

## 从临床药理学角度探讨中药治疗急性脑梗死研究进展

石江伟<sup>1</sup>, 于 涛<sup>1</sup>, 高秀梅<sup>2\*</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

**摘 要:** 卒中已成为造成人类死亡的第 2 位病因, 除血管再通外, 尚无有循证医学支持的有效药物。近年来, 国内外对于急性脑梗死后外周血生物学标记物给予了极大的关注, 从脑组织损伤、炎症反应、凝血/血栓形成、血管再生 4 个角度分类阐述与急性脑梗死预后紧密相关的临床药理学指标及中药应用于急性脑梗死的临床评价, 以期为进一步阐释中药复杂成分的作用机制和研究开发治疗急性脑梗死的中药注射液大品种提供有意义的参考。

**关键词:** 中药注射剂; 临床药理学; 外周血; 生物学标记物; 急性脑梗死

**中图分类号:** R285.6      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2015)14-2160-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.14.024

## Research progress on Chinese materia medica in treatment of acute cerebral infarction based on clinical pharmacology

SHI Jiang-wei<sup>1</sup>, YU Tao<sup>1</sup>, GAO Xiu-mei<sup>2</sup>

1. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Stroke is the second cause of human death, while except the blood vessels recanalization, there is no effective drugs supported by evidence-based medicine. At home and abroad in recent years, a biological marker in peripheral blood after acute cerebral infarction attracted a lot of attention. This article explained the clinical pharmacological indexes closely related to the prognosis of acute cerebral infarction and clinical evaluation of Chinese materia medica (CMM) in treatment of acute cerebral infarction from four perspectives such as the injury of brain tissue, inflammation, blood coagulation/thrombosis, and vascular regeneration, in order to further explain the mechanism of action of complex components in CMM and to provide references for the research and development of CMM injection in treatment of acute cerebral infarction big varieties to provide meaningful reference.

**Key words:** Chinese materia medica injections; clinical pharmacology; peripheral blood; biological markers; acute cerebral infarction

卒中是威胁人类健康的三大疾病之一。每年全球约有 550 万人死于卒中<sup>[1]</sup>, 其中缺血性脑卒中(脑梗死)是最常见的脑卒中类型, 占全部脑卒中的 60%~80%, 即便在部分少数民族聚居地, 急性脑梗死依然占总卒中人数的 74%<sup>[2]</sup>。因此, 急性脑梗死的预防和治疗已经成为广泛关注的焦点。

目前, 急性脑梗死的治疗方法很多, 包括卒中单元、溶栓治疗、抗血小板治疗、抗凝治疗等, 其

中, 尽快再通闭塞血管、恢复脑组织供血仍是最直接、最有效的方法。溶栓治疗是目前最重要的恢复血流措施, 是国内外唯一公认的挽救缺血脑组织积极有效的治疗方式<sup>[3]</sup>, 但是有调查显示, 目前急性脑梗死的溶栓率尚不足 2%<sup>[4]</sup>。缺血性脑卒中后血管再生、脑循环结构与功能的重建是脑神经网络结构和功能重建的重要基础、前提及保障。炎症在缺血性脑卒中发病机制中起重要作用。众多细胞因子参

收稿日期: 2015-03-30

基金项目: 科技部重大新药创制专项: 注射用丹参多酚酸技术升级研究(2012zx09101202)

作者简介: 石江伟(1980—), 男, 主治医师, 博士研究生在读, 研究方向为中西医结合治疗心脑血管疾病。

Tel: (022)27432027 E-mail: acustone@163.com

\*通信作者 高秀梅, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药理学。Tel: (022)59596586 E-mail: gaoxiumei1984@hotmail.com

与了缺血后脑损伤,包括脑水肿的形成、细胞凋亡、脑间质炎症及角质细胞增生和修复等。近年来,国内外对于急性脑梗死后外周血生物学标记物给予了极大的关注。本文对相关的研究报道进行了总结与分析,并从脑组织损伤、炎症反应、凝血/血栓形成、血管再生4个角度分类阐述与急性脑梗死预后紧密相关的临床药理学指标及中药应用于急性脑梗死的临床评价,从而试图发现与急性脑梗死预后紧密相关的外周血生物学标记物,以期为进一步阐释中药复杂成分的作用机制和研究开发治疗急性脑梗死的中药注射液大品种提供有意义的参考。

## 1 外周血生物学标记物与急性脑梗死预后相关性研究

### 1.1 脑组织损伤

脑组织损伤是脑组织局部供血动脉血流的突然减少或停止,造成该血管供血区的脑组织缺血、缺氧,导致脑组织坏死软化,故其是脑梗死最直接的病理变化,筛选直接反映脑组织损伤的生物学标记物意义重大。

