

生大黄粉对脑出血术后患者血清补体 C3、C4 及 hs-CRP 的影响

方永军¹ 张 毅² 柯尊华² 周振国² 周 锋² 柏鲁宁¹

摘要 **目的** 探讨生大黄粉对高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)开颅血肿清除术后患者血清补体 C3、C4 及超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)含量的影响。**方法** 选择 40 例陕西中医学院附属医院脑外科 2009 年 7 月—2010 年 3 月住院 HICH 开颅血肿清除术后患者,随机分为治疗组和对照组,每组 20 例,术后第 4 天开始两组均给予西医常规治疗;治疗组加用生大黄粉 5~10 g 溶于 40 mL 温开水,口服或鼻饲 2~3 次/天,连续治疗 10 天。于术后第 7、14 天采用免疫透射比浊法检测两组血清补体 C3、C4 含量,采用胶乳增强透射比浊法检测两组血清 hs-CRP 含量,并记录两组斯堪的纳维亚卒中量表(scandinavia stroke scale, SSS)评分。**结果** 与本组术后第 4 天比较,对照组术后第 7 天 C3、C4 含量升高,术后第 14 天 SSS 评分升高($P < 0.05$);治疗组术后第 14 天 C4、hs-CRP 含量降低,SSS 评分升高($P < 0.05$)。与本组术后第 7 天比较,治疗组术后第 14 天 C4、hs-CRP 含量降低,SSS 评分升高($P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组术后第 7 天 C3、C4 含量降低,术后第 14 天 C3、C4、hs-CRP 含量降低,SSS 评分升高($P < 0.05$)。**结论** 生大黄粉可显著降低 HICH 术后患者血清补体 C3、C4 及 hs-CRP 含量,提高临床疗效。

关键词 大黄;高血压脑出血;补体 C3;补体 C4;超敏 C 反应蛋白

Effects of Rhubarb Powder on Serum Complement 3, Complement 4, and hs-CRP in Patients with Intracerebral Hemorrhage FANG Yong-jun¹, ZHANG Yi², KE Zun-hua², ZHOU Zhen-guo², ZHOU Feng², and BAI Lu-ning¹ 1 Faculty of Surgery, College of Clinical Medicine, Shaanxi College of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi (712000), China; 2 Department of Cerebral Surgery, Affiliated Hospital, Shaanxi College of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi (712000), China

ABSTRACT **Objective** To investigate the effects of rhubarb powder on serum complement 3 (C3), complement 4 (C4), and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) after operation. **Methods** Forty inpatients with HICH after operation were recruited from Department of Cerebral Surgery, Affiliated Hospital of Shaanxi College of Traditional Chinese Medicine from July 2009 to March 2010. They were randomly assigned to the treatment group (20 cases) and the control group (20 cases). From the 4th day after surgery, all patients received routine Western medical treatment. The rhubarb powder, 5–10 g dissolving in 40 mL warm water, was administered or nasally fed to those in the treatment group, 2–3 times daily for 10 successive days. The contents of serum C3, C4, and hs-CRP were detected in the two groups on the 7th day and the 14th day after operation. The serum hs-CRP content was detected using latex particle enhanced immunoturbidimetric assay. The Scandinavia Stroke Scale (SSS) scores were recorded in the two groups. **Results** Compared with the same group on the 4th day after operation, the levels of serum C3 and C4 increased on the 7th day after operation, and SSS score increased on the 14th day after operation in the control group ($P < 0.05$). The contents of C4 and hs-CRP decreased, and the SSS score increased on the 14th day after operation in the treatment group ($P < 0.05$). Compared with the same group on the 7th day after operation, the contents of C4 and hs-CRP decreased and the SSS score increased on the 14th day after operation in the treatment group ($P < 0.05$). Compared with the control group at the same time points, the contents of C4 and C3 decreased on the 7th day after operation; the contents of C3,

C4, and hs-CRP decreased, and SSS score increased in the treatment group on the 14th day after operation ($P < 0.05$). Conclusion The rhubarb powder could significantly decrease the serum levels of C3, C4, and hs-CRP, and improve the curative effect in patients with HICH after operation.

