

丁苯酞对急性脑梗死患者血清 UCH-L1、GFAP 及 TNF- α 水平的影响

陈玉梅

(吉林省神经精神病医院 神经内科, 吉林 四平 136000)

[摘要] **目的:** 探讨丁苯酞氯化钠注射液治疗脑梗死患者急性期对患者血清人泛素 C 末端水解酶(UCH-L1)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响。**方法:** 选取 57 例急性脑梗死患者,均应用丁苯酞进行治疗,观察患者治疗前后美国国立卫生院神经功能缺损(NIHSS)评分的变化情况,同时对比患者治疗前后血清 UCH-L1、GFAP 及 TNF- α 水平变化情况。**结果:** 与治疗前相比,治疗后 NIHSS 评分显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前相比,57 例患者治疗后血清 UCH-L1、GFAP 及 TNF- α 水平均有所下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);与治疗前相比,患者治疗 7、14 d 时 Barthel 指数评分显著提高($P < 0.05$),且治疗 14 d 时与治疗 7 d 时比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 丁苯酞注射液治疗脑梗死患者急性期可显著降低患者血清 UCH-L1、GFAP 及 TNF- α 水平,加速患者脑组织及神经功能的恢复对提高患者生活质量具有重要促进作用。

[关键词] 脑梗死; 丁苯酞; 水解酶类; 胶质纤维酸性蛋白; 肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R743.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)10-1345-04

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.10.026

Effect of Butylphthalide Injection on Levels of Serum UCH-L1, GFAP and TNF- α of Patients with Cerebral Infarction at Acute Stage

CHEN Yumei

(Neurology Department, Neuropsychiatric Hospital of Jilin Province, Siping 136000, Jilin, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Butylphthalide injection on levels of serum UCH-L1, GFAP and TNF- α of patients with cerebral infarction at acute stage. **Methods:** 57 cases of acute cerebral infarction patients were treated with butylphthalide treatment, observing the change of NIHSS score of patients before and after treatment; comparing the changes of serum UCH-L1, GFAP and TNF- levels of patients before and after treatment. **Results:** Compared with before treatment, NIHSS score decreased significantly after treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); compared with before treatment, serum UCH-L1, GFAP and TNF- levels of 57 patients decreased after treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the Barthel index score of patients at 7 and 14 days were significantly improved ($P < 0.05$), and the difference between 14 d and 7 d after treatment was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Butylphthalide injection in the treatment of patients with acute cerebral infarction can significantly reduce the serum levels of UCH-L1, GFAP and TNF- α , and accelerate the recovery of brain tissue and nerve function, which plays an important role in improving the life quality of patients.

[Key words] cerebral infarction; butylphthalide; hydrolase; glial fibrillary acidic protein; tumor necrosis factor alpha

急性脑梗死是神经内科常见急症之一,具有起病急、病情重、致死率较高等特点^[1]。研究表明,有效避免脑组织损伤及减少神经功能缺损,是治疗急性脑梗死的主要目标^[2-3]。丁苯酞为治疗缺血性脑血管病的常用药物,临床用于改善急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损,且效果较为理想,本研究对 57 例急性脑梗死患者给予丁苯酞治疗同时观察血清 UCH-L1、GFAP 及 TNF- α 水平,报告如下。

1.1 一般资料

选择 2015 年 9 月~2016 年 9 月收治的 57 例急性脑梗死患者,男 34 例,女 23 例,平均(57.3 \pm 8.7)岁;梗死位于基底节 21 例,脑干 14 例,脑叶 13 例,小脑 9 例。所有患者均符合 1995 年第 4 届全国脑血管疾病会议修订的相关诊断标准^[4],同时排除颅内出血及其他严重疾病、合并肝肾功能严重异常者及对该研究用药过敏者,所有患者或患者家属均签署知情同意书(患者神志不清甚至完全昏迷时可由家属代签),本研究已获得医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

常规给予阿司匹林肠溶片 100 mg/d 口服、阿托伐他汀钙 20 mg/d 口服,并根据病情需要给予降压、降糖等药物对症治疗。同时给予丁苯酞注射液(石药集团恩必普药业有限公司生产)25 mg/d 静滴,两周 1 疗程。