**1.1.1 S-100 蛋白** S-100 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,由免疫学性质不同的2种亚单位(即A链和B链)组成的二聚体。其中S-100B蛋白由2条B链构成,以高浓度存在于神经胶质细胞和中枢周围神经系统的Schwann细胞和Langerhans细胞以及垂体前叶细胞内,能够调节广泛的细胞内过程,而且在促进轴索生长和神经元分化以及钙自动调节平衡方面起重要作用。在脑梗死早期,由于脑组织细胞坏死,释放出大量的S-100蛋白到脑脊液中,并通过损伤的血脑屏障进入血液,因此S-100蛋白被认为对中枢神经系统损害具有高度特异性,血液中的S-100蛋白升高可作为急性脑梗死比较特异和敏感的生物标志物<sup>[5]</sup>,可及时反映胶质细胞的损害程度,为判断急性脑梗死后中枢神经系统受损状况提供了定量信息。李鸣等<sup>[6]</sup>观察40例急性脑梗死患者,在抗血小板聚集、降压、稳定斑块等常规治疗基础上加用丹红注射液,对照组予常规治疗,结果发现丹红注射液能降低急性脑梗死患者血清S-100B及神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,促进神经功能恢复。

**1.1.2 NSE** NSE在糖酵解途径中催化 $\alpha$ -磷酸甘油生成磷酸烯醇式丙酮酸,对维持神经系统生理功能极为重要。NSE被认为是神经元和神经内分泌细胞的标志物,NSE是评价颅脑损伤的重要指标,是评

价神经元损伤的标志物。孟云等<sup>[7]</sup>观察150例急性脑梗死患者,发现研究组患者NSE水平均显著高于对照组,与其他研究结果具有一致性,提示NSE水平对急性脑梗死的诊断具有一定的价值。进一步分析发现,急性脑梗死大面积者NSE水平显著高于小面积者,提示检测NSE水平能够评估脑梗死患者的病情程度。赵海云<sup>[8]</sup>自拟补阳还五汤结合高压氧治疗60例急性脑梗死患者,结果发现治疗组的血清NSE及S-100蛋白水平有明显下降。

**1.1.3 神经胶质酸性蛋白(GFAP)** GFAP是一种相对分子质量为 $5.0 \times 10^4 \sim 5.2 \times 10^4$ 的酸性蛋白,属细胞骨骼蛋白,是星形细胞的标志蛋白,在星形胶质细胞中有丰富的、唯一的表达。在缺血损伤时,刺激成熟星形胶质细胞合成GFAP,GFAP主要用于标记损伤后胶质活动。在正常情况下GFAP受星形胶质细胞的动力调节。损伤后GFAP能促进星形胶质细胞有丝分裂,使原始祖细胞分化到成熟的星形胶质细胞。各种中枢神经系统损伤均可引起星形胶质细胞反应。星形胶质细胞反应的标志是细胞数增加、细胞体肥大、细胞分支增多,并且GFAP的表达增强。因此,GFAP可以作为中枢神经系统损伤范围及预后的生物标志物。陈景红等<sup>[9]</sup>观察58例急性脑梗死患者,结果发现血清GFAP水平在脑梗死发病第3、7和14天均高于对照组,并且高峰时间在发病第7天。血清GFAP浓度与梗死灶的体积、神经功能缺损程度有相关性。李晴宇等<sup>[10]</sup>观察血栓通注射液对外伤性急性脑梗死患者血浆脑损伤标志物NSE、S-100B、髓磷脂碱性蛋白(MBP)和GFAP浓度的影响,纳入40例患者,结果发现,血栓通注射液可显著抑制外伤性脑梗死后血浆NSE、S100B、MBP和GFAP浓度的升高,具有明显的脑保护作用。

**1.1.4 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体** NMDA受体是一种调节学习和记忆功能的谷氨酸盐受体,但是NMDA受体的过度活化会导致神经元变性和死亡,有研究表明死亡蛋白激酶1(death-associated protein kinase 1, DAPK1)通过与NMDA受体的NR2B亚型结合激活神经细胞死亡通路,引发一系列的反应,激发神经细胞死亡,形成卒中<sup>[11]</sup>。付四海等<sup>[12]</sup>认为脑安软胶囊对大脑中动脉阻断所致的脑组织损害具有明显的保护作用,可明显改善脑组织损伤所致的行为学障碍,抑制缺氧诱导的NMDA受体活化。

