

# 灯盏细辛注射液对急性脑梗死患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、Caspase-3 及血尿酸水平影响研究

尹文伟 陈思 毕坤 陆斌 张宏义  
(唐山工人医院神经外科 河北 唐山 063000)

**摘要:**目的:探讨灯盏细辛注射液对急性脑梗死患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、Caspase-3 及血尿酸水平的影响。方法:选取本院神经内科住院治疗的急性脑梗死患者 86 例,患者或家属签字同意,按随机数字表法进行分组,对照组 43 例采用常规治疗,观察组 43 例在常规治疗上给予灯盏细辛注射液治疗,治疗前后采血测定血液流变学、炎症因子及血清 HIF-1 $\alpha$ 、Caspase-3、血尿酸水平,同时对比临床疗效及不良反应。结果:对照组治疗有效率 81.40% 低于观察组治疗有效率 95.35% 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ );观察组治疗后血液黏度指标及红细胞压积均低于对照组,治疗后血清 Hcy、Hs-crp、TNF- $\alpha$  及 IL-1 水平低于对照组,治疗后血清 HIF-1 $\alpha$ 、Caspase-3 浓度及血尿酸水平显著低于对照组,具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论:采用灯盏细辛注射液有效降低急性脑梗死患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、Caspase-3 及血尿酸水平,安全性高,效果显著。

**关键词:**灯盏细辛注射液;急性脑梗死;血清 HIF-1 $\alpha$ ;Caspase-3;血尿酸  
中图分类号:R743.33 文献标志码:A 文章编号:1000-4719(2017)05-0996-03

## Study on Effect of Lamps Asarum Injection on Acute Cerebral Infarction Patients with Serum HIF-1 $\alpha$ ,Caspase-3 and Blood Uric Acidlevels

YIN Wenwei ,CHEN Si ,BI Kun ,LU Bin ,ZHANG Hongyi  
(Neurosurgery Department ,Tangshan Worker Hospital ,Tangshan 063000 ,Hebei ,China)

**Abstract:** *Objective:* To investigate the effect of serum HIF-1 $\alpha$  ,Caspase-3 and blood uric acid by lamps asarum injection in patients with acute cerebral infarction. *Methods:* A total of 86 patients with acute cerebral infarction from our hospital neurology were collected and randomly divided into the control group and the experimental group with 43 cases in each group. Patients in the control group were treated by routine therapy and patients in the experimental group were treated on the base of routine therapy with lamp asarum injection. We measured the blood hemorheology ,inflammatory factors and serum HIF-1 $\alpha$  ,Caspase-3 and blood uric acid levels before and after treatment and compared the clinical curative effect and adverse reactions. *Results:* The control group's treatment effective rate 81.40% was lower than the experimental group's effective rate 95.35% with statistical significance ( $P < 0.05$ ). The experimental group's blood viscosity index and hematokrit were lower than the control group's after treatment. The serum Hcy ,Hs - crp ,TNF -  $\alpha$  and IL - 1 levels were lower than the control group's after treatment. The serum HIF - 1 $\alpha$  ,Caspase - 3 concentration and blood uric acid levels were significantly lower than the control group's with statistical significance ( $P < 0.05$ ). *Conclusion:* Lamps asarum injection in the treatment of the patients with acute cerebral infarction can effectively reduce the serum HIF-1 $\alpha$  ,Caspase-3 and blood uric acid levels with high safety. The effect is remarkable.

