

醒脑静乳剂联合纳洛酮对脑缺血-再灌注损伤后神经细胞凋亡的影响

睢德道

安阳市第二人民医院急诊科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 探讨醒脑静乳剂联合纳洛酮对脑缺血-再灌注损伤后神经细胞凋亡的影响。**方法** 采用回顾性研究方法, 2013年8月—2018年2月选择在安阳市第二人民医院神经内科进行诊治的对脑缺血-再灌注损伤患者120例, 根据治疗方法的不同分为观察组与对照组各60例, 对照组给予纳洛酮治疗, 观察组给予醒脑静乳剂联合纳洛酮治疗, 两组都以14 d为1个疗程, 治疗观察2个疗程。比较两组临床疗效、神经功能缺损评分、炎症因子及神经组织细胞凋亡情况。**结果** 治疗后观察组与对照组的总有效率分别为98.33%和88.33%, 观察组显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的神经功能缺损评分都显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清白介素(IL)-6与IL-10含量显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组与对照组的神经细胞凋亡率分别为 $(3.22 \pm 1.29)\%$ 和 $(12.10 \pm 2.19)\%$, 观察组显著少于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 醒脑静乳剂联合纳洛酮治疗脑缺血-再灌注损伤能抑制神经细胞凋亡, 缓解神经缺损功能, 抑制炎症抑制的释放, 从而提高治疗效果。

关键词: 醒脑静; 纳洛酮; 脑缺血-再灌注损伤; 神经细胞凋亡

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 05-0925-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.021

Effects of Xingnaojing emulsion combined with naloxone on neuronal apoptosis for cerebral ischemia-reperfusion injury

SUI Dedao

Emergency Department, Anyang Second People's Hospital, Anyang 455000, China

Abstract: **Objective** To explore the effects of Xingnaojing emulsion combined with naloxone on neuronal apoptosis for cerebral ischemia-reperfusion injury. **Methods** From August 2013 to February 2018, 120 patients with cerebral ischemia reperfusion injury were selected in the neurology department of our hospital and were divided into the experimental group and the control group of 60 patients in each groups. The control group were given the naloxone treatment, the experimental group were given emulsion combined with naloxone treatment. The two groups were treated with 14 d for 1 courses, and two courses of treatment were observed. **Results** After treatment, the total effective rates of the experimental group and the control group were 98.33% and 88.33%, respectively, and the experimental group were higher than that of the control group ($P < 0.05$). The neurological deficit scores of the experimental group and the control group after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the experimental group were significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The serum IL-6 and IL-10 levels in the experimental group and the control group after treatment were significantly lower than those before treatment, and the observation group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the apoptosis rates of the experimental group and the control group were $(3.22 \pm 1.29)\%$ and $(12.10 \pm 2.19)\%$ respectively, and the observation group were significantly less than that of the control group ($t = 15.249, P = 0.000$). **Conclusion** Xingnaojing emulsion combined naloxone in the treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury can inhibit the apoptosis of nerve cells, relieve the function of nerve defect, inhibit the release of inflammatory inhibition, and improve the therapeutic effect.

Key words: Xingnaojing; naloxone; cerebral ischemia-reperfusion injury; neuronal apoptosis