**1.1.5 MBP** MBP位于少突胶质细胞内,生理情况

下脑脊液 (CSF) 中量甚微。当颅脑损伤少突胶质细胞膜破裂时, MBP 进入 CSF, 研究发现在急性脑血管病及其他神经系统疾病中血清和 CSF 中 MBP 的量增高, 也有报道在脑外伤早期血清 MBP 水平升高。陈俊等<sup>[13]</sup>用 ELISA 法对 50 例急性脑梗死患者的血浆 MBP 水平进行动态检测, 并且用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 进行神经功能缺损评分及 CT 扫描测定脑梗死体积。结果发现患者血浆 MBP 浓度在发病早期显著升高, 且有严重神经功能缺失的患者 MBP 升高更明显, 认为 MBP 的血浆浓度与脑梗死体积、神经功能缺损程度均呈显著正相关。

## 1.2 炎症反应

脑组织的缺血、缺氧及坏死的发生、发展及转归与炎症因子密切相关。有针对性地进行病因分析和炎性标记物检测, 可能对早期预后产生重要的临床意义。

**1.2.1 和肽素** 和肽素作为一种与精氨酸加压素 (AVP) 同源的含有 39 个氨基酸残基的糖肽, 为 AVP 原的 C 端部分肽段, 和肽素与 AVP 相比在体内较稳定, 检测方法更方便、快捷, 可以作为 AVP 释放的一种生物标记物。瑞士巴塞尔大学研究人员发现下丘脑分泌的和肽素可以作为一种新的生物标记, 对预测中风发作发挥重要作用<sup>[14]</sup>。汪云等<sup>[15]</sup>观察 138 例急性脑梗死患者, 以改良 Rankin 量表 (mRS) 评分作为预后评价指标, 并分析血浆和肽素水平与急性脑梗死 3 个月预后的关系。结果发现急性脑梗死组和肽素水平较对照组明显升高, 且重度亚组高于轻、中度亚组, 认为和肽素是急性脑梗死后 3 个月预后不良的独立危险因素。

**1.2.2 抵抗素** 抵抗素是近年发现的一种与胰岛素抵抗 (in-sulin resistance, IR) 密切相关的多肽类激素, 于 2001 年在研究抗糖尿病药物噻唑烷二酮的作用机制时首次发现并报道。近年来, 抵抗素在动脉粥样硬化发生与发展中的作用机制正逐渐被阐明。脂联素是脂肪组织细胞特异性分泌的一种细胞因子, 能够调控生物体的能量稳态、糖类和脂类代谢、抵抗炎症反应等。任乃勇等<sup>[16]</sup>检测 113 例急性脑梗死患者的血清抵抗素、脂联素水平, 结果发现急性脑梗死组的血清抵抗素水平显著高于正常对照组, 脂联素水平显著低于正常对照组。彭爱萍等<sup>[17]</sup>将丹红注射液应用于 40 例急性脑梗死患者, 结果发现, 丹红注射液组血清抵抗素水平明显低于对照组, 认

为丹红注射液可显著抑制炎症反应。

**1.2.3 C 反应蛋白 (CRP)** CRP 水平在正常人体内的量甚微, 但在有组织损伤时可升高达 100 倍以上。很多研究资料表明, 动脉粥样硬化斑块不是简单的脂质沉积, 而是全身动脉粥样硬化斑块的一种慢性炎症反应。动脉粥样硬化斑块内的炎症反应是斑块破裂的主要促发因素, 可以促进动脉血栓形成, 是引起脑卒中的主要原因。CRP 作为炎性标志物已被视为脑梗死的发生、发展机制之一。张国平等<sup>[18]</sup>观察 120 例急性脑梗死患者, 并根据入院 CT/MRI 扫描显示的病灶大小, 按照 Adama 分类标准分为 3 个亚组, 分别测定各组患者血清超敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 和血浆纤维蛋白原 (FIB) 水平。发现急性脑梗死患者血清 hsCRP 和血浆 FIB 水平显著增高, 且血清 hsCRP 和血浆 FIB 水平与急性脑梗死患者病灶大小呈正相关。左鹰等<sup>[19]</sup>应用灯盏花素治疗 40 例急性脑梗死患者, 灯盏花素治疗急性脑梗死时可降低 hsCRP 水平, 抑制急性脑梗死后的血管炎症反应, 减轻神经功能障碍, 改善脑梗死患者预后。