1.3 疗效判定

根据 1995 年全国第 1 次脑血管病会议制定的神经功能缺损程度进行评分^[5],包括痊愈、显著进步、进步、无变化以及恶化五个等级。其中(1)痊愈:功能缺损评分减少 90%~100%。(2)显著进步:功能缺损评分减少 46%~89%。(3)进步:功能缺损评分减少 18%~45%,生活不能自理。(4)无变化:功能缺损评分减少或增加 0~17%。(5)

恶化:功能缺损评分增加 18% 以上。总有效率 = (痊愈 + 显著进步 + 进步)/总例数 \times 100%。功能缺损评分采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)^[6]。采用 Barthel 指数评定患者日常生活活动能力,共 10 项内容,每个项目根据帮助程度分为 4 个等级,分别为 0、5、10、15 分,总分为 100 分。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。所有定量资料进行正态性检验,若满足正态分布,采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并进一步采用 *t* 检验及配对 *t* 检验;若各组资料不满足正态分布,采用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示,同时采用非参数检验(Kruskal-Wallis *H* 检验),若有统计学意义则应用 Mann-Whitney *U* 检验及 Wilcoxon 符号秩和检验。数据均行双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

57 例急性期脑梗死患者经丁苯酞治疗后基本痊愈 8 例(14.04%),显著进步 27 例(47.37%),进步 11 例(19.12%),无变化 10 例(17.54%),恶化 1 例(1.75%),临床治疗总有效率为 80.70%。治疗前患者 NIHSS 评分平均(12.68 \pm 3.57)分,治疗两周后评分为(6.18 \pm 1.32)分,与治疗前相比,治疗后 NIHSS 评分显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 血清 UCH-L1、GFAP 及 TNF- α 水平

与治疗前相比,57 例患者治疗后血清 UCH-L1、GFAP 及 TNF- α 水平均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 57 例患者治疗前后血清 UCH-L1、GFAP 及 TNF- α 水平

Tab. 1 Levels of serum UCH-L1, GFAP and TNF- α of 57 patients before and after treatment

时间	UCH-L1 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/L}$]	GFAP [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/L}$]	TNF- α ($\bar{x} \pm s$, ng/L)
治疗前	0.14(0.09, 0.22)	0.031(0.008, 0.132)	33.47 \pm 12.61
治疗后	0.09(0.05, 0.18) ⁽¹⁾	0.018(0.009, 0.058) ⁽¹⁾	12.86 \pm 3.55 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与治疗前比较, $P < 0.05$

2.3 Barthel 指数评分

57 例患者入院时 Barthel 指数评分为(40 \pm 12)分,治疗 7 d 时 Barthel 指数评分为(68 \pm 12)

分,治疗 14 d 时 Barthel 指数评分为(81 \pm 15)分,与治疗前相比,治疗 7、14 d 时 Barthel 指数评分显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗

14 d 时与治疗 7 d 时比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

UCH-L1 为分子量 24 kDa 的小分子蛋白质,亦是脑组织中含量最为丰富的蛋白质之一,在所有脑区神经元中高度特异性的表达,因其具有抵抗内源性脑或血清蛋白酶的作用。易于在脑损伤后透过受损的细胞膜和血脑屏障进入血液,因此血清 UCH-L1 水平对于脑损伤的诊断和预后具有一定的价值^[6-7]。国外研究发现,外伤性脑损伤的急性期患者血清和脑脊液 UCH-L1 水平显著高于正常人,且其升高水平与脑损伤的严重程度显著相关^[8]。研究发现同样表现为急性局灶性神经功能缺损的两组患者,脑梗死急性期患者血清 UCH-L1 水平显著升高,提示血清 UCH-L1 升高与急性期脑梗死相关,初步揭示了脑梗死急性期血清 UCH-L1 水平对于临床神经功能缺损程度的意义。但是,UCH-L1 在脑梗死的病理生理过程中发挥的作用机制目前尚无研究结论^[9-11]。本研究结果与治疗前相比,57 例患者治疗后血清 UCH-L1 水平有所下降($P < 0.05$),这一结果与上述研究结论一致,提示脑梗死急性期血清 UCH-L1 水平对于临床神经功能缺损程度具有一定指导意义,但由于本研究患者样本数较小,针对这一结果仍需进一步研究探讨。

