

三七总皂苷对脑出血患者血肿吸收及血浆基质金属蛋白酶-9的影响

王 薇

中国医科大学附属第四医院 神经内科, 辽宁 沈阳 110032

摘要:目的 探讨三七总皂苷(PNS)对患者脑出血后基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达及脑水肿的影响,为PNS临床治疗脑出血提供依据。方法 将脑出血患者分为对照组和PNS治疗组,对照组给予脱水、营养神经、对症、支持等基础治疗,PNS治疗组在同对照组治疗的基础上于发病1d后静脉滴注三七总皂苷注射液。于发病1、3、15d抽取静脉血,检测MMP-9水平,同时测定脑血肿体积。结果 治疗15d,PNS治疗组血肿体积明显小于对照组($P<0.01$);治疗3d,两组患者血浆MMP-9蛋白水平均升高,与各自发病第1天比较差异显著($P<0.01$);治疗15d,两组患者血浆MMP-9蛋白水平均降低,与发病第3天比较有显著差异($P<0.01$),即PNS治疗组MMP-9水平低于对照组($P<0.01$)。结论 PNS能降低脑出血患者血浆中MMP-9蛋白的表达,抑制脑水肿的形成,减轻神经损伤。

关键词:三七总皂苷(PNS);脑出血;基质金属蛋白酶-9(MMP-9);血肿;脑水肿

中图分类号:R285.6 文献标志码:A 文章编号:0253-2670(2011)05-0963-03

Effects of *Panax notoginseng* saponins on hematoma absorption and serum level of MMP-9 in cerebral hemorrhage

WANG Wei

Department of Neurology, The Fourth Hospital of Chinese Medical University, Shenyang 110032, China

Key words: *Panax notoginseng* saponins (PNS); cerebral hemorrhage; matrix metalloproteinases-9 (MMP-9); hematoma; cerebral edema

脑水肿是脑出血最为严重的继发性损伤,研究脑出血后水肿的形成机制并予以积极治疗,一直是脑出血研究的热点。基质金属蛋白酶是一组能降解细胞外基质成分的重要的蛋白分解酶,对维护血脑屏障的完整性具有重要作用^[1]。近年研究表明,基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)可能在血脑屏障的破坏过程中发挥重要作用,与脑出血后脑水肿形成关系密切,其机制可能是参与脑血管基底膜、组织细胞外基质(如胶原、层黏素、黏蛋白)等的降解,导致脑血管完整性的破坏^[2]。脑出血急性期患者应用三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponins, PNS)能减轻脑水肿,但具体机制尚未明确^[3-6]。本研究通过观察PNS对脑出血患者血浆MMP-9表达的影响,探讨PNS能否通过调控MMP-9抑制脑水肿,为其临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择2006年6月—2008年6月在吉林大学第

一医院收治并经头颅CT证实的高血压脑出血患者50例,符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准^[7]。入选标准:发病24h内,单侧幕上出血,出血量10~30mL,意识清醒。排除标准:外伤性脑出血者,血管畸形,脑动脉瘤,脑瘤卒中,脑梗死后出血,出血破入蛛网膜下腔或脑室,严重肝肾功能不全。脑出血患者分为2组:PNS治疗组28例,男16例,女12例,平均年龄(61.8±14.7)岁;对照组22例,男14例,女8例,平均年龄(65.2±12.9)岁。两组患者的年龄、性别、用药前神经功能评分无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组给予脱水、营养神经、对症、支持等基础治疗,PNS治疗组在同对照组治疗的基础上于发病1d后静脉滴注路路通注射液(主要成分三七总皂苷,吉林东北虎药业股份有限公司生产,批号050612)500mg,每日1次,连用10d。

1.3 CT检查

收稿日期:2010-09-06

作者简介:王薇(1973—),女,主治医师,医学硕士,主要从事脑血管疾病方面的研究。

Tel: (024)62042062 13322448585 E-mail: wangwei123.happy@163.com

于入组时、治疗 3、15 d 头颅 CT 检测血肿体积：血肿体积 = A × B × C × π/6。其中 A 为头颅 CT 所见血肿最大出血层面的最长直径，B 为与 A 垂直的直径，C 为头颅 CT 显示的血肿高度。