**1.2.4 白细胞介素-6 (IL-6)** IL-6 在炎症反应中起核心调节作用, 是炎症免疫反应的重要介质, 而且与疾病的活性性相关, 是引发冠心病的一个重要的危险因素。血管内皮细胞及平滑肌细胞分泌的 IL-6 作用于血管壁而引起血管壁损伤, 参与动脉粥样硬化的形成和发展。李如英<sup>[20]</sup>通过观察 66 例急性脑梗死患者 3 个不同时间段血清 IL-6 水平的动态变化发现, 72 h 内血清 IL-6 浓度明显高于第 7 天和第 14 天, 该变化趋势从一个侧面提示 IL-6 和脑梗死炎性病理损伤密切相关。罗先平等<sup>[21]</sup>研究银丹心脑血管通软胶囊对 45 例急性脑梗死患者 IL-6 和 hsCRP 的影响, 结果发现银丹心脑血管通组 IL-6 和 hs-CRP 的水平明显低于常规治疗组, 认为银丹心脑血管通软胶囊对急性脑梗死患者具有抗炎作用。

**1.2.5 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )** TNF- $\alpha$  是一种具有广泛生物学功能的炎性细胞因子, 是众多细胞因子的重要启动因子。实验研究表明, 在脑缺血再灌注早期, 大鼠血清和脑组织中 TNF- $\alpha$  量升高。纪艾玲等<sup>[22]</sup>通过活血化瘀中药注射液干预 46 例急性脑梗死患者, 发现 TNF- $\alpha$  浓度较治疗前均明显降低。

**1.2.6 血清细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)** ICAM-1 和 VCAM-1 是介导细胞与细胞、细胞与基质之间相互作用的糖蛋白, 在冠心病等病理过程中起着重要作用。细胞

活化时, ICAM-1 和 VCAM-1 的表达量迅速上升, 可使内皮细胞易于捕获中性粒细胞, 并促进其迁入动脉壁, 促进斑块内炎症反应。正常情况下血管内皮细胞 ICAM-1 表达水平较低, 脑组织严重缺血而产生的细胞因子可诱导其表达水平显著性升高, 进而加剧脑组织缺血损伤严重程度<sup>[23-24]</sup>, Licata 等<sup>[25]</sup>研究发现脑梗死患者血清中 VCAM-1 水平增高, 可以使白细胞黏附在血管内皮细胞的表面, 形成小栓子, 阻塞微血管, 引起微循环障碍。肖家平等<sup>[26]</sup>使用脑心通胶囊治疗 75 例急性脑梗死患者, 结果发现脑心通可降低急性脑梗死患者血清 TNF- $\alpha$  和 sICAM-1 水平。

**1.2.7 基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)** MMP-2 和 MMP-9 作为细胞外基质降解的重要蛋白水解酶, 可以降解内皮细胞基底膜, 分解纤维帽中胶原, 使炎症细胞、脂蛋白易于侵入内膜, 使纤维帽变薄, 与斑块的稳定性降低有关。闫海清等<sup>[27]</sup>采用 ELISA 法检测 120 例急性脑梗死患者发病后 1、3、7、14 d 的血清 MMP-2 水平, 发现均高于正常人群水平, 且与脑梗死面积及神经功能缺损呈正相关。孙其桓等<sup>[28]</sup>观察 120 例急性脑梗死患者, 应用 ELISA 法检测患者血清同型半胱氨酸 (Hcy) 及 MMP-9 水平, 发现患者血清 MMP-9 及 Hcy 水平均高于对照组, 认为 MMP-9 及 Hcy 可能参与了急性脑梗死的发生和发展。郭锐等<sup>[29]</sup>应用丹红注射液治疗 40 例急性脑梗死患者, 发现丹红注射液可促进神经功能的恢复, 降低血清 MMP-9 水平。

### 1.3 凝血/血栓形成

血管粥样硬化斑块是促进脑梗死发生的病理基础。动脉粥样硬化斑块导致组织因子的大量释放, 诱导血管内皮和血小板活化。脑梗死发生后常伴有局部组织缺氧和炎症性改变, 进一步加重血管内皮细胞损伤。同时, 炎症因子又可刺激病变部位的血管内皮细胞活化, 促进组织因子异常表达, 进一步加重脑梗死患者血栓形成后的血管管腔狭窄。

**1.3.1 纤维蛋白原 (FIB)** FIB 在凝血酶作用下转化成纤维蛋白, 沉积于血管内壁导致动脉粥样硬化, 因此, FIB 是早期动脉粥样硬化的危险性因素和标志, 与患者颈动脉粥样硬化程度密切相关; FIB 在血浆中能形成网状结构, 影响血液流动, 并增加红细胞和血小板聚集性, 使红细胞变形性下降, 参与白细胞和内皮细胞相互作用等过程, 增加血液黏稠度和影响白细胞及游离脂肪酸, 从而促使血栓形成,