脑缺血是目前临床上的常见病、多发病, 具有 死亡率高、致残率高等特点^[1]。脑缺血可导致脑组

收稿日期: 2018-11-28

第一作者: 睢德道(1973—), 男, 河南滑县人, 本科, 副主任医师, 研究方向为普内科。E-mail: suidedao19730826@163.com

组织内 Na^+/K^+ -ATP酶功能失调衰竭,细胞膜通透性增加,引起血浆成分外渗至细胞外间隙,导致血脑屏障破坏,诱发脑缺血-再灌注损伤^[2]。脑缺血-再灌注损伤主要与炎症反应、氧化应激反应及细胞凋亡等有关,是一个多因素、多环节、多途径损伤的酶促级联反应^[3]。缺血可导致脑损伤,产生大量自由基,引起能量衰竭和酸中毒,引起离子自稳机制,最终引起相关原癌基因的表达,诱导凋亡发生^[4]。目前脑缺血-再灌注损伤的治疗方法主要为神经保护治疗,但是效果一直不太好。纳洛酮作为内源性阿片受体阻滞剂,可稳定溶酶体膜,改善微循环,从而起到保护神经细胞的作用^[5]。脑缺血-再灌注损伤可归于中医“中风”的范畴,病机为浊凝清窍、瘀损脑络,在治疗上需要通经活络、活血散瘀^[6]。醒脑静乳剂主要由栀子、郁金、麝香、冰片等组成,对脑缺血具有一定的保护作用^[7]。但是对脑缺血-再灌注损伤

的应用还无相关报道。本文具体探讨醒脑静乳剂联合纳洛酮对脑缺血-再灌注损伤后神经细胞凋亡的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性研究方法,2013年8月—2018年2月选择在安阳市第二人民医院神经内科进行诊治的对脑缺血-再灌注损伤患者120例,纳入标准:临床资料完整;符合脑缺血-再灌注损伤诊断标准,并经头颅CT或磁共振成像(MRI)证实;患者或者家属签署了知情同意书;年龄在40~75岁;临床分期 $\leq$ III期;研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准:临床资料缺项者;精神心理疾病患者;研究期间死亡患者;对纳洛酮或醒脑静过敏者;妊娠与哺乳期妇女。根据治疗方法的不同分为观察组与对照组各60例,两组一般资料具有可比性。见表1。

表1 两组基线资料对比

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	发病时间/h	临床分期/例			体质量指数/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)
		男	女			I期	II期	III期	
对照	60	33	27	56.13 $\pm$ 3.98	1.81 $\pm$ 0.36	33	18	9	21.17 $\pm$ 3.13
观察	60	34	26	56.33 $\pm$ 4.14	1.78 $\pm$ 0.45	34	16	10	21.09 $\pm$ 2.48

1.2 治疗方法

对照组给予纳洛酮治疗,选择纳洛酮注射液(贵州景峰注射剂有限公司,国药准字H20064963,规格1 mL:1 mg,生产批号:20120306、20120502、20130601、20130801、20140601、20140902)2 mg+5%葡萄糖注射液100 mL,静脉点滴,1次/d。

观察组在常规治疗基础上加用醒脑静乳剂治疗,选择醒脑静乳剂(无锡济民可信山禾药业股份有限公司,国药准字Z32020563,规格10 mL/支,生产批号:20131121、20140120、20150316、20150820、20160118、20161104)20 mL+5%葡萄糖250 mL,静脉点滴,1次/d。

两组都以14 d为1个疗程,治疗观察2个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 分为显效、有效、无效三个级别。显效,中枢神经损害症状体征完全消失,神志清晰;有效,中枢神经损害症状体征基本消失;无效,中枢神经损害症状体征无显著变化,意识模糊。

总有效率=(显效+有效)/组内例数

1.3.2 神经功能缺损评分 所有患者在治疗前后选择神经功能缺损评分进行评定,分数越高,神经

功能缺损状况越严重。

1.3.3 炎症因子 治疗前后抽取空腹静脉血,采用免疫法检测白介素-10(IL-10)与白介素-6(IL-6)含量。

1.3.4 神经组织细胞凋亡情况 在治疗后分离患者的神经组织细胞,采用美国Beckman Coulter公司的流式细胞仪计算与记录凋亡细胞比例。

1.4 统计方法

采用SPSS22.00统计软件建立数据库及进行统计学处理,计量数据与计数数据采用 $\bar{x} \pm s$ 、构成比、率等表示,对比为 t 检验、 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效对比

观察组与对照组的总有效率分别为98.33%和88.33%,观察组显著高于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.2 神经功能缺损评分对比

