

不同中药注射剂对 2 型糖尿病并发急性脑梗死 应激激素和免疫细胞因子的影响*

湛剑飞 马雅玲 梁浩荣

内容提要 目的:探讨不同中药注射剂对 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者应激激素和免疫细胞因子的影响及其临床意义。方法:用放射免疫分析法(RIA)对使用蛇毒制剂(降纤酶)、刺五加及金钠多(银杏叶提取物)注射液 3 组病例(各为 32、20、12 例)进行治疗前后促肾上腺皮质释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(CS)、肿瘤细胞坏死因子(TNF α)与白细胞介素-6(IL-6)含量检测,分析其变化特点,并与健康人组(30 名)作比较。结果:(1)3 组患者入院治疗前应激激素与免疫细胞因子水平均显著高于健康人组($P < 0.01$);(2)治疗后 3 组患者可随其含量的下降而显见改善,且以降纤酶组最为突出($P < 0.01$)。结论:3 种中药注射剂对本病的作用机制与应激激素和免疫细胞因子水平关系密切,监测其变化对评价其疗效,阐明中药药理有重要临床价值。

关键词 2 型糖尿病 脑梗死 中药注射剂 应激激素 免疫细胞因子

Effect of Different Injections of Chinese Herbal Medicine on Stress Hormones and Immune Cell Factors in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Acute Cerebral Infarction CHEN Jianfei, MA Yaling, LIANG Haorong. The Affiliated Zhuhai TCM Hospital, Guangzhou University of TCM, Guangdong (519015)

Objective: To investigate the effect and clinical significance of different injections of Chinese herbal medicine on stress hormones and immune cell factors in treating patients of type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction. **Methods:** Patients were divided into three groups, treated with Defibrase injection (DI, $n = 32$), Acanthopanax injection (AI, $n = 20$) and Ginaton injection (GI, $n = 12$) respectively. Parameters, including corticotropin-releasing hormone (CRH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol (CS), tumor necrosis factor α (TNF α) and interleukin-6 (IL-6) were determined using RIA in patients before and after treatment. The changes of parameters were analyzed and compared with those of healthy subjects for control. **Results:** (1) Levels of all the above-mentioned parameters in all the three treated groups were higher than those in the healthy control group ($P < 0.01$); (2) All parameters were reduced after treatment in the three treated groups and the optimal effect was shown in the DI group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The beneficial action of the three injections is closely related with the levels of stress hormones and immune cell factors, therefore, to monitor dynamically the changes of CRH, ACTH, CS, TNF α and IL-6 is of important significance in evaluation of therapeutic effect and elucidation of the pharmacology of Chinese herbal medicine.

Key words type 2 diabetes mellitus, cerebral infarction, injection of Chinese herbal medicine, stress hormone, immune cell factor

我们对 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者,用不同中药注射剂进行治疗,并观察其下丘脑-垂体-肾上腺轴应激激素与免疫细胞因子在治疗前后变化,现将结果报告如下。

资料与方法

1 病例选择及分组 全部病例来源于 1998 年 1 月~1999 年 12 月本院脑病专科住院患者,均为 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者,符合 1995 年中华神经科学会全国第四次脑血管病会议制定的“各类脑血管疾病诊断要点”^[1]及 1985 年 WHO 有关糖尿病诊断标准,并经 CT 或 MRI 证实。使用蛇毒制剂(降纤酶)者

* 广州中医药大学科研课题(No.98001)

广州中医药大学附属珠海市中医院(广东 519015)

