

兆科降纤酶对急性脑梗塞患者证候量值变化及神经内分泌免疫网络功能的影响

湛剑飞¹ 梁浩荣¹ 丁 萍¹ 李创鹏¹ 关少侠¹ 马雅玲²

摘要 目的:观察急性脑梗塞(ACI)患者经兆科降纤酶治疗后临床辨证证候量值与血浆神经内分泌激素与免疫细胞因子水平变化,以探讨其治疗脑梗塞的作用机制。方法:应用“中风病及专家经验辨证量表”和放射免疫分析(RIA)法对本病治疗前后 6 种证候量值、促肾上腺皮质释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、生长激素(GH)、皮质醇(CS)、肿瘤细胞坏死因子(TNF- α)与白细胞介素 6(IL-6)含量进行比较分析及组间对照。结果:该药对 ACI 患者证候量值、上述神经内分泌与免疫指标均具有明显的降低作用($P<0.01$)。结论:兆科降纤酶在改善中风患者证候和促使神经内分泌免疫网络功能平衡方面均具有良好的作用。

主题词 脑梗塞/代谢 脑梗塞/免疫学 @ 兆科降纤酶注射液

降纤酶虽近年广泛应用于临床,并取得了多中心脑梗塞临床验证的肯定疗效,但其对中医辨证量化诊断与神经内分泌免疫网络功能变化的影响却少见报道。为进一步探讨降纤酶的作用机制,现将我科 1998 年 1 月~2000 年 5 月应用兆科降纤酶治疗的 151 例急性脑梗塞(ACI)患者的结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:全部患者均符合中华神经科学会 1995 年制定的“各类脑血管疾病诊断要点”标准^[1],并经 CT 或 MRI 证实为 ACI 的住院患者(患者组);病程 ≤ 72 h,入院前无药物干扰;不包括脑外伤、脑肿瘤、颅内感染等并发的脑血管病及其他伴发内分泌及其他脏器严重疾病和有降纤酶禁忌症者。151 例中,男 85 例,女 66 例;年龄 37~90 岁,平均 66.7 岁;梗塞部位以基底节、脑叶、内囊为主(78.6%);面积(大、中、小)依次为 37 例(24.5%)、48 例(53.6%)及 66 例(43.7%);其中多发性梗塞 70 例(46.4%),单发性 81 例(53.6%)。同时选择 60 例健康体检者作对照(健康人组),其中男 34 例,女 26 例;年龄 39~79 岁,平均 63.9 岁,两组具有可比性($P>0.05$)。

1.2 研究方法:入院后即服用兆科降纤酶冻干粉(兆峰

科大药业有限公司生产,1998 年卫药准字 XF-0037No. 2)5~10IU(视病情而定)以灭菌注射用水溶解后,加 250ml 生理盐水中静脉滴注,速度为 60 滴/分,每日或隔日 1 次,待总量达到 30IU 时再根据神经功能缺损评分改善程度和血浆纤维蛋白原(Fg)浓度决定是否停药或继续增加治疗疗程,直至 Fg 降至 2g/L 或病情恢复。治疗期间,本科临床实验室对血小板聚集率(PAgT)、Fg、部分凝血活酶活性时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、体外血栓长度(ETL)等溶栓、出凝血指标进行动态监测。

1.3 检测方法:(1)证候量值评分采用“全国脑病急症协作组标准”、“中风病及专家经验辨证量表”^[2],通过电子计算机对每例患者分别为“风证、火热证、痰湿证、血瘀证、气虚证、阴虚阳亢证”6 个证候的量化诊断(证候 7 分诊断成立,最高分为 30 分);(2)促肾上腺皮质释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、生长激素(GH)、皮质醇(CS)及肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)按要求治疗前后定时抽取血液,成批置低温冰箱待测,其放射免疫分析(RIA)试剂盒分别由第二军医大学神经生物教研室、美国 DSL 公司、北京北方生物技术研究所及中国原子能科学研究院同位素所提供,采用 SN-697B 型双探头 γ 计数仪,由本实验室专职检验师按说明书严格操作完成。