1.4 MMP-9 检测

于发病 1、3、15 d 采集静脉血 5 mL，离心，吸取血浆后立即置于冰箱待测。采用武汉博士德生物工程有限公司 ELISA 试剂盒，严格按说明书进行测定。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 10.0 统计软件进行数据分析，所测数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较行 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后血肿体积比较

治疗前两组患者血肿体积比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗 3 d，两组比较也无显著差异；治疗 15 d，PNS 治疗组血肿体积明显小于对照组，差异显著 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后血肿体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of hematoma volume in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 血肿体积/cm ³ | | |
|-----|----|----------------------|--------------|---------------------------|
| | | 1 d | 3 d | 15 d |
| 对照 | 22 | 18.42 ± 6.70 | 17.48 ± 6.42 | 10.53 ± 1.02 |
| PNS | 28 | 18.39 ± 7.08 | 16.95 ± 5.89 | 8.23 ± 2.08 ^{▲▲} |

与对照组比较：▲▲ $P < 0.01$

▲▲ $P < 0.01$ vs control group

2.2 两组患者血浆 MMP-9 表达的比较

治疗前两组患者血浆 MMP-9 比较无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗 3 d，两组患者血浆 MMP-9 蛋白水平均升高，与各组发病第 1 天比较有显著差异 ($P < 0.01$)，两组间差异显著 ($P < 0.01$)；治疗 15 d，两组患者血浆 MMP-9 蛋白水平均降低，与发病第 3 天比较有显著差异 ($P < 0.01$)，PNS 治疗组 MMP-9 水平低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 2。

3 讨论

3.1 MMP-9 与脑出血后脑水肿的关系

陈现红等^[8]研究表明，脑出血患者脑组织中 MMP-9 水平增加，且与脑水肿的出现时间及严重程度相关。刘宗超等^[9]的研究显示，大鼠实验性脑出血后 12 h MMP-9 开始增加，72 h 达峰值，脑出血后 120 h 仍维持较高水平，表明脑出血后脑水肿与 MMP-9 的活化有关。本研究结果显示，患者在脑出

表 2 两组治疗前后 MMP-9 蛋白表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of MMP-9 protein expression in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | MMP-9/(μg·L ⁻¹) | | |
|-----|----|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | | 1 d | 3 d | 15 d |
| 对照 | 22 | 388.63 ± 77.74 | 532.65 ± 79.30 ^{△△} | 151.28 ± 41.90 ^{**} |
| PNS | 28 | 394.00 ± 80.97 | 438.74 ± 89.30 ^{▲▲△△} | 124.02 ± 20.98 ^{▲▲**} |

与同组发病第 1 天比较：△ $P < 0.01$

与同组发病第 3 天比较：** $P < 0.01$

与对照组比较：▲▲ $P < 0.01$

△△ $P < 0.01$ vs incidence day 1 in same group

** $P < 0.01$ vs incidence day 3 in same group

▲▲ $P < 0.01$ vs control group

血第 3 天血浆 MMP-9 水平升高，至发病第 15 天下降，同时脑血肿体积也缩小，推测脑出血后血浆 MMP-9 表达上调，且可能参与了脑水肿的形成。这是由于在脑出血的过程中，机体发生了一系列结构、代谢和机能的改变，血肿压迫周围脑组织引起局部血流量降低、组织细胞缺血缺氧、细胞功能改变。缺血缺氧作为一种信号，刺激炎性细胞、神经元、内皮细胞和胶质细胞，激活 MMPs 系统，导致 MMP-9 表达上调，而 MMP-9 不仅被动地作为炎症反应的下游产物出现，而且还对许多促炎因子发挥正反馈作用，参与脑水肿的形成。

3.2 PNS 对脑出血后 MMP-9 表达的影响

PNS 具有多种药理作用，能提高超氧化物歧化酶 (SOD) 活性，清除氧自由基，抑制脂质过氧化，对急性炎症的毛细血管通透性升高、炎性渗出和组织水肿有抑制作用^[10]。