**Keywords:** Lamps asarum injection; acute cerebral infarction; serum HIF-1 $\alpha$ ; caspase-3; blood uric acid

脑梗死是神经内科常见疾病,发病率高<sup>[1]</sup>,约占脑血管病的 70% ~ 80% 左右<sup>[2]</sup>,尤其是急性期,病情进展迅速,危害严重,对患者生命安全及预后生活带来极大影响。随着吸烟、饮酒及伴随高血压的患者增多,脑梗死急性期致残及病死人数呈逐渐增加的趋势。中医中药历来在治疗脑血管疾病神经损伤及凝血方面具有独特治疗作用,现代药理学表明灯盏细辛注射液具有

抑制血小板聚集、降低血液黏稠度、抗再灌注损伤等多种功效<sup>[3]</sup>,可有效改善急性脑梗死患者的神经功能<sup>[4]</sup>。然而现阶段国内尚缺少灯盏细辛注射液对急性脑梗死患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、Caspase-3 及血尿酸水平影响的研究,本次研究现报道如下。

### 1 临床资料与方法

#### 1.1 临床资料

研究对象资料选取均来自 2013 年 3 月—2015 年 4 月来本院神经内科住院治疗的急性脑梗死患者 86 例,经头颅 CT 证实,符合全国第四届脑血管病会议制定的急性脑梗死诊断标准<sup>[5]</sup>,排除存在严重凝血功能、免疫功能障碍及心、肝、肾等器质性病变患者,经本院伦理委员会审核通过,患者或家属同意,按随机数字表

收稿日期:2016-10-21

作者简介:尹文伟(1972-),男,湖北武汉人,主治医师,学士,研究方向:脑肿瘤及脑血管病。

通讯作者:张宏义(1961-),男,河北唐山人,主任医师,学士,研究方向:脑肿瘤,脊髓肿瘤,脑血管病,E-mail:zhanghyts@163.com。

法分组,对照组 43 例采用常规治疗,男 29 例,女 14 例;平均年龄(59.75 ± 12.47)岁;发病时间(3.72 ± 1.33) d;梗死部位:基底节 21 例,顶叶 8 例,颞叶 6 例,额叶 2 例,多部位 6 例;存在吸烟史 31 例,高血压史 20 例,糖尿病 11 例;观察组 43 例在常规治疗上给予灯盏细辛注射液治疗,男 30 例,女 13 例;平均年龄(60.03 ± 13.15)岁;发病时间(3.68 ± 1.41) d;梗死部位:基底节 21 例,顶叶 7 例,颞叶 5 例,额叶 4 例,多部位 6 例;存在吸烟史 27 例,高血压史 22 例,糖尿病 10 例,两组间基础资料具有可比性( $P > 0.05$ )。

1.2 治疗方法

对照组入院后根据病情予以常规治疗,高血压降压治疗,予以阿托伐他汀降血脂,采用阿司匹林抗血小板聚集,维持电解质平衡。严密监测生命体征变化,注意预防消化道溃疡、肺炎等并发症发生;观察组在常规治疗基础上静脉滴注灯盏细辛注射液(云南生物谷灯盏花药业有限公司,国药准字 Z53021620),20 ~ 40 mL/次,用 0.9% 氯化钠注射液 250 ~ 500 mL 稀释后缓慢滴注,1 次/d,2 周为 1 个疗程。

1.3 观测指标

1.3.1 临床疗效 治疗前后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对所有患者进行评分,观察两组患者治疗前后神经功能缺损程度,计算功能缺损评分减少值,根据脑血管病学术会议制定的评价标准,NIHSS 评分减少为治疗前后神经功能缺损评分(NIHSS)变化,痊愈为临床症状和体征基本消失,NIHSS 评分减少幅度 91% ~ 100%,病残程度为 0 级;好转为临床症状和体征明显好转,NIHSS 评分减少幅度 46% ~ 90%,残程度为 1 ~ 3 级;进步为临床症状和体征轻度改善,NIHSS 评分减少幅度 18% ~ 45%;无效为临床症状和体征无变化,NIHSS 评分减少幅度 < 17%。

1.3.2 血液流变学 治疗前后抽血检测血浆黏度、红细胞压积等血液流变学指标,全血黏度高切值采用切变率 30 mPa · s 的值,血浆黏度用 100 mPa · s 的值,完全按照试剂盒要求进行。