1.4 统计学方法:数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料用 t 检验,由 Microsoft Excel 97 软件处理。

2 结果

2.1 降纤酶对 ACI 证候量值的影响:表 1 示,经降纤酶治疗后,其 6 种证候辨证评分量值,与治疗前比较,差异有显著性($P<0.01$)。

2.2 降纤酶对 ACI 神经内分泌免疫网络(NEIN)指标的影响:表 2 示,患者组治前 NEIN 指标水平与健康人组比较,差异非常显著($P<0.01$),表明中风后存在严重的 NEIN 功能紊乱,经降纤酶治疗后,CRH、ACTH、GH、CS、TNF α 、IL-6 含量较治前差异均有显著性(P 均 <0.01),说明该药对 NEIN 功能具有显著的调节作用。

2.3 降纤酶对急性脑梗塞的疗效分析:按中华医学会制定的脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准进行评

基金项目:广州中医药大学科研课题(98001)

1 广州中医药大学附属珠海市中医院内一科,珠海市景乐路 53 号(519015)

2 广东省神经内分泌重点专科实验室

收稿日期:2001-01-03;修回日期:2001-03-22

表1 ACI 患者治疗前后证候量值的比较($\bar{x} \pm s$)

	风证	火热证	痰湿证	血瘀证	气虚证	阴虚阳亢证
治疗前	10.69±3.97(107)	8.42±1.93(37)	11.93±3.35(88)	11.26±3.11(134)	9.17±2.49(47)	9.71±2.47(37)
治疗后	2.62±2.37(107)*	2.48±2.31(37)*	4.08±3.11(88)*	3.87±3.9(134)*	3.92±2.25(47)*	2.62±2.11(37)*

与治疗前比较, * $P < 0.01$ 。括号内为例数, 下表同

表2 两组 NEIN 指标量值的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CRH (ng/L)	ACTH (ng/L)	GH (μg/L)	CS (μg/L)	TNFα (μg/L)	IL-6 (μg/L)
患者组 治疗前	20.12±9.69(40) [△]	23.97±8.15(151) [△]	4.85±3.52(151) [△]	358.4±12.61(151) [△]	0.30±0.07(151) [△]	0.29±0.08(151) [△]
治疗后	14.65±7.04(40)*	13.78±9.16(151)*	2.97±1.27(151)*	257.6±111.3(151)*	0.21±0.05(151)*	0.24±0.04(151)*
健康人组	12.45±4.26(60)	15.62±3.95(60)	3.23±1.14(60)	148.9±60.21(60)	0.61±0.03(60)	0.15±0.03(60)

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与健康人组比较, $\Delta P < 0.01$

定^[3], 151 例患者经降纤酶等综合治疗后, 其神经功能缺损由治前 23.35 ± 1.69 分, 下降至治后 8.91 ± 2.44 分 ($P < 0.01$), 根据疗效判定标准, 基本痊愈 82 例 (54.3%), 显效 34 例 (22.5%), 有效 25 例 (16.6%), 无效 10 例 (6.6%), 总有效率 93.4%, 愈显率 76.8%。

3 讨论

蛇胆明目, 蛇蜕驱风, 以蛇入药在中国历史久远。近年来国内外将蛇毒制剂用于缺血性中风治疗更是方兴未艾, 从安克洛酶 (Ancrod)、巴曲酶 (Batroxobin)、东菱克栓酶 (Batroxobin) 到国产蝮蛇抗栓酶、清栓酶及现在使用的高精纯的降纤酶, 均有力地证明了中医学蛇药在防治血栓病中的重要价值。