是反映血栓状态的一个重要指标<sup>[30-31]</sup>。刘新华<sup>[32]</sup>观察 154 例脑梗死患者, 梗死面积越大, 梗死程度越严重, hsCRP 及 FIB 水平越高, 认为 hsCRP、FIB 是脑梗死患者良好的检测指标, 患者病情严重程度、梗死面积大小与 hsCRP、FIB 水平呈正相关性。李彬等<sup>[33]</sup>使用脉血康胶囊治疗 48 例脑梗死患者, 结果发现脉血康胶囊能降低脑梗死患者的 FIB 水平。

**1.3.2 血管性假血友病因子 (vWF)** vWF 是血管内皮损伤的特殊标记物之一, 是一种存在于血浆、内皮细胞和血小板表面  $\alpha$  颗粒的糖蛋白。血管内皮细胞是循环中 vWF 的唯一来源, 急性心肌梗死 (AMI) 与不稳定型心绞痛 (UAP) 患者发病早期血 vWF 的量增加, 以发挥其在动脉内皮受损过程中的作用。因此, 作为一种无创性诊断疾病进展的标记物, vWF 水平升高已成为动脉内皮受损和功能不良的重要标志物之一。vWF 的主要功能是作为 VIII 因子相关抗原的生物活性形式介导血小板聚集于受损的血管内膜或内膜下部位。因此, vWF 在血浆中的量与血小板的激活和黏附聚集功能有关, 直接影响血栓形成的难易。张琦等<sup>[34]</sup>测定 150 例急性脑梗死患者 hsCRP 及 vWF 水平。结果发现急性脑梗死患者血浆 hsCRP 及 vWF 水平均显著高于对照组, 并且进一步检测出当 hsCRP 临界值为 3.38 mg/L 时诊断的敏感性为 81.9%、特异性为 90%, vWF 临界值为 194.85 ng/mL 时诊断的敏感性为 75.2%、特异性为 80%。

### 1.4 血管再生

血管与神经再生是卒中恢复期学习记忆能力以及肢体功能恢复的重要机制, 血管再生与神经再生常伴随发生, 新生血管可以为脑组织提供营养支持, 新生神经可支配新生血管以共同达到促进损伤脑组织修复的目的。故筛选外周血可以检测到的特异性和敏感性高的指标至关重要。

内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 是血管内皮细胞的前体细胞, 亦称为成血管细胞 (angioblast), 在生理或病理因素刺激下, 可从骨髓动员到外周血参与损伤血管的修复。1997 年, 首次发现循环外周血中存在能分化为血管内皮细胞的前体细胞, 并将其命名为 EPCs。近年来的研究显示, EPCs 在心脑血管疾病、外周血管疾病、肿瘤血管形成及创伤愈合等方面均发挥重要作用, 并为缺血性疾病的治疗提供了新思路。周华等<sup>[35]</sup>动态观察 80 例急性脑梗死患者的外周血 CD133<sup>+</sup>细胞水平, 发现其数量逐渐上升, 第 7 天达峰值, 脑梗死患者第 7

天 CD133<sup>+</sup>细胞上升值与 NIHSS 评分改善值呈负相关,认为急性缺血可能会增加 EPCs 水平。Chu 等<sup>[36]</sup>的研究结果同样显示急性缺血可能会增加 FPCs 的水平。叶瑞印等<sup>[37]</sup>用丹参注射液治疗 57 例急性脑梗死患者,结果外周血 EPCs 数量增多,其增殖、迁移和黏附能力较治疗前增强,提示丹参注射液能显著提高脑梗死患者外周血 EPCs 的各项功能。

## 2 中药治疗急性脑梗死的临床药理学研究

在既往针对急性脑梗死的研究中,因基于神经保护策略未得到肯定的临床疗效,故将急性缺血性脑卒中发生后神经元、神经胶质、血管、血脑屏障损伤作为一个整体微单位,提出整体治疗的新策略,并认为多靶点的治疗药物可能是保护神经血管单元整体功能潜在的治疗方法<sup>[38]</sup>。鉴于此,针对神经血管单元多靶点的治疗药物仍是国内外研究的焦点及难点,但至今仍未找到一种治疗急性缺血性脑梗死具有多靶点且疗效肯定的药物。中医药治疗脑梗死具有多组分、多靶点、多途径整合调节的治疗优势<sup>[39]</sup>,因此从中药多方面、多层次物质基础及其作用机制入手进行探讨,寻找有效安全的化合物、药物活性部位以及中药复方,应是今后研究的重点和热点<sup>[40]</sup>。

