

急性脑梗塞患者血管内皮细胞活性因子的变化和活血化瘀对其影响的临床观察

林松波 连祺周[△] 梁 晖 孙 光 陈宗良 庞 明

内容提要 **目的:**为探讨急性脑梗塞(acute cerebral infarction, ACI)中医不同证型与血管内皮细胞的关系,以及活血化瘀对其影响。**方法:**对 20 名健康者及 66 例 ACI 偏虚证和偏实证患者检测了血浆纤维溶解系统,前列环素系统以及第Ⅷ因子相关抗原等的水平,并对其中 45 例患者进行随机分组,前瞻性的“活血化瘀”治疗,一组以东菱克栓酶(Difibrase batroboxobin, DF-512)加活血化瘀中药心脑合剂,另一组单用 DF-512,观察对神经缺损评分和内皮细胞活性因子的影响。**结果:**(1)ACI 患者血浆组织型纤溶酶原激活物(Tissue Plasminogen activator, tPA)活性、活性型 tPA、前列环素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-Prostaglandin $F_{1\alpha}$, $PGF_{1\alpha}$)下降,而Ⅷ因子相关抗原(Factor Ⅷ related antigen, Ⅷ R:Ag)水平升高,其中以偏实证患者改变更为显著;偏虚证患者除 tPA 升高外,其他指标无显著改变;(2)治疗 1 个月后,两组改善神经缺损评分值无显著性差异,但治疗组评分值改善速度稍快;(3)中西药结合治疗能显著降低纤溶酶原激活物抑制物(Plasminogen activator inhibitor, PAI)活性,Ⅷ R:Ag 水平及血栓烷 B_2 (Thromboxane B_2 , TXB_2)和 $PGF_{1\alpha}$ 比值,提高活性型 tPA 值。**结论:**ACI 患者存在血管内皮损伤,偏实证患者较偏虚证患者内皮损伤更严重。结合活血化瘀治疗有保护血管内皮,改善纤溶系统、前列环素系统紊乱的作用。

关键词 急性脑梗塞 血管内皮因子 中医辨证 活血化瘀

Clinical Study on Active Factors of Vascular Endothelial Cells in Acute Cerebral Infarction Patients and Therapeutical Effect of Activating Blood Stasis Lin Songbo, Lian Qizhou, Liang Hui, et al *Affiliated Hospital of Fujian College of TCM, Fuzhou (350004)*

Objective: To investigate the level of plasma tissue plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor (PAI), 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ ($PGF_{1\alpha}$), thromboxane B_2 (TXB_2), factor Ⅷ related antigen (Ⅷ R:Ag) in acute cerebral infarction (ACI) patients with different TCM syndrome-type and the therapeutical effect of activating blood stasis (ABS). **Methods:** Plasma fibrolysin system, prostaglandin system, and Ⅷ R:Ag of 20 healthy subjects and 66 ACI patients were determined. The 45 of 66 cases were treated with ABS randomly and prospectively, 20 cases were treated by difibrase batroboxobin (DF-521), only 25 cases were treated by DF-521 together with Heart-Brain Mixture (HBM), on activating blood stasis mixture, concurrently. **Results:** (1) The activity of tPA, ratio of tPA/(tPA + PAI) and level of $PGF_{1\alpha}$ decreased significantly, the level of Ⅷ R:Ag increased remarkably in ACI patients than those of the controlled subjects. (2) Between Differentiation of Deficiency and Excess Syndromes, the level of above index changed more remarkably in the case with Excess Syndrome. Insignificant change of index shown in Deficiency cases except activity of tPA. (3) No more improvement of nerve impairment was shown between group of DF-521 together with HBM and DF-521 alone within 30 days. However, the improvement of index such as level of Ⅷ R:Ag, ratio of tPA/(tPA + PAI) and $TXB_2/PGF_{1\alpha}$ showed significant change between the beginning and end of treatment of DF-521 with HBM group. **Conclusions:** The vascular endothelial impairment was more serious in ACI patients with Excess than those with Deficiency Syndrome. DF-521 combining with HBM could protect vascular endothelial cells and improve the fibrolytic system and prostaglandin system.

