7, 14 days after treatment. **Results** The serum IL-1 β , IL-6 levels in treatment group were significantly reduced on 2, 7, 14 d after treatment when compared with these of control group ($P < 0.01$) and those before treatment ($P < 0.01$). The NIHSS scores on 7, 14 d in both groups were obviously improved than these before treatment ($P < 0.05$), while no difference was found between the two groups at each time point, and the therapeutic effect on 14 d in both groups was not significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The cinepazide maleate is effective as a treatment to acute cerebral infarction and can alleviate the inflammatory effects of serum IL-1 β , IL-6 to brain cells.

Key words: cinepazide maleate; acute cerebral infarction; IL-1 β ; IL-6

在脑梗死的病理过程中存在着炎症和免疫反应,其中白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)与炎症反应密切相关。有动物实验证实,马来酸桂哌齐特(cinepazide maleate, CM)对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤有一定的脑保护作用,其作用机制可能与降低脑内IL-1 β 、IL-6的表达有关^[1]。为进一步验证其临床疗效及抗炎作用,本研究用CM治疗急性脑梗死患者,观察其对患者神经功能评分及血清IL-1 β 、IL-6含量的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年10月至2010年10月在本院住院治疗的急性脑梗死患者82例,发病时间6~24 h。随机分为治疗组42例,男25例,女17例,年龄48~78岁;对照组40例,男23例,女17例,年龄47~78岁。诊断均符合1995年中华医学会第4届全国脑血管病学术会议修订的急性脑梗死诊断标准^[2],并经头颅CT或MRI扫描证实;除外严重心、肝、肾功能不全等可引起IL-1 β 、IL-6水平变化的其他疾病和大面积脑梗死,以及服用他汀类或其他药物可能对炎症反应有影响的患者。均征得患者本人或家属同意并签署知情同意书。两组患者年龄、性别、脑梗死体积及基础疾病差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 对照组用盐酸丁咯地尔(buflomedil hydro-

chloride, BH) 0.2 g 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中静脉滴注,每天1次;治疗组用CM 320 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中静脉滴注,每天1次。两组均连续治疗14 d 为1个疗程,均服用阿司匹林肠溶片 100 mg/d,其余均按常规给予控制血压、降颅内压、控制血糖及对症支持治疗等。

1.3 血清 IL-1 β 、IL-6 含量测定 取空腹肘静脉血 6 mL,室温下静置 0.5~1 h 后离心,留取血清, -40 °C 保存待测。IL-1 β 、IL-6 均采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,试剂购自 R&D 公司,以上 2 个指标的测定均按试剂盒说明书操作。

1.4 评分方法 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIH-SS)^[3]在患者治疗前及治疗后第2、7、14天对患者进行评分。采用改良的Rankin评分(mRS)^[4]对患者第14天时的残疾程度进行评分。

1.5 疗效评定标准 预后良好:mRS \leq 2分;预后不良:mRS $>$ 2分。

1.6 统计学处理 应用SPSS12.0统计软件进行数据分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 、 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组治疗前、后血清IL-1 β 、IL-6含量,NIHSS评分,治疗前mRS评分,治疗后第14天临床疗效见表1~4。

表 1 两组治疗前、后血清 IL-1 β 、IL-6 含量比较($\bar{x}\pm s$)

检测指标	组别	n	治疗前	治疗后 2 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d
IL-1 β	对照组	40	352.70 \pm 69.86	282.33 \pm 54.70 ^a	179.43 \pm 51.90 ^a	126.30 \pm 15.85 ^a
	治疗组	42	334.64 \pm 80.02	248.64 \pm 60.20 ^{ab}	148.52 \pm 45.54 ^{ab}	103.17 \pm 10.60 ^{ab}
IL-6	对照组	40	716.28 \pm 245.70	561.85 \pm 203.47 ^a	392.48 \pm 135.46 ^a	280.75 \pm 38.61 ^a
	治疗组	42	711.05 \pm 217.55	521.76 \pm 179.96 ^b	301.00 \pm 145.94 ^{ab}	209.19 \pm 37.96 ^{ab}