目前关于 PNS 治疗脑出血的疗效的研究结果不一致。谷彩萍等^[11]研究表明 PNS 治疗脑出血，减轻脑出血后的继发脑水肿；而聂亚雄等^[12]研究表明早期应用 PNS 可加重脑水肿。本研究结果显示，PNS 治疗组 MMP-9 蛋白表达较常规治疗组明显降低，脑血肿体积也较对照组明显减小，推测 PNS 通过抑制 MMP-9 蛋白的表达来减轻脑水肿。脑出血后出血灶内神经胶质细胞、血管内皮细胞等产生大量的炎性因子，活化的中性粒细胞可释放大量的氧自由基和蛋白水解酶，损害血脑屏障，导致血管通透性增加，造成脑水肿。姚茹冰等^[13]研究表明 PNS 既有直接的抗炎作用，又有兴奋垂体-肾上腺皮质系统的间接抗炎作用。笔者推测 PNS 抑制 MMP-9 表达、减轻脑水肿的机制可能与以下因素有关：PNS 可能促进体内糖皮质激素分泌，拮抗前列腺素 E、缓激

肽、肿瘤坏死因子、白介素、自由基的表达,抑制MMP-9的表达,以致降低血脑屏障的损害;还可能通过降低血管通透性,改善微循环,减轻局部脑水肿,清除自由基,减轻血管内皮细胞损害,起到神经保护作用。

总之,PNS具有抑制脑出血周围组织MMP-9的表达,减轻脑出血后脑水肿的作用,其具体机制还有待进一步的实验研究证实。

参考文献

- [1] Aoki T, Sumii T, Mori T, *et al.* Blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury: mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats [J]. *Stroke*, 2002, 33(11): 2711-2717.
- [2] Shigemori Y, Katayama Y, Mori T, *et al.* Matrix metalloproteinase-9 is associated with blood-brain barrier opening and brain edema formation after cortical contusion in rats [J]. *Acta Neurochir*, 2006, 96(1): 130-133.
- [3] 贾丽君,于晓红,刘群.早期应用三七总皂苷对脑出血患者血浆MMP-9水平及神经功能恢复的影响[J].*中国老年学杂志*, 2009, 29(21): 2703-2704.
- [4] 贾乙,刘雅,李晓辉. NG701通过减少CD36 mRNA表达抑制泡沫细胞形成[J].*药物评价研究*, 2009, 32(2): 84-87.
- [5] 袁志兵,李晓辉,李淑惠,等.三七总皂苷改善兔动脉粥样硬化斑块稳定性的机制探讨[J].*中草药*, 2006, 37(5): 741-743.
- [6] 徐旭,席文恭,赵专友.三七总皂苷对血栓性大鼠脑缺血模型的影响[J].*中草药*, 2009, 40(增刊): 234-236.
- [7] 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(5): 379-380.
- [8] 陈现红,陆兵勋,赵涛,等. AQP4、MMP-2及MMP-9 mRNA在高血压脑出血中的早期表达[J].*中华神经医学杂志*, 2006, 5(5): 480-482.
- [9] 刘宗超,饶明俐,张淑琴.实验性脑出血后脑水肿的动态变化及其与MMP-9的关系[J].*中风与神经疾病杂志*, 2007, 24(4): 416-418.
- [10] 贾乙,李晓辉,邢茂,等.三七总皂苷中3种不同单体不同配伍对小鼠巨噬细胞源性泡沫细胞形成的影响研究[J].*中国药房*, 2008, 19(12): 881-883.
- [11] 谷彩萍,王桂艳.局部亚低温与三七总皂苷联用在脑出血中的意义[J].*医药论坛杂志*, 2009, 30(6): 33-35.
- [12] 聂亚雄,王东,张雄,等.三七总皂苷注射液对脑出血大鼠脑水肿的影响[J].*中国中西医结合杂志*, 2006, 26(10): 922-925.
- [13] 姚茹冰,郭郡浩,胡兵,等.三七总皂苷改善类风湿关节炎及相关指标的临床研究[J].*云南中医学院学报*, 2006, 29(5): 32-34.

郑重声明

天津中草药杂志社(出版《中草药》、*Chinese Herbal Medicines* (CHM)、《现代药物与临床》、《药物评价研究》4本期刊)未与任何单位或个人签署版面合作及论文代理发表协议,凡是以天津中草药杂志社及其所属期刊的名义进行的版面合作及论文代理发表等非法活动,均严重侵害了天津中草药杂志社的合法权益,天津中草药杂志社将保留对其采取法律行动的权利,特此郑重声明。

希望广大作者、读者认准天津中草药杂志社门户网站“www.中草药杂志社.中国或www.tiprpress.com”,切勿上当受骗;若发现假冒天津中草药杂志社及所属期刊的情况,请检举揭发。

Tel: 022-27474913 E-mail: zcy@tiprpress.com

天津中草药杂志社