Key words acute cerebral infarction, vascular endothelial cell, Syndrome Differentiation of TCM, activating blood flow and removing blood stasis

脑梗塞与血管内皮细胞功能之间的关系是近年来研究的热点之一,却很少见中医方面的相关研究。为此,我们检测了 66 例急性脑梗塞(acute cerebral infarction, ACI)患者血管内皮细胞分泌或合成的系列活性因子,如纤溶系统、前列环素系统,及反映内皮损伤的第Ⅷ因子相关抗原(Ⅷ R:Ag)水平,观察偏虚型及偏实型患者血管内皮细胞活性因子的变化,并对其中 45 例进行分组治疗,观察疗效与血管内皮细胞活性因子的改变。现总结报道如下。

资料与方法

1 ACI 病例选择标准 参照文献^[1],并经临床与 CT 确诊为 ACI,病起在 1 周内,血压 $\leq 200/120$ mmHg,1 周内未用抗凝药物,无严重肝、肾功能障碍,起病 24h 后,遗留有神经系统损害体征的住院患者。中医辨证参照卫生部《中药新药治疗中风病的临床研究指导原则》^[2],分偏虚型(包括气虚血瘀型及阴虚风动型)24 例和偏实型(包括肝阳暴亢心火上扰、风痰瘀血痹阻脉络型及痰热腑实风痰上扰型)42 例。

2 临床资料 66 例 ACI 患者,均为 1994 年~1996 年在本院住院的患者,其中男性 36 例,女性 30 例;年龄 40~84 岁,平均 62.8 ± 7.9 岁;梗塞部位:内囊 37 例,顶枕叶 5 例,小脑 7 例,桥脑 4 例,颞叶 6 例,多部位 7 例。按随机数码表分两组,中西药结合组(简称中西组)25 例,其中男性 14 例,女性 11 例;年龄 42~84 岁,平均 62.9 ± 8.9 岁;神经缺损评分(采用改良爱丁堡评分标准^[1])为 25.48 ± 10.67 分;血瘀程度积分(按意识、偏瘫、手足麻木、舌质变紫或瘀斑、舌下静脉曲张、脉涩结代、有无 TIA 史和 CT 病灶大小综合评分^[3,4])为 29.84 ± 9.22 分,血压 $168.7 \pm 16.8/98.6 \pm 10.4$ mmHg;梗塞程度($>10\text{cm}^3$ 为重度, $5\sim10\text{cm}^3$ 为中度, $<5\text{cm}^3$ 为轻度):轻度 9 例,中度 11 例,重度 5 例;入院时间: $<24\text{h}$ 6 例, $24\sim48\text{h}$ 9 例, $>48\text{h}$ 10 例。单纯西药组(简称西药组)20 例,其中男性 11 例,女性 9 例;年龄 40~56 岁,平均 54.6 ± 8.0 岁;神经缺损评分为 28.35 ± 10.34 分;血瘀程度积分为 29.55 ± 7.31 分;血压为 $159.3 \pm 11.7/103.4 \pm 12.5$ mmHg;梗塞程度:轻度 6 例,中度 12 例,重度 2 例;入院时间: $<24\text{h}$ 3 例, $24\sim48\text{h}$ 7 例, $>48\text{h}$ 10 例。另选取 20 名健康人作对照组,均经临床检查无严重心、肝、脑、肺、肾、血液、高血压病及长期吸烟的中老年人。男性 11 名,女性 9 名;年龄 42~65 岁,平均 57.6 ± 8.0 岁。

3 治疗方法 西药组:第 1 天给予东菱克栓酶(DF-521,日产 Tobishi OS50E) 10 BU,加入生理盐水

200ml 静脉滴注,1h 以上滴完,并于第 3 天、第 5 天,分别静脉滴注 DF-521 5BU,方法同上,3 次治疗结束后采用对症和非特异性处理(如每天给予维生素 B₁60mg,维生素 E 150mg,和辅酶 Q₁₀ 30mg 等)。中西组在 DF-521 治疗基础上加服心脑血管合剂(药物组成:丹参 15g 水蛭 6g 蒲黄 10g 川芎 15g 田七 6g 山楂 15g,由本院制剂室配制)50ml,1 天 2 次,30 天为 1 个疗程,治疗 1 个疗程。其他对症处理同西药组。

4 观察项目及方法 两组患者治疗前(0 天)及治疗 10 天、30 天时,均做神经缺损评分,血瘀程度积分,tPA、PAI、PGF_{1 α} 、TXB₂ 和 Ⅷ R:Ag 测定。(1)tPA 和 PAI 测定:采用发色底物显示法,药盒由上海医科大学分子遗传室提供。(2)PGF_{1 α} 和 TXB₂ 测定:采用¹²⁵I 标记放射免疫分析方法测定,药盒由苏州医学院血栓止血研究室提供。(3)Ⅷ R:Ag 测定:采用 Laurell's 火箭免疫电泳测定,抗血清由上海生物制品研究所提供,稀释度为 1:100。