按其纳入标准与排除标准严格甄别^[2]。采用随机卡法分为 3 组:(1)降纤酶组 32 例,男 20 例,女 12 例;年龄 52~79 岁,平均(67.2±7.2)岁;急性脑梗死平均病程为(45.4±26.8)h;部位:基底节 16 例、脑叶 10 例、内囊 6 例;程度(按神经功能缺损评分标准^[3]划分):轻度 8 例、中度 14 例、重度 10 例;(2)刺五加组 20 例,男 12 例,女 8 例;年龄 47~82 岁,平均(65.9±6.3)岁;梗死平均病程为(45.2±20.7)h;部位:基底节 10 例、脑叶 7 例、内囊 3 例;程度:轻度 5 例、中度 9 例、重度 6 例;(3)金钠多组 12 例,男 7 例,女 5 例;年龄 55~81 岁,平均(65.5±5.8)岁;梗死平均病程为(44.6±22.3)h;部位:基底节 4 例、脑叶 6 例、内囊 2 例;程度:轻度 5 例、中度 4 例、重度 3 例。3 组患者以上资料经统计学处理差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。健康人组 30 名,男 18 名,女 12 名;年龄 52~79 岁,平均(65.8±6.5)岁,来源于本院体检者。

2 治疗方法 降纤酶组用降纤酶注射液(兆峰科药业有限公司生产,每支 5 IU,批号 971217 与 990128)5~10 IU(视病情而定)加入生理盐水 250~500 ml 中静脉滴注,每日或隔日 1 次,待总量达到 30 IU 时,再据神经功能缺损评分改善程度^[4]及血中纤维蛋白原(FG)浓度决定是否停药,若改善程度不显和 FG 仍在 3g/L 以上则继续使用(5 IU/d)直至总量达到 50~70 IU(即延长疗程 4~8 天,但血小板监测必须在 $80 \times 10^9/L$ 以上);刺五加组用刺五加注射液(黑龙江完达山制药厂生产,每毫升含总黄酮 5 mg,批号 971112 和 981018)80 ml 加入 500 ml 生理盐水中静脉滴注,每日 1 次,连续 10~14 天;金钠多组用金钠多注射液(德国威玛舒培药厂生产,每毫升含银杏叶提取物 3.5 mg,标定含有银杏黄酮配糖体 0.84 mg)20 ml(或 70 mg)加入 500 ml 生理盐水中静脉滴注,每日 1 次,疗程同刺五加组。全部病例降低颅内压、控制高血压、抗感染等措施与使用脑保护剂、降糖药物、支持疗法均相同。

3 观察指标及检测方法 所有患者血浆促肾上腺皮质激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(CS)、肿瘤细胞坏死因子(TNF α)、白细胞介素-

6(IL-6)项目测定均按研究要求及试剂说明书中规定于治疗前后定时抽血、离心后置低温冰箱成批待测。CRH 放射免疫试剂盒由第二军医大学神经生物教研室提供,ACTH 药盒由美国 Diagnostic systems laboratories, Inc 提供,CS、TNF α 、IL-6 药盒为北京北方生物技术研究所提供,由本实验中心专职检验师严格操作完成;测定仪为上海核福光电仪器公司生产的 SN-697B 型 γ 计数器。

4 统计学处理 各组测定值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验。

结 果

1 3 组患者治疗前后应激激素含量变化比较 见表 1。结果显示降纤酶注射液对 ACI 患者 CRH、ACTH 及 CS 作用最为突出,治疗后较治疗前比较差异具有显著性($P < 0.01$),与其他两组比较也具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);刺五加及金钠多注射液也能显著影响应激激素水平,但后者在降低 CRH 方面,与其他两组比较差异无显著性($P > 0.05$)。

2 3 组患者治疗前后免疫细胞因子水平变化比较 见表 1。3 组患者治疗前 TNF α 、IL-6 含量与健康人组比较,差异有显著性($P < 0.01$);治疗后除金钠多组 IL-6 水平无明显变化外($P > 0.05$),余均见显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),其中仍以降纤酶组作用较强,与刺五加组、金钠多组比较具有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

本研究所观察的 64 例患者 CRH、ACTH、CS 入院初均明显高于健康人平均水平,免疫细胞因子也呈现同样改变($P < 0.01$),说明 2 型糖尿病并发急性脑梗死时,存在着严重的下丘脑-垂体-肾上腺轴激素与免疫细胞因子的动态失衡,并造成其网络功能紊乱,进而加重脑病理变化,促使病情进展。因此,迅速阻遏与防范这一过程,尽快调整神经内分泌免疫状态失衡,是现今治疗脑卒中新的目标所在。