脑卒中的病机为正虚邪实,“正虚”主要表现为气虚,“邪实”则主要责之于痰瘀。清代医家王清任在《医林改错》中指出:“中风半身不遂、偏身麻木,是由于气虚血瘀而成”。《本草新编》谓:“中风未有不痰瘀者也”。故益气活血、逐瘀化痰是治疗脑卒中的根本方法。一项针对急性脑梗死中医证候的多中心临床研究结果表明,血瘀加气虚为脑梗死的基本病理因素和病机<sup>[41]</sup>。目前,临床上治疗脑梗死中药以活血化瘀的中药注射剂为主<sup>[42-44]</sup>。中药注射剂与化学药在降低神经功能损伤总有效率无差异的同时,成本低于化学药,且不良反应发生率较低,中药注射剂的使用能够有效地减轻患者负担,促进临床合理选择和合理用药<sup>[45]</sup>。

脑血管疾病中药新药的研发以及上市中成药的临床疗效再评价,目标应分明确设定。在急性期,首要目标是降低病死率,次要目标是缩短病程,加速神经功能缺损的恢复<sup>[46]</sup>。目前,绝大多数的中药治疗急性脑梗死的药理学研究局限于基础研究,基于临床药理学研究主要集中于血管新生,内皮细胞的增殖、迁移以及体外管腔形成,以及单一的外周血生物学标记物的改变,但是,尚缺乏针对急性脑梗死有肯定疗效的有关中药的高质量的大样本随

机对照临床药理学研究<sup>[47-49]</sup>。

## 3 结语与展望

脑梗死主要与脑组织缺血、缺氧导致坏死有关,其发生、发展及转归与炎症因子密切相关<sup>[50]</sup>。尽管炎症小体与中枢神经系统疾病关系的研究取得了较大进展,但依然有许多问题尚待研究,Jickling 等<sup>[51]</sup>认为与脑梗死诊断、病因、梗死面积、出血转化、血管再通等相关的众多标志物中,真正有很高的特异性和敏感性且能用于临床的却不多,需要做大量设计精密,能被反复验证的多中心、大样本、双盲、随机、对照试验找出与急性脑梗死预后密切相关的外周血生物学标记物。同样,脑梗死的病因是多样的,血栓形成的机制也很复杂,影响血管再通的因素很多,如闭塞的部位、类型等,因此单一的外周血生物学标记物不可能预测急性脑梗死的预后<sup>[52]</sup>。这就造成了单靶点药物难以有效地治疗急性脑梗死<sup>[53]</sup>,行之有效的方法是通过挖掘网络中关键节点和功能模块,研发单分子多靶点药物或多分子多靶点的复方制剂<sup>[54-55]</sup>。中医治病讲究辨证论治,注重从整体把握病因、病机以及病症的系统变化,以对机体功能状态做出综合判断。这种治病理念体现了多成分、多靶点和网络调控治疗策略,可为创制基于网络调控的多靶点药物提供启示和方法学指导<sup>[56]</sup>。

目前上市的中药注射剂品种多具有抗血小板聚集、抗血栓形成、降低血液黏度、抗氧化、抗炎、内皮细胞保护、神经细胞保护等作用,但仍存在部分化学成分不明确、作用机制研究不深入等中药普遍存在的问题。因此,进一步研究急性脑梗死密切相关的、公认的、同时具备较高特异性和敏感性的外周血生物学标记物,并根据现代药理学对脑血管疾病的认识,针对卒中各关键病理环节,对中药作用机制及特点进行研究;进行多成分药效贡献度研究,进一步阐释中药复杂成分的作用机制已成当务之急。

## 参考文献

- [1] Go A S, Mozaffarian D, Roger V L. American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A report from the american heart association [J]. *Circulation*, 2008, 117(4): e25-e146.
- [2] 刘敬霞,李建生,牛阳,等.宁夏地区脑卒中首发患者中医证候分布特点研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2014, 30(3): 213-216.
- [3] 张心邈,王春娟,廖晓凌,等.缺血性卒中静脉溶栓预后预测的研究进展 [J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9(12):