星形胶质细胞是中枢神经系统内功能最为复杂的一种特殊神经胶质细胞,其数量约占脑容量的 50%。研究表明,星形胶质细胞对于神经修复是一把“双刃剑”。在中枢神经系统受损时机体内星形胶质细胞含量明显增加,对星形胶质细胞稳定细胞外流体和离子的平衡起促进作用,但与此同时,过度增生的星形胶质细胞会加速轴突再生抑制性因子的分泌,而这些轴突再生抑制性因子可参与形成胶质瘢痕,影响神经纤维的传导和突触的构建。国外有研究发现,病理状态下,星形胶质细胞受毒性物质的激活可产生细胞炎性因子、氧自由基等,促进炎性反应的发生,加速神经细胞的损伤和死亡^[12]。GFAP 为合成星形胶质细胞的重要骨架蛋白,在中枢神经系统受损后呈高表达状态。王娟,张微微等^[13] 研究表明,AD 模型大鼠海马各区 GFAP 表达明显增多,而给予丁苯酞治疗后 GFAP 表达明显减少,得出结论:丁苯酞可抑制星形胶质

细胞的增生,减轻 AD 模型大鼠海马各区脑组织的损伤。但关于丁苯酞对于脑梗死患者 GFAP 表达水平的影响相关研究较少,本研究结果显示,与治疗前相比,57 例患者治疗后血清 GFAP 水平显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示丁苯酞可明显降低急性期脑梗死患者 GFAP 水平,从而抑制星形胶质细胞活化增生,对减轻急性期脑梗死患者脑部炎症反应有重要促进作用。

近年来,急性脑梗死中的炎症反应环节也成为临床关注的热点问题。研究表明,血液供应障碍和局限性脑组织坏死会导致外周白细胞脑内浸润及小胶质细胞激活,从而引发炎症反应。而血液中炎症因子水平提高又会加重脑组织及神经细胞损伤程度,影响疾病的发生发展^[14]。TNF- α 由激活的巨噬细胞/单核细胞分泌,为常见炎症细胞因子之一,对于炎症因子的释放和血栓的形成均具有一定的促进作用,血液中其含量的升高会加重患者机体内的炎症反应。有研究显示,TNF- α 可能参与急性脑梗死的损伤过程,其致炎作用会加重脑损伤。此外,TNF- α 可加速星形胶质细胞的活化,具有维护细胞内外离子平衡,降低谷氨酸盐含量等作用,从而促进脑组织及神经功能的恢复。但高水平 TNF- α 亦可加速机体分泌轴突再生抑制性因子,进而加重脑梗死进程。本研究比较急性脑梗死患者给予丁苯酞治疗前后 TNF- α 水平变化,结果 57 例急性期脑梗死患者治疗后血清 TNF- α 水平与治疗前相比显著下降($P < 0.05$),这表明丁苯酞对于降低急性期脑梗死患者血清 TNF- α 水平,减少患者炎症反应发生,从而加速患者脑组织及神经功能的恢复具有重要促进作用,这一结果进一步证实了上述结论。

综上所述,丁苯酞注射液治疗脑梗死患者急性期可显著降低患者血清 UCH-L1、GFAP 及 TNF- α 水平,对加速患者脑组织及神经功能的恢复,提高患者生活质量具有重要促进作用。

4 参考文献

- [1] 陆旭东,刘改玲,杨彦楠. 奥扎格雷钠治疗老年急性脑梗死的疗效及对血清超敏 C 反应蛋白及自细胞介素 - 6 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014(2):330 - 331.
- [2] 郭淑娟,王琮民. 雌、雄性大鼠局灶性脑缺血 - 再灌注早期脑损伤的研究[J]. 贵阳医学院学报, 2016(2): 166 - 169.
- [3] 王锋,李薇薇,石学敏,等. 首次脑梗死与复发性脑梗死