5 统计学处理 计量资料用 t 检测,两组各指标动态观察均数间比较用 F 检验和 q 检验。神经缺损评分与血瘀程度积分的相关性作直线相关分析并作显著性检验。血瘀程度积分与其他指标作多因素逐步回归分析。以上部分统计工作在美国 Systat 软件支持下于 IBM-PC 机上进行。

结 果

1 66 例不同中医证型 ACI 患者血管内皮细胞活性因子变化比较 见表 1。ACI 偏实证患者 tPA 活性、活性型 tPA 及 PGF_{1 α} 较对照组有显著下降($P<0.05$),而且与偏虚证患者比较亦有显著性差异($P<0.01$);同时 Ⅷ R:Ag 水平较对照组显著上升($P<0.05$);而偏虚证患者除 tPA 活性较对照组有增高外($P<0.05$),其他指标无统计学意义。

2 两组患者治疗前后血管内皮细胞活性因子变化比较 见表 2。治疗后中西组 PAI 活性,Ⅷ R:Ag 水平及 TXB₂/PGF_{1 α} 比值呈逐渐下降趋势,疗程结束时与治疗前比较,下降显著($P<0.05$);同时,活性型 tPA 呈逐步上升,治疗前后比较亦有显著性差异($P<0.01$),且组间比较有显著性差异($P<0.05$)。TXB₂ 水平在中西组一直保持一定水平,而西药组后期反而上升,组间比较有显著性差异($P<0.01$)。以上结果说明:中西组有改善 tPA-PAI 系统,PGI₂-TXA₂ 系统及 Ⅷ R:Ag 的作用,尤其提高活性型 tPA,降低 TXB₂/PGF_{1 α} 比值较西药组显著。

表 1 66 例不同中医证型 ACI 患者血管内皮细胞活性因子变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	tPA 活性 (IU/L)	PAI 活性 (AU/L)	活性型 tPA (%)	PGF _{1α} (ng/L)	TXB ₂ (ng/L)	TXB ₂ /PGF _{1α}	Ⅷ R:Ag (mg/L)
对 照	20	1.57±0.83	6.51±3.46	0.24±0.07	24.31±9.51	211.42±49.10	8.60±3.51	98.75±3.30
ACI 偏虚型	24	2.16±1.01*	7.13±3.32	0.22±0.12	22.78±12.63	250.06±147.06	9.31±3.01	119.01±66.2
ACI 偏实型	42	1.07±0.94* [△]	7.21±3.51	0.14±0.09** [△]	16.02±10.95** [△]	215.46±45.60	10.41±5.10	126.96±51.09*

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与偏虚型组比较, $^{\Delta}P<0.01$;活性型 tPA(表示有效的 tPA 活性)=tPA 活性/(tPA 活性+PAI 活性)

表 2 两组患者治疗前后血管内皮细胞活性因子变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	tPA 活性 (IU/L)	PAI 活性 (AU/L)	活性型 tPA (%)	PGF _{1α} (ng/L)	TXB ₂ (ng/L)	TXB ₂ /PGF _{1α}	Ⅷ R:Ag (mg/L)
中西 0 天	1.12±0.62	8.00±3.16	0.17±0.06	22.64±15.15	162.49±3.99	13.13±10.81	131.02±10.67
(25)10 天	1.26±0.05	6.53±3.54	0.21±0.12	25.50±14.19	154.44±77.01	9.93±4.09	113.82±40.52
30 天	1.33±1.01	6.01±2.27*	0.31±0.20** [△] [▲]	29.75±19.92	159.25±64.03 [▲] [▲]	7.22±5.06* [▲]	100.15±31.01*
西药 0 天	1.01±0.53	3.47±3.07	0.15±0.08	19.96±14.35	196.60±69.33	12.21±7.15	124.41±69.51
(20)10 天	1.42±0.71	6.47±3.01	0.21±0.16	21.61±14.57	216.01±60.41	9.74±4.92	107.21±42.31
30 天	1.09±0.43	6.42±2.93	0.19±0.11	21.33±13.35	205.01±77.94*	12.06±9.11	119.72±58.95