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

表 2 两组患者 NIHSS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后 2 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d
对照组	40	16 \pm 7	14 \pm 7	11 \pm 5 ^a	8 \pm 4 ^a
治疗组	42	16 \pm 7	15 \pm 6	10 \pm 5 ^a	7 \pm 4 ^a

^a: $P<0.05$,与治疗前比较。

表 3 两组患者治疗前 mRS 比较[n(%)]

组别	n	mRS \leq 2 分	mRS $>$ 2 分
对照组	40	10(25.0)	30(75.0)
治疗组	42	12(28.6)	30(71.4)

表 4 两组患者治疗后第 14 天时临床疗效比较[n(%)]

组别	n	mRS \leq 2 分	mRS $>$ 2 分	有效
对照组	40	19(47.5)	21(52.5)	19(47.5)
治疗组	42	24(57.1)	18(42.9)	24(57.1)

3 讨论

炎性反应是缺血性卒中的一个重要病理过程,缺血状态下高浓度的促炎性细胞因子可能参与了神经损伤。近期有研究发现,致炎因子(IL-1)等可激活局部血管内皮细胞和白细胞,诱导细胞大量牢固的黏附,导致微血管阻塞,从而加重神经细胞的损伤^[5]。在脑缺血出现症状后 1~3 d 外周血单个核细胞明显表达 IL-1 mRNA,缺血后 20~30 d IL-1 mRNA 表达降至正常水平^[6],这与脑组织缺血损伤、缺血水肿和炎性反应严重时期相吻合。在前期动物实验中发现,大鼠大脑中动脉闭塞/再灌注后第 2、7 天,缺血区皮质 IL-1 β 及 IL-6 均高度表达,在应用 CM 治疗后,这种促炎性细胞因子过度表达的情况可以得到减轻,同时伴随大鼠神经功能的改善^[1]。因此,在本研究中,选择这两个时间点,再结合临床用药的实际疗程选取了治疗的终点为第 14 天,研究结果显示,CM 能够同时减少 IL-1 β 、IL-6 在外周血的过量表达,从而有效避免了脑组织的进一步损伤,有利于病情的恢复。从患者临床神经功能评分及预后评分的比较来看,CM 与盐酸丁咯地尔均能改善患者脑缺血后第 7、14 天时的 NIHSS 评分,但是二者对患者各个时间点的 NIHSS 评分及预后的影响并无明显差异。应用 CM 治疗脑梗死取得较满意效果,治疗组有效率(57.1%)与对照组(47.5%)比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.764, P>0.05$),可见该药物对脑梗死患者的临床疗效与盐酸丁咯地尔相似,提示 CM 促进神经功能的康复可能与降低血清 IL-1 β 、IL-6 水平^[7],减轻急性炎症反应有关;而盐酸丁咯地尔减轻急性炎症的作用不如 CM 明显。

CM 的药理学作用主要是松弛血管平滑肌,增加脑组织对葡萄糖的摄取能力,提高细胞抗缺血、缺氧的能力,增加红细胞的柔韧性和变形能力,抑制血小板的聚集^[8]。其抑制促炎性细胞因子的作用机制可能是通过对腺苷重吸收的抑制和对腺苷

脱氨酶活性的抑制,从而抑制机体对腺苷的消除,起到增强内源性腺苷生物效应的作用^[9]。腺苷作为内源性保护因子在脑缺血损伤中表现出了显著的自稳态调节及神经调节作用^[10]。尤其在神经代谢失衡处于可逆的条件下,大量释放的腺苷生成其代谢产物——肌苷,后者直接作用于腺苷受体 A1、A2a、A2b、A3 等,发挥多种生物学效应^[11-13]。如肌苷能抑制巨噬细胞,从而减弱缺血再灌注引起的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、巨噬细胞炎性蛋白 α (macrophage inflammatory protein α , MIP-1 α)和 IL-6 等的生成^[14]。使之具有多途径脑保护、全面恢复血循环的双重作用^[15]。