1.3.3 细胞因子 治疗前后采集空腹静脉血 3 mL,以 3000 r/min 离心分离血清,分离血清并置于 -20 °C 条件下保存,测定患者血清同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白水平。采用 ELISA 法测定肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 水平。

1.3.4 HIF-1α、Caspase-3 及 UA 水平 治疗前后空腹抽取空腹晨血 3 mL,采用 3500 r/min 离心机,离心 10 min,提取上层血清,放置于 -74 °C 保温箱内,备用,采用双抗体夹心 Elisa 法检测血清中 HIF-1α、Caspase-3 浓度水平。采用散射浊度法进行测定尿酸(UA),仪器为美国 BECKMAN Aray360system 检测仪,严格按试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析

所有统计数据均使用 Excel 预处理,应用 SPSS 17.0 软件包进行分析,计量资料分别进行正态性检验,采用均数 ± 标准差格式表示,两组治疗前后各项数据对比予以配对样本 t 检验,两组间各项数据对比予以独立样本 t 检验,计数资料采用百分率(%)表示,采用 RxC 卡方检验, $P < 0.05$  存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后临床效果分析

对照组治疗有效率为 81.40% (35/43),观察组治疗有效率为 95.35% (41/43),观察组高于对照组,具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗后临床效果分析[例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效
对照组	43	15(34.89)	14(32.56)	6(13.95)	8(18.60)
观察组	43	20(46.51)	16(37.21)	5(11.63)	2(4.65)
Z 值		4.074			
P 值		0.044			

注:有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 例数 × 100%。

2.2 两组治疗前后血液流变学状况分析

与治疗前比较,两组患者治疗后血液黏度指标及红细胞压积均下降,观察组治疗后血液黏度指标及红细胞压积显著低于对照组,具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后血液流变学状况分析( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间点	血液黏度(mPa · s)			红细胞压积 (%)
		全血高切黏度	全血低切黏度	血浆黏度	
对照组	治疗前	5.93 ± 0.65	16.64 ± 2.21	1.89 ± 0.42	0.49 ± 0.08
	治疗后	5.47 ± 0.50*	14.23 ± 1.86*	1.68 ± 0.35*	0.42 ± 0.06*
观察组	治疗前	5.91 ± 0.65	16.59 ± 2.07	1.83 ± 0.35	0.49 ± 0.07
	治疗后	4.81 ± 0.51* #	12.15 ± 1.75* #	1.43 ± 0.41* #	0.32 ± 0.07* #

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,# $P < 0.01$ 。

2.3 两组治疗前后细胞因子水平测定分析

与治疗前比较,两组治疗后血清 Hcy、Hs - crp、TNF - α 及 IL - 1 水平均下降,观察组治疗后血清 Hcy、Hs - crp、TNF - α 及 IL - 1 水平低于对照组,具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 Hcy、Hs - crp、TNF - α 及 IL - 1 水平测定分析( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间点	Hcy	Hs - crp	TNF - α	IL - 1
		(μmol/L)	(mg/L)	(ng/mL)	(pg/mL)
对照组	治疗前	18.05 ± 1.27	11.04 ± 1.66	52.17 ± 2.96	23.70 ± 1.86
	治疗后	14.18 ± 1.05*	4.02 ± 0.61*	25.65 ± 1.87*	11.61 ± 1.18*
观察组	治疗前	18.17 ± 1.31	10.60 ± 1.54	52.38 ± 3.03	23.68 ± 1.85
	治疗后	12.23 ± 1.17* #	2.21 ± 0.43* #	18.92 ± 2.05* #	5.33 ± 1.10* #

注:与治疗前比,\* $P < 0.05$ ;与治疗对照组比,# $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗前后血清 HIF - 1α、Caspase - 3 浓度及尿酸水平对比

与治疗前比较,对照组治疗后血清 HIF - 1α 及尿酸水平下降,观察组治疗后血清 HIF - 1α、Caspase - 3 浓度及尿酸水平下降,观察组治疗后血清 HIF - 1α、Caspase - 3 浓度及尿酸水平显著低于对照组,具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