KEYWORDS rhubarb; hypertensive intracerebral hemorrhage; complement 3; complement 4; hypersensitive C-reactive protein

高血压脑出血 (hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH) 致死、致残率高, 脑水肿 (brain edema, BE) 作为其最常见和最重要的病理生理改变, 决定着患者的预后, 即使手术清除血肿也不能阻止血肿周围 BE 的发生^[1]。血肿周围的炎症反应、补体的激活在 BE 的发生发展过程中发挥着重要作用。

炎症反应既可以清除和吸收坏死组织, 通过实质细胞或间质细胞的再生修复损伤, 也可以通过释放多种酶及炎症介质, 加重局部组织的水肿和神经元的破坏^[2]。HICH 术后患者 BE 的形成不同于内科情况的是, 手术的创伤、蛛网膜下腔出血、脑血管痉挛、术腔引流管所引发的异物排斥反应等都能加重炎症反应对组织细胞的损害^[3]。补体的激活在继发性脑损害的发生中也有重要的作用^[4], 并与炎症反应有密切联系。HICH 时补体能在血肿和血肿周围激活。补体系统激活可对神经元起到细胞毒性作用, 加重脑组织的损伤^[4,5]。补体 C3、C4 含量高, 影响大, 其含量变化可以反映补体的活化状态及机体损伤程度。超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 是反映机体炎症反应的敏感指标, 与颅脑损伤、脑血管病等疾病相关, 其含量高低可反映病情严重程度及预后。本研究观察生大黄粉对 HICH 术后患者血清补体 C3、C4 及 hs-CRP 浓度及病情的影响, 现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 HICH 诊断参照 1996 年中华神经科学会推荐的 HICH 诊断标准^[6]。

2 纳入及排除标准 纳入标准: 符合诊断标准; 接受开颅血肿清除术治疗; 出血前 2 周无明显感染性疾病; 家属或患者同意参加试验。排除标准: 出血由脑动脉瘤、脑血管畸形、脑外伤、脑肿瘤、血液病所致; 非首次脑出血; 术后存活未超过 3 天; 术后病情危重, 瞳孔散大、去脑强直、有病理性呼吸或无自主呼吸须呼吸机辅助呼吸; 术后再出血; 伴有严重的心、肺、肾、肝功能障碍, 血液系统疾病或严重的急慢性传染病, 免疫功能严重缺陷; 聋哑或原有肢体残疾; 术前 2 个月服用免疫抑制剂。

3 一般资料 40 例均为陕西中医学院附属医院脑外科 2009 年 7 月—2010 年 3 月住院 HICH 开颅血

肿清除术患者, 按入院顺序随机分为治疗组和对照组, 每组 20 例。治疗组男 9 例, 女 11 例; 年龄 (53.95 ± 8.00) 岁; 有高血压病史 9 例; 出血量 (39.60 ± 15.33) mL; 出血部位: 壳核 15 例, 脑室 3 例, 脑叶 2 例; 手术距发病时间: <7 h 13 例, $7 \sim 72$ h 7 例。对照组男 8 例, 女 12 例; 年龄 (53.30 ± 9.15) 岁; 有高血压病史 11 例; 出血量 (39.15 ± 16.15) mL; 出血部位: 壳核 14 例, 丘脑 1 例, 脑室 1 例, 脑叶 4 例; 手术距发病时间: <7 h 12 例, $7 \sim 72$ h 7 例, >72 h 1 例。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 治疗方法 两组术后均给予脱水降颅压、控制血压、防治感染、营养神经、对症等西医基础治疗^[3,7], 治疗组术后第 4 天加用生大黄粉 (陕西中医学院附属医院中草药房提供) $5 \sim 10$ g (根据患者体重及用药后反应进行调整), 加温开水 40 mL 溶解, 口服或鼻饲, $2 \sim 3$ 次/天, 连用 10 天。