- 1041-1047.
- [4] Erin Burke, Steven C. Cramer biomarkers and predictors of restorative therapy effects after stroke [J] *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13: 329.
- [5] Lamers K J, Vos P, Verbeek M M, *et al.* Protein S100-B, neuron specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients [J]. *Brain Res Bull*, 2003, 61(3): 261-264.
- [6] 李 鸣, 李 强, 张 娟, 等. 等丹红注射液对急性脑梗死患者血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶的影响 [J]. 医药导报, 2014, 33(12): 1596-1599.
- [7] 孟 云, 朱言亮. 急性脑梗死诊断中 NSE, HCY 和 H-FABP 的表达及意义 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(1): 30-32.
- [8] 赵海云. 高压氧配合中药治疗对急性脑梗死患者血清 NSE、S100 蛋白变化影响的研究 [J]. 中医学报, 2013, 28(182): 1054-1055.
- [9] 陈景红, 李 娜, 赵景茹, 等. 急性脑梗死患者血清 GFAP 和 TNF- $\alpha$  水平的动态变化研究 [J]. 医学综述, 2012, 18(2): 297-298.
- [10] 李晴宇, 张祖勇, 陆 蕴, 等. 血栓通注射液对外伤性脑梗死患者血浆 NSE、S100B、MBP 和 GFAP 浓度的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(5): 482-486.
- [11] Popoli P, Pintor A, Domeniei M R. Blockade of striatal adenosine A2A receptor reduces, through a presynaptic mechanism, quinolinic acid-induced excitotoxicity: possible relevance to neuroprotective interventions in neurodegenerative diseases of the striatum [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(5): 1967-1975.
- [12] 付四海, 范 柳, 张旭静, 等. 脑安软胶囊改善急性脑梗死大鼠行为及抑制海马神经元 NMDA 诱发电流增大的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2004, 20(6): 23-25.
- [13] 陈 俊, 何国厚, 曾少波, 等. 急性脑梗死患者 S100, MBP 动态检测的临床意义 [J]. 临床检验杂志, 2005, 23(2): 145-146.
- [14] Urwylcr S A, Schutcz P, Fluri F, *et al.* Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke [J]. *Stroke*, 2010, 41(7): 1564-1567.
- [15] 汪 云, 曹金霞, 姜建东, 等. 和肽素与急性脑梗死病情及近期预后的关系 [J]. 重庆医学, 2014, 13(32): 4335-4337.
- [16] 任乃勇, 赵康仁, 张渭芳, 等. 急性脑梗死患者血抵抗素、脂联素水平的改变及其与颈动脉粥样硬化和脑卒中危险因素的关系 [J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(6): 404-407.
- [17] 彭爱萍, 叶敏如, 丹红注射液对脑梗死患者血浆抵抗素和瘦素浓度的影响 [J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(1): 27-29.
- [18] 张国平, 王莉莉, 王海燕, 等. 急性脑梗死患者超敏 C-反应蛋白和纤维蛋白原水平的变化及临床意义 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22(1): 54-46.
- [19] 左 鹰, 于东明. 灯盏花素治疗急性脑梗死对超敏 C 反应蛋白的影响及疗效机制 [J]. 中国急救医学, 2008, 28(2): 107-109.
- [20] 李如英. 急性脑梗死实证与 IL-6 的关系研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(6): 397.
- [21] 罗先平, 田 宇, 袁成刚. 银丹心脑血管软胶囊对急性脑梗死患者白介素-6 和超敏 C 反应蛋白的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(2): 170-171.
- [22] 纪艾玲, 张晓健. 葛根素注射液治疗急性脑梗死炎症因子的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(2): 145-147.
- [23] 谢 靖, 古丽松, 耿玉荣, 等. 急性脑梗死患者血清 E-selectin、ICAM-1、vWF 的表达及临床研究 [J]. 当代医学, 2011, 17(4): 32-33.
- [24] Rallidis L S, Zolindaki M G, Vikelis M. Elevated soluble intercellular adhesion molecules-1 levels are associated with poor short-term prognosis in middle-aged patients with acute ischemic stroke [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 132(2): 216-221.
- [25] Licata G, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, *et al.* Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other sub-types of ischemic stroke [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(5): 929-937.
- [26] 肖家平, 李 强. 脑心通胶囊对脑梗死患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  及细胞间黏附分子-1 水平的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2008, 16(11): 3-5.
- [27] 闫海清, 岳学静, 李 晶, 等. 急性脑梗死患者血清 MMP-2 的动态变化及其临床意义 [J]. 江苏医药, 2014, 40(12): 1395-1397.
- [28] 孙其桓, 王 进, 张之惠, 等. 急性脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9 及同型半胱氨酸检测的临床意义 [J]. 临床合理用药, 2014, 7(49): 106-107.
- [29] 郭 锐, 赵高峰, 封 臻, 等. 丹红注射液对急性脑梗死患者疗效及血清 MMP-9 的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(24): 17-19.
- [30] Kannel W B. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease [J]. *Drugs*, 1997, 54(Suppl3): 32-40.
- [31] Harley S L, Powell J T. Fibrinogen up-regulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in human saphenous vein endothelial cells [J]. *Biochem J*, 1999, 341(Pt3): 739-744.
- [32] 刘新华. 脑梗死患者超敏 C 反应蛋白、纤维蛋白原的检测及其临床意义 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(5): 57-58.