2.5 两组患者不良反应状况

观察组治疗期间出现皮疹 2 例,恶心呕吐等胃肠道反应 1 例,经医务人员发现后采取相应措施处理后

好转;对照组头疼 2 例,恶心呕吐等胃肠道反应 1 例,无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 4 两组治疗前后血清 HIF-1 $\alpha$ 、Caspase-3 浓度及尿酸水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间点	HIF-1 $\alpha$ (ng/mL)	Caspase-3 (ng/mL)	UA (mg/L)
对照组	治疗前	1332.65 $\pm$ 215.34	13.26 $\pm$ 2.89	385.69 $\pm$ 116.12
	治疗后	957.68 $\pm$ 153.27*	12.33 $\pm$ 2.11	250.14 $\pm$ 61.28*
观察组	治疗前	1349.82 $\pm$ 201.68	13.31 $\pm$ 2.57	387.13 $\pm$ 109.83
	治疗后	712.38 $\pm$ 114.57* #	10.56 $\pm$ 1.67* #	153.94 $\pm$ 41.17* #

注:与治疗前比,\* $P < 0.05$ ;与治疗前对照组比,# $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

脑梗死是由各种原因所致的脑组织局部区域血液供应障碍,导致缺血缺氧性病变坏死,进而产生相应神经功能缺失表现,其临床病死率、致残率极高,呈逐年上升趋势<sup>[6]</sup>。极易遗留偏瘫或半身不遂等症状,给患者和家庭带来严重影响。在急性期脑梗死发病机制上,起病阶段脑部血管动脉粥样硬化,脂质沉淀导致脑部损伤组织长期得不到脑灌注,会造成半暗带区脑细胞坏死<sup>[7]</sup>。临床中对于脑梗死急性期患者治疗状态的干预方法较多,目前尚缺乏对脑梗死急性期安全高效的治疗方法。中医中药治疗历来在脑血管疾病神经损伤及凝血功能方面具有独特治疗作用,祖国医学认为脑梗死属于中医“中风”范畴,治宜益气活血、祛瘀通络<sup>[8]</sup>,目前中医药对血管新生的研究逐渐展开,中医的“生脉”法、活血化瘀法可以促进脑缺血组织区周围血管新生。近年来中成药制剂以及中药方剂逐渐应用到急性脑梗死急性期神经功能缓解及血液流变学稳定方面。

灯盏细辛注射液是活血化瘀药灯盏细辛中提取酚酸类成分制成的灭菌水溶液<sup>[9]</sup>。灯盏细辛制剂对大鼠实验性局灶性脑缺血/再灌注损伤具有保护作用。脑梗死病理生理改变与神经和脑组织损伤关系密切,需要有效治疗来针对阻止神经元损伤,因此,保护这些可逆性损伤神经元是急性脑梗死治疗的关键<sup>[10]</sup>。灯盏细辛注射液通过改善坏死去改善神经元血流状况,通过增加血流及神经传导使皮质功能重建,脑代谢改善,损伤的神经细胞可逆转,恢复其功能。本次研究发现对照组治疗有效率 81.40% 低于观察组治疗有效率 95.35%,具有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明灯盏细辛注射液具有明显舒张血管、降血黏及改善神经功能等综合作用,对急性期脑梗死患者的治疗取得较好疗效。

急性脑血管病治疗以控制血栓及微循环改善为临床治疗重点,血液成分改变及血流动力学异常会进一步加重病情进展。本次研究发现观察组治疗后血液黏度指标及红细胞压积显著低于对照组,具有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明灯盏细辛注射液能够显著抑制血小板及红细胞聚集,能够降低血液的黏度,改善血液循环<sup>[11]</sup>,增加动脉血供,降低外周血管阻力,改善梗死区的血液供应,减轻神经细胞的损伤。