本研究所观察的兆科降纤酶其基本成分是以精氨酸酯为主的高分子蛋白酶, 它能分解血纤维蛋白原中的纤维蛋白单体, 进而发挥抗凝溶栓、改善微循环等作用^[4]。从本研究的脑梗塞中医辨证量值治疗前后的结果来看, 降纤酶对风证、火热证、痰湿证、血瘀证的效果最为突出 ($P < 0.01$), 表明该药具有较好的熄风、降火、祛痰、活血化瘀及清热开窍的功用, 这与目前提出的“中风发病机理是热毒、痰毒、瘀毒互相作用的结果”理论是一致的^[5]。由于降纤酶有这种特殊效能, 故在降低 ACI 的死亡率及减少致残率方面大大优于其他活血化瘀类中草药^[6]。此外, 降纤酶由于纯度高、分子量小、蛋白含量低, 因此在本组 151 例中, 未发现神经毒、出血毒及其他过敏反应。

中风急症的 NEIN 功能紊乱研究, 目前所知不多^[7]。动物实验证实, IL-6 能兴奋鼠垂体细胞合成分泌 GH、ACTH 及 TNF-α 等, 反过来这些物质又可刺激 IL-6 分泌 TNF-α。在脑卒中应激状态中, CRH 可直接兴奋肾上腺释放激素及体外培养的下丘脑细胞释放 IL-6 等^[8]。本研究所观察的 151 例患者 CRH、ACTH、CS、GH 入院时均明显高于健康人组, TNFα、

IL-6 也呈现同样的改变 ($P < 0.01$), 说明 ACI 时存在着严重下丘脑-垂体-靶腺轴应激激素与免疫细胞因子网络功能紊乱, 加重脑病理变化及病情发展^[9]。兆科降纤酶治疗 ACI 临床观察表明, 积极干预下丘脑激素对中风脑病理损伤是减轻缺血性卒中应激反应和保护缺血神经组织的重要方法。

降纤酶对 ACI 的作用影响复杂, 文献报道, 降纤酶除能降解血浆 Fg、激活纤溶系统活性、溶解血栓外, 尚具有降低血糖、减少胰岛素抵抗等作用^[10,11]。从本研究下丘脑-垂体-靶腺轴 CRH、ACTH、CS 及 GH、TNFα、IL-6 水平治后大幅度下降的结果中看出, 该药在保护 NEIN 功能方面担当着重要角色。

参考文献

- 1 中华神经科学会. 各类脑血管病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-381.
- 2 王新志, 韩群英, 陈贺华主编. 中华实用中风病大全. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1044-1048.
- 3 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经缺损程度评分标准. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- 4 湛剑飞. 降纤酶对糖尿病合并脑梗塞治疗时间窗与用药剂量监测的关系研究. 世界传统医学杂志, 2000, 3(特刊): 223-224.
- 5 王永炎, 刘炳林. 中风病研究进展述评. 中国中医急症, 1995, 4(2): 51-54.
- 6 田梅, 许贞玉, 戎奇, 等. 兆科降纤酶的特点及临床应用前景. 中国新药杂志, 1999, 8(4): 272.
- 7 湛剑飞. 中风急症的神经内分泌激素失调及其临床意义. 现代诊断与治疗, 1998, 9(1): 24-26.
- 8 Bell WR Jr. Defibrinogenating enzymes. Drugs, 1997, 54(Suppl 3): 18-31.
- 9 湛剑飞, 关少侠, 李创鹏, 等. 糖尿病缺血性中风证候特征与神经内分泌免疫网络、脑病理改变的关系研究. 放射免疫学杂志, 2000, 13(3): 143-145.
- 10 湛剑飞, 马雅玲, 梁浩荣. 降纤酶对 2 型糖尿病并发脑梗塞患者胰岛素敏感指数与高凝状态指标的影响. 放射免疫学杂志, 1999, 12(5): 264-266.
- 11 龙兆丰, 屈国云, 那日苏. 兆科降纤酶对 2 型糖尿病糖、脂代谢的影响. 中国新药杂志, 1999, 8(4): 268-269.