- [33] 李彬, 李小利. 脉血康胶囊对脑梗死患者血纤维蛋白原的影响及疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(8): 993-994.
- [34] 张琦, 牛文彦, 李晓亮, 等. 急性脑梗死患者血浆 Hcy, eNOS, sTM, hs-CRP, vWF 的变化及意义 [J]. 山东医药, 2015, 55(1): 17-19.
- [35] 周华, 赵中, 谢红娜, 等. 急性脑梗死患者外周血 CD133<sup>+</sup> 细胞动态变化及意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(8): 16-18.
- [36] Chu K, Jung K H, Lee S T, *et al.* Circulating endothelial progenitor cells as a new marker of endothelial dysfunction or repair in acute stroke [J]. *Stroke*, 2008, 39(5): 1441-1447.
- [37] 叶瑞印, 陈建胜. 丹参注射液对脑梗死患者内皮祖细胞数量及活性的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(2): 153.
- [38] Berezowski V, Mysiorek C, Kuntz M, *et al.* Dysfunction of the blood-brain barrier during ischemia: a therapeutic concern [J]. *Biol Aujourd'hui*, 2012, 206(3): 161-176.
- [39] Zimmermann G R, Lehar J, Keith C T. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts [J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(1/2): 34-42.
- [40] 蒋超. 参麦注射液治疗缺血性脑水肿研究进展 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2006, 16(9): 594-596.
- [41] 尤劲松, 黄燕, 蔡业峰, 等. 缺血性中风急性期患者阴阳类证中医证候特点的多中心临床研究 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(4): 346-351.
- [42] 王丽军, 刘丽萍, 果艳风, 等. 我院中药注射剂应用现状与分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(8): 1165-1167.
- [43] 牛绍利, 尹文光, 孙成珍, 等. 中药注射剂在脑梗死患者中应用调查分析 [J]. 安徽医药, 2011, 15(10): 1315-1316.
- [44] 赵宾江, 王振中, 凌娅, 等. 银杏二萜内酯葡胺注射液治疗动脉粥样硬化性血栓性脑梗死恢复期(痰瘀阻络证) III 期临床试验 [J]. 中草药, 2013, 44(24): 3525-3530.
- [45] 郝光磊, 朱文涛, 庄乾竹. 中药注射剂治疗急性脑梗死效果与经济性评价的 Meta 分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(12): 1193-1195.
- [46] 谢仁明, 王永炎, 谢雁鸣, 等. 目标指向与功能评价—脑血管病中药上市药再评价的核心 [J]. 新中医, 2011, 43(3): 148-149.
- [47] 刘振伟, 白娟, 张金生. 关于活血化瘀生新层面之“生新脉”调控血管新生的机制研究 [J]. 中医研究, 2012, 25(5): 66-69.
- [48] 张晓云, 林钰久. 活血化瘀中药复方治疗急性脑梗死的系统评价 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(8): 1224-1227.
- [49] 俞鹏, 陈建东, 陈晓虎. 黄芪注射液对体外血管新生的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(2): 253-256.
- [50] Sjoberg A P, Trouw L A, Mc Grath F D, *et al.* Regulation of complement activation by C-reactive protein: targeting of the inhibitory activity of C4b-binding protein [J]. *J Immunol*, 2006, 176(12): 7612-7620.
- [51] Jickling G C, Sharp F R. Blood biomarkers of ischemic stroke [J]. *Neurotherapeutics*, 2011, 8(3): 349-360.
- [52] Kim M H, Kang S Y, Kim M C, *et al.* Plasma biomarkers in the diagnosis of acute ischemic stroke [J]. *Annals Clin Lab Sci*, 2010, 40(4): 336-341.
- [53] Fran S. Drug discovery: playing dirty [J]. *Nature*, 2005, 437(7061): 942-943.
- [54] Jia J, Zhu F, Ma X, *et al.* Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(2): 111-128.
- [55] Morphy R, Kay C, Rankovic Z. From magic bullets to designed multiple ligands [J]. *Drug Discov Today*, 2004, 9(15): 641-651.
- [56] 王毅, 高秀梅, 张伯礼, 等. 论建立基于网络生物学的现代中药创制方法学 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2): 228-231.