CM 可能通过增加内源性腺苷含量而减轻了急性脑梗死患者外周血促炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6 的表达,并改善了神经功能缺损症状,发挥了较好的脑保护作用。对于缺血性损伤后脑腺苷含量的动态变化及用药后增强脑内源性保护作用的分子机制还有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] 黄艳玲,秦新月.马来酸桂哌齐特对大鼠局灶性脑缺血再灌注后 IL-1 β 、IL-6 的表达及神经功能的影响[J].第三军医大学学报,2011,33(6):596-599.
- [2] 中华医学会神经科学分会、中华医学会神经外科学分会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-381.
- [3] Goldstein LB, Bartels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale[J]. Arch Neurol, 1989, 46(6):660-662.
- [4] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients[J]. Stroke, 1988, 19(5):604-607.
- [5] 王素香.脑梗死的治疗[J].中国全科医学,2004,7(4):215.
- [6] Gregersen R, Lambertsem K, Finsen B. Microglia and macrophages are the major source of tumor necrosis factor in permanent middle cerebral artery occlusion in mice [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20(1):53-65.
- [7] 刘雅芳,章军建,王友光.盐酸丁咯地尔对急性脑梗死患者血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及血液流变学的影响[J].疑难病杂志,2006,5(2):16-19.
- [8] 张丽,黄道飞,刘胜.心脑血管病新药 CM 药及临床综述[J].中国临床医药研究杂志,2002,7(6):7002-7003.
- [9] 刘芳艳,彭美玲.CM 注射液治疗脑梗死的分析[J].云南医药,2008,29(3):274.
- [10] Saransaari P, Oja SS. Mechanisms of adenosine release in the developing and adult mouse hippocampus[J]. Neurochem Res, 2003, 28(9):1409-1417.
- [11] Zalewska-Kaszubska J. Neuroprotective mechanisms of adenosine action on CNS neurons[J]. (下转第 2536 页)

浸润较 PQ 中毒鼠明显减轻。因此,阿托伐他汀可能通过抑制 p38MAPK 的激活对 PQ 中毒大鼠肺损伤具有保护作用^[17-18]。

目前,PQ 中毒尚无确切有效的救治手段。有研究发现,即使轻微肺损伤仍可引起 PQ 中毒患者在较长时间内的限制性肺功能损伤,最终导致不可逆的肺间质纤维化,患者预后极差^[19]。阿托伐他汀可抑制 p38MAPK 的表达,进一步减少炎症介质及基质金属蛋白酶的表达。对急性 PQ 中毒所致的 ALI 及肺纤维化起到治疗作用,能有效阻止急性 PQ 中毒的病情进程,减轻肺组织的病理损害,有望用于 PQ 中毒的治疗。

参考文献:

- [1] 邓朝霞,熊建琼,何盛琴,等. 血液灌流对百草枯中毒患者肺气体交换及血浆百草枯浓度的影响[J]. 重庆医学, 2009,38(20):2530-2531.
- [2] Mohammadi-Karakani A, Ghazi-Khansari M, Sotoudeh M. Lisinopril ameliorates paraquat-induced lung fibrosis[J]. Clin ChimActa, 2006,367(9):170-174.
- [3] Torres M. Mitogen-activated protein kinase pathways in redox signaling[J]. Front Biosci, 2003,8(1):d369-391.
- [4] Raman M, Cobb MH. MAP kinase modules: many roads home[J]. Curr Biol, 2003,13(22):R886-888.
- [5] Yoshida K, Kuwano K, Hagimoto N, et al. MAP kinase activation and apoptosis in lung tissues from patients with idiopathic Pulmonary fibrosis[J]. J Pathol, 2002,198(3):388-396.
- [6] Kuldo JM, Wastra J, Asgeirsdottir SA, et al. Differential effects of NF-kappaB and P38MAPK inhibitors and combinations thereof on TNF-alpha and IL-1beta-induced proinflammatory status of endothelial cells in vitro[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2005,289(5):C1229-1239.
- [7] Ishida Y, Takayasu T, Kimura A, et al. Gene expression of cytokines and growth factors in the lungs after Paraquat administration in mice[J]. Leg Med(Tokyo), 2006,8(2):102-109.
- [8] Nick JA, Young SK, Brown KK, et al. Role of p38 mitogen-activated Protein kinase in murine model of Pulmonary inflammation[J]. J Immunol, 2000,164(4):2151-2159.
- [9] Hershko DD, Robb BW, Wray CJ, et al. Super induction of IL-6 by eye loheximide associated with mRNA stabilization and sustained activation of P38mapkinase and NF-kappaB in cultured caco-2 cells[J]. J Cell Biochem, 2004,