注:与本组 0 天比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组第 10 天比较, $^{\Delta}P<0.01$;与西药组第 30 天比较, $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$;()内为例数

3 两组患者治疗前后血瘀程度积分和神经缺损评分变化情况 见表 3。治疗后血瘀程度积分中西组及西药组均逐渐下降,但中西组至疗程结束时下降显著,不管与治疗前或治疗后 10 天时,或西药组比较,均有显著性差异(均 $P<0.01$)。神经缺损评分治疗后两组均有改变,但组间比较无显著性差异。

表 3 两组患者治疗前后血瘀程度积分及神经缺损评分变化比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	血瘀程度积分	神经缺损评分
中 西 0 天	29.84±9.22	25.48±10.67
(25) 10 天	24.70±6.72*	19.84±10.05*
30 天	18.05±5.77** [△] [▲]	15.76±8.52**
西 药 0 天	29.55±7.31	28.35±10.34
(20) 10 天	25.52±9.32*	22.05±7.76
30 天	22.00±7.32**	16.75±6.86** [△]

注:与本组 0 天比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组第 10 天比较, $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$;与西药组第 30 天比较, $^{\Delta}P<0.01$;()内为例数

4 ACI 血瘀严重程度与有关指标的关系 我们参照传统的“血瘀证诊断标准”⁽³⁾以及中国中医研究院西苑医院“血瘀证定量记分法”⁽³⁾,初步制订“ACI 血瘀量化表”,以血瘀程度积分(X_2)为因变量,tPA 活性(X_3)、神经缺损评分(X_1)、PAI 活性(X_4)、tPA 含量(X_5)、活性型 tPA(X_6)、TXB₂ 含量(X_7)、PGF_{1α} 含量(X_8)、TXB₂/PGF_{1α} (X_9)、Ⅷ R:Ag 含量(X_{10})、年龄(X_{11})作自变量,进行逐步回归分析,得出以下方程:当剔除值 $a=0.3$,以及 $a=0.2$ 时,得出相同的回归方程 $Y(X_2)=23.24+0.57(X_1)+1.94(X_3)-0.13(X_{11})$, P

<0.01 。由此得知:影响血瘀程度最主要的因素是神经缺损严重程度(X_1)、tPA 活性(X_3)和年龄(X_{11})。

讨 论

中医认为脑梗塞为风、火、痰、瘀、气血相互影响在一定致病条件下发生的⁽⁴⁾,其基本的病机是本虚标实,标实以痰、风、火为主,本虚以气虚、阴虚为主。我们研究发现,66 例 ACI 患者存在纤溶系统,前列环素系统严重紊乱,以及存在血管内皮损伤,主要表现在 tPA 活性,活性型 tPA 及 PGF_{1α} 下降⁽⁵⁾,Ⅷ R:Ag 水平上升。根据虚实辨证脑梗塞分为偏虚和偏实两型,以痰、瘀、风、火的病理改变为主的偏实证患者存在严重纤溶系统,前列环素系统紊乱和内皮损伤(Ⅷ R:Ag 水平上升),其中以 tPA 活性、活性型 tPA 及 PGF_{1α} 下降尤为显著,“气虚、阴虚”病理改变的偏虚证患者除 tPA 活性略有上升,其余指标并无显著改变。看来 ACI 患者偏实证者内皮功能紊乱更严重且更广泛。我们逐步回归分析证明血瘀程度积分与 tPA 活性,年龄及神经缺损严重程度有密切关系,而且血瘀程度积分和神经缺损评分呈正相关($a=2.94$, $b=9.58$, $r=0.689$, $P<0.01$),说明中医不同证型之间存在着客观指标不同侧面的改变。至于 tPA 活性水平在 ACI 中的水平有两种截然相反的报道^(5,6),是否与不同的证型有关系,有待进一步扩大样本观察。

Ⅷ R:Ag 主要由血管内皮合成与释放,能促进血小板在内皮下粘附,血管内皮受损伤或刺激时,Ⅷ R:Ag 释放入血浆增多,检测Ⅷ R:Ag 是反映血管内皮损

伤的重要指标⁽⁶⁾。66 例 ACI 患者中发现血浆Ⅷ R:Ag 水平增高,说明血管内皮损伤严重,中医分型中偏实证患者Ⅷ R:Ag 也显著增高,而偏虚证患者无此现象,推测偏虚证患者长期可能内皮损伤较轻,或长期“虚损状态”内皮合成分泌功能惰性增加。其纤溶系统、前列环素系统并不表现十分严重的紊乱状态。