随着生物学分子技术发展,炎症因子在脑梗死的发生发展中有重要作用<sup>[12]</sup>。目前对 HIF-1 $\alpha$  的研究

有着许多争议,有的学者该因子会促进急性脑梗死发作<sup>[13]</sup>。据报道通过干预 Caspase-3 表达可减轻脑缺血的损伤程度<sup>[14]</sup>。高尿酸血症可能是造成及加速动脉粥样硬化的新的独立危险因素<sup>[15]</sup>。灯盏细辛注射液可以降低细胞内钙离子浓度,具有扩管、改善微循环、增加氧供给作用,从而改善炎症反应。本次研究发现两组患者治疗后免疫因子及血清 HIF-1 $\alpha$ 、Caspase-3、尿酸均发生变化,然而灯盏细辛注射液对炎症程度改善作用更加显著,改善炎症状态,有效降低急性脑梗死患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、Caspase-3 及尿酸水平。上述说明灯盏细辛治疗急性脑梗死,通过减少再灌注损伤产生的炎症反应,减轻脑水肿,改善脑循环,促进神经功能恢复,改善急性脑梗死患者的生活质量。

本次研究发现采用灯盏细辛注射液能有效降低急性脑梗死患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、Caspase-3 及尿酸水平,效果显著。因此我们认为适当的使用灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死值得在临床上进一步应用。然而本次研究尚有很多不足,样本量较小,最佳检测时间还有待确定,人为主观因素的偏差等均可能导致偏阳性,故需要扩大样本量进一步研究。

### 参考文献

- [1] 陈国梁. 前列地尔联合灯盏细辛治疗急性脑梗死的疗效分析[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(11): 17-18.
- [2] 侯凌波, 乔利军, 郭建文. 灯盏细辛注射液对血瘀型急性脑梗死患者血清 VEGF、MMP-9、EPCs 水平的影响[J]. 中成药, 2015, 37(11): 2373-2378.
- [3] 梁红霞. 灯盏细辛注射液对急性脑梗死患者神经功能状态及脑血流的影响[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(7): 926-929.
- [4] 霍海英. 灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死临床观察[J]. 吉林中医药, 2013, 33(8): 788-789.
- [5] 李震, 焦征, 彭震. 8 小时内颅内血栓分离抽吸组合系统治疗急性脑梗死疗效分析[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(6): 69-70.
- [6] 闫海清, 张平, 李晶, 等. 尤瑞克林治疗老年急性脑梗死的疗效及对血清 CRP 与尿酸和血液流变学的影响[J]. 西部医学, 2014, 26(6): 695-697.
- [7] 安慧娟, 郝绍江. 灯盏细辛注射液治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(12): 1410-1411.
- [8] 李季泓. 银杏叶黄酮联合奥扎格雷钠对急性脑梗死患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$  及 Caspase-3 的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(1): 91-94.
- [9] 杨福海, 钟有安. 灯盏细辛注射液治疗脑梗死 30 例疗效观察[J]. 中国临床新医学, 2014, 7(9): 843-845.
- [10] 王馥晖. 灯盏细辛注射液治疗脑梗死疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(6): 4-5.
- [11] 张静. 灯盏细辛注射液对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性及血清 MMP-9 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(31): 3513-3515.
- [12] 常红娟, 孟欣, 贾平芳. 尤瑞克林对急性脑梗死患者血清 C-反应蛋白及尿酸水平的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(11): 8-10.
- [13] 王雪丹, 王培培, 张勇, 等. 盐酸小檗碱对急性脑梗死患者血清中 HIF-1 $\alpha$  和 Caspase-3 水平影响的多中心研究[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(7): 90-92.
- [14] 沈杰. HIF-1 $\alpha$ 、Caspase-3 在急性脑梗死患者血清中动态变化的研究[D]. 泸州: 泸州医学院, 2013.
- [15] 王少颖, 刘翠青, 曹坚, 等. 急性脑梗死患者尿酸水平与颈动脉粥样硬化程度的相关研究[J]. 首都医药, 2013, 20(18): 33-34.