91(5):951-961.

- [10] Ahmed S, Wang N, Hafeez BB, et al. Punica granatum extract inhibits IL-1beta-induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF-kappa B in human chondrocytes in vitro[J]. J Nutr, 2005,135(9):2096-2102.
- [11] Krauth MT, Majlesi Y, Sonneck K, et al. Effects of various statins on Cytokine-dependent growth and IgE-dependent release of histamine in human mast cells[J]. Allergy, 2006,61(3):281-288.
- [12] 李靖,何照国. 阿托伐他汀对 60 例不稳定心绞痛患者血清 hs-CRP、MMP-9、ET-1 水平影响的研究[J]. 重庆医学, 2010,39(4):444-445.
- [13] Paintlia AS, Paintlia MK, Singh I, et al. Immunomodulatory effect of combination therapy with lovastatin and 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D ribofuranoside alleviates neurodegeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Am J Pathol, 2006,169(3):1012-1025.
- [14] Sonza-Cesta DC, Figueiredo-Lopes L, Alves-Filho JC, et al. Protective effects of atorvastatin in rat models of acute pulmonary embolism: involvement of matrix metalloproteinase-9[J]. Crit Care Med, 2007,35(1):239-245.
- [15] 杜林林,王朝晖. 阿托伐他汀对兔动脉粥样硬化中 NF-kB/IkB 和炎症因子表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2005,21(11):1392.
- [16] 杜晓冬,周毅武,何斌,等. 急性百草枯中毒大鼠肺间质成纤维细胞中 MMP-9 表达的研究[J]. 四川大学学报:医学版, 2008,39(2):250-252.
- [17] Sans M, Danese S, Motte C, et al. Enhanced recruitment of CX3CR1+ T cells by mucosal endothelial cell-derived fractalkine in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2007,132(1):139-153.
- [18] Dodeller F, Schulze-Koops H. The p38 mitogen-activated protein kinase signaling cascade in CD4 T cells[J]. Arthritis Res Ther, 2006,8(2):205-216.
- [19] 尤再春,史忠,高全杰,等. 依达拉奉对百草枯中毒致急性肺损伤预防及治疗作用研究[J]. 重庆医学, 2008,37(22):2517-2519.

(收稿日期:2011-04-18 修回日期:2011-05-14)

(上接第 2533 页)

- Neurol Neurochir Pol, 2002,36(2):329-336.
- [12] Montesinos MC, Desai A, Delano D, et al. Adenosine A2A or A3 receptors are required for inhibition of inflammation by methotrexate and its analog MX-68[J]. Arthritis Rheum, 2003,48(1):240-247.
 - [13] Mabley J, Soriano F, Pacher P, et al. The adenosine A3 receptor agonist, N6-(3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methyluronamide, is protective in two murine models of

colitis[J]. Eur J Pharmacol, 2003,466(3):323-329.

- [14] Dowdall JF, Winter FDC, Bouchier-Hayes DJ. Inosine modulates gut barrier dysfunction and end organ damage in a model of ischemia-reperfusion injury[J]. J Surg Res, 2002,108(1):61-68.
- [15] 孙卫亚. CM 对脑梗死患者保护作用与细胞因子关系的临床研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2007,7(3):185.

(收稿日期:2011-04-09 修回日期:2011-05-22)