5 检测指标及方法 术后第 4、7、14 天晨空腹, 自患者肘正中静脉采血 5 mL, 并记录斯堪的纳维亚卒中量表 (scandinavia stroke scale, SSS) 评分^[8]。血样送陕西中医学院附属医院免疫室及生化室, 按试剂盒使用说明书, 采用免疫透射比浊法测血清补体 C3、C4 含量 (C3、C4 试剂盒购自浙江伊利康生物技术有限公司), 采用胶乳增强透射比浊法检测 hs-CRP 含量 (hs-CRP 试剂盒购自上海复星长征医学科学有限公司)。治疗前后查血常规, 尿常规, 大便常规, 肝、肾功能, 电解质, 心电图, 并观察大便次数变化及过敏反应。

6 统计学方法 采用 SPSS 10.0 软件, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 先行正态性和方差齐性检验, 计量资料两组样本均数比较采用 t 检验分析, 多组计量资料样本均数比较采用方差分析, 计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组各时间点血清补体 C3、C4、hs-CRP 含量及 SSS 评分比较 (表 1) 与本组术后第 4 天比较, 对照组术后第 7 天 C3、C4 含量升高, 术后第 14 天 SSS 评分升高 ($P < 0.05$); 治疗组术后第 14 天 C4、hs-CRP 含量降低, SSS 评分升高 ($P < 0.05$)。与本

表 1 两组患者血清补体 C3、C4、hs-CRP 含量及 SSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	C3(g/L)	C4(g/L)	hs-CRP(mg/L)	SSS 评分(分)
治疗	20	术后第 4 天	1.24 ± 0.29	0.32 ± 0.12	46.1 ± 10.8	16.8 ± 9.2
		术后第 7 天	1.36 ± 0.30 [▲]	0.31 ± 0.07 [▲]	33.2 ± 39.4	22.5 ± 10.8
		术后第 14 天	1.20 ± 0.26 [▲]	0.28 ± 0.03 ^{*△▲}	12.7 ± 15.3 ^{*△▲}	31.3 ± 12.7 ^{*△▲}
对照	20	术后第 4 天	1.24 ± 0.27	0.33 ± 0.13	47.1 ± 32.4	16.8 ± 9.1
		术后第 7 天	1.50 ± 0.31 [*]	0.44 ± 0.11 [*]	44.2 ± 37.3	20.1 ± 8.8
		术后第 14 天	1.39 ± 0.32	0.41 ± 0.08	33.8 ± 33.5	23.9 ± 9.9 [*]

注:与本组术后第 4 天比较, * $P < 0.05$;与本组术后第 7 天比较, $\Delta P < 0.05$;与对照组同期比较, $\blacktriangle P < 0.05$

组术后第 7 天比较,治疗组术后第 14 天 C4、hs-CRP 含量降低,SSS 评分升高($P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组术后第 7 天 C3、C4 含量降低,术后第 14 天 C3、C4、hs-CRP 含量降低,SSS 评分升高($P < 0.05$)。

2 两组不良反应比较 所有受试者进行了血、尿、大便常规,肝、肾功能,电解质、心电图检查,两组治疗前后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,治疗组所有患者用药后均出现大便次数增加($P < 0.05$),患者多为稀软便,大便常规检查未见异常,减少生大黄粉用量后自愈,不需特殊处理。两组均无过敏反应发生。

讨 论

HICH 外科手术的目的在于清除血肿、降低颅内压、使受压的神经元有恢复的可能性,防止和减轻出血后一系列继发性病理变化,打破危及患者生命的恶性循环^[9]。BE 是手术要控制的主要病理变化,而研究却发现,在血肿清除后,HICH 患者的颅内压可获得暂时的降低,之后,颅内压又会升高,即使血肿被及时清除、甚至是彻底清除,BE 的发生发展也是不可避免的^[10]。血肿周围的炎症反应与补体的激活有着密不可分的联系,两者协同作用,在脑组织的损伤和 BE 的发生发展过程中发挥着重要作用。