表 1 3 组患者治疗前后应激激素与免疫细胞因子含量变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		CRH(ng/ L)	ACTH(ng/ L)	CS(μ g/ L)	TNF α (μ g/ L)	IL-6(μ g/ L)
降纤酶	治疗前	22.05 $\pm$ 8.01(20) $\Delta\Delta$	25.63 $\pm$ 9.88(32) $\Delta\Delta$	442.5 $\pm$ 238.4(32) $\Delta\Delta$	0.34 $\pm$ 0.09(32) $\Delta\Delta$	0.33 $\pm$ 0.07(32) $\Delta\Delta$
	治疗后	15.42 $\pm$ 6.13(20) $\Delta\Delta$	15.31 $\pm$ 4.06(32) $\Delta\Delta$	209.2 $\pm$ 59.2(32) $\Delta\Delta$	0.24 $\pm$ 0.06(32) $\Delta\Delta$	0.24 $\pm$ 0.04(32) $\Delta\Delta$
刺五加	治疗前	22.61 $\pm$ 6.27(12) $\Delta\Delta$	26.85 $\pm$ 7.19(20) $\Delta\Delta$	459.6 $\pm$ 166.5(20) $\Delta\Delta$	0.32 $\pm$ 0.07(20) $\Delta\Delta$	0.30 $\pm$ 0.05(20) $\Delta\Delta$
	治疗后	18.42 $\pm$ 4.67(12) $\Delta\Delta$	21.09 $\pm$ 5.53(20) $\Delta\Delta$	260.1 $\pm$ 61.5(20) $\Delta\Delta$	0.26 $\pm$ 0.05(20) $\Delta\Delta$	0.26 $\pm$ 0.03(20) $\Delta\Delta$
金钠多	治疗前	18.63 $\pm$ 9.12(8) $\Delta\Delta$	25.58 $\pm$ 5.34(12) $\Delta\Delta$	408.5 $\pm$ 132.8(12) $\Delta\Delta$	0.33 $\pm$ 0.05(12) $\Delta\Delta$	0.30 $\pm$ 0.04(12) $\Delta\Delta$
	治疗后	15.50 $\pm$ 5.31(8)	20.91 $\pm$ 5.14(12) $\Delta\Delta$	290.9 $\pm$ 69.2(12) $\Delta\Delta$	0.28 $\pm$ 0.06(12) $\Delta\Delta$	0.28 $\pm$ 0.03(12) Δ
健康人		12.45 $\pm$ 4.26(30)	15.62 $\pm$ 3.95(30)	148.9 $\pm$ 60.2(30)	0.16 $\pm$ 0.03(30)	0.15 $\pm$ 0.03(30)

注:与本组治疗前比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;与降纤酶组治疗后比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;与健康人组比较,△△ $P < 0.01$;()内为例数

韩丽雅等报告刺五加可提高脑缺血家兔超氧化物歧化酶活性、清除中枢氧自由基以及调整被激活的垂体(降低 ACTH) — 肾上腺皮质(降低 CS) 轴功能,并对胶原 — 肾上腺素诱导的小鼠体内血栓形成有抑制作用⁽⁹⁾。从本研究的临床观察表明,刺五加不仅具有动物实验那样对急性脑梗死应激激素的变化,而且还进一步将机制的靶点作用在下丘脑,使被激活释放的 CRH 含量重新向平衡调整。本结果显示,刺五加注射液虽逊于降纤酶在调节 CRH、ACTH 及 CS 水平的强度,但它与治疗前比较,仍具有重要的统计学意义。尤其是其“益气”的效能,是否与提高机体整个应激状态、增强全身免疫防御功能,或在“活血”先导作用下使脑梗死患者神经内分泌网络失衡得到了纠正,有待深入证明。我们从刺五加治疗后 TNF α 、IL-6 的显著改善结果认为与上述推导理论有关。