观察组与对照组治疗后的神经功能缺损评分都显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表3。

表2 两组疗效对比

Table 2 Comparison on curative effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	40	13	7	88.33
观察	60	50	9	1	98.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 IL-6与IL-10水平对比

观察组与对照组治疗后的血清IL-6与IL-10水平显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.4 凋亡细胞比例对比

表3 两组治疗前后神经功能缺损评分对比

Table 3 Comparison on neurological deficit scores before and after treatment between two groups

组别	n/例	神经功能评分	
		治疗前	治疗后
对照	60	18.18±5.14	14.09±5.14*
观察	60	18.33±4.32	11.94±4.14**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ** $P < 0.05$ vs control group after treatment

治疗后观察组与对照组的神经细胞凋亡率分别为(3.22±1.29)%和(12.10±2.19)%,观察组显著少于对照组($P < 0.05$)。

表4 两组治疗前后血清IL-6与IL-10水平对比

Table 4 Comparison on serum IL-6 and IL-10 levels before and after treatment between two groups

组别	例数	IL-10/(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	15.99±1.12	11.98±0.51*	45.55±0.42	29.45±5.13*
观察	60	16.00±1.34	8.33±1.34**	45.89±0.13	14.24±3.91**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ** $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

脑缺血后数小时,受损脑区域的炎症反应开始启动,小胶质细胞被激活,释放和分泌大量的前炎症因子,导致脑缺血-再灌注损伤,其所带来的危害更加严重^[8]。脑缺血-再灌注损伤的病因比较复杂,具体的发病机制尚未明确阐述,为此在临床上还无特效药物。纳洛酮可透过血-脑脊液屏障,对阿片受体竞争性阻断,控制颅内压从而增加脑血流和脑灌注压^[9]。中医认为痰瘀互结是脑缺血-再灌注损伤的病理基础,痰瘀既是病理产物,又是致病因素。醒脑静乳剂具有活血化瘀、抗炎等作用,可兴奋中枢神经系统,改善毛细血管通透性,抑制毛细血管的前括约肌痉挛症状,减轻自由基损坏,从而改善脑部微循环^[10]。本研究显示治疗后观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$);观察组神经功能缺损评分显著低于对照组($P < 0.05$),说明两者的联合应用可缓解神经功能缺损状态,提高治疗效果。

脑缺血-再灌注损伤发生机制主要有自由基学说、炎症学说等^[11]。脑缺血后的炎症反应与缺血后的继发性脑损害密切相关,可导致脑疝形成,增加致残率和死亡率。IL-6在灌注各时相均持续升高,形成网络效应,导致局部炎症的扩大,加重脑组织

的损伤^[12]。IL-10可促进炎症反应,还使内皮素分泌增加,增加兴奋性氨基酸的神经毒性,加重血管内皮损伤,加重血管源性脑水肿^[13]。本研究显示观察组与对照组治疗后的血清IL-6与IL-10含量显著低于治疗前,观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。醒脑静乳剂采用现代工艺在醒脑静注射剂的基础上进行创新,具有一定的抗炎和解热作用,可减轻自由基的级联反应,有效控制了炎症反应引发的级联反应,减轻病理损伤^[14]。

坏死一直被认为是脑缺血后神经元死亡的唯一方式,不过当前研究认为缺血性脑损伤引起的细胞死亡可能通过凋亡和坏死两种途径共同作用^[15]。脑缺血模型研究已经证明凋亡存在于脑缺血-再灌注损伤中,脑缺血-再灌注损伤能引起酸中毒和能量衰竭,产生大量自由基,引起离子自稳机制破坏导致细胞内钙超载,从而诱导凋亡发生^[16]。本研究显示治疗后观察组与对照组的神经细胞凋亡率分别为(3.22±1.29)%和(12.10±2.19)%,观察组显著少于对照组($P < 0.05$)。醒脑静乳剂对血小板聚集有抑制作用,对缺血再灌注区的神经细胞有保护作用,减轻神经功能损伤等。而应用阿片受体阻断剂可有效减轻脑损伤后的特发性损害,减少细胞凋亡,