脑出血可诱导细胞因子、黏附分子的表达,各种炎性细胞因子和黏附分子共同作用,激活并趋化炎症细胞向损伤区游走和浸润,同时释放多种生物活性物质,加重局部组织水肿和神经细胞的损伤。炎症反应既可以清除和吸收坏死组织,通过实质细胞或间质细胞的再生修复损伤,也可以通过释放的多种酶及炎症介质,加重局部组织的水肿和神经元的破坏^[2]。Hs-CRP 是灵敏的炎症反应标志物,在急性炎症和组织损伤时,其含量可急剧增加,并与组织损伤的程度正相关,当病理状态恢复时,其含量又迅速下降,而且不受血压、呼吸、心率等因素以及常用抗炎药物或免疫抑制药物的影响^[11]。补体的激活在继发性脑损害的发生中也有重要的作用^[4],并与炎症反应有密切联系。正常人的

脑脊液中含少量补体成分^[12]。生理状态下,脑组织中补体的激活和抑制处于平衡状态,在 HICH 时,血脑屏障遭到破坏,平衡被打破,补体可沿抗体依赖性补体经典激活途径、替代途径和甘露糖结合凝集素激活途径激活,形成的膜攻击复合物可直接插入血肿内红细胞、神经细胞、神经胶质细胞及内皮细胞膜上,形成跨膜孔道,造成红细胞溶解、神经元损伤和血脑屏障的破坏^[13]。补体 C3 活化产物 C3a 又称过敏毒素,可介导白细胞浸润和活化,促进氧自由基生成和溶酶体酶释放,能引起炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β) 等的合成,使血浆外渗,造成组织水肿。C3、C4 活化产物 C3b、C4b 能在细胞表面附着并与多数巨噬细胞相耦联,起调理作用,促进巨噬细胞的吞噬,造成细胞的损伤,影响细胞的正常功能^[7]。

大黄用于中风病历史悠久,首推金元时期张元素的三化汤(大黄、厚朴、枳实、羌活),张锡纯《医学衷中参西录》中也有用其治疗脑出血的相关记载:“如目疾其疼连脑者,多系脑部充血所致…服大黄后脑充血之病即愈故也”^[14]。现代医学研究证实大黄具有抗炎、免疫抑制、清除氧自由基、止血、抗感染、保护肾功、泻下等药理作用^[15]。唐宇平等^[16]研究认为大黄可通过抑制水通道蛋白-4 基因转录和翻译,改善血脑屏障损伤而减轻 BE。Gu JW 等^[17]认为大黄能使体内液体重新分布,降低颅内压,减轻 BE,增加脑血流量。杨涛等^[18]应用大黄联合早期肠内营养支持治疗神经外科危重患者,证实可降低患者病死率,减少呼吸道感染、消化道出血、电解质紊乱及多脏器功能障碍等并发症的发生,认为大黄具有收敛作用,能促进胃肠蠕动和内毒素排泄、促进胃肠吸收营养、减少炎性细胞因子和自由基释放、维护肠黏膜屏障和预防细菌移位,可有效防治上消化道出血。

本研究发现 HICH 开颅血肿清除术后患者血清补体 C3、C4、hs-CRP 含量及神经功能 SSS 评分变化,与脑水肿的变化趋势及临床病理过程相吻合。在使用生大黄粉 3 天后,治疗组血清补体 C3、C4 含量低于对照组。用药 10 天后血清 C3、C4 及 hs-CRP 含量

均低于对照组,而 SSS 评分高于对照组。提示生大黄粉可显著降低血清补体 C3、C4 及 hs-CRP 含量,改善 HICH 术后患者神经功能。其机制可能为:(1)通过清除组织和血浆中的炎性递质,显著降低 HICH 术后患者血清中的肿瘤坏死因子、白细胞介素和内毒素水平^[19],清除 O_2^- 、 H_2O_2 和其他活性氧,抑制脂质过氧化,抑制补体的过度活化,改善血脑屏障损伤^[16]等作用减轻 BE;(2)通畅大便,有利于防止肠道细菌大量繁殖造成的毒素吸收、肠道感染,维护肠黏膜屏障和预防细菌移位^[18],并降低了血压骤升颅内再出血的风险;(3)防治应激性溃疡,促进胃肠吸收营养,减少了营养不良、贫血、低蛋白血症对恢复的不良影响;(4)对某些细菌、病毒的抑制作用有助于减少呼吸道感染、泌尿系感染等并发症的发生^[3]。