我们以东菱克栓酶作为对照,东菱克栓酶加心脑合剂作为治疗,观察 45 例 ACI 患者,结果发现虽然两组神经缺损评分改善差别不大,但中西组改善速度似快一些,同时中西组能显著改善纤溶系统和前列环素系统紊乱,主要表现在:提高活性型 tPA、降低 TXB₂/PGF_{1α} 比值及Ⅷ R:Ag 水平。提示中西组有调节血管内皮活性因子及保护血管内皮作用。改善神经缺损评分,两组差别不大,其原因可能是:(1)选用日本东菱克栓酶为对照有关,此药是一种新型强化丝氨酸蛋白酶,为单成分强力溶栓及改善微循环治疗剂,国内外最近用于临床效果卓著^(7,8),我们观察的疗效也很高,在此基础上加用活血化瘀中药,所起的作用可以掩盖或被干扰;(2)ACI 发病后药物治疗的“时间窗”有限,一般强调超早期,最好 90min 内,最长不超过 6~9h 内溶栓才有效,否则所谓溶栓挽救坏死的神经组织极为困难^(9~11),但是就国内多数 ACI 患者而言,此时机是被错过了,而梗塞灶一旦形成,迄今为止,没有办法使其再生,我们在超过 36h 以上仍用东菱克栓酶治疗,目的是尽力挽救梗塞灶周围半暗带的脑组织,使半暗带区内处于可逆性损伤的细胞可能被挽回。因此,也起到相当好的效果。加服活血化瘀中药心脑合剂,虽然未见更显著改善神经缺损评分,但对改善和维护纤溶系统,前列环素系统等血管内皮活性因子的平衡,无疑是有裨益的;且也提示:长期服用心脑合剂有预防再梗塞

可能。

参 考 文 献

1. 1986 年中华医学会第三次全国血管病学术会议第三次修订的各类脑疾病诊断要点. 中华神经科杂志 1988;20(1): 57.
2. 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药临床研究指导原则(第一辑). 1993:58.
3. 陈可冀主编. 活血化瘀研究与临床. 第 1 版. 北京:北京医科大学协和医科大学联合出版社,1993:3.
4. 陈贵廷主编. 实用中西医结合治疗学. 第 1 版. 北京:中国医药科技出版社,1991:7,24.
5. Nisson TK, Johnson O. The extrinsic fibrinolytic system in survivors of myocardial infarction. Thromb Res 1987;48: 621.
6. Tohgih, kawashima M, Tamura K. Coagulation-fibrinolysis abnormalities in acute and chronic phases of cerebral thrombosis and embolism. Stroke 1990;21:1663.
7. Klocking HP, Markwardt F, Gutterer J. On the mechanism of bartoxobin-induce fibrinolysis. Pharmize 1989;44:504.
8. Klocking HP, Markwardt F. Preventive effect of UK, heparin and Batroxobin on Canine Arterial thrombosis: A fiberoptic study. 脉管学 1987;27:373.
9. Thomas G, Clarke H J, David E, et al. Urgent therapy for stroke: Pilot study for tPA administered within 90 minutes. Stroke 1992;23:632.
10. Gregorh J, Del Zoppo. An open multi center trial of recombinant tPA in acute Stroke; A progress report. Stroke 1990: Suppl 74—175.
11. Phillips DA, Murray JR, Aaskov JG. Delay treatment with a tPA analgue and streptokinase in a rabbit embolic stroke model. Stroke 1990;21:602.

(收稿:1997-04-20 修回:1998-02-28)

“全国医院医疗设备管理研讨会征文通知

《中国医疗器械信息》杂志与中华人才开发促进会共同举办的“全国医院医疗设备管理研讨会”,定于 1998 年 10 月中下旬在云南省昆明市召开。(1)征文内容:我国医疗设备管理现状及对策;医院设备购置管理;医院设备出入库管理;医院设备使用评估管理;医院设备维修管理;医院设备档案资料管理;医院计算机设备管理;最新医疗器械信息;医疗设备管理的发展趋势等。(2)征文要求:论文全文不超过 5000 字,并附 400~600 字的摘要。要求稿纸书写或打印。(3)投稿报名的同志需交纳 30 元审稿费,连同稿件一道,寄至 100086 北京 9663 信箱,医院设备管理处,张有志先生收。联系电话:(010)62549833。(4)截稿日期:1998 年 9 月 28 日。