- 危险因素分析[J]. 中华中医药杂志, 2016(1):232 - 234.
- [4] 刘建忠, 王艳旭, 梁晖. 急性脑梗死纤溶系统活性与 CRP 的临床研究[J]. 福建中医药, 2013(1):7 - 8.
- [5] Kwag E, Lim SM, Park JE, et al. Arterial hyperintensity on BLADE fluid-attenuated inversion recovery images (FLAIR) in hyperacute territorial infarction: comparison with conventional FLAIR [J]. *Eur Radiol*, 2014(9): 2045 - 2051.
- [6] 张炜, 苏萍, 邝兆威. 脑梗死超急性期血清泛素 C 末端水解酶-1 的变化及意义 [J]. 实用医学杂志, 2013(11):1797 - 1799.
- [7] 张炜, 苏萍, 邝兆威. 泛素 C 末端水解酶-1 在急性缺血性脑血管病早期鉴别中的价值 [J]. 海南医学, 2013(19):2821 - 2823.
- [8] Mizutani K, Sonoda S, Wakita H, et al. Protein kinase C activator, bryostatin-1, promotes exercise-dependent functional recovery in rats with cerebral infarction [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2014(3):239 - 243.
- [9] Poittevin M, Bonnin P, Pimpie C, et al. Diabetic microangiopathy; impact of impaired cerebral vasoreactivity and delayed angiogenesis after permanent middle cerebral artery occlusion on stroke damage and cerebral repair in mice [J]. *Diabetes*, 2015,64(3):999 - 1010.
- [10] 刘会来, 高树明. 急性脑梗死患者治疗后 MCA 血流速度的变化及影响因素 [J]. 贵阳医学院学报, 2016(3):362 - 365.
- [11] 张艳. 丁苯酞、马来酸桂派齐特联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死疗效及安全性 [J]. 实用药物与临床, 2016(1):117 - 119.
- [12] Koyama T, Marumoto K, Miyake H, et al. Relationship between diffusion tensor fractional anisotropy and long-term motor outcome in patients with hemiparesis after middle cerebral artery infarction [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014(9):2397 - 2404.
- [13] 王娟, 张微微, 魏微. 丁苯酞对大鼠慢性缺血性脑白质损伤的实验性观察 [J]. 中国热带医学, 2010(6):726 - 728.
- [14] 唐红宇. 丁苯酞对急性脑梗死患者神经功能及脑血管储备各能力的影响 [J]. 中外医学研究, 2015(10):117 - 118.
- (2017-08-18 收稿, 2017-11-03 修回)
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 赵毅

(上接第 1320 页)

- [15] 张亚文, 李继恩, 秦蕾, 等. 血清同型半胱氨酸水平与心脑血管疾病的关系探讨 [J]. 标记免疫分析与临床, 2014(3):338 - 339.
- [16] 黄凤楼, 刁孟元, 陈学波. 29234 例体检人群血清尿酸水平的流行病学调查 [J]. 中国疗养医学, 2011(1):91 - 92.
- [17] 王琳琳, 李志鹏, 郝秀轻, 等. 丹参多酚酸盐联合百令胶囊对老年糖尿病肾病患者肾功能及血管内皮功能的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2017(7):836 - 839.
- [18] Bae JS, Shin DH, Park PS, et al. The impact of serum uric acid level on arterial stiffness and carotid atherosclerosis; the korean multi rural communities cohort study [J]. *Atherosclerosis*, 2013(1):145 - 151.
- [19] Gur M, Yilmaz R, Demirbag R, et al. Relation of serum uric acid levels with the presence and severity of angiographic coronary artery disease [J]. *Angiology*, 2008(2):166 - 171.
- (2017-07-31 收稿, 2017-10-28 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 乐萍

(上接第 1344 页)

- [15] Sánchezmuñoz A, Platafernández YM, Fernández M, et al. The role of immunohistochemistry in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: an old tool with an enduring prognostic value [J]. *Clinical Breast Cancer*, 2013(2):146 - 152.
- [16] Bouzón A, Acea B, Soler R, et al. Diagnostic accuracy of MRI to evaluate tumour response and residual tumour size after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients [J]. *Radiology & Oncology*, 2016(1):73 - 79.
- [17] Yang T, Zhang Z, Liu G, et al. Accuracy of MRI for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with three-dimensional reconstruction technique [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2015(4):280.
- (2017-07-31 收稿, 2017-10-18 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 乐萍