本实验研究时间较短,样本数量有限,观察指标较少,只进行了短期疗效的观察,待条件成熟后,需扩大样本数量,增加观察指标,进行长期随访,明确生大黄粉对 HICH 术后患者的长期疗效,并深入从分子、基因水平进一步揭示生大黄粉的作用机制。

参 考 文 献

- [1] 李静,李长清.脑出血后血肿周围组织水肿[J]. 国外医学脑血管疾病分册, 2005, 13(12): 919-922.
- [2] Del Zoppo GJ, Becker KJ, Hallenbeck JM. Inflammation after stroke: is it harmful[J]. Arch Neurol, 2001, 58(4): 669-672.
- [3] 方永军,胡亚莉,张毅,等.大黄对高血压脑出血术后患者血清 hs-CRP 及疗效的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(34): 4346-4347.
- [4] Hua Y, Xi G, Keep RF, et al. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage[J]. Neurosurgery, 2000, 92(6): 1016-1022.
- [5] Xi G, Hua Y, Keep RF, et al. Systemic complement depletion diminishes peri-hematoma brain edema in rats[J]. Stroke, 2001, 32(1): 162-167.
- [6] 中华神经科学会.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.

- [7] 方永军,胡亚莉,张毅,等.大黄对高血压脑出血术后患者血清补体 C3、C4 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(9): 1075-1076.
- [8] Christensen H, Boysen G, Truelsen T. The Scandinavian stroke scale predicts outcome in patients with mild ischemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 20(1): 46-48.
- [9] 王忠诚主编.王忠诚神经外科学[M]. 第2版.武汉:湖北科学技术出版社, 2005:866.
- [10] 张新江,方思羽,张苏明.对脑出血周边组织存在缺血性损害的再认识[J]. 国外医学脑血管疾病分册, 2001, 9(30): 168-170.
- [11] 郭欣,刘瑞春,曹青,等.补体 C3 及 C-反应蛋白在脑出血与脑梗塞患者中的表达情况分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2006, 14(4): 284.
- [12] Jongen PJ, Doesburg WH, Ibrahim-Stappers JL, et al. Cerebrospinal fluid C3 and C4 indices in immunological disorders of the central nervous system[J]. Acta Neurol Scand, 2000, 101(2): 116-121.
- [13] 吴家骞,马领松,周向阳,等.补体在脑出血后脑组织损伤机制中的作用[J]. 中华神经医学杂志, 2006, 5(2): 152-154.
- [14] 张锡纯主编.王云凯,李彬之,韩煜重校.医学衷中参西录[M]. 第2版.石家庄:河北科学技术出版社, 2001:394.
- [15] 李敏,李丽霞,刘渝,等.大黄研究进展[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2006, 8(4): 34-38.
- [16] 唐宇平,蔡定芳,刘军,等.大黄改善急性脑出血大鼠血脑屏障损伤的水通道蛋白-4 机理研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(2): 152-156.
- [17] Gu JW, Hasuo H, Takeya M, et al. Effects of emodin on synaptic transmission in rat hippocampal CA₁ pyramidal neurons *in vitro* [J]. Neuropharmacology, 2005, 49(1): 103-111.
- [18] 杨涛,顾建文,匡永勤,等.大黄联合早期肠内营养支持对神经外科危重患者预后的影响[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(13): 1455.
- [19] 张永和,宋祖军,郭学刚.大黄对危重病患者血清 TNF- α 、IL-1 及 IL-6 的影响[J]. 陕西医学杂志, 2003, 32(12): 1066-1068.

(收稿:2012-02-20 修回:2012-09-14)