并能改善神经系统的功能。

总之,醒脑静乳剂联合纳洛酮治疗脑缺血-再灌注损伤能抑制神经细胞凋亡,缓解神经缺损功能,抑制炎症抑制的释放,从而提高治疗效果。

参考文献

- [1] 李春雷,黄川锋,张峰.醒脑静注射液联合醒脑窍法对脑缺血再灌注大鼠血清及脑组织炎症因子水平的影响[J].中国临床药理学杂志,2016,32(20):1873-1877.
- [2] Gorbunov A S, Vaizova O E, Belousov M V, et al. Role of endogenous agonists of opioid receptors in the regulation of heart resistance to postischemic reperfusion injury [J]. Bull Exp Biol Med, 2017, 164(1): 18-20.
- [3] 卢志刚,黄家彬,刘芸,等.醒脑静注射液对急性脑梗死 Keap1-Nrf2/ARE 氧化应激通路的影响[J].广东医学,2016,37(20):3127-3129.
- [4] Zhang L, Guo H, Yuan F, et al. Limb remote ischemia preconditioning protects the heart against ischemia-reperfusion injury through the opioid system in rats [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2018, 96(1): 68-75.
- [5] 卢志刚,王承明.醒脑静注射液在缺血性脑血管疾病方面的临床应用与实验研究进展[J].重庆医学,2016,45(10):1404-1406,1407.
- [6] 姚书燕,刘海花,韩文颖,等.醒脑静联合肌氨肽苷治疗缺血性脑卒中的临床疗效研究[J].实用心脑血管病杂志,2016,24(2):87-90.
- [7] 王斌,曹慧,沈甜,等.麝香、冰片对大鼠脑缺血-再灌注急性期和恢复早期炎症损伤的保护作用及机制研究[J].中药材,2015,38(10):2139-2143.
- [8] Qin Y, Hu W, Yang Y, et al. Neuroprotective Effect of DAHP via Antiapoptosis in Cerebral Ischemia [J]. Behav Neurol, 2018, 19(2018): 5050469.
- [9] Rana A K, Singh D. Targeting glycogen synthase kinase-3 for oxidative stress and neuroinflammation: Opportunities, challenges and future directions for cerebral stroke management [J]. Neuropharmacology, 2018, 6(139): 124-136.
- [10] 闫瑞云,王善军,王雁.醒脑静联合丁苯肽对脑缺血再灌注损伤后细胞凋亡的影响[J].卒中与神经疾病,2017,24(2):99-102,117.
- [11] 沈甜,王斌,李敏,等.栀子苷与薯蓣皂苷对脑缺血再灌注大鼠急性期和恢复早期炎症损伤机制研究[J].陕西中医,2017,38(4):531-533.
- [12] Duan Q, Sun W, Yuan H, et al. MicroRNA-135b-5p prevents oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced neuronal injury through regulation of the GSK-3 β /Nrf2/ARE signaling pathway [J]. Arch Med Sci, 2018, 14(4): 735-744.
- [13] Al-Darraj A, Haydar D, Chelvarajan L, et al. Azithromycin therapy reduces cardiac inflammation and mitigates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction: Potential therapeutic targets in ischemic heart disease [J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0200474.
- [14] 黄靓,陆邦超,陈晓琳,等.醒脑静注射液治疗急性脑梗死的疗效及其机制研究[J].临床内科杂志,2018,35(2):129-130.
- [15] Xie Y L, Zhang B, Jing L. MiR-125b blocks Bax / Cytochrome C/Caspase-3 apoptotic signaling pathway in rat models of cerebral ischemia-reperfusion injury by targeting p53 [J]. Neurol Res, 2018, 6(29): 1-10.
- [16] 陈俊峰,李炳,刘明,等.醒脑静注射液对全脑缺血-再灌注大鼠脑内 Caveolin-1 表达的影响[J].中华急诊医学杂志,2015,24(5):501-505.