近年来蛇毒制剂研究文献表明,降纤酶尚具有增强神经细胞生长因子脑保护及降低血糖与调节胰岛素水平、提高其敏感指数、减少胰岛素抵抗等作用^(6,7)。从本研究下丘脑 — 垂体 — 肾上腺轴应激激素和免疫细胞因子水平治疗后大幅度下降的结果看出,该药在脑卒中调节和保护神经 — 内分泌 — 免疫网络功能方面起着重要的作用。国内外多中心协作组报道,降纤酶在治疗脑梗死的作用中,有许多生物学反应之间的矛盾转化优于 t-PA⁽⁸⁾。

金钠多是第四代银杏叶提取制剂,对脑卒中的主要作用为减轻神经元损伤、增强红细胞变形、携氧能力及抑制血小板聚集^(9,10),而在神经 — 内分泌 — 免疫网络中的作用研究不多。本观察病例仅 12 例,欲想从中得出具有调节应激激素与免疫细胞因子的全面评价尚为时过早。不过从其整体治疗前后结果来看,其仍具有一定的作用。

本研究 3 种中药制剂治疗后的应激激素与免疫细胞因子含量变化结果表明,随着中药的清热祛毒、豁痰开窍、降浊醒神、益气化瘀、通经活络等相互作用,造成脑损害的上述物质也可得到明显的改观。而且这些改变尚与缺血性中风其他整体治疗有关,目前我们的工作仅是初步探讨。

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. 陈清棠. 东菱精纯克栓酶治疗急性脑梗塞的临床研究. 中风与神经疾病杂志 1996;3(4): 213 — 215.
3. 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准. 中华神经科杂志 1996;29(6): 381 — 383.
4. 王松龄, 刘炳林, 申宝娜主编. 中西医结合防治急性脑血管疾病. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 496 — 497.
5. 韩丽雅, 蔡定芳. 刺五加注射液治疗急性脑梗塞的临床与实验研究. 中国中西医结合杂志 1998;18(8): 472 — 474.
6. 龙兆丰, 屈国云, 那日苏. 兆科降纤酶对 II 型糖尿病糖、脂代谢的影响. 中国新药杂志 1999;8(4): 268 — 269.
7. 湛剑飞, 马雅玲, 梁浩荣. 降纤酶对 II 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.
8. Bell Jr WR. Defibrinogenating Enzymes. Drugs 1997;54 (Suppl 3): 18 — 31.
9. Pietra Santa VCE, Garcia Aguilar MA. Efficacia del extracto estandarizado de Ginkgo biloba EGB761 en el tratamiento de la insuficiencia vascular cerebral. Invest Med Int 1995;17: 130 — 141.
10. Warot D, Lacomblez H, Danjou Ph, et al. Comparative effects of Ginkgo biloba extracts on psychomotor performances and memory in healthy volunteers. Therapie 1994;46: 33 — 36.

(收稿: 2000 - 05 - 08 修回: 2000 - 07 - 28)

• 征文通知 •

为交流我国中西医结合实验医学研究领域的进展和成就, 拟于 2001 年 4 月下旬在福建省福州市召开第五次全国中西医结合实验医学学术研讨会. 现将征文有关事宜通知如下:

征文内容: (1) 中西医结合基础实验研究、临床实验研究、现代经络实验研究; (2) 中药新药药理学、药理与毒理学实验研究; (3) 中医证型实验动物模型复制与应用; (4) 临床检验指标在中西医结合研究中的应用; (5) 高新技术在中西医结合实验医学研究中的应用; (6) 中西医结合实验医学研究的发展方向及对中西医结合研究的推动作用。

论文要求: (1) 论文字数在 3000 字以内, 一律用 A4 纸小四号字电脑打印; (2) 请注明作者姓名、单位、通信地址、邮政编码、电话或 E-mail; (3) 请附单位介绍信或加盖单位公章; (4) 截稿日期: 2001 年 1 月 15 日(以邮戳为准)。

其他事宜: (1) 会议将发给与会代表国家级继续教育学分及论文证书; (2) 承办单位将与公开发行的杂志联合出版增刊, 符合要求的论文将予以发表; (3) 论文及信封上请注明“实验医学会议征文”, 并用挂号寄: 福建省福州市五四路 282 号 福建中医学院科研处 刘伟收, 邮编: 350003, 电话: 0591 — 3570739, E-mail: xrhuang